



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

(21) PI 0721298-4 A2



(22) Data de Depósito: 28/12/2007  
(43) Data da Publicação: 25/03/2014  
(RPI 2255)

(51) Int.Cl.:  
C07D 401/04  
C07D 401/14  
C07D 405/14  
C07D 409/14  
C07D 493/04  
A61K 31/4439  
A61P 25/00

(54) Título: COMPOSTO DE CARBOXAMIDA E SEUS USOS COMO INIBIDORES DE GALPAÍNA (57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 29/12/2006 EP 06127369.4

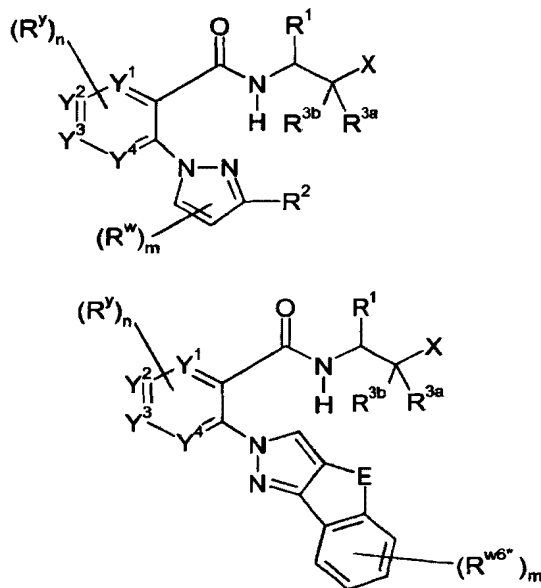
(73) Titular(es): Abbott GmbH & CO. KG

(72) Inventor(es): Achim Moeller, Andreas Kling, Dietmar Seemann, Helmut Mack, Volker Nimmrich, Wilfried Hornberger, Wilfried Lubisch

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007064617 de 28/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/080969de 10/07/2008



## “COMPOSTOS DE CARBOXAMIDA E SEUS USOS COMO INIBIDORES DE CALPAÍNA”

### Descrição

A presente invenção diz respeito a novos compostos de carboxamida e seus  
5 usos para a fabricação de um medicamento. Os compostos de carboxamida são inibi-  
dores de calpaína (cisteína proteases dependentes de cálcio). A invenção, portanto,  
também diz respeito ao uso destes compostos de carboxamida para tratar um distúrbio  
associado com uma atividade elevada de calpaína.

Calpaínas são enzimas proteolíticas, intracelulares do grupo cisteína protease  
10 e são encontradas em muitas células. A enzima calpaína é ativada por concentração  
elevada de cálcio, com uma distinção sendo feita entre calpaína I ou  $\mu$ -calpaína, que é  
ativada por concentrações  $\mu$ -molares de íons cálcio. Atualmente, isoenzimas de calpa-  
ína adicionais também são postuladas (M. E. Saez et al.; Drug Discovery Today 2006,  
11 (19/22), pp. 917-923; K. Suzuki et al., Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1995, 376(9), pp.  
15 523-9).

As calpaínas desempenham um importante papel em vários processos fisioló-  
gicos. Estes processos incluem a clivagem de diferentes proteínas reguladoras, tais  
como, proteína quinase C, proteínas citoesqueléticas, tais como, MAP 2 e espectrina, e  
proteínas musculares, degradação de proteína na artrite reumatóide, proteínas na ati-  
20 vação de plaquetas, metabolismo de neuropeptídeos, proteínas em mitose, e outras  
que estão listadas em: M. J. Barrett et al., Life Sci. 1991, 48, pp. 1659-69; K. Wang et  
al., Trends in Pharmacol Sci. 1994, 15, pp. 412-419.

Níveis elevados de calpaína têm sido medidos em vários processos patofisio-  
lógicos, por exemplo, em isquemias do coração, (por exemplo infarto do miocárdio), do  
25 rim ou do sistema nervoso central (por exemplo, derrame), inflamações, distrofias mus-  
culares, cataratas dos olhos, diabetes, distúrbios de HIV, danos do sistema nervoso  
central (por exemplo traumatismo craniano), doenças de Alzheimer, Huntington, Par-  
kinson, esclerose múltipla etc.(vide K. K. Wang acima). É admitido que existe uma re-  
lação entre estas doenças e níveis de cálcio intracelular elevados de modo geral ou  
30 persistente. Isto resulta em processos cálcio-dependentes que se tornam hiperativados  
e não mais estando sujeitos ao controle fisiológico normal. Uma hiperativação corres-  
pondente de calpaínas também pode provocar processos patofisiológicos.

Por esta razão, foi postulado que inibidores de calpaína podem ser usados pa-  
ra tratar estas doenças. Este postulado foi confirmado por uma variedade de pesqui-  
35 sas. Desse modo, Seung-Chyul Hong et al., Stroke 1994, 25(3), pp. 663-669, e R. T.  
Bartus et al., Neurological Res. 1995, 17, pp. 249-258, demonstraram que inibidores de  
calpaína possuem um efeito neuroprotetivo em isquemias ou danos neurodegenerati-

vos agudos tais como os que ocorrem com o derrame cerebral. K. E. Saatman et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, pp. 3428-3433 descrevem que, após traumatismos cranianos experimentais, inibidores de calpaína também melhoraram a recuperação de déficits de desempenho de memória e danos neuromotores. C. L. Edelstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92, pp. 7662-6, verificaram que inibidores de calpaína possuem um efeito protetor em rins comprometidos por hipóxia. Yoshida, Ken Isch et al., Jap. Circ. J. 1995, 59 (1), pp. 40-48, apontaram que inibidores de calpaína tiveram efeitos favoráveis após comprometimento cardíaco que foi produzido por isquemia ou reperfusão.

10 Foi mostrado nos últimos anos que tanto a função quanto o metabolismo de um número de proteínas importantes envolvidas no desenvolvimento da doença de Alzheimer são modulados por calpaína. Várias influências externas tais como, por exemplo, excitotoxinas, estresse oxidativo ou então a ação de proteína amilóide levam a hiperativação de calpaína na célula nervosa causando, em cascata, uma desregulação da quinase cdk5 específica para SNC e, subsequentemente, uma hiperfosforilação da chamada proteína tau. Considerando que a tarefa real de proteína tau consiste de estabilizar os microtúbulos e, desse modo, o citoesqueleto, a tau fosforilada não é mais capaz de completar essa função; o citoesqueleto se colapsa, o transporte axonal de matéria é prejudicado e, desse modo, eventualmente a célula nervosa se degenera (G. Patrick et al., Nature 1999, 402, pp. 615-622; E. A. Monaco et al., Curr. Alzheimer Res. 2004, 1 (1), pp. 33-38). O acúmulo de tau fosforilada adicionalmente leva a formação dos chamados emaranhados neurofibrilares (NFTs) que, junto com placas amilóides bem conhecidas, representam uma característica importante da doença de Alzheimer. Mudanças similares na proteína tau, geralmente referidas às tauopatias também são observadas em outros distúrbios (neuro)degenerativos tais como, por exemplo, após derrame, inflamações do cérebro, Parkinsonismo, em hidrocefalia de pressão normal e doença de Creutzfeldt-Jakob.

Foi possível demonstrar o envolvimento de calpaína em processos neurodegenerativos em camundongos transgênicos com o auxílio de inibidores apropriados (Higuchi et al.; J. Biol. Chem. 2005, 280 (15), PP. 15229-15237). Isso foi possível com o auxílio de um inibidor de calpaína para reduzir, notadamente, os sinais clínicos de encefalomielite autoimune aguda em um modelo de camundongo com esclerose múltipla (F. Mokhtarian et al.; J. Neuroimmunology 2006, Vol. 180, PP. 135-146). Foi adicionalmente mostrado que inibidores de calpaína por um lado bloqueiam a degeneração de neurônios induzida por A $\beta$  (Park et al.; J. Neurosci. 2005, 25, PP. 5365-5375) e, além disso, reduzem a liberação de proteína precursora de  $\beta$ -amilóide ( $\beta$  APP) (J. Higuchi et al.; Neuron, 1995, 14, PP. 651-659). Com estes fundamentos, os inibidores de

calpaína, possuindo suficiente viabilidade no SNC, representam um novo princípio terapêutico para o tratamento de distúrbios neurodegenerativos em geral e, em particular, também para doença de Alzheimer.

5 A liberação de interleucina-1 $\alpha$  é, do mesmo modo, inibida por inibidores de calpaína (N. Watanabe et al.; Cytokine 1994, 6(6), pp. 597-601). Foi adicionalmente verificado que inibidores de calpaína mostram efeitos citotóxicos em células de tumor (E. Shiba et al.; 20th Meeting Int. Ass.Brest Cancer Res., Sendai Jp, 1994, 25-28. Sept., Int. J. Oncol. S(Suppl.), 1994,381).

10 O envolvimento de calpaína em distúrbios de HIV foi apenas recentemente mostrado. Desse modo, foi demonstrado que a neurotoxicidade induzida por HIV é mediada por calpaína (O'Donnel et al.; J. Neurosci. 2006, 26(3), PP. 981-990). O envolvimento de calpaína na replicação de vírus HIV também foi mostrado (Teranishi et al.; Biochem. Biophys. Res. Comm. 2003, 303 (3), pp. 940-946).

15 Pesquisas recentes indicam que a calpaína participa em parte da chamada nocicepção, a percepção da dor. Os inibidores de calpaína mostraram um efeito benéfico de forma distinta em vários modelos pré-clinicamente relevantes de dor, por exemplo, em hiperalgesia induzida termicamente em ratos (kunz et al.; Pain 2004, 110, pp. 409-418), na neuropatia induzida por taxol (wang et al.; Brain 2004, 127, pp. 671-679) e em processos inflamatórios crônicos (Cuzzocrea et al.; American Journal of Pathology 2000, 157 (6), pp. 2065-2079).

20 Aplicações possíveis adicionais de inibidores de calpaína são detalhadas em: M. E. Saez et al.; Drug Discovery Today 2006, 11 (19/20), pp. 917-923; N. O. Carragher, Curr. Pharm. Design 2006, 12, pp. 615-638; K. K. Wang et al.; Drugs of the Future 1998, 23 (7), pp. 741-749; e Trends in Pharmacol. Sci., 1994, 15, pp. 412-419.

25 Com os inibidores de calpaína descritos até hoje, uma distinção geral é feita entre inibidores reversíveis e irreversíveis, e inibidores peptídicos e não peptídicos.

30 Inibidores irreversíveis são, geralmente, substâncias alquiladas. Eles têm a desvantagem de que eles primeiramente reagem de forma não seletiva e/ou são instáveis no corpo. Desse modo, inibidores correspondentes frequentemente mostram efeitos colaterais indesejáveis, tais como, toxicidade, e a aplicação dos mesmos é, portanto, notadamente restrita. Os inibidores irreversíveis incluem, por exemplo, epóxidos tais como, E64,  $\alpha$ -halo cetonas e dissulfetos.

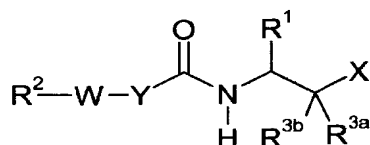
35 Um grande número de inibidores de calpaína reversíveis conhecidos são aldeídos peptídicos que são derivados, em particular, a partir de di- ou tripeptídeos tais como, por exemplo, Z-Val-Phe-H (MDL 28170). Derivativos e pró-drogas derivadas estruturalmente de aldeídos também são descritos, especialmente hemiacetáis e acetáis correspondentes (por exemplo, hidroxitetrahydrofuranos, hidroxioxazolidinonas, hidro-

ximorfolinos e semelhantes), mas também iminas ou hidrazonas. Entretanto, sob condições fisiológicas, aldeídos peptídicos e compostos relacionados, geralmente, possuem a desvantagem de que, devido às suas reatividades, eles são frequentemente instáveis, são rapidamente metabolizados e estão propensos a reações inespecíficas que podem, do mesmo modo, causar efeitos tóxicos (J. A. Fehrentz e B. Castro, *Synthesis* 1983, pp. 676-78).

Nos últimos anos, foram descritas numerosas carboxamidas não peptídicas possuindo uma função  $\beta$ -ceto no grupamento amina e que inibem a calpaína. Desse modo, o WO-98/16512 descreve derivativos de ácido 3-amino-2-oxo carboxílico cujo grupo amino é aminado com composto de ácido 4-piperidinocarboxílico. O WO-99/17775 descreve compostos similares que são aminados com ácido quinolinocarboxílico. Os WO-98/25883, WO-98/25899 e WO-99/54294 descrevem derivativos de ácido 3-amino-2-oxo carboxílico cujo grupo amino é aminado com um ácido benzóico substituído. O WO-99/61423 descreve derivativos de 3-amino-2-oxo carboxílico cujo grupo amino é aminado com um ácido carboxílico aromático carregando um resíduo de tetra-hidroquinolino/isoquinolino e 2,3-dihidroindol/isoindol. Compostos similares, nos quais o resíduo de ácido carboxílico aromático carrega um radical de heterocicloalquila ou (hetero)arila que é opcionalmente conectado por meio de um ligante, são descritos no WO-99/54320, WO-99/54310, WO-99/54304 e WO-99/54305. O WO-99/54293 descreve benzamidas de derivativos de ácido 4-amino-3-oxo carboxílico. O WO-03/080182 descreve o uso de amidas mencionadas anteriormente para o tratamento de doenças pulmonares. Os inibidores de calpaína mencionados aqui também possuem numerosas desvantagens, em particular, uma seletividade baixa ou ausente com respeito às cisteína proteases relacionadas tais como, diversas catepsinas, do mesmo modo, possivelmente levando a efeitos colaterais indesejáveis.

A presente invenção é, desse modo, baseada no objetivo de prover compostos que inibem, em particular seletivamente, a calpaína mesmo em baixas concentrações de soro. Os compostos foram intencionados, em particular, para exibir uma seletividade elevada em relação à inibição de calpaína, isto é, de forma alguma inibem outras cisteína proteases, por exemplo a catepsina, ou apenas inibem em concentrações mais elevadas.

Este objetivo e outros objetivos adicionais são atingidos pelos compostos de carboxamida de fórmula geral I descritos abaixo, pelos sais farmacologicamente adequados, pelas pró-drogas e tautômeros dos mesmos:



I

na qual

$R^1$  é hidrogênio, alquila- $C_1-C_{10}$ , alquenila- $C_2-C_{10}$ , alquinila- $C_2-C_{10}$ , onde os últimos 3 radicais mencionados podem ser parcialmente ou completamente halogenados e/ou possuir 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{1a}$ ,

5        cicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -cicloalquila- $C_3-C_7$ , onde um grupo  $CH_2$  no grupamento cicloalquila dos dois últimos radicais mencionados pode ser substituído por O, NH ou S, ou dois átomos de carbono adjacentes podem formar uma ligação dupla, onde o grupamento cicloalquila pode adicionalmente possuir 1, 2, 3 ou 4 radicais  $R^{b1}$ ,

10        arila, hetarila, arila- $C_1-C_6$ -alquila, arila- $C_2-C_6$ -alquenila, hetarila- $C_1-C_4$ -alquila ou hetarila- $C_2-C_6$ -alquenila, onde a arila e a hetarila nos últimos 6 radicais mencionados podem ser não substituídas ou carregar 1, 2, 3 ou 4 radicais  $R^{1c}$  diferentes ou idênticos; onde

15         $R^{1a}$  é selecionado, independentemente um do outro, a partir de OH, SH, COOH, CN,  $OCH_2COOH$ , alcoxila- $C_1-C_6$ , haloalcoxila- $C_1-C_6$ , cicloalquioxila- $C_3-C_7$ , alquiltio- $C_1-C_6$ , haloalquiltio- $C_1-C_6$ ,  $COOR^{a1}$ ,  $CONR^{a2}R^{a3}$ ,  $SO_2NR^{a2}R^{a3}$ ,  $-NR^{a2}-SO_2-R^{a4}$ ,  $NR^{a2}-COR^{a5}$ ,  $SO_2-R^{a4}$ ,  $NR^{a6}R^{a7}$ ,

20         $R^{1b}$  é selecionado, independentemente um do outro, a partir de OH, SH, COOH, CN,  $OCH_2COOH$ , halogênio, fenila que opcionalmente possui 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{1d}$ , ou alquila- $C_1-C_6$ , alcoxila- $C_1-C_6$ , alquiltio- $C_1-C_6$ , onde os grupamentos de alquila nos últimos 3 substituintes mencionados podem ser parcialmente ou completamente halogenados e/ou possuir 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{1a}$ ,

$COOR^{b1}$ ,  $CONR^{b2}R^{b3}$ ,  $SO_2NR^{b2}R^{b3}$ ,  $-NR^{b2}-SO_2-R^{b4}$ ,  $NR^{b2}-COR^{b5}$ ,  $SO_2-R^{b4}$ ,  $NR^{b6}R^{b7}$ ,

25        além disso, dois radicais  $R^{1b}$  podem formar juntos um grupo alquilenos- $C_1-C_4$ , ou 2 radicais  $R^{1b}$  ligados a átomos de C de cicloalquila adjacentes também podem formar, junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, um anel benzênico.

30         $R^{1c}$  é selecionado, independentemente um do outro, a partir de OH, SH, halogênio,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ , O- $CF_3$ , O- $CHF_2$ , COOH,  $OCH_2COOH$ , alquila- $C_1-C_6$ , alcoxila- $C_1-C_6$ , alquila- $C_1-C_4$ -alcoxila- $C_1-C_6$ , alquiltio- $C_1-C_6$ , onde os grupamentos alquila nas 4 últimos substituintes mencionados podem ser parcialmente ou completamente halogenados e/ou possuir 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{1a}$ ,  $COOR^{b1}$ , cicloalquila- $C_3-C_7$ , cicloalquila- $C_3-C_7$ -alquila- $C_1-C_4$ , cicloalcoxila- $C_3-C_7$ , onde o grupamento cicloalquila dos três últimos radicais mencionados podem ter 1, 2, 3 ou 4 radicais  $R^{1b}$ ,

35        arila, hetarila, arila-O, arila- O- $CH_2$ , onde os últimos três radicais mencionados são não substituídos no grupamento arila ou podem carregar 1, 2, 3 ou 4 radicais  $R^{1d}$ ,  $COOR^{c1}$ ,  $CONR^{c2}R^{c3}$ ,  $SO_2NR^{c2}R^{c3}$ ,  $-NR^{c2}-SO_2-R^{c4}$ ,  $NR^{c2}-CO-R^{c5}$ ,  $SO_2-R^{c4}$ ,

$-(CH_2)_p-NR^{c6}R^{c7}$  com  $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$  ou  $6$  e

O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>c6</sup>R<sup>c7</sup> com q = 2, 3, 4, 5 ou 6 onde,

R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup> e R<sup>c1</sup> são, independentemente um do outro, H, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que possui 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>1a</sup>, ou alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heterocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, hetarila, ou hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, onde a arila e a hetarila nos 4 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes R<sup>1d</sup>,

R<sup>a2</sup>, R<sup>b2</sup> e R<sup>c2</sup> são, independentemente um do outro, H, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que possui 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>1a</sup>, ou alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heterocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, hetarila, ou hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, onde a arila e a hetarila nos 4 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes R<sup>1d</sup>, e

R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup> e R<sup>c3</sup> são, independentemente um do outro, H, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que possui 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>1a</sup>, ou alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heterocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, hetarila, ou hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, onde a arila e a hetarila nos 4 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes R<sup>1d</sup>, ou

os dois radicais R<sup>a2</sup> e R<sup>a3</sup>, ou R<sup>b2</sup> e R<sup>b3</sup> ou R<sup>c2</sup> e R<sup>c3</sup> formam junto com o átomo de N um heterociclo de nitrogênio opcionalmente substituído, com 3 a 7 membros, que pode opcionalmente possuir 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais idênticos ou diferentes a partir do grupo de O, N, S como membros do anel,

R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup> e R<sup>c4</sup> são, independentemente um do outro, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que possui 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>1a</sup>, ou alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heterocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, hetarila, ou hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, onde a arila e a hetarila nos 4 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes R<sup>1d</sup>, e

R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup> e R<sup>c5</sup> são, independentemente um do outro, um dos significados mencionados para R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup> e R<sup>c1</sup>;

R<sup>a6</sup>, R<sup>b6</sup> e R<sup>c6</sup> são, independentemente um do outro, H, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que possui 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>1a</sup>, ou alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heterocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arila, hetarila,

arila-O, arila-OCH<sub>2</sub>, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, arila-CO, hetari-

la-CO, CO-(arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), CO-(hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), arila-CO-O, hetarila-CO-O, CO-O(arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), CO-O(hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), arila-SO<sub>2</sub>, hetarila-SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila) ou SO<sub>2</sub>-(hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), onde a arila e a hetarila nos 18 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>1d</sup>, e

R<sup>a7</sup>, R<sup>b7</sup> e R<sup>c7</sup> são, independentemente um do outro, H, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que possui 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>1a</sup>, ou alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heterocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, hetarila, ou hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, onde a arila e a hetarila nos 4 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes R<sup>1d</sup>, ou

os dois radicais R<sup>a6</sup> e R<sup>a7</sup>, ou R<sup>b6</sup> e R<sup>b7</sup> ou R<sup>c6</sup> e R<sup>c7</sup> formam junto com o átomo de N um heterociclo de nitrogênio opcionalmente substituído, com 3 a 7 membros, que pode opcionalmente possuir 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais idênticos ou diferentes a partir do grupo de O, N e S como membros do anel,

ou dois radicais R<sup>1b</sup> e R<sup>1c</sup> ligados aos átomos de C adjacentes formam junto com os átomos de C aos quais eles estão ligados um carbociclo opcionalmente substituído com 4, 5, 6 ou 7 membros ou um heterociclo opcionalmente substituído que possui 1, 2 ou 3 heteroátomos diferentes ou idênticos a partir do grupo de O, N e S como membros do anel;

R<sup>1d</sup> é selecionado a partir de halogênio, OH, SH, NO<sub>2</sub>, COOH, C(O)NH<sub>2</sub>, CHO, CN, NH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>COOH, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NHCOH, alquila-NH-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, e alquila-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>2</sup> é hidrogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinila-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, onde os 4 últimos radicais mencionados podem ser parcialmente ou completamente halogenados e/ou possuem 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>2a</sup>,

cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, onde um grupo CH<sub>2</sub> no grupamento cicloalquila dos dois últimos radicais mencionados podem ser substituídos por O, NH ou S, ou dois átomos de carbono adjacentes podem formar uma ligação dupla, onde o grupamento cicloalquila pode adicionalmente possuir 1, 2, 3 ou 4 radicais R<sup>2b</sup>;

arila, arila-O, arila-O-CH<sub>2</sub>, hetarila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila, arila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquenila, hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila ou hetarila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquenila, onde a arila ou a hetarila nos 8 últimos radicais mencionados podem ser não substituídas ou carregam 1, 2, 3 ou 4 radicais R<sup>2c</sup> idênticos ou diferentes; onde

R<sup>2a</sup> possui um dos significados indicados para R<sup>1a</sup>,

R<sup>2b</sup> possui um dos significados indicados para R<sup>1b</sup>, e



$R^{2c}$  possui um dos significados indicados para  $R^{1c}$ ;

$R^{3a}$  e  $R^{3b}$  são, independentemente um do outro, hidroxila ou alcoxila- $C_1-C_4$ , ou juntos com o átomo de carbono com o qual eles estão ligados são  $C=O$ ;

5  $X$  é hidrogênio ou um radical de fórmula  $C(=O)-OR^{x1}$ ,  $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$ ,  $C(=O)-N(R^{x4})-(alquilenos-C_1-C_6)-NR^{x2}R^{x3}$  ou  $C(=O)-N(R^{x4})NR^{x2}R^{x3}$ , no qual

$R^{x1}$  é alquila- $C_1-C_6$ , haloalquila- $C_1-C_6$ , alquila- $C_1-C_6$  que possui 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{xa}$ , ou alquenila- $C_2-C_6$ , alquinila- $C_2-C_6$ , cicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -cicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -heterocicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -alcoxila- $C_1-C_6$ ,  
10 onde alquila, alquenila, alcoxila, alquinila, cicloalcoxila, heterocicloalcoxila nos 6 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes  $R^{xa}$ , ou a arila, arila- $C_1-C_4$ -alquila, hetarila, ou hetarila- $C_1-C_4$ -alquila, onde a arila e a hetarila nos 4 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes  $R^{xd}$ ,

15  $R^{x2}$  é H, OH, CN, alquila- $C_1-C_6$ , haloalquila- $C_1-C_6$ , alquila- $C_1-C_6$  que possui 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{xa}$ , ou alquenila- $C_2-C_6$ , alquinila- $C_2-C_6$ , cicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -cicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -heterocicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -alcoxila- $C_1-C_6$ , alquila- $CO-C_1-C_6$ , alquila- $CO-O-C_1-C_6$ , alquila- $SO_2-C_1-C_6$ , alquila- $O-C_1-C_6$ , onde alquila, alcoxila, alquenila, alquinila, cicloalcoxila, heterocicloalcoxila nos 10 últimos  
20 radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes  $R^{xa}$ ,

arila, arila-O, arila-O- $CH_2$ , hetarila, hetarila-O- $CH_2$ , arila- $C_1-C_4$ -alquila, hetarila- $C_1-C_4$ -alquila, arila-CO, hetarila-CO, CO-(arila- $C_1-C_4$ -alquila), CO-(hetarila- $C_1-C_4$ -alquila), arila-CO-O, hetarila-CO-O, CO-O-(arila- $C_1-C_4$ -alquila), CO-O-(hetarila- $C_1-C_4$ -alquila), arila- $SO_2$ , hetarila- $SO_2$ ,  $SO_2$ -(arila- $C_1-C_4$ -alquila) ou  $SO_2$ -(hetarila- $C_1-C_4$ -alquila), onde a arila e a hetarila nos 19 últimos radicais mencionados são não substituídas ou carregam 1, 2, ou 3 substituintes  $R^{xd}$ , e

$R^{x3}$  é H, é alquila- $C_1-C_6$ , haloalquila- $C_1-C_6$ , alquila- $C_1-C_6$  que possui 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{xa}$ , ou alquenila- $C_2-C_6$ , alquinila- $C_2-C_6$ , cicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -cicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -heterocicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -alcoxila- $C_1-C_6$ ,  
30 onde alquila, alquenila, alcoxila, alquinila, cicloalcoxila, heterocicloalcoxila nos 6 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes  $R^{xa}$ ,

arila, arila- $C_1-C_4$ -alquila, hetarila, ou hetarila- $C_1-C_4$ -alquila, onde a arila e a hetarila nos 4 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes  $R^{xd}$ , ou

os dois radicais  $R^{x2}$  e  $R^{x3}$  formam junto com o átomo de N um heterociclo de nitrogênio opcionalmente substituído, com 3 a 7 membros, que pode opcionalmente pos-

suir 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais idênticos ou diferentes a partir do grupo de O, N e S como membros do anel, e que podem ter 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{xb}$ ,

$R^{x4}$  é H, OH, CN, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que possui 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{xa}$ , ou alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heterocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, onde alquila, alquenila, alcoxila, alquinila, cicloalcoxila, heterocicloalcoxila nos 9 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes  $R^{xa}$ , arila, arila-O, arila-O-CH<sub>2</sub>, hetarila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, arila-CO, hetarila-CO, CO-(arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), CO-(hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), arila-CO-O, hetarila-CO-O, CO-O-(arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), CO-O-(hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), arila-SO<sub>2</sub>, hetarila-SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila) ou SO<sub>2</sub>-(hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), onde a arila e a hetarila nos 18 últimos radicais mencionados são não substituídas ou carregam 1, 2, ou 3 radicais  $R^{xd}$ , e

onde  $R^{xa}$  possui um dos significados indicados para  $R^{1a}$ ,  $R^{xb}$  possui um dos significados indicados para  $R^{1b}$ , e  $R^{xd}$  possui um dos significados indicados para  $R^{1d}$ .

$Y$  é um radical heteroaromático com 6 membros ou aromático, divalente, que possui 1 ou 2 átomos de nitrogênio como membros do anel e que, opcionalmente, possui 1 ou 2 substituintes  $R^y$  idênticos ou diferentes:

$R_y$  é selecionado, independentemente um do outro, a partir de OH, SH, halogênio, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, O-CF<sub>3</sub>, O-CHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, COOH, OCH<sub>2</sub>COOH, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, onde os 4 últimos radicais mencionados podem ser parcialmente ou completamente halogenados e/ou possuir 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{ya}$ ,

cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalcoxila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-O, onde o grupamento cicloalquila dos três últimos radicais mencionados podem ter 1, 2, 3 ou 4 radicais  $R^{yb}$ ,

arila, arila-O, arila-CH<sub>2</sub>, arila-O-CH<sub>2</sub>, onde os últimos 4 radicais mencionados são não substituídos no grupamento arila ou podem carregar 1, 2, 3 ou 4 radicais  $R^{yd}$ ,

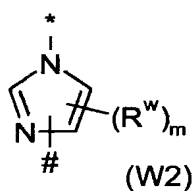
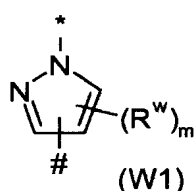
COOR<sup>y1</sup>, CONR<sup>y2</sup>R<sup>y3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>y2</sup>R<sup>y3</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>y4</sup>, NH-CO-R<sup>y5</sup>, SO<sub>2</sub>-R<sup>y4</sup>,  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>y6</sup>R<sup>y7</sup> com p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 e  
 O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>y6</sup>R<sup>y7</sup> com q = 2, 3, 4, 5 ou 6;

ou dois radicais  $R^y$  ligados aos átomos de C adjacentes formam junto com os átomos de C aos quais eles estão ligados um carbociclo opcionalmente substituído com 4, 5, 6 ou 7 membros ou um heterociclo opcionalmente substituído que possui 1, 2 ou 3 heteroátomos diferentes ou idênticos a partir do grupo de O, N e S como membros do anel; onde

$R^{ya}$  possui um dos significados indicados para  $R^{1a}$ ,

$R^{yb}$  possui um dos significados indicados para  $R^{1b}$ ,  
 $R^{yd}$  possui um dos significados indicados para  $R^{1d}$ ,  
 $R^{y1}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c1}$ ,  
 $R^{y2}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c2}$ ,  
 5  $R^{y3}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c3}$ ,  
 $R^{y4}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c4}$ ,  
 $R^{y5}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c5}$ ,  
 $R^{y6}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c6}$ , e  
 $R^{y7}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c7}$ ;

10 Wé um radical de fórmulas W1 ou W2 que é ligado por meio de nitrogênio:



nas quais:

\*significa a ligação a Y, e # significa a ligação a  $R^2$ ,  
 mé 0, 1 ou 2, e

$R^w$  é selecionado a partir de OH, SH, halogênio,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  
 15  $CH_2F$ ,  $O-CF_3$ ,  $O-CHF_2$ ,  $OCH_2F$ ,  $COOH$ ,  $OCH_2COOH$ , alquila- $C_1-C_6$ , alcoxila- $C_1-C_6$ , al-  
 quila- $C_1-C_4$ -alcoxila- $C_1-C_6$ , alquiltio- $C_1-C_6$ , onde os 4 últimos radicais menciona-  
 dos podem ser parcialmente ou completamente halogenados e/ou possuir 1, 2 ou 3 substituin-  
 tes  $R^{wa}$ ,

20 cicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -cicloalquila- $C_3-C_7$ , cicloalcoxila- $C_3-C_7-O$ , onde  
 o grupamento cicloalquila dos três últimos radicais mencionados podem ter 1, 2, 3 ou 4  
 radicais  $R^{wb}$ ,

arila, arila-O, arila-O- $CH_2$ , hetarila, onde os últimos 4 radicais mencionados  
 são não substituídos no grupamento arila ou podem carregar 1, 2, 3 ou 4 radicais  $R^{wd}$ ,

25  $COOR^{w1}$ ,  $CONR^{w2}R^{w3}$ ,  $SO_2NR^{w2}R^{w3}$ ,  $-NR^{w2}-SO_2-R^{w4}$ ,  $NR^{w2}-CO-R^{w5}$ ,  $SO_2-R^{w4}$ ,  
 $-(CH_2)_p-NR^{w6}R^{w7}$  com  $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$  ou 6 e

$O-(CH_2)_q-NR^{w6}R^{w7}$  com  $q = 2, 3, 4, 5$  ou 6;

30 ou dois radicais  $R^w$  ligados aos átomos de C adjacentes formam junto com os  
 átomos de C aos quais eles estão ligados um carbociclo opcionalmente substituído  
 com 4, 5, 6 ou 7 membros ou um heterociclo opcionalmente substituído que possui 1, 2  
 ou 3 heteroátomos diferentes ou idênticos a partir do grupo de O, N e S como membros  
 do anel; onde

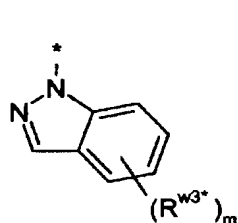
$R^{wa}$  possui um dos significados indicados para  $R^{1a}$ ,

$R^{wb}$  possui um dos significados indicados para  $R^{1b}$ ,

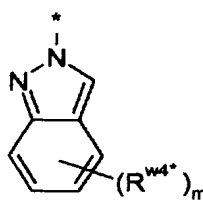
$R^{w^d}$  possui um dos significados indicados para  $R^{1^d}$ ,  
 $R^{w^1}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c^1}$ ,  
 $R^{w^2}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c^2}$ ,  
 $R^{w^3}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c^3}$ ,  
 $R^{w^4}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c^4}$ ,  
 $R^{w^5}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c^5}$ ,  
 $R^{w^6}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c^6}$ , e  
 $R^{w^7}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c^7}$ ;

ou

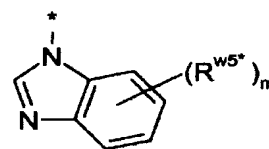
10 W forma junto com  $R^2$  um radical bi- ou tricíclico de fórmulas W3, W4, W5, W6, W7 ou W8 que é ligado por meio de nitrogênio:



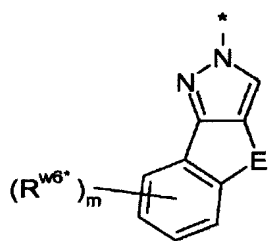
(W3)



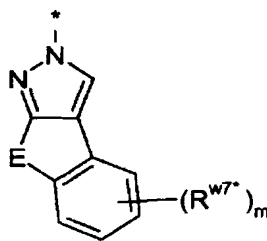
(W4)



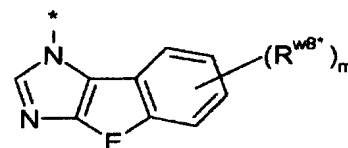
(W5)



(W6)



(W7)



(W8)

nas quais:

\*significa a ligação a Y,

mé 0, 1 ou 2, e

15  $R^{w3^*}$ ,  $R^{w4^*}$ ,  $R^{w5^*}$ ,  $R^{w6^*}$ ,  $R^{w7^*}$  e  $R^{w8^*}$  possuem, independentemente um do outro, um dos significados indicados para  $R^w$ ,

E possui um dos seguintes significados:  $-CR_E^2R_E^3-$ ,  $-CHR_E^2-CHR_E^3$ ,  $CH_2-CH_2-$ ,  $CH_2-$ ,  $-CO-$ ,  $-CO-NR_E^1-$ ,  $-NR_E^1-CO-$ ,  $-O-$ ,  $-CH_2-O$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-S-$ ,  $-S-CH_2-$ ,  $-CH_2-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-CH_2-SO-$ ,  $-SO-CH_2-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CH_2-SO_2-$ ,  $-SO_2-CH_2-$ ,  $-NR_E^1-$ ,  $-NR_E^1-CH_2-$ ,  $CH_2-NR_E^1-$ ,  $-SO_2-NR_E^1$ ,  $-NR_E^1-SO_2-$ ,  $-CO-O-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-C(=CR_E^2R_E^3)-$ ,  $-CR_E^2=CR_E^3-$ ,

20

$R_E^1$  é H, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que possui 1, 2 ou 3 substituintes  $R_E^{1a}$ , ou alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heterocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arila, hetarila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

alquila, hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, arila-CO, hetarila-CO, CO-(arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), CO-(hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), arila-CO-O, hetarila-CO-O, CO-O-(arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), -CO-O-(hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), arila-SO<sub>2</sub>, hetarila-SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila) ou SO<sub>2</sub>-(hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), onde a arila e a hetarila nos 16 últimos radicais mencionados

5 são não substituídas ou carregam 1, 2, ou 3 radicais R<sub>E</sub><sup>1d</sup>, e

R<sub>E</sub><sup>2</sup>, R<sub>E</sub><sup>3</sup> são, independentemente um do outro, selecionados de hidrogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquinila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, onde os 4 últimos radicais mencionados podem ser parcialmente ou completamente halogenados e/ou possuir 1, 2 ou 3 substituintes R<sub>E</sub><sup>1a</sup>,

10 Cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila-O, onde o grupo CH<sub>2</sub> no grupamento cicloalquila dos últimos três radicais mencionados podem ser substituídos por O, NH, ou S, ou dois átomos de C adjacente podem formar uma ligação dupla, onde o grupamento cicloalquila pode possuir adicionalmente 1, 2, 3 ou 4 radicais R<sub>E</sub><sup>1b</sup>,

15 arila, hetarila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila, ou hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, onde a arila e a hetarila nos últimos 4 radicais mencionados podem ser não substituídos ou podem carregar 1, 2, 3 ou 4 radicais R<sub>E</sub><sup>1d</sup> idênticos ou diferentes, e onde

R<sub>E</sub><sup>1a</sup> possui um dos significados para R<sup>1a</sup>, R<sub>E</sub><sup>1b</sup> possui um dos significados para R<sup>1b</sup>, e R<sub>E</sub><sup>1d</sup> possui um dos significados para R<sup>1d</sup>.

20 A presente invenção, portanto, diz respeito a compostos de carboxamida de fórmula geral I, seus tautômeros, aos sais farmacologicamente adequados de compostos I de carboxamida, às pró-drogas de I e aos sais farmacologicamente adequados das pró-drogas ou tautômeros de I.

25 Os compostos de carboxamida de fórmula I da invenção, seus sais, suas pró-drogas e seus tautômeros inibem eficazmente a calpaína mesmo em concentrações baixas. Eles são adicionalmente diferenciados por uma seletividade elevada em relação à inibição de calpaína comparado com outras cisteína proteases tais como, catepsina B, catepsina K, catepsina L e catepsina S.

30 Os compostos de carboxamida de fórmula I da invenção, seus sais, suas pró-drogas e seus tautômeros são, portanto, particularmente adequados para o tratamento de distúrbios e condições em criaturas, especialmente criaturas humanas, que estão associadas com a atividade elevada de calpaína.

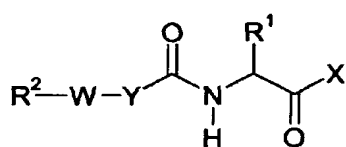
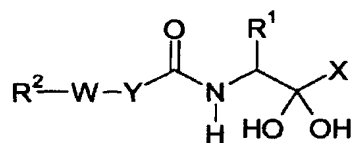
35 A invenção, portanto, também diz respeito ao uso de compostos de carboxamida de fórmula I, seus tautômeros e seus sais farmacologicamente adequados, para a fabricação de um medicamento, em particular, de um medicamento que seja adequado para o tratamento de um distúrbio ou uma condição que esteja associada com uma atividade elevada de calpaína.

A invenção, adicionalmente, diz respeito a um medicamento, em particular, um medicamento que é adequado para o tratamento de um distúrbio ou uma condição que está associada a uma atividade elevada de calpaína. O medicamento compreende pelo menos um composto de carboxamida de fórmula I, como descrito aqui, um tautômero

5 ou sal farmacologicamente adequado do composto I ou de tautômero ou uma pró-droga de I, ou um sal ou tautômero da dita pró-droga.

Os compostos de fórmula I podem estar na forma de compostos  $\beta$ -ceto, isto é, os radicais  $R^{3a}$  e  $R^{3b}$  nos compostos de fórmula I formam junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados um grupo carbonila como mostrado na fórmula da esquerda no Esquema A. Os compostos da invenção também podem estar na forma de um hidrato, isto é, os radicais  $R^{3a}$  e  $R^{3b}$  são, cada um, OH como mostrado na fórmula da direita no Esquema A.  $R^1$ ,  $R^2$ , W, X e Y no Esquema A possuem os significados mencionados anteriormente.

Esquema A

I ( $R^{3a}/R^{3b} = O$ )I ( $R^{3a} = R^{3b} = OH$ )

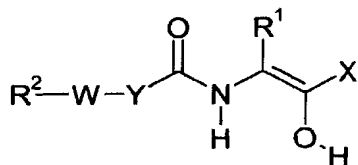
15 Na presença de água, especialmente sob condições fisiológicas, geralmente tanto a forma  $\beta$ -ceto quanto a forma de hidrato estão presentes na mistura.

Onde apenas a forma  $\beta$ -ceto está indicada nas fórmulas e descrições seguintes, pretende-se incluir também o hidrato e misturas do mesmo com a forma  $\beta$ -ceto a menos que indicado de outro modo. As formas de hidrato e  $\beta$ -ceto são igualmente adequadas como inibidores de calpaína.

20

Os compostos de carboxamida de fórmula I da invenção também são capazes de formar tautômeros quando  $R^{3a}$  e  $R^{3b}$  formam um grupo carbonila junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados. Os tautômeros são igualmente adequados na qualidade de inibidores de calpaína. Exemplos particulares de tautômeros a serem

25 mencionados são os compostos de fórmula geral I-T:



I-T

$R^1$ ,  $R^2$ , W, X e Y na fórmula I-T possuem significados mencionados anteriormente.

Os compostos de carboxamida de fórmula I da presente invenção também podem formar hemiacetáis, hemicetáis, acetáis ou cetáis com alcanóis. Estes compostos são igualmente adequados na qualidade de inibidores de calpaína visto que eles são pró-drogas dos compostos I, onde  $CR^{3a}R^{3b}$  é um grupo carbonila (i.e.  $C=O$ ) ou  $C(OH)_2$ .

5 Consequentemente, compostos onde um ou ambos os radicais  $R^{3a}$  e  $R^{3b}$  são radicais derivados a partir de um álcool, e especialmente alcóxila- $C_1-C_6$ , podem ser usados de acordo com a invenção.

O termo pró-droga como usado aqui e nas reivindicações se refere a um composto que é transformado sob condições metabólicas em um composto de fórmula I.

10 Além dos hemiacetáis, hemicetáis, acetáis e cetáis mencionados anteriormente, as pró-drogas dos compostos I incluem os compostos de fórmula I, onde  $R^{3a}$  e  $R^{3b}$  juntos formam um grupo O-Alk-O, S-Alk-O ou S-Alk-S, onde Alk é alcanodiila- $C_2-C_5$  linear, que pode ser não substituída ou substituída com 1, 2, 3 ou 4 radicais selecionados a partir de alquila- $C_1-C_4$  ou halogênio, exemplos para tais grupos incluem  $O(CH_2)_2O$ ,

15  $O(CH_2)_5O$ ,  $O(CH_2)_4O$ ,  $S(CH_2)_2O$ ,  $S(CH_2)_5O$ ,  $S(CH_2)_4O$ , etc. Pró-drogas adicionais ou os compostos I incluem os compostos de fórmula I, em que  $R^{3a}$  e  $R^{3b}$  junto com o átomo de carbono formam um grupo  $C=NR^3$ , onde  $R^3$  é selecionado a partir de H, alquila- $C_1-C_6$ , alcóxila- $C_1-C_6$ , alquênica- $C_2-C_6$ , cicloalquila- $C_3-C_6$ , alquila- $C_1-C_4$ -cicloalquila- $C_3-C_6$ , alquênioxila- $C_3-C_6$ , cicloalcoxila- $C_3-C_6$ , alquioxila- $C_1-C_4$ -cicloalquila- $C_3-C_6$ . Sob condições metabólicas, as pró-drogas mencionadas anteriormente são transformadas nos

20 compostos  $\beta$ -ceto correspondentes de fórmula I ( $CR^{3a}R^{3b}$  é  $C=O$ ) ou nos hidratos dos mesmos ( $CR^{3a}R^{3b}$  é  $C(OH)_2$ ). Portanto, as pró-drogas e seus sais farmacologicamente aceitáveis são também parte da invenção.

É igualmente possível usar sais farmacologicamente adequados de compostos

25 de carboxamida de fórmula I, de seus tautômeros ou de suas pró-drogas, especialmente sais com adição de ácido com ácidos inorgânicos ou orgânicos fisiologicamente tolerados. Exemplos de ácidos inorgânicos e orgânicos fisiologicamente tolerados são ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácidos sulfônicos orgânicos possuindo 1 a 12 átomos de carbono, por exemplo, ácidos alquilsulfônicos- $C_1-C_4$  tais como, ácido metanossulfônico, ácidos sulfônicos cicloalifáticos,

30 tais como, ácidos canforssulfônicos -S-(+)-10, e ácidos sulfônicos aromáticos tais como, ácido benzenossulfônico e ácido toluenossulfônico, ácidos di- e tricarbóxicos e ácidos hidróxi carbóxicos possuindo 2 a 10 átomos de carbono, tais como, ácido oxálico, ácido malônico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido mícico, ácido láctico, ácido

35 tartárico, ácido cítrico, ácido glicólico e ácido adípico, bem como ácido cis- e trans-cinâmico, ácido furan-2-carbóxico e ácido benzóico. Ácidos adequados adicionais são descritos em Fortschritt der Arzneimittelforschung, Volume 10, páginas 224 em diante,

Birkhäuser Verlag, Basel and Stuttgart, 1966. Os sais fisiologicamente tolerados dos compostos de fórmula I podem estar na forma de mono-, di-, tri- ou tetra sais, significando que eles podem compreender 1, 2, 3 ou 4 moléculas de ácidos mencionados anteriormente por molécula de fórmula I. As moléculas de ácido podem estar presentes em sua forma acídica ou como ânion.

Os compostos da invenção podem estar na forma de uma mistura de diastereoisômeros, ou de uma mistura de diastereoisômeros na qual um ou dois diastereoisômeros é enriquecido, ou de compostos puros ou essencialmente na forma diastereoisomérica (excesso diastereoisomérico de > 90%) Os compostos estão preferencialmente na forma de compostos puros essencialmente na forma diastereoisomérica (excesso diastereoisomérico de > 90%). Os compostos I da invenção podem, além disso, estar na forma de uma mistura de enantiômeros (por exemplo, como racemato), de uma mistura de enantiômeros na qual um ou dois enantiômeros é enriquecido, ou são compostos puros essencialmente na forma enantiomérica (excesso enantiomérico ee > 90%). Entretanto, os compostos da invenção estão frequentemente propensos a racemização em relação à estereoquímica do átomo de carbono que carrega o radical R<sup>1</sup>, de modo que as misturas são frequentemente obtidas em relação a este átomo de carbono, ou compostos que apresentam uma estereoquímica uniforme em relação a este átomo de C formam misturas sob condições fisiológicas. Entretanto, em relação a outros estereocentros e a ocorrência, associada com isso, de enantiômeros e diastereoisômeros, é preferível empregar os compostos puros de forma enantiomérica ou puros de forma diastereoisomérica.

No contexto da presente descrição, a menos que determinado de outro modo, os termos “alquila”, “alcoxila”, “alquiltio”, “haloalquila”, “haloalcoxila”, “haloalquiltio”, “alquenila”, “alquinila”, “alquilenos” e radicais derivados dos mesmos sempre incluem “alquila”, “alcoxila”, “alquiltio”, “haloalquila”, “haloalcoxila”, “haloalquiltio”, “alquenila”, “alquinila”, “alquilenos” tanto ramificados quanto não ramificados, respectivamente.

O prefixo C<sub>n</sub>-C<sub>m</sub> indica o número respectivo de carbonos na unidade de hidrocarboneto. A menos que determinado de outro modo, substituintes halogenados preferencialmente possuem de um a cinco átomos de halogênio diferentes ou idênticos, especialmente átomos de flúor, ou átomos de cloro. O alquilenos-C<sub>0</sub> ou (CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub> ou expressões similares no contexto da descrição designam, a menos que indicado de outro modo, uma ligação simples.

O termo “halogênio” designa, em cada caso, flúor, bromo, cloro ou iodo, especificamente flúor cloro ou bromo.

Exemplos de outros significados são:

Alquila e grupamento alquila, por exemplo, em alcoxila, alquiltio, arilalquila, he-



tarilalquila, cicloalquilalquila ou alcoxilalquila: radicais de hidrocarboneto ramificados ou de cadeia normal, saturados possuindo um ou mais átomos de carbono, por exemplo, 1 a 4, 1 a 6 ou 1 a 10 átomos de carbono, por exemplo, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como, metil, etil, propil, 1-metiletil, butil, 1-metilpropil, 2-metilpropil, 1,1-dimetiletil, pentil, 1-metilbutil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 2,2-dimetilpropil, 1-etilpropil, hexil, 1,1-dimetilpropil, 1,2-dimetilpropil, 1-metilpentil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, 1,1-dimetilbutil, 1,2-dimetilbutil, 1,3-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 2,3-dimetilbutil, 3,3-dimetilbutil, 1-etilbutil, 2-etilbutil, 1,1,2-trimetilpropil, 1,2,2-trimetilpropil, 1-etil-1-metilpropil, 1-etil-2-metilpropil. Em uma modalidade da invenção, a alquila encontra-se em pequenos grupos de alquila tal como, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Em outra modalidade da invenção a alquila encontra-se em grandes grupos de alquila tal como, alquila-C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>.

Haloalquila: um radical alquila possuindo, comumente, de 1 a 6 ou 1 a 4 átomos de C como mencionado acima, cujos átomos de hidrogênio são parcialmente ou completamente substituídos por átomos de halogênio, tais como, flúor, cloro, bromo e/ou iodo, por exemplo, clorometil, diclorometil, triclorometil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, clorofluorometil, diclorofluorometil, clorodifluorometil, 2-fluoroetil, 2-cloroetil, 2-bromoetil, 2-iodoetil, 2,2-difluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 2-cloro-2-fluoroetil, 2-cloro-2,2-difluoroetil, 2,2-dicloro-2-fluoroetil, 2,2,2-tricloroetil, pentafluoroetil, 2-fluoropropil, 3-fluoropropil, 2,2-difluoropropil, 2,3-difluoropropil, 2-cloropropil, 3-cloropropil, 2,3-dicloropropil, 2-bromopropil, 3-bromopropil, 3,3,3-trifluoropropil, 3,3,3-tricloropropil, 2,2,3,3,3-pentafluoropropil, heptafluoropropil, 1-(fluorometil)-2-fluoroetil, 1-(clorometil)-2-cloroetil, 1-(bromometil)-2-bromoetil, 4-fluorobutil, 4-clorobutil, 4-bromobutil e nonafluorobutil.

Cicloalquila e grupamentos de cicloalquila, por exemplo, em cicloalcoxila, ou cicloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila: grupos de hidrocarbonetos saturados, monocíclicos possuindo três ou mais átomos de C, por exemplo, de 3 a 7 carbonos membros de anel, tais como, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil.

Alquenila, e grupamentos alquenila, por exemplo, em arila-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-alquenila: radicais de hidrocarbonetos ramificados ou de cadeia normal, monoinsaturados possuindo dois ou mais átomos de C, por exemplo, de 2 a 4, 2 a 6 ou 2 a 10 átomos de carbono e uma ligação dupla em qualquer posição, por exemplo, alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, tais como, etenil, 1-propenil, 2-propenil, 1-metilenil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 1-metil-1-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-metil-2-propenil, 2-metil-2-propenil, 1-pentenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil, 1-metil-1-butenil, 2-metil-1-butenil, 3-metil-1-butenil, 1-metil-2-butenil, 2-metil-2-butenil, 3-metil-2-butenil, 1-metil-3-butenil, 2-metil-3-butenil, 3-metil-3-butenil, 1,1-dimetil-2-propenil, 1,2-dimetil-1-propenil, 1,2-dimetil-2-propenil, 1-etil-1-propenil, 1-etil-2-propenil, 1-hexenil, 2-hexenil, 3-hexenil, 4-hexenil, 5-hexenil, 1-

metil-1-pentenil, 2-metil-1-pentenil, 3-metil-1-pentenil, 4-metil-1-pentenil, 1-metil-2-pentenil, 2-metil-2-pentenil, 3-metil-2-pentenil, 4-metil-2-pentenil, 1-metil-3-pentenil, 2-metil-3-pentenil, 3-metil-3-pentenil, 4-metil-3-pentenil, 1-metil-4-pentenil, 2-metil-4-pentenil, 3-metil-4-pentenil, 4-metil-4-pentenil, 1,1-dimetil-2-butenil, 1,1-dimetil-3-butenil, 1,2-dimetil-1-butenil, 1,2-dimetil-2-butenil, 1,2-dimetil-3-butenil, 1,3-dimetil-1-butenil, 1,3-dimetil-2-butenil, 1,3-dimetil-3-butenil, 2,2-dimetil-3-butenil, 2,3-dimetil-1-butenil, 2,3-dimetil-2-butenil, 2,3-dimetil-3-butenil, 3,3-dimetil-1-butenil, 3,3-dimetil-2-butenil, 1-etil-1-butenil, 1-etil-2-butenil, 1-etil-3-butenil, 2-etil-1-butenil, 2-etil-2-butenil, 2-etil-3-butenil, 1,1,2-trimetil-2-propenil, 1-etil-1-metil-2-propenil, 1-etil-2-metil-1-propenil, 1-etil-2-metil-2-propenil.

Alquinila: grupos de hidrocarbonetos ramificados ou de cadeia normal possuindo dois ou mais átomos de C, por exemplo, de 2 a 4, 2 a 6 ou 2 a 10 átomos de carbono e uma ou duas ligações triplas em qualquer posição, mas não adjacentes, por exemplo, alquinila-  $C_2-C_6$  tais como, etinil, 1-propinil, 2-propinil, 1-butinil, 2-butinil, 3-butinil, 1-metil-2-propinil, 1-pentinil, 2-pentinil, 3-pentinil, 4-pentinil, 1-metil-2-butinil, 1-metil-3-butinil, 2-metil-3-butinil, 3-metil-1-butinil, 1,1-dimetil-2-propinil, 1-etil-2-propinil, 1-hexinil, 2-hexinil, 3-hexinil, 4-hexinil, 5-hexinil, 1-metil-2-pentinil, 1-metil-3-pentinil, 1-metil-4-pentinil, 2-metil-3-pentinil, 2-metil-4-pentinil, 3-metil-1-pentinil, 3-metil-4-pentinil, 4-metil-1-pentinil, 4-metil-2-pentinil, 1,1-dimetil-2-butinil, 1,1-dimetil-3-butinil, 1,2-dimetil-3-butinil, 2,2-dimetil-3-butinil, 3,3-dimetil-1-butinil, 1-etil-2-butinil, 1-etil-3-butinil, 2-etil-3-butinil, 1-etil-1-metil-2-propinil.

Alcoxila ou grupamentos de alcoxila, por exemplo, em alcoialquila:

Alquila como definida acima possuindo, preferencialmente, de 1 a 6 ou 1 a 4 átomos de C, o qual é ligado por meio de um átomo de O, por exemplo, metóxi, etóxi, n-propóxi, 1-metiletóxi, butóxi, 1-metilpropóxi, 2-metilpropóxi, ou 1,1-dimetiletóxi, pentóxi, 1-metilbutóxi, 2-metilbutóxi, 3-metilbutóxi, 1,1-dimetilpropóxi, 1,2-dimetilpropóxi, 2,2-dimetilpropóxi, 1-etilpropóxi, hexóxi, 1-metilpentóxi, 2-metilpentóxi, 3-metilpentóxi, 4-metilpentóxi, 1,1-dimetilbutóxi, 1,3-dimetilbutóxi, 2,2-dimetilbutóxi, 2,3-dimetilbutóxi, 3,3-dimetilbutóxi, 1-etilbutóxi, 2-etilbutóxi, 1,1,2-trimetilpropóxi, 1,2,2-trimetilpropóxi, 1-etil-1-metilpropóxi ou 1-etil-2-metilpropóxi.

Haloalcoxila: alcoxila como descrita acima, na qual os átomos de hidrogênio destes grupos estão parcialmente ou completamente substituídos por átomos de halogênio, por exemplo, haloalcoxila- $C_1-C_6$ , tais como, clorometóxi, diclorometóxi, triclorometóxi, fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, clorofluorometóxi, diclorofluorometóxi, clorodifluorometóxi, 2-fluoroetóxi, 2-cloroetóxi, 2-bromoetóxi, 2-iodoetóxi, 2,2-difluoroetóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, 2-cloro-2-fluoroetóxi, 2-cloro-2,2-difluoroetóxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetóxi, 2,2,2-tricloroetóxi, pentafluoroetóxi, 2-fluoropropóxi, 2-

fluoropropóxi, 2,2-difluoropropóxi, 2,3-difluoropropóxi, 2-cloropropóxi, 3-cloropropóxi, 2,3-dicloropropóxi, 2-bromopropóxi, 3-bromopropóxi, 3,3,3-tricloropropóxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropóxi, heptafluoropropóxi, 1-(fluorometil)-2-fluoroetóxi, 1-(clorometil)-2-cloroetóxi, 1-(bromometil)-2-bromoetóxi, 4-fluorobutóxi, 4-clorobutóxi, 4-bromobutóxi, nonafluorobutóxi, 5-fluoro-1-pentóxi, 5-cloro-1-pentóxi, 5-bromo-1-pentóxi, 5-iodo-1-pentóxi, 5,5,5-tricloro-1-pentóxi, undecafluoropentóxi, 6-fluoro-1-hexóxi, 6-cloro-1-hexóxi, 6-bromo-1-hexóxi, 6-iodo-1-hexóxi, 6,6,6-tricloro-1-hexóxi ou dodecafluoro-hexóxi, especificamente, clorometóxi, fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, 2-fluoroetóxi, 2-cloroetóxi, ou 2,2,2-trifluoroetóxi.

10 Alcoxialquila: um radical alquila comumente possuindo de 1 a 4 átomos de C, no qual um átomo de hidrogênio é substituído por um radical alcoxila comumente possuindo de 1 a 6 ou 1 a 4 átomos de C. Exemplos dos mesmos são  $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{-OC}_2\text{H}_5$ , n-propoximetil,  $\text{CH}_2\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2$ , n-butoximetil, (1-metilpropóxi)metil, (2-metilpropóxi)metil,  $\text{CH}_2\text{-OC}(\text{CH}_3)_3$ , 2-(metóxi)etil, 2-(etóxi)etil, 2-(n-propóxi)etil, 2-(1-metóxi)etil, 2-(n-butóxi)etil, 2-(1-metilpropóxi)etil, 2-(2-metilpropóxi)etil, 2-(1,1-dimetiletóxi)etil, 2-(metóxi)propil, 2-(etóxi)propil, 2-(n-propóxi)propil, 2-(1-metiletóxi)propil, 2-(n-butóxi)propil, 2-(1-metilpropóxi)propil, 2-(2-metilpropóxi)propil, 2-(1,1-dimetiletóxi)propil, 3-(metóxi)propil, 3-(etóxi)propil, 3-(n-propóxi)propil, 3-(1-metiletóxi)propil, 3-(n-butóxi)propil, 3-(1-metilpropóxi)propil, 3-(1,1-dimetiletóxi)propil, 2-(metóxi)butil, 2-(etóxi)butil, 2-(n-propóxi)butil, 2-(1-metiletóxi)butil, 2-(n-butóxi)butil, 2-(1-metilpropóxi)butil, 2-(2-metilpropóxi)butil, 2-(1,1-dimetiletóxi)butil, 3-(metóxi)butil, 3-(etóxi)butil, 3-(n-propóxi)butil, 3-(1-metiletóxi)butil, 3-(n-butóxi)butil, 3-(1-metilpropóxi)butil, 3-(2-metilpropóxi)butil, 3-(1,1-dimetiletóxi)butil, 4-(metóxi)butil, 4-(etóxi)butil, 4-(n-propóxi)butil, 4-(1-metiletóxi)butil, 4-(n-butóxi)butil, 4-(1-metilpropóxi)butil, 4-(2-metilpropóxi)butil, 4-(1,1-dimetiletóxi)butil, etc.

Alquiltio: alquila como definida acima preferencialmente possuindo de 1 a 6 ou 1 a 4 átomos de C, o qual é ligado por meio de um átomo de S, por exemplo, metiltio, etiltio, n-propiltio e semelhantes.

30 Haloalquiltio: aloalquila como definido acima, preferencialmente possuindo de 1 a 6 ou de 1 a 4 átomos de carbono, que é ligado por meio de um átomo de S, Por exemplo, fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, pentafluoroetiltio, 2-fluoropropiltio, 3-fluoropropiltio, 2,2-difluoropropiltio, 2,3-difluoropropiltio, e heptafluoropropiltio.

35 Arila: um radical de hidrocarboneto aromático bi- ou tricíclico tal como, fenila ou naftila, especialmente fenila.

Heterociclila: um radical heterocíclico que pode de saturado, parcialmente insaturado ou aromático e que comumente possui 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de anel, onde

comumente 1, 2, 3 ou 4, em particular, 1, 2 ou 3 de átomos de anel são heteroátomos tais como, N, S ou O, além de átomos de carbono como membros do anel.

Exemplos de heterocíclicas saturadas são em particular:

Heterocicloalquila: um radical heterocíclico saturado o qual comumente possui 3, 4, 5, 6 ou 7 átomos de anel, onde comumente 1, 2 ou 3 dos átomos do anel são heteroátomos tais como, N, S ou O, além de átomos de carbono como membros do anel. Estes incluem, por exemplo, anéis saturados com 3 a 4 membros, ligados a C, tais como, 2-oxiranil, 2-oxetanil, 3-oxetanil, 2-aziridinil, 3-tietanil, 1-azetidínil, 2-azetidínil.

Anéis saturados com 5 membros, ligados a C, tais como, tetrahidrofuran-2-il, tetrahidrofuran-3-il, tetrahidrotien-2-il, tetrahidrotien-3-il, tetrahidropirrol-2-il, tetrahidropirrol-3-il, tetrahidropirazol-3-il, tetrahidropirazol-4-il, tetrahidroisoxazol-3-il, tetrahidroisoxazol-4-il, tetrahidroisoxazol-5-il, 1,2-oxatiolan-3-il, 1,2-oxatiolan-4-il, 1,2-oxatiolan-5-il, tetrahidroisotiazol-3-il, tetrahidroisotiazol-4-il, tetrahidroisotiazol-5-il, 1,2-ditilan-3-il, 1,2-ditilan-4-il, tetrahidroimidazol-2-il, tetrahidroimidazol-4-il, tetrahidrooxazol-2-il, tetrahidrooxazol-4-il, tetrahidrooxazol-5-il, tetrahidrotiazol-2-il, tetrahidrotiazol-4-il, tetrahidrotiazol-5-il, 1,3-dioxolan-2-il, 1,3-dioxolan-4-il, 1,3-oxatiolan-2-il, 1,3-oxatiolan-4-il, 1,3-oxatiolan-5-il, 1,3-ditiolan-2-il, 1,3-ditiolan-4-il, 1,3,2-dioxatiolan-4-il.

Anéis saturados com 6 membros, ligados a C, tais como, tetrahidropiran-2-il, tetrahidropiran-3-il, tetrahidropiran-4-il, piperidin-2-il, piperidin-3-il, piperidin-4-il, tetrahidrotiopiran-2-il, tetrahidrotiopiran-3-il, tetrahidrotiopiran-4-il, 1,3-dioxan-2-il, 1,3-dioxan-4-il, 1,3-dioxan-5-il, 1,4-dioxan-2-il, 1,3-ditian-2-il, 1,3-ditian-4-il, 1,3-ditian-5-il, 1,4-ditian-2-il, 1,3-oxatian-2-il, 1,3-oxatian-4-il, 1,3-oxatian-5-il, 1,3-oxatian-6-il, 1,4-oxatian-2-il, 1,4-oxatian-3-il, 1,2-ditian-3-il, 1,2-ditian-4-il, hexahidropirimidin-2-il, hexahidropirimidin-4-il, hexahidropirimidin-5-il, hexahidropirazin-2-il, hexahidropiridazin-3-il, hexahidropiridazin-4-il, tetrahidro-1,3-oxazin-2-il, tetrahidro-1,3-oxazin-4-il, tetrahidro-1,3-oxazin-5-il, tetrahidro-1,3-oxazin-6-il, tetrahidro-1,3-tiazin-2-il, tetrahidro-1,3-tiazin-4-il, tetrahidro-1,3-tiazin-5-il, tetrahidro-1,3-tiazin-6-il, tetrahidro-1,4-tiazin-2-il, tetrahidro-1,4-tiazin-3-il, tetrahidro-1,4-oxazin-2-il, tetrahidro-1,4-oxazin-3-il, tetrahidro-1,2-oxazin-3-il, tetrahidro-1,2-oxazin-4-il, tetrahidro-1,2-oxazin-5-il, tetrahidro-1,2-oxazin-6-il.

Anéis saturados com 5 membros, ligados a N, tais como: tetrahidropirrol-1-il, tetrahidropirazol-1-il, tetrahidroisoxazol-2-il, tetrahidroisotiazol-2-il, tetrahidroimidazol-1-il, tetrahidrooxazol-3-il, tetrahidrotiazol-3-il.

Anéis saturados com 6 membros, ligados a N, tais como: piperidin-1-il, hexahidropirimidin-1-il, hexahidropirazin-1-il, hexahidropiridazin-1-il, tetrahidro-1,3-oxazin-3-il, tetrahidro-1,3-tiazin-3-il, tetrahidro-1,4-tiazin-4-il, tetrahidro-1,4-oxazin-4-il, tetrahidro-1,2-oxazin-2-il.

Radicais heterocíclicos insaturados que comumente possuem 4, 5, 6 ou 7 átomos de anel, onde comumente 1, 2 ou 3 dos átomos de anel são heteroátomos tais como, N, S ou O, além de átomos de carbono como membros do anel. Estes incluem por exemplo:

5 Anéis insaturados parcialmente, com 5 membros, ligados a C, tais como: 2,3-dihidrofuran-2-il, 2,3-dihidrofuran-3-il, 2,5-dihidrofuran-2-il, 2,5-dihidrofuran-3-il, 4,5-dihidrofuran-2-il, 4,5-dihidrofuran-3-il, 2,3-dihidrotien-2-il, 2,3-dihidrotien-3-il, 2,5-dihidrotien-2-il, 2,5-dihidrotien-3-il, 4,5-dihidrotien-2-il, 4,5-dihidrotien-3-il, 2,3-dihidro-1H-pirrol-2-il, 2,3-dihidro-1H-pirrol-3-il, 2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il, 10 il, 4,5-dihidro-1H-pirrol-2-il, 4,5-dihidro-1H-pirrol-3-il, 3,4-dihidro-2H-pirrol-2-il, 3,4-dihidro-2H-pirrol-3-il, 3,4-dihidro-5H-pirrol-2-il, 3,4-dihidro-5H-pirrol-3-il, 4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il, 4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il, 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il, 2,5-dihidro-1H-pirazol-3-il, 2,5-dihidro-1H-pirazol-4-il, 2,5-dihidro-1H-pirazol-5-il, 4,5-dihidroisoxazol-3-il, 4,5-dihidroisoxazol-4-il, 4,5-dihidroisoxazol-5-il, 2,5-dihidroisoxazol-3-il, 2,5-dihidroisoxazol-4-il, 2,5-dihidroisoxazol-5-il, 2,3-dihidroisoxazol-3-il, 2,3-dihidroisoxazol-4-il, 2,3-dihidroisoxazol-5-il, 4,5-dihidroisotiazol-3-il, 4,5-dihidroisotiazol-4-il, 4,5-dihidroisotiazol-5-il, 2,5-dihidroisotiazol-3-il, 2,5-dihidroisotiazol-4-il, 2,5-dihidroisotiazol-5-il, 2,3-dihidroisotiazol-3-il, 2,3-dihidroisotiazol-4-il, 2,3-dihidroisotiazol-5-il, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il, 4,5-dihidro-1H-imidazol-4-il, 4,5-dihidro-1H-imidazol-5-il, 2,5-dihidro-1H-imidazol-2-il, 2,5-dihidro-1H-imidazol-4-il, 2,5-dihidro-1H-imidazol-5-il, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-il, 2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il, 4,5-dihidrooxazol-2-il, 4,5-dihidrooxazol-4-il, 4,5-dihidrooxazol-5-il, 2,5-dihidrooxazol-2-il, 2,5-dihidrooxazol-4-il, 2,5-dihidrooxazol-5-il, 2,3-dihidrooxazol-2-il, 2,3-dihidrooxazol-4-il, 2,3-dihidrooxazol-5-il, 4,5-dihidrotiazol-2-il, 4,5-dihidrotiazol-4-il, 4,5-dihidrotiazol-5-il, 2,5-dihidrotiazol-2-il, 2,5-dihidrotiazol-4-il, 2,5-dihidrotiazol-5-il, 2,3-dihidrotiazol-2-il, 2,3-dihidrotiazol-4-il, 2,3-dihidrotiazol-5-il, 1,3-dioxol-2-il, 1,3-dioxol-4-il, 1,3-diotil-2-il, 1,3-diotil-4-il, 1,3-oxatil-2-il, 1,3-oxatil-4-il, 1,3-oxatil-5-il.

Anéis insaturados parcialmente, com 6 membros, ligados a C, tais como:

2H-3,4-dihidropiran-6-il, 2H-3,4-dihidropiran-5-il, 2H-3,4-dihidropiran-4-il, 2H-3,4-dihidropiran-3-il, 2H-3,4-dihidropiran-2-il, 2H-3,4-dihidrotiopiran-6-il, 2H-3,4-dihidrotiopiran-5-il, 2H-3,4-dihidrotiopiran-4-il, 2H-3,4-dihidrotiopiran-3-il, 2H-3,4-dihidrotiopiran-2-il, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-6-il, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-il, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-il, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-il, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-il, 2H-5,6-dihidropiran-2-il, 2H-5,6-dihidropiran-3-il, 2H-5,6-dihidropiran-4-il, 2H-5,6-dihidropiran-5-il, 2H-5,6-dihidropiran-6-il, 2H-5,6-dihidrotiopiran-2-il, 2H-5,6-dihidrotiopiran-3-il, 2H-5,6-dihidrotiopiran-4-il, 2H-5,6-dihidrotiopiran-5-il, 2H-5,6-dihidrotiopiran-6-il, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-il, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-il, 1,2,5,6-

tetrahidropiridin-5-il, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-6-il, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-il, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-3-il, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-il, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-5-il, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-il, 4H-piran-2-il, 4H-piran-3-il, 4H-piran-4-il, 4H-tiopiran-2-il, 4H-tiopiran-3-il, 4H-tiopiran-4-il, 1,4-dihidropiridin-2-il, 1,4-dihidropiridin-3-il, 1,4-dihidropiridin-4-il, 2H-piran-2-il, 2H-piran-3-il, 2H-piran-4-il, 2H-piran-5-il, 2H-piran-6-il, 2H-tiopiran-2-il, 2H-tiopiran-3-il, 2H-tiopiran-4-il, 2H-tiopiran-5-il, 2H-tiopiran-6-il, 1,2-dihidropiridin-2-il, 1,2-dihidropiridin-3-il, 1,2-dihidropiridin-4-il, 1,2-dihidropiridin-5-il, 1,2-dihidropiridin-6-il, 3,4-dihidropiridin-3-il, 3,4-dihidropiridin-4-il, 3,4-dihidropiridin-5-il, 3,4-dihidropiridin-6-il, 2,5-dihidropiridin-2-il, 2,5-dihidropiridin-3-il, 2,5-dihidropiridin-4-il, 2,5-dihidropiridin-5-il, 2,5-dihidropiridin-6-il, 2,3-dihidropiridin-2-il, 2,3-dihidropiridin-3-il, 2,3-dihidropiridin-4-il, 2,3-dihidropiridin-5-il, 2,3-dihidropiridin-6-il, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-il, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-il, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-il, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-il, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-il, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-il, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-il, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-il, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-il, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-il, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-il, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-il, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-il, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-il, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-3-il, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-4-il, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-5-il, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-6-il, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-3-il, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-4-il, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-5-il, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-6-il, 2H-2,4-dihidro-1,2-oxazin-3-il, 2H-2,4-dihidro-1,2-oxazin-4-il, 2H-2,4-dihidro-1,2-oxazin-5-il, 2H-2,4-dihidro-1,2-oxazin-6-il, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-3-il, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-4-il, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-5-il, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-6-il, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-3-il, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-4-il, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-5-il, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-il, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-il, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-4-il, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-3-il, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-4-il, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-5-il, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-6-il, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-il, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-il, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-2-il, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-4-il, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-5-il, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-6-il, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-2-il, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-4-il, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-5-il, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-6-il, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-il, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-il, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-il, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-6-il, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-2-il, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-5-il, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-il, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-il, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-il, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-2-il, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-3-il, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-5-il, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-6-il, 2H-1,3-oxazin-2-il, 2H-1,3-oxazin-4-il, 2H-1,3-oxazin-5-il, 2H-1,3-oxazin-6-il, 2H-1,3-tiazin-2-il, 2H-1,3-tiazin-4-il, 2H-1,3-tiazin-5-il, 2H-1,3-tiazin-6-il, 4H-1,3-oxazin-2-il, 4H-1,3-oxazin-4-il, 4H-1,3-oxazin-5-il, 4H-1,3-oxazin-6-il, 4H-1,3-tiazin-2-il, 4H-1,3-tiazin-4-il,

4H-1,3-tiazin-5-il, 4H-1,3-tiazin-6-il, 6H-1,3-oxazin-2-il, 6H-1,3-oxazin-4-il, 6H-1,3-oxazin-5-il, 6H-1,3-oxazin-6-il, 6H-1,3-tiazin-2-il, 6H-1,3-oxazin-2-il, 6H-1,3-oxazin-4-il, 6H-1,3-oxazin-5-il, 6H-1,3-tiazin-6-il, 2H-1,4-oxazin-2-il, 2H-1,4-oxazin-3-il, 2H-1,4-oxazin-5-il, 2H-1,4-oxazin-6-il, 2H-1,4-tiazin-2-il, 2H-1,4-tiazin-3-il, 2H-1,4-tiazin-5-il, 2H-1,4-tiazin-6-il, 4H-1,4-oxazin-2-il, 4H-1,4-oxazin-3-il, 4H-1,4-tiazin-2-il, 4H-1,4-tiazin-3-il, 1,4-dihidropiridazin-3-il, 1,4-dihidropiridazin-4-il, 1,4-dihidropiridazin-5-il, 1,4-dihidropiridazin-6-il, 1,2-dihidropirazin-2-il, 1,2-dihidropirazin-3-il, 1,2-dihidropirazin-5-il, 1,2-dihidropirazin-6-il, 1,4-dihidropirimidin-2-il, 1,4-dihidropirimidin-4-il, 1,4-dihidropirimidin-5-il, 1,4-dihidropirimidin-6-il, 3,4-dihidropirimidin-2-il, 3,4-dihidropirimidin-4-il, 3,4-dihidropirimidin-5-il, 3,4-dihidropirimidin-6-il.

Anéis insaturados parcialmente com 5 membros, ligados a N, tais como:

2,3-dihidro-1H-pirrol-1-il, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il, 4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il, 2,5-dihidro-1H-pirazol-1-il, 2,3-dihidro-1H-pirazol-1-il, 2,5-dihidroisoxazol-2-il, 2,3-dihidroisoxazol-2-il, 2,5-dihidroisotiazol-2-il, 2,3-dihidroisoxazol-2-il, 4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il, 2,5-dihidro-1H-imidazol-1-il, 2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il, 2,3-dihidrooxazol-3-il, 2,3-dihidrotiazol-3-il.

Anéis insaturados parcialmente com 6 membros, ligados a N, tais como:

1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-il, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-il, 1,4-dihidropiridin-1-il, 1,2-dihidropiridin-1-il, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-2-il, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-2-il, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-2-il, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-2-il, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-2-il, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-2-il, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-2-il, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-2-il, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-2-il, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-1-il, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-3-il, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-1-il, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-il, 2,3-dihidro-1,4tiazin-4-il, 2H-1,2-oxazin-2-il, 2H-1,2-tiazin-2-il, 4H-1,4-oxazin-4-il, 4H-1,4-tiazin-4-il, 1,4-dihidropiridazin-1-il, 1,4-dihidropirimidin-1-il ou 3,4-dihidropirimidin-3-il.

Hetarila: um radical heterocíclico aromático com 5- ou 6- membros que comumente possui 1, 2, 3 ou 4 átomos de nitrogênio como membros de anel além de átomos de carbono como membros do anel, por exemplo:

Radicais heteroaromáticos com 5 membros, ligados a C, possuindo 1, 2, 3 ou 4 átomos de nitrogênio ou um heteroátomo selecionado a partir de oxigênio e enxofre e, se apropriado, possuindo 1, 2 ou 3 átomos de nitrogênio como membros do anel, tais como:

2-furil, 3-furil, 2-tienil, 3-tienil, pirrol-2-il, pirrol-3-il, pirazol-3-il, pirazol-4-il, isoxazol-3-il, isoxazol-4-il, isoxazol-5-il, isotiazol-3-il, isotiazol-4-il, isotiazol-5-il, imidazol-2-il, imidazol-4-il, oxazol-2-il, oxazol-4-il, oxazol-5-il, tiazol-2-il, tiazol-4-il, tiazol-5-il, 1,2,3-oxadiazol-4-il, 1,2,3-oxadiazol-5-il, 1,2,4-oxadiazol-3-il, 1,2,4-oxadiazol-5-il, 1,3,4-

oxadiazol-2-il, 1,2,3-tiadiazol-4-il, 1,2,3-tiadiazol-5-il, 1,2,4-tiadiazol-3-il, 1,2,4-tiadiazol-5-il, 1,3,4-tiadiazol-2-il, 1,2,3-triazol-4-il, 1,2,4-triazol-3-il, tetrazol-5-il.

Radicais heteroaromáticos com 6 membros, ligados a C, possuindo 1, 2, 3 ou 4 átomos de nitrogênio como membros do anel, tais como:

5 piridin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il, piridazin-3-il, piridazin-4-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, pirazin-2-il, 1,3,5-triazin-2-il, 1,2,4-triazin-3-il, 1,2,4-triazin-5-il, 1,2,4-triazin-6-il, 1,2,4,5-tetrazin-3-il.

Radicais heteroaromáticos com 5 membros, ligados a N, possuindo 1, 2, 3 ou 4 átomos de nitrogênio como membros do anel, tais como:

10 pirrol-1-il, pirazol-1-il, imidazol-1-il, 1,2,3-triazol-1-il, 1,2,4-triazol-1-il, tetrazol-1-il.

As heterociclicas também incluem heterociclos bicíclicos que possuem um dos anéis heterocíclicos com 5 ou 6 membros mencionados anteriormente e um carbociclo aromático, insaturado ou saturado adicional unido ao mesmo, por exemplo, um benze-  
15 no, ciclohexano, anel de ciclohexadieno ou ciclohexeno, ou um anel heterocíclico adicional com 5 ou 6 membros unidos no local, onde o último pode, do mesmo modo, ser saturado, insaturado ou aromático. Estes incluem, por exemplo, quinolinil, isoquinilil, indolil, indolizil, isoindolil, indazolil, benzofuril, benzotienil, benzo[b]tiazolil, benzoxazolil, benzotiazolil e benzimidazolil.

20 Exemplos de compostos heteroaromáticos com 5 a 6 membros compreendendo um anel de benzeno unido incluem dihidroindolil, dihidroindolizil, dihidroisoindolil, dihidroquinolinil, dihidroisoquinolinil, cromenil, cromanil.

25 Arilalquila: um radical arila como definido acima que está ligado por meio de um grupo alquilenos, em particular, por meio de um grupo metileno, 1,1-etileno ou 1,2-etileno, por exemplo, benzil, 1-fenil-etil e 2-fenil-etil.

Arilalquenila: um radical arila como definido acima, que está ligado por meio de um grupo alquenileno, em particular, por meio de um grupo 1,1-etenil, 1,2-etenil ou 1,3-propenil, por exemplo, 2-feniletén-1-il e 1-feniletén-1-il.

30 Cicloalcoxila: um radical cicloalquila como definido acima, que está ligado por meio de um átomo de oxigênio, por exemplo, ciclopropilóxi, ciclobutilóxi, ciclopentilóxi ou cicloetilóxi.

35 Cicloalquilalquila: um radical cicloalquila como definido acima, que está ligado por meio de um grupo alquilenos, em particular, por meio de um grupo metileno, 1,1-etileno ou 1,2-etileno, por exemplo, ciclopropilmetil, ciclobutilmetil, ciclopentilmetil, ou ciclohexilmetil.

Heterociclicilalquila e hetarilalquila: um radical heterociclicila ou hetarila como definido acima, que está ligado por meio de um grupo alquilenos, em particular, por meio



de um grupo metileno, 1,1-etileno ou 1,2-etileno.

A expressão "opcionalmente substituído" significa, no contexto da presente invenção, que o grupamento respectivo está substituído ou possui 1, 2 ou 3, em particular 1, substituintes que são selecionados a partir de, halogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, SH, CN, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, COOH, O-CH<sub>2</sub>-COOH, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-COO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CONH<sub>2</sub>, alquila-CONH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-SO<sub>2</sub>-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CON-(alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N-(alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, alquila-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenila-O, fenila-O-CH<sub>2</sub>, fenila-CONH, fenila-SO<sub>2</sub>NH, hetarila-CONH, hetarila-SO<sub>2</sub>-NH, fenila-SO<sub>2</sub>, fenila-NH-SO<sub>2</sub>, fenila-NH-CO, hetarila-NH-SO<sub>2</sub> e hetarila-NH-CO, onde a fenila e a hetarila nos 11 últimos radicais mencionados são não substituídos ou podem possuir 1, 2 ou 3 substituintes que são selecionados a partir de halogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Em relação aos seus usos como inibidores de calpaína, as variáveis R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W, X e Y, preferencialmente possuem os significados a seguir, onde estas variáveis representam configurações especiais dos compostos de fórmula I, tanto consideradas individualmente quanto em combinação uma com a outra:

R<sup>1</sup>alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, preferencialmente alquila-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, que pode ser parcialmente ou completamente halogenada e/ou possuir 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>1a</sup>, em particular, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> não substituída, especificamente, alquila-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> não substituída,

alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, especificamente cicloalquilmetila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, 1-(cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)etil ou 2-(cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)etila, onde o grupamento cicloalquila pode possuir 1, 2, 3 ou 4 radicais R<sup>b1</sup>, muito especificamente ciclohexilmetila,

fenila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila e hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, em particular, benzila, 1-feniletila, 2-feniletila, hetarilmetila, 1-hetarilmetila, 2-hetarilmetila, tais como, tienilmetila, piridinilmetila, onde a fenila e a hetarila nos últimos radicais mencionados podem ser não substituídas ou carregar 1, 2, 3 ou 4 radicais R<sup>1c</sup> idênticos ou diferentes.

Com relação a isso, R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup> e R<sup>1c</sup> onde presentes possuem os significados mencionados anteriormente. Em particular:

R<sup>1a</sup>é alcoxila-C<sub>1</sub>-C ou haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>1b</sup>halogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>1c</sup>é halogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, SH, CN, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, COOH, O-CH<sub>2</sub>-COOH, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-COO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CONH<sub>2</sub>, alquila-CONH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CON-(alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N-(alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, alquila-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenila-O, fenila-O-CH<sub>2</sub>, fenila-CONH, fenila-SO<sub>2</sub>NH, hetarila-CONH, hetarila-SO<sub>2</sub>-NH, fenila-SO<sub>2</sub>, fenila-NH-SO<sub>2</sub>, fenila-NH-CO, hetarila-NH-SO<sub>2</sub> e hetarila-NH-CO, onde a fenila e a hetarila nos 11 úl-

timos radicais mencionados são não substituídos ou podem possuir 1, 2 ou 3 substituintes que são selecionados a partir de halogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>c6</sup>R<sup>c7</sup> com p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, em particular 0, e

5 O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>c6</sup>R<sup>c7</sup> com q = 2, 3, 4, 5 ou 6; em particular 2, onde

R<sup>c6</sup>, R<sup>c7</sup> são, independentemente um do outro, hidrogênio ou alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ou juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, são um resíduo de morfolino, piperidino, pirrolidino, azetidino ou piperazino, onde os 5 últimos radicais mencionados são não substituídos ou podem carregar 1, 2, 3 ou 4 radicais selecionados a partir de alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. R<sup>1c</sup> é, em particular, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

R<sup>2</sup> é um dos radicais mencionados anteriormente diferentes de hidrogênio, em particular: alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> que pode ser parcialmente ou completamente halogenada e/ou carregar 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>2a</sup>,

15 arila ou hetarila, onde a arila e a hetarila nos 2 últimos radicais mencionados podem ser não substituídas ou carregam 1, 2, 3 ou 4 radicais R<sup>2c</sup> idênticos ou diferentes;

arila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila, arila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquênica ou hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, onde a arila e a hetarila nos últimos 3 radicais mencionados podem ser não substituídas ou carregar 1, 2, 3 ou 4 radicais R<sup>2c</sup> diferentes ou idênticos;

Os preferidos dentre estes são aqueles compostos de fórmula geral I nos quais R<sup>2</sup> é selecionado a partir de arila e hetarila, especificamente a partir de fenila, tienila e piridila, onde a arila e a hetarila (ou fenila, tienila e piridila) podem ser não substituídas ou carregam 1, 2, 3 ou 4, em particular 1 ou 2, radicais R<sup>2c</sup> diferentes ou idênticos.

25 Com relação a isso, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> e R<sup>2c</sup> onde presentes possuem os significados mencionados anteriormente. Em particular:

R<sup>2a</sup> é OH, CN, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, COOH, O-CH<sub>2</sub>-COOH, alcóxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-COO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CONH<sub>2</sub>, alquila-CONH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenila-CONH, fenila-SO<sub>2</sub>NH, hetarila-CONH, hetarila-SO<sub>2</sub>-NH, CON-(alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N-(alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, alquila-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenila-SO<sub>2</sub>, fenila-NH-SO<sub>2</sub>, fenila-NH-CO, hetarila-NH-SO<sub>2</sub>, hetarila-NH-CO, NR<sup>a6</sup>R<sup>a7</sup>, onde R<sup>a6</sup>R<sup>a7</sup> são, independentemente um do outro, hidrogênio ou alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ou juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados são um resíduo de morfolino, piperidino, pirrolidino, azetidino ou piperazino, onde os 5 últimos radicais mencionados são não substituídos ou podem carregar 1, 2, 3 ou 4 radicais selecionados a partir de alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcóxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>2b</sup> é halogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, CN, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, COOH, O-CH<sub>2</sub>-COOH, al-

coxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-COO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CONH<sub>2</sub>, alquila-CONH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenila-CONH, fenila-SO<sub>2</sub>NH, hetarila-CONH, hetarila-SO<sub>2</sub>-NH, CON-(alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N-(alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, alquila-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenila-SO<sub>2</sub>, fenila-NH-SO<sub>2</sub>, fenila-NH-CO, hetarila-NH-SO<sub>2</sub> e hetarila-NH-CO ou NR<sup>b6</sup>R<sup>b7</sup>, onde R<sup>b6</sup>, R<sup>b7</sup> são, independentemente um do outro, hidrogênio ou alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ou juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados são um resíduo de morfolino, piperidino, pirrolidino, azetidino ou piperazino, onde os 5 últimos radicais mencionados são não substituídos ou podem carregar 1, 2, 3 ou 4 radicais selecionados a partir de alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; e

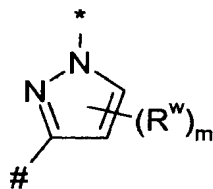
R<sup>2c</sup> é halogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, SH, CN, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, COOH, O-CH<sub>2</sub>-COOH, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-COO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CONH<sub>2</sub>, alquila-CONH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CON-(alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N-(alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, alquila-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenila-O, fenila-O-CH<sub>2</sub>, fenila-CONH, fenila-SO<sub>2</sub>NH, hetarila-CONH, hetarila-SO<sub>2</sub>-NH, fenila-SO<sub>2</sub>, fenila-NH-SO<sub>2</sub>, fenila-NH-CO, hetarila-NH-SO<sub>2</sub> e hetarila-NH-CO, onde a fenila e a hetarila nos 11 últimos radicais mencionados são não substituídas ou podem possuir 1, 2 ou 3 substituintes que são selecionados a partir de halogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>c6</sup>R<sup>c7</sup> com p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, em particular 0, e  
O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>c6</sup>R<sup>c7</sup> com q = 2, 3, 4, 5 ou 6; em particular 2, onde  
R<sup>c6</sup>, R<sup>c7</sup> são, independentemente um do outro, hidrogênio ou alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, ou juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, são um resíduo de morfolino, piperidino, pirrolidino, ou azetidino ou piperazino, onde os 5 últimos radicais mencionados são não substituídos ou podem carregar 1, 2, 3 ou 4 radicais selecionados a partir de alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

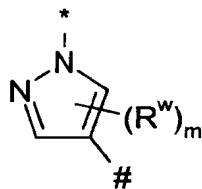
R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> é em particular OH ou o grupo CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup> é um grupo carbonila.

W<sub>m</sub> radical de fórmulas W1 ou W2 ou o grupo W-R<sup>2</sup> é um radical de fórmula W6.

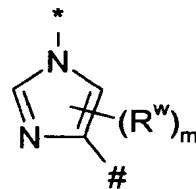
Nas fórmulas W1 e W2, R<sup>2</sup> está preferencialmente ligado ao carbono da posição 3 ou 4, como mostrado nas seguintes fórmulas W1a, W1b e W2a:



W1a



W1b



W2a

Nas fórmulas W1a, W1b e W2a, os significados de \*, #, m e R<sup>w</sup> são aqueles mencionados acima. Em particular, m é 0 ou 1 e especificamente 0. Onde m é 1, R<sup>w</sup> é preferencialmente selecionado do grupo a partir de alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, em que a alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> é substituída com 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>wa</sup> ou OH, SH, CN, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, COOH, O-CH<sub>2</sub>-COOH, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-COO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CONH<sub>2</sub>, alquila-CONH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CON-(alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N-(alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, alquila-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenila-O, fenila-O-CH<sub>2</sub>, fenila-CONH, fenila-SO<sub>2</sub>NH, hetarila-CONH, hetarila-SO<sub>2</sub>-NH, fenila-SO<sub>2</sub>, fenila-NH-SO<sub>2</sub>, fenila-NH-CO, hetarila-NH-SO<sub>2</sub> e hetarila-NH-CO, onde a fenila e a hetarila nos 11 últimos radicais mencionados são não substituídas ou podem possuir 1, 2 ou 3 substituintes que são selecionados a partir de halogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. R<sup>w</sup> é em particular selecionado a partir de OH, F, Cl, CN, CF<sub>3</sub> alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que é não substituída ou pode possuir 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>wa</sup>, ou haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>. Com relação a isto, R<sup>wa</sup> possui os significados mencionados anteriormente e é, em particular, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ou haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. R<sup>w</sup> é particularmente preferencialmente selecionado a partir de F, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> e OCH<sub>3</sub>.

Onde o grupo W-R<sup>2</sup> é um radical de fórmula W6, m é preferencialmente 0 ou 1 e especificamente 0. Onde m é 1, R<sup>w6\*</sup> é preferencialmente selecionado a partir de halogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, em que a alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> é substituída com 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>wa</sup> ou OH, SH, CN, CF<sub>3</sub>, O-CF<sub>3</sub>, COOH, O-CH<sub>2</sub>-COOH, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-COO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CONH<sub>2</sub>, alquila-CONH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-SO<sub>2</sub>NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, CON-(alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N-(alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, alquila-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenila-O, fenila-O-CH<sub>2</sub>, fenila-CONH, fenila-SO<sub>2</sub>NH, hetarila-CONH, hetarila-SO<sub>2</sub>-NH, fenila-SO<sub>2</sub>, fenila-NH-SO<sub>2</sub>, fenila-NH-CO, hetarila-NH-SO<sub>2</sub>, hetarila-NH-CO, onde a fenila e a hetarila nos 11 últimos radicais mencionados são não substituídas ou podem possuir 1, 2 ou 3 substituintes que são selecionados a partir de halogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. R<sup>w6\*</sup> é, em particular, selecionado a partir de OH, F, Cl, CN, CF<sub>3</sub> alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que é não substituída ou pode possuir 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>wa</sup>, ou haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>. Com relação a isto, R<sup>wa</sup> possui os significados mencionados anteriormente e é, em particular, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ou haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. O E em W6 possui, preferencialmente, um dos seguintes significados: CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CO, CO-NH, O, CH=CH, CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>E</sub><sup>1</sup> ou NR<sub>E</sub><sup>1</sup>SO<sub>2</sub>, e é, em particular, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, O, CH=CH, CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NR<sub>E</sub><sup>1</sup> ou NR<sub>E</sub><sup>1</sup>SO<sub>2</sub>. Com relação a isto, R<sub>E</sub><sup>1</sup> possui um dos significados mencionados anteriormente e é, em particular, hidrogênio ou alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Os compostos de fórmula I que são particularmente preferidos dentre os compostos da invenção de fórmula geral I são aqueles nos quais W é um radical W1a, e particularmente preferidos dentre estes estão aqueles em que m é 0 ou 1 e especificamente 0.

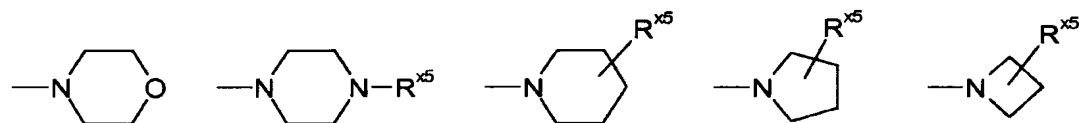
5 Os compostos de fórmula I que são particularmente preferidos dentre os compostos da invenção de fórmula geral I são aqueles nos quais  $W-R^2$  é um radical W6, e particularmente preferidos dentre estes estão aqueles em que m é 0 ou 1 e especificamente 0.

10 Xé um radical  $C(=O)-NR^{x2}R^{x3}$ , no qual  $R^{x2}$  e  $R^{x3}$  possuem um dos significados mencionados anteriormente. Os compostos preferidos dentre estes são aqueles nos quais:

$R^{x2}$  é H, OH, CN, alquila- $C_1-C_6$ , haloalquila- $C_1-C_6$ , alquila- $C_1-C_6$  que possui 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{xa}$ , ou alquenila- $C_2-C_6$ , alquinila- $C_2-C_6$ , cicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -cicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -heterocicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -alcoxila- $C_1-C_6$ , arila, hetarila, arila- $C_1-C_4$ -alquila ou hetarila- $C_1-C_4$ -alquila, onde a arila e a hetarila nos 4 últimos radicais mencionados são não substituídos ou possuem 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{xd}$ . Em particular,  $R^{x2}$  é hidrogênio, alquila- $C_1-C_6$ , haloalquila- $C_1-C_6$ , alquila- $C_1-C_6$  que possui 1 ou 2 substituintes  $R^{xa}$ , alquila- $C_1-C_4$ -cicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -heterocicloalquila- $C_3-C_7$ , arila, hetarila, arila- $C_1-C_4$ -alquila ou hetarila- $C_1-C_4$ -alquila.  $R^{x2}$  é muito particularmente, preferencialmente, hidrogênio.

$R^{x3}$  é H, alquila- $C_1-C_6$ , haloalquila- $C_1-C_6$ , ou alquila- $C_1-C_6$  que possui 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{xa}$ . Em particular,  $R^{x3}$  é hidrogênio, alquila- $C_1-C_6$ , haloalquila- $C_1-C_6$ , ou alquila- $C_1-C_6$  que possui 1 ou 2 substituintes tipo  $R^{xa}$ .  $R^{x3}$  é muito particularmente, preferencialmente, hidrogênio.

25 Os compostos de fórmula I que são, do mesmo modo, preferidos são aqueles nos quais o grupo  $NR^{x2}R^{x3}$  é um heterociclo de nitrogênio das seguintes fórmulas:



nas quais:

30  $R^{x5}$  é hidrogênio ou possui um significado indicado para  $R^{xb}$ . Em particular  $R^{x5}$  é alquila- $C_1-C_6$ , haloalquila- $C_1-C_6$ , ou alquila- $C_1-C_6$  que possui 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{xa}$ , ou alquila- $C_1-C_4$ -cicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -heterocicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -alcoxila- $C_1-C_6$ , arila- $C_1-C_4$ -alquila ou hetarila- $C_1-C_4$ -alquila, onde a arila e a hetarila nos 2 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{xd}$ , ou alquila- $COO-C_1-C_6$ ,  $CONH_2$ , alquila- $CONH-C_1-C_6$ , alquila- $SO_2NH-C_1-C_6$ ,

CON-(alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>N-(alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, alquila-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenila-CONH, fenila-SO<sub>2</sub>NH, hetarila-CONH, hetarila-SO<sub>2</sub>-NH, onde a fenila e a hetarila nos 4 últimos radicais mencionados são não substituídas ou podem possuir 1, 2 ou 3 substituintes que são selecionados a partir de halogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Em particular, R<sup>x5</sup> é hidrogênio ou alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Em uma modalidade particularmente preferida da invenção, X é C(O)-NH<sub>2</sub>

Em outra modalidade da invenção, X é hidrogênio.

Em outra modalidade da invenção, X é C(O)OR<sup>x1</sup> no qual R<sup>x1</sup> possui os significados mencionados anteriormente. Em particular, R<sup>1</sup> é alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que possui 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>xa</sup>, ou cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heterocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arila, hetarila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila ou hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila estão situados, onde a arila e a hetarila nos 4 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>xd</sup>. Com relação a isto R<sup>xa</sup> possui os significados mencionados anteriormente e é, em particular, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ou haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Com relação a isto, R<sup>xd</sup> possui os significados mencionados anteriormente e é, preferencialmente, F, Cl, OH, COOH, C(O)NH<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>COOH, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquila-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquila-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquila-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquila-NH-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alquila-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Yum radical divalente, heteroaromático com 6 membros que possui 1 ou 2 átomos de nitrogênio como membros de anel e que é, preferencialmente, selecionado a partir de piridinedila e pirimidinedila e que, opcionalmente, possui 1 ou 2 substituintes R<sup>y</sup> idênticos ou diferentes. Y é, em particular, piridinedila que é não substituída ou possui 1 ou 2 substituintes R<sup>y</sup> idênticos ou diferentes. Y é, em particular, não substituído ou possui um substituinte R<sup>y</sup>.

O W está preferencialmente ligado a um átomo de C de Y que está localizado na posição orto relativa ao átomo de C de Y que está conectado ao grupo carbonila. Consequentemente, Y é preferencialmente selecionado a partir de piridino-2,3-diil, piridino-3,4-diil e piridino-5,6-diil. Um átomo de nitrogênio está preferencialmente presente na outra posição orto relativa ao átomo de C de Y ao qual W está ligado.

Onde R<sup>y</sup> está presente, R<sup>y</sup> é preferencialmente selecionado a partir de OH, F, Cl, COOH, NH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, O-CF<sub>3</sub>, O-CHF<sub>2</sub>, O-CH<sub>2</sub>F, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil, imidazolil, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CONR<sup>y2</sup>R<sup>y3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>y2</sup>R<sup>y3</sup>, NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>y4</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>y6</sup>R<sup>y7</sup>, NH-CO-R<sup>y5</sup>, no qual p é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5, e no qual R<sup>y2</sup>, R<sup>y3</sup>, R<sup>y4</sup>, R<sup>y5</sup>, R<sup>y6</sup>, R<sup>y7</sup> possuem os significados mencionados anteriormente, preferencialmente os significados mencionados como preferidos abaixo e são, em particular, H e

alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenila, benzila e benzila-O, onde o anel de fenila nos últimos 3 grupos mencionados podem possuir 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio, OH, SH, NO<sub>2</sub>, COOH, C(O)NH<sub>2</sub>, CHO, CN, NH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>COOH, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NHCHO, alquila-NH-C(O) -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e alquila-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

Em particular, R<sup>y</sup> é OH, F, Cl, NH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, O-CF<sub>3</sub>, O-CHF<sub>2</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil, imidazolil, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquila-CONH -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, SO<sub>2</sub>N(alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, alquila-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-NH-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N(alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, no qual p é 2, 3 ou 4.

R<sup>y</sup> é, em particular, preferencialmente F, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, O-CF<sub>3</sub>, O-CHF<sub>2</sub>, O-CH<sub>2</sub>F ou alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

De outro modo, os radicais R<sup>x4</sup>, R<sup>ya</sup>, R<sup>wa</sup>, R<sub>E</sub><sup>1a</sup>, R<sup>yb</sup>, R<sup>wb</sup>, R<sub>E</sub><sup>1b</sup>, R<sup>yd</sup>, R<sup>wd</sup>, R<sub>E</sub><sup>1d</sup>, R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup>, R<sup>y1</sup>, R<sup>w1</sup>, R<sup>a2</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>c2</sup>, R<sup>y2</sup>, R<sup>w2</sup>, R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup>, R<sup>y3</sup>, R<sup>w3</sup>, R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup>, R<sup>c4</sup>, R<sup>y4</sup>, R<sup>w4</sup>, R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup>, R<sup>y5</sup>, R<sup>w5</sup>, R<sup>a6</sup>, R<sup>b6</sup>, R<sup>c6</sup>, R<sup>y6</sup>, R<sup>w6</sup>, R<sup>a7</sup>, R<sup>b7</sup>, R<sup>c7</sup>, R<sup>y7</sup> e R<sup>w7</sup> possuem preferencialmente, a menos que indicado de outro modo e independentemente um do outro, um dos seguintes significados:

R<sup>x4</sup>: hidrogênio ou alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

R<sup>ya</sup>, R<sup>wa</sup>, R<sub>E</sub><sup>1a</sup> independentemente um do outro: alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

R<sup>yb</sup>, R<sup>wb</sup>, R<sub>E</sub><sup>1b</sup> independentemente um do outro: halogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

R<sup>yd</sup>, R<sup>wd</sup>, R<sub>E</sub><sup>1d</sup> independentemente um do outro: F, Cl, OH, COOH, C(O)NH<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>COOH, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquila-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquila-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquila-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquila-NH-C(O) -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou alquila-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup>, R<sup>c1</sup>, R<sup>y1</sup>, R<sup>w1</sup> independentemente um do outro: alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenila, benzila, hetarila e hetarilmetila, onde a fenila e a hetarila nos 4 últimos radicais mencionados são não substituídos ou possuem 1, 2 ou 3 substituintes que são selecionados a partir de halogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

R<sup>a2</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>c2</sup>, R<sup>y2</sup>, R<sup>w2</sup> independentemente um do outro: hidrogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenila, hetarila e hetarilmetila, onde a fenila e a hetarila nos 4 últimos radicais mencionados são não substituídos ou possuem 1, 2 ou 3 substituintes que são selecionados a partir de halogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

$R^{a3}$ ,  $R^{b3}$ ,  $R^{c3}$ ,  $R^{y3}$ ,  $R^{w3}$  independentemente um do outro: hidrogênio ou alquila-  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

ou  $R^{a2}$  com  $R^{a3}$  (e do mesmo modo,  $R^{b2}$  com  $R^{b3}$ ,  $R^{c2}$  com  $R^{c3}$ ,  $R^{y2}$  com  $R^{y3}$  e  
5  $R^{w2}$  com  $R^{w3}$ ) juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados são um resí-  
duo de morfolino, piperidino, pirrolidino, azetidino ou piperazino, onde os 5 últimos ra-  
dicais mencionados são não substituídos ou podem carregar 1, 2, 3 ou 4 radicais sele-  
cionados a partir de alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou haloalcoxila-C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>.

$R^{a4}$ ,  $R^{b4}$ ,  $R^{c4}$ ,  $R^{y4}$ ,  $R^{w4}$  independentemente um do outro: hidrogênio, alquila-C<sub>1</sub>-  
10 C<sub>6</sub>, fenila, benzila, hetarila e hetarilmetila, onde a fenila e a hetarila nos 4 últimos radi-  
cais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2 ou 3 substituintes que são  
selecionados a partir de halogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e  
haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

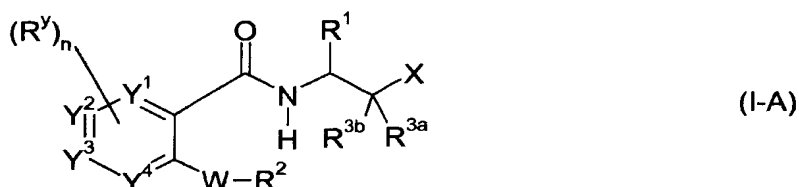
$R^{a5}$ ,  $R^{b5}$ ,  $R^{c5}$ ,  $R^{y5}$ ,  $R^{w5}$   $R^{w4}$  independentemente um do outro: hidrogênio, alquila-  
15 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenila, benzila, hetarila e hetarilmetila, onde a fenila e a hetarila nos 4 últimos  
radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2 ou 3 substituintes que são  
selecionados a partir de halogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e  
haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

$R^{a6}$ ,  $R^{b6}$ ,  $R^{c6}$ ,  $R^{y6}$ ,  $R^{w6}$  independentemente um do outro: hidrogênio, alquila-C<sub>1</sub>-  
20 C<sub>6</sub>, fenila, benzila, hetarila e hetarilmetila, onde a fenila e a hetarila nos 4 últimos radi-  
cais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2 ou 3 substituintes que são  
selecionados a partir de halogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> e  
haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

$R^{a7}$ ,  $R^{b7}$ ,  $R^{c7}$ ,  $R^{y7}$  e  $R^{w7}$  independentemente um do outro: hidrogênio ou alquila-  
25 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

ou  $R^{a6}$  com  $R^{a7}$  (e, do mesmo modo,  $R^{b6}$  com  $R^{b7}$ ,  $R^{c6}$  com  $R^{c7}$ ,  $R^{y6}$  com  $R^{y7}$  e  
 $R^{w6}$  com  $R^{w7}$ ) juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados são um resí-  
duo de morfolino, piperidino, pirrolidino, azetidino ou piperazino, onde os 5 últimos ra-  
dicais mencionados são não substituídos ou podem carregar 1, 2, 3 ou 4 radicais sele-  
30 cionados a partir de alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou haloalcoxila-C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>.

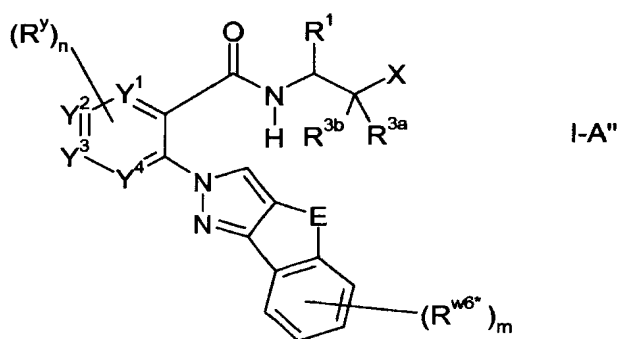
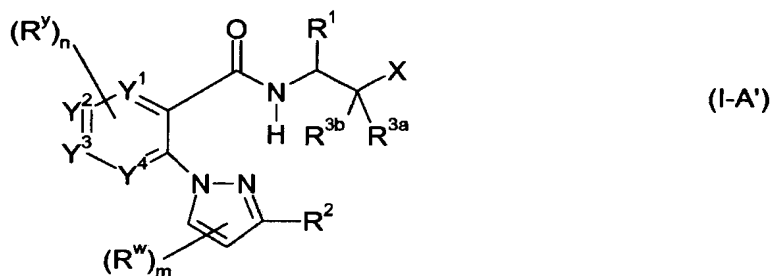
Os compostos preferidos dentre os compostos de carboxamida de fórmula I da  
invenção são aqueles que correspondem a fórmula geral I-A,





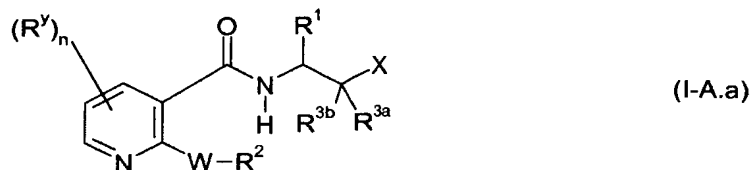
na qual X, W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>y</sup> possuem os significados mencionados anteriormente, em particular, os significados mencionados como preferidos, n sendo 0, 1 ou 2, em particular, 0 ou 1, uma das variáveis Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> sendo um átomo de nitrogênio e as variáveis restantes Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> ou Y<sup>4</sup> são CH (ou C-R<sup>y</sup> se n é diferente de 0). Os tautômeros de I-A, os sais adequados farmacologicamente dos mesmos e os tautômeros dos mesmos também são preferidos.

Os compostos, por sua vez, preferidos dentre os compostos de carboxamida de fórmula I-A da invenção são aqueles que correspondem as fórmulas gerais I-A' ou I-A'',



nas quais, m, X, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>w</sup> e R<sup>w6</sup> possuem os significados mencionados anteriormente, em particular, os significados mencionados como preferidos, n sendo 0, 1 ou 2, em particular, 0 ou 1, uma das variáveis Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> sendo um átomo de nitrogênio e as variáveis restantes Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> ou Y<sup>4</sup> são CH (ou C-R<sup>y</sup> se n é diferente de 0). Os tautômeros de I-A' e I-A'', os sais adequados farmacologicamente dos mesmos e os tautômeros dos mesmos também são preferidos.

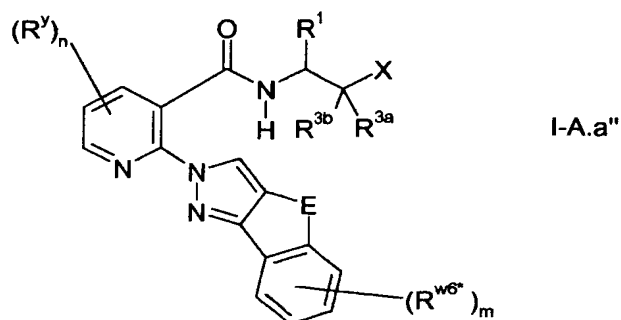
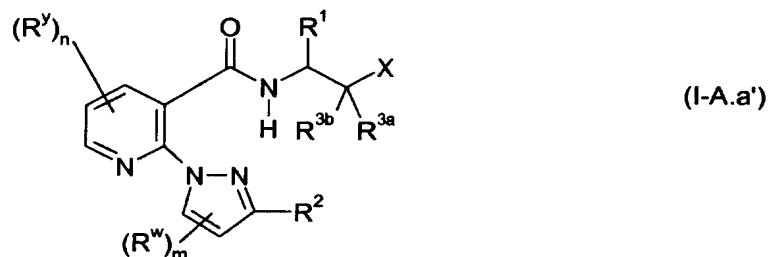
Os compostos preferidos, por sua vez, dentre os compostos de carboxamida de fórmula I-A da invenção são aqueles que correspondem a fórmula geral I-A.a,



na qual X, W, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> e R<sup>y</sup> possuem os significados mencionados ante-

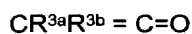
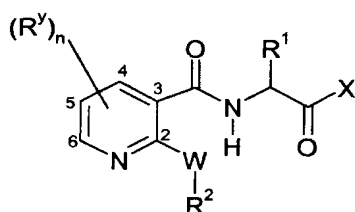
riormente, em particular, os significados mencionados como preferidos, n sendo 0, 1 ou 2, em particular, 0 ou 1. Os tautômeros de I-A' e I-A", os sais adequados farmacêuticamente dos mesmos e os tautômeros dos mesmos também são preferidos.

Os compostos, por sua vez, preferidos dentre os compostos de carboxamida de fórmula I-A.a da invenção são aqueles que correspondem as fórmulas gerais I-A.a' ou I-A.a",

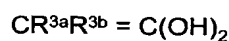
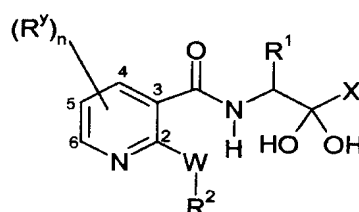


nas quais m, E, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>w</sup> e R<sup>w6\*</sup> possuem os significados mencionados anteriormente, especificamente, aqueles mencionados como preferidos, e n sendo 0, 1 ou 2, em particular, 0 ou 1. Os tautômeros de I-A.a' e I-A.a", os sais adequados farmacêuticamente dos mesmos e os tautômeros dos mesmos também são preferidos.

Os compostos de fórmula geral I-A.a, que são indicados nas Tabelas de 1 a 20 abaixo e nas quais CR<sup>3a</sup>R<sup>3b</sup> é uma função carbonila ou um grupo C(OH)<sub>2</sub>, e seus tautômeros, pró-drogas e sais farmacêuticamente aceitáveis, representam por si as modalidades preferidas da presente invenção. Os significados para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e W indicados na Tabela A abaixo representam modalidades da invenção que são, do mesmo modo, preferidas independentemente uma da outra e, especialmente, em combinação.



(I-A.a)



## Tabela 1

Compostos de fórmula I-A.a nos quais o grupo  $C(R^{3a}R^{3b})$  é  $C=O$ , X é carbamoi-  
la,  $n = 0$ , isto é,  $(R^y)_n$  está ausente, e a combinação de  $R^1$ ,  $R^2$  e W para um composto  
em cada caso corresponde a uma linha da Tabela A.

## 5 Tabela 2

Compostos de fórmula I-A.a nos quais o grupo  $C(R^{3a}R^{3b})$  é  $C=O$ , X é carbamoi-  
la,  $(R^y)_n$  é 5-F, e a combinação de  $R^1$ ,  $R^2$  e W para um composto em cada caso corres-  
ponde a uma linha da Tabela A.

## Tabela 3

10 Compostos de fórmula I-A.a nos quais o grupo  $C(R^{3a}R^{3b})$  é  $C=O$ , X é carbamoi-  
la,  $(R^y)_n$  é 5-Cl, e a combinação de  $R^1$ ,  $R^2$  e W para um composto em cada caso cor-  
responde a uma linha da Tabela A.

## Tabela 4

15 Compostos de fórmula I-A.a nos quais o grupo  $C(R^{3a}R^{3b})$  é  $C=O$ , X é carbamoi-  
la,  $(R^y)_n$  é 5-CN, e a combinação de  $R^1$ ,  $R^2$  e W para um composto em cada caso cor-  
responde a uma linha da Tabela A.

## Tabela 5

20 Compostos de fórmula I-A.a nos quais o grupo  $C(R^{3a}R^{3b})$  é  $C=O$ , X é carbamoi-  
la,  $(R^y)_n$  é 5-CH<sub>3</sub>, e a combinação de  $R^1$ ,  $R^2$  e W para um composto em cada caso cor-  
responde a uma linha da Tabela A.

## Tabela 6

Compostos de fórmula I-A.a nos quais o grupo  $C(R^{3a}R^{3b})$  é  $C=O$ , X é –  
 $C(O)NHCH_3$ ,  $n = 0$ , isto é,  $(R^y)_n$  está ausente, e a combinação de  $R^1$ ,  $R^2$  e W para um  
composto em cada caso corresponde a uma linha da Tabela A.

## 25 Tabela 7

Compostos de fórmula I-A.a nos quais o grupo  $C(R^{3a}R^{3b})$  é  $C=O$ , X é –  
 $C(O)NHCH_3$ ,  $(R^y)_n$  é 5-F, e a combinação de  $R^1$ ,  $R^2$  e W para um composto em cada  
caso corresponde a uma linha da Tabela A.

## Tabela 8

30 Compostos de fórmula I-A.a nos quais o grupo  $C(R^{3a}R^{3b})$  é  $C=O$ , X é –  
 $C(O)NHCH_3$ ,  $(R^y)_n$  é 5-Cl, e a combinação de  $R^1$ ,  $R^2$  e W para um composto em cada  
caso corresponde a uma linha da Tabela A.

## Tabela 9

35 Compostos de fórmula I-A.a nos quais o grupo  $C(R^{3a}R^{3b})$  é  $C=O$ , X é –  
 $C(O)NHCH_3$ ,  $(R^y)_n$  é 5-CN, e a combinação de  $R^1$ ,  $R^2$  e W para um composto em cada  
caso corresponde a uma linha da Tabela A.

## Tabela 10

Compostos de fórmula I-A.a nos quais o grupo  $C(R^{3a}R^{3b})$  é  $C=O$ , X é  $-C(O)NHCH_3$ ,  $(R^y)_n$  é  $5-CH_3$ , e a combinação de  $R^1$ ,  $R^2$  e W para um composto em cada caso corresponde a uma linha da Tabela A.

Tabela 11

- 5 Compostos de fórmula I-A.a nos quais o grupo  $C(R^{3a}R^{3b})$  é  $C(OH)_2$ , X é carba-moila,  $n = 0$ , isto é,  $(R^y)_n$  está ausente, e a combinação de  $R^1$ ,  $R^2$  e W para um compos-to em cada caso corresponde a uma linha da Tabela A.

Tabela 12

- 10 Compostos de fórmula I-A.a nos quais o grupo  $C(R^{3a}R^{3b})$  é  $C(OH)_2$ , X é carba-moila,  $(R^y)_n = 5-F$ , e a combinação de  $R^1$ ,  $R^2$  e W para um composto em cada caso cor-responde a uma linha da Tabela A.

Tabela 13

- 15 Compostos de fórmula I-A.a nos quais o grupo  $C(R^{3a}R^{3b})$  é  $C(OH)_2$ , X é carba-moila,  $(R^y)_n = 5-Cl$ , e a combinação de  $R^1$ ,  $R^2$  e W para um composto em cada caso corresponde a uma linha da Tabela A.

Tabela 14

Compostos de fórmula I-A.a nos quais o grupo  $C(R^{3a}R^{3b})$  é  $C(OH)_2$ , X é carba-moila,  $(R^y)_n = 5-CN$ , e a combinação de  $R^1$ ,  $R^2$  e W para um composto em cada caso corresponde a uma linha da Tabela A.

- 20 Tabela 15

Compostos de fórmula I-A.a nos quais o grupo  $C(R^{3a}R^{3b})$  é  $C(OH)_2$ , X é carba-moila,  $(R^y)_n = 5-CH_3$ , e a combinação de  $R^1$ ,  $R^2$  e W para um composto em cada caso corresponde a uma linha da Tabela A.

Tabela 16

- 25 Compostos de fórmula I-A.a nos quais o grupo  $C(R^{3a}R^{3b})$  é  $C(OH)_2$ , X é  $-C(O)NHCH_3$ ,  $n = 0$ , isto é,  $(R^y)_n$  está ausente, e a combinação de  $R^1$ ,  $R^2$  e W para um composto em cada caso corresponde a uma linha da Tabela A.

Tabela 17

- 30 Compostos de fórmula I-A.a nos quais o grupo  $C(R^{3a}R^{3b})$  é  $C(OH)_2$ , X é  $-C(O)NHCH_3$ ,  $(R^y)_n = 5-F$ , e a combinação de  $R^1$ ,  $R^2$  e W para um composto em cada caso corresponde a uma linha da Tabela A.

Tabela 18

- 35 Compostos de fórmula I-A.a nos quais o grupo  $C(R^{3a}R^{3b})$  é  $C(OH)_2$ , X é  $-C(O)NHCH_3$ ,  $(R^y)_n = 5-Cl$ , e a combinação de  $R^1$ ,  $R^2$  e W para um composto em cada caso corresponde a uma linha da Tabela A.

Tabela 19

Compostos de fórmula I-A.a nos quais o grupo  $C(R^{3a}R^{3b})$  é  $C(OH)_2$ , X é  $-$

$C(O)NHCH_3$ ,  $(R^y)_n = 5-CN$ , e a combinação de  $R^1$ ,  $R^2$  e  $W$  para um composto em cada caso corresponde a uma linha da Tabela A.

Tabela 20

- 5 Compostos de fórmula I-A.a nos quais o grupo  $C(R^{3a}R^{3b})$  é  $C(OH)_2$ ,  $X$  é  $-C(O)NHCH_3$ ,  $(R^y)_n = 5-CH_3$ , e a combinação de  $R^1$ ,  $R^2$  e  $W$  para um composto em cada caso corresponde a uma linha da Tabela A.

Tabela A

N°	$R^1$	$R^2$	$W$
A-1	n-Butil	Fenil	W1a (m = 0)
A-2	n-Butil	2-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-3	n-Butil	2-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-4	n-Butil	2-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-5	n-Butil	2-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-6	n-Butil	2-Trifluorometilfenil	W1a (m = 0)
A-7	n-Butil	3-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-8	n-Butil	3-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-9	n-Butil	3-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-10	n-Butil	3-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-11	n-Butil	3-Trifluorometil	W1a (m = 0)
A-12	n-Butil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W1a (m = 0)
A-13	n-Butil	3-Morfolin-4-ilfenil	W1a (m = 0)
A-14	n-Butil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1a (m = 0)
A-15	n-Butil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W1a (m = 0)
A-16	n-Butil	4-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-17	n-Butil	4(-1-Metiletil)fenil	W1a (m = 0)
A-18	n-Butil	4-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-19	n-Butil	4-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-20	n-Butil	4-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-21	n-Butil	4-Trifluorometilfenil	W1a (m = 0)
A-22	n-Butil	4-Dietilaminofenil	W1a (m = 0)
A-23	n-Butil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W1a (m = 0)
A-24	n-Butil	4-Cianofenil	W1a (m = 0)
A-25	n-Butil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-26	n-Butil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-27	n-Butil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W1a (m = 0)
A-28	n-Butil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W1a (m = 0)

A-29	n-Butil	4-Morfolin-4-ilfenil	W1a (m = 0)
A-30	n-Butil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1a (m = 0)
A-31	n-Butil	2,4-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-32	n-Butil	2,6-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-33	n-Butil	3,5-Difluorofenil	W1a (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-34	n-Butil	2,4-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-35	n-Butil	2,6-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-36	n-Butil	3,5-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-37	n-Butil	2-Cloro-4-fluorofenil	W1a (m = 0)
A-38	n-Butil	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenil	W1a (m = 0)
A-39	n-Butil	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenil	W1a (m = 0)
A-40	n-Butil	Piridin-2-il	W1a (m = 0)
A-41	n-Butil	Piridin-4-il	W1a (m = 0)
A-42	n-Butil	Tien-2- il	W1a (m = 0)
A-43	n-Butil	2,3- Dihidrobenczo[ b]furan- 5-il	W1a (m = 0)
A-44	Isobutil	Fenil	W1a (m = 0)
A-45	Isobutil	2-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-46	Isobutil	2-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-47	Isobutil	2-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-48	Isobutil	2-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-49	Isobutil	2-Trifluorometilfenil	W1a (m = 0)
A-50	Isobutil	3-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-51	Isobutil	3-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-52	Isobutil	3-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-53	Isobutil	3-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-54	Isobutil	3-Trifluorometil	W1a (m = 0)
A-55	Isobutil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W1a (m = 0)
A-56	Isobutil	3-Morfolin-4-ilfenil	W1a (m = 0)
A-57	Isobutil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1a (m = 0)
A-58	Isobutil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W1a (m = 0)
A-59	Isobutil	4-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-60	Isobutil	4(-1-Metiletil)fenil	W1a (m = 0)
A-61	Isobutil	4-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-62	Isobutil	4-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-63	Isobutil	4-Fluorofenil	W1a (m = 0)

A-64	Isobutil	4-Trifluorometilfenil	W1a (m = 0)
A-65	Isobutil	4-Dietilaminofenil	W1a (m = 0)
A-66	Isobutil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W1a (m = 0)
A-67	Isobutil	4-Cianofenil	W1a (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-68	Isobutil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-69	Isobutil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-70	Isobutil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W1a (m = 0)
A-71	Isobutil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-72	Isobutil	4-Morfolin-4-ilfenil	W1a (m = 0)
A-73	Isobutil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1a (m = 0)
A-74	Isobutil	2,4-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-75	Isobutil	2,6-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-76	Isobutil	3,5-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-77	Isobutil	2,4-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-78	Isobutil	2,6-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-79	Isobutil	3,5-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-80	Isobutil	2-Cloro-4-fluorofenil	W1a (m = 0)
A-81	Isobutil	2-Cloro-4-morfolin-4-ilfenil	W1a (m = 0)
A-82	Isobutil	2-Fluoro-4-morfolin-4-ilfenil	W1a (m = 0)
A-83	Isobutil	Piridin-2-il	W1a (m = 0)
A-84	Isobutil	Piridin-4-il	W1a (m = 0)
A-85	Isobutil	Tien-2- il	W1a (m = 0)
A-86	Isobutil	2,3- Dihidrobenco[ b]furan- 5-il	W1a (m = 0)
A-87	Benzil	Fenil	W1a (m = 0)
A-88	Benzil	2-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-89	Benzil	2-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-90	Benzil	2-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-91	Benzil	2-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-92	Benzil	2-Trifluorometilfenil	W1a (m = 0)
A-93	Benzil	3-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-94	Benzil	3-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-95	Benzil	3-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-96	Benzil	3-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-97	Benzil	3-Trifluorometil	W1a (m = 0)
A-98	Benzil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W1a (m = 0)

A-99	Benzil	3-Morfolin-4-ilfenil	W1a (m = 0)
A-100	Benzil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1a (m = 0)
A-101	Benzil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W1a (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-102	Benzil	4-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-103	Benzil	4(-1-Metiletil)fenil	W1a (m = 0)
A-104	Benzil	4-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-105	Benzil	4-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-106	Benzil	4-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-107	Benzil	4-Trifluorometilfenil	W1a (m = 0)
A-108	Benzil	4-Dietilaminofenil	W1a (m = 0)
A-109	Benzil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W1a (m = 0)
A-110	Benzil	4-Cianofenil	W1a (m = 0)
A-111	Benzil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-112	Benzil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-113	Benzil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W1a (m = 0)
A-114	Benzil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-115	Benzil	4-Morfolin-4-ilfenil	W1a (m = 0)
A-116	Benzil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1a (m = 0)
A-117	Benzil	2,4-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-118	Benzil	2,6-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-119	Benzil	3,5-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-120	Benzil	2,4-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-121	Benzil	2,6-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-122	Benzil	3,5-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-123	Benzil	2-Cloro-4-fluorofenil	W1a (m = 0)
A-124	Benzil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1a (m = 0)
A-125	Benzil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1a (m = 0)
A-126	Benzil	Piridin-2-il	W1a (m = 0)
A-127	Benzil	Piridin-4-il	W1a (m = 0)
A-128	Benzil	Tien-2- il	W1a (m = 0)
A-129	Benzil	2,3- Dihidrobenzo[ b]furan- 5-il	W1a (m = 0)
A-130	4-Clorobenzil	Fenil	W1a (m = 0)
A-131	4-Clorobenzil	2-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-132	4-Clorobenzil	2-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-133	4-Clorobenzil	2-Clorofenil	W1a (m = 0)



A-134	4-Clorobenzil	2-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-135	4-Clorobenzil	2-Trifluorometilfenil	W1a (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-136	4-Clorobenzil	3-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-137	4-Clorobenzil	3-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-138	4-Clorobenzil	3-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-139	4-Clorobenzil	3-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-140	4-Clorobenzil	3-Trifluorometil	W1a (m = 0)
A-141	4-Clorobenzil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W1a (m = 0)
A-142	4-Clorobenzil	3-Morfolin-4-ilfenil	W1a (m = 0)
A-143	4-Clorobenzil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1a (m = 0)
A-144	4-Clorobenzil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W1a (m = 0)
A-145	4-Clorobenzil	4-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-146	4-Clorobenzil	4(-1-Metiletil)fenil	W1a (m = 0)
A-147	4-Clorobenzil	4-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-148	4-Clorobenzil	4-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-149	4-Clorobenzil	4-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-150	4-Clorobenzil	4-Trifluorometilfenil	W1a (m = 0)
A-151	4-Clorobenzil	4-Dietilaminofenil	W1a (m = 0)
A-152	4-Clorobenzil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W1a (m = 0)
A-153	4-Clorobenzil	4-Cianofenil	W1a (m = 0)
A-154	4-Clorobenzil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-155	4-Clorobenzil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-156	4-Clorobenzil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W1a (m = 0)
A-157	4-Clorobenzil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-158	4-Clorobenzil	4-Morfolin-4-ilfenil	W1a (m = 0)
A-159	4-Clorobenzil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1a (m = 0)
A-160	4-Clorobenzil	2,4-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-161	4-Clorobenzil	2,6-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-162	4-Clorobenzil	3,5-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-163	4-Clorobenzil	2,4-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-164	4-Clorobenzil	2,6-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-165	4-Clorobenzil	3,5-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-166	4-Clorobenzil	2-Cloro-4-fluorofenil	W1a (m = 0)
A-167	4-Clorobenzil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1a (m = 0)
A-168	4-Clorobenzil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1a (m = 0)

A-169	4-Clorobenzil	Piridin-2-il	W1a (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-170	4-Clorobenzil	Piridin-4-il	W1a (m = 0)
A-171	4-Clorobenzil	Tien-2- il	W1a (m = 0)
A-172	4-Clorobenzil	2,3- Dihidrobenzo[ b]furan- 5-il	W1a (m = 0)
A-173	4-Metoxibenzil	Fenil	W1a (m = 0)
A-174	4-Metoxibenzil	2-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-175	4-Metoxibenzil	2-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-176	4-Metoxibenzil	2-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-177	4-Metoxibenzil	2-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-178	4-Metoxibenzil	2-Trifluorometilfenil	W1a (m = 0)
A-179	4-Metoxibenzil	3-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-180	4-Metoxibenzil	3-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-181	4-Metoxibenzil	3-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-182	4-Metoxibenzil	3-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-183	4-Metoxibenzil	3-Trifluorometil	W1a (m = 0)
A-184	4-Metoxibenzil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W1a (m = 0)
A-185	4-Metoxibenzil	3-Morfolin-4-ilfenil	W1a (m = 0)
A-186	4-Metoxibenzil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1a (m = 0)
A-187	4-Metoxibenzil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W1a (m = 0)
A-188	4-Metoxibenzil	4-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-189	4-Metoxibenzil	4(-1-Metiletil)fenil	W1a (m = 0)
A-190	4-Metoxibenzil	4-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-191	4-Metoxibenzil	4-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-192	4-Metoxibenzil	4-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-193	4-Metoxibenzil	4-Trifluorometilfenil	W1a (m = 0)
A-194	4-Metoxibenzil	4-Dietilaminofenil	W1a (m = 0)
A-195	4-Metoxibenzil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W1a (m = 0)
A-196	4-Metoxibenzil	4-Cianofenil	W1a (m = 0)
A-197	4-Metoxibenzil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-198	4-Metoxibenzil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-199	4-Metoxibenzil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W1a (m = 0)
A-200	4-Metoxibenzil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-201	4-Metoxibenzil	4-Morfolin-4-ilfenil	W1a (m = 0)
A-202	4-Metoxibenzil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1a (m = 0)
A-203	4-Metoxibenzil	2,4-Difluorofenil	W1a (m = 0)

N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-204	4-Metoxibenzil	2,6-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-205	4-Metoxibenzil	3,5-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-206	4-Metoxibenzil	2,4-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-207	4-Metoxibenzil	2,6-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-208	4-Metoxibenzil	3,5-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-209	4-Metoxibenzil	2-Cloro-4-fluorofenil	W1a (m = 0)
A-210	4-Metoxibenzil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1a (m = 0)
A-211	4-Metoxibenzil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1a (m = 0)
A-212	4-Metoxibenzil	Piridin-2-il	W1a (m = 0)
A-213	4-Metoxibenzil	Piridin-4-il	W1a (m = 0)
A-214	4-Metoxibenzil	Tien-2- il	W1a (m = 0)
A-215	4-Metoxibenzil	2,3- Dihidrobenzo[ b]furan- 5-il	W1a (m = 0)
A-216	Ciclohexilmetil	Fenil	W1a (m = 0)
A-217	Ciclohexilmetil	2-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-218	Ciclohexilmetil	2-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-219	Ciclohexilmetil	2-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-220	Ciclohexilmetil	2-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-221	Ciclohexilmetil	2-Trifluorometilfenil	W1a (m = 0)
A-222	Ciclohexilmetil	3-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-223	Ciclohexilmetil	3-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-224	Ciclohexilmetil	3-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-225	Ciclohexilmetil	3-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-226	Ciclohexilmetil	3-Trifluorometil	W1a (m = 0)
A-227	Ciclohexilmetil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W1a (m = 0)
A-228	Ciclohexilmetil	3-Morfolin-4-ilfenil	W1a (m = 0)
A-229	Ciclohexilmetil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1a (m = 0)
A-230	Ciclohexilmetil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W1a (m = 0)
A-231	Ciclohexilmetil	4-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-232	Ciclohexilmetil	4(-1-Metiletil)fenil	W1a (m = 0)
A-233	Ciclohexilmetil	4-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-234	Ciclohexilmetil	4-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-235	Ciclohexilmetil	4-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-236	Ciclohexilmetil	4-Trifluorometilfenil	W1a (m = 0)
A-237	Ciclohexilmetil	4-Dietilaminofenil	W1a (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W

A-238	Ciclohexilmetil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W1a (m = 0)
A-239	Ciclohexilmetil	4-Cianofenil	W1a (m = 0)
A-240	Ciclohexilmetil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-241	Ciclohexilmetil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-242	Ciclohexilmetil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W1a (m = 0)
A-243	Ciclohexilmetil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-244	Ciclohexilmetil	4-Morfolin-4-ilfenil	W1a (m = 0)
A-245	Ciclohexilmetil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1a (m = 0)
A-246	Ciclohexilmetil	2,4-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-247	Ciclohexilmetil	2,6-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-248	Ciclohexilmetil	3,5-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-249	Ciclohexilmetil	2,4-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-250	Ciclohexilmetil	2,6-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-251	Ciclohexilmetil	3,5-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-252	Ciclohexilmetil	2-Cloro-4-fluorofenil	W1a (m = 0)
A-253	Ciclohexilmetil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1a (m = 0)
A-254	Ciclohexilmetil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1a (m = 0)
A-255	Ciclohexilmetil	Piridin-2-il	W1a (m = 0)
A-256	Ciclohexilmetil	Piridin-4-il	W1a (m = 0)
A-257	Ciclohexilmetil	Tien-2- il	W1a (m = 0)
A-258	Ciclohexilmetil	2,3- Dihidrobenzo[ b]furan- 5-il	W1a (m = 0)
A-259	2-Tienilmetil	Fenil	W1a (m = 0)
A-260	2-Tienilmetil	2-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-261	2-Tienilmetil	2-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-262	2-Tienilmetil	2-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-263	2-Tienilmetil	2-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-264	2-Tienilmetil	2-Trifluorometilfenil	W1a (m = 0)
A-265	2-Tienilmetil	3-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-266	2-Tienilmetil	3-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-267	2-Tienilmetil	3-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-268	2-Tienilmetil	3-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-269	2-Tienilmetil	3-Trifluorometil	W1a (m = 0)
A-270	2-Tienilmetil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W1a (m = 0)
A-271	2-Tienilmetil	3-Morfolin-4-ilfenil	W1a (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-272	2-Tienilmetil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1a (m = 0)

A-273	2-Tienilmetil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W1a (m = 0)
A-274	2-Tienilmetil	4-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-275	2-Tienilmetil	4(-1-Metiletil)fenil	W1a (m = 0)
A-276	2-Tienilmetil	4-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-277	2-Tienilmetil	4-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-278	2-Tienilmetil	4-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-279	2-Tienilmetil	4-Trifluorometilfenil	W1a (m = 0)
A-280	2-Tienilmetil	4-Dietilaminofenil	W1a (m = 0)
A-281	2-Tienilmetil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W1a (m = 0)
A-282	2-Tienilmetil	4-Cianofenil	W1a (m = 0)
A-283	2-Tienilmetil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-284	2-Tienilmetil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-285	2-Tienilmetil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W1a (m = 0)
A-286	2-Tienilmetil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-287	2-Tienilmetil	4-Morfolin-4-ilfenil	W1a (m = 0)
A-288	2-Tienilmetil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1a (m = 0)
A-289	2-Tienilmetil	2,4-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-290	2-Tienilmetil	2,6-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-291	2-Tienilmetil	3,5-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-292	2-Tienilmetil	2,4-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-293	2-Tienilmetil	2,6-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-294	2-Tienilmetil	3,5-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-295	2-Tienilmetil	2-Cloro-4-fluorofenil	W1a (m = 0)
A-296	2-Tienilmetil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1a (m = 0)
A-297	2-Tienilmetil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1a (m = 0)
A-298	2-Tienilmetil	Piridin-2-il	W1a (m = 0)
A-299	2-Tienilmetil	Piridin-4-il	W1a (m = 0)
A-300	2-Tienilmetil	Tien-2- il	W1a (m = 0)
A-301	2-Tienilmetil	2,3- Dihidrobenczo[ b]furan- 5-il	W1a (m = 0)
A-302	Piridin-3-ilmetil	Fenil	W1a (m = 0)
A-303	Piridin-3-ilmetil	2-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-304	Piridin-3-ilmetil	2-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-305	Piridin-3-ilmetil	2-Clorofenil	W1a (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-306	Piridin-3-ilmetil	2-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-307	Piridin-3-ilmetil	2-Trifluorometilfenil	W1a (m = 0)

A-308	Piridin-3-ilmetil	3-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-309	Piridin-3-ilmetil	3-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-310	Piridin-3-ilmetil	3-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-311	Piridin-3-ilmetil	3-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-312	Piridin-3-ilmetil	3-Trifluorometil	W1a (m = 0)
A-313	Piridin-3-ilmetil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W1a (m = 0)
A-314	Piridin-3-ilmetil	3-Morfolin-4-ilfenil	W1a (m = 0)
A-315	Piridin-3-ilmetil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1a (m = 0)
A-316	Piridin-3-ilmetil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W1a (m = 0)
A-317	Piridin-3-ilmetil	4-Metilfenil	W1a (m = 0)
A-318	Piridin-3-ilmetil	4(-1-Metiletil)fenil	W1a (m = 0)
A-319	Piridin-3-ilmetil	4-Metoxifenil	W1a (m = 0)
A-320	Piridin-3-ilmetil	4-Clorofenil	W1a (m = 0)
A-321	Piridin-3-ilmetil	4-Fluorofenil	W1a (m = 0)
A-322	Piridin-3-ilmetil	4-Trifluorometilfenil	W1a (m = 0)
A-323	Piridin-3-ilmetil	4-Dietilaminofenil	W1a (m = 0)
A-324	Piridin-3-ilmetil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W1a (m = 0)
A-325	Piridin-3-ilmetil	4-Cianofenil	W1a (m = 0)
A-326	Piridin-3-ilmetil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-327	Piridin-3-ilmetil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-328	Piridin-3-ilmetil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W1a (m = 0)
A-329	Piridin-3-ilmetil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W1a (m = 0)
A-330	Piridin-3-ilmetil	4-Morfolin-4-ilfenil	W1a (m = 0)
A-331	Piridin-3-ilmetil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1a (m = 0)
A-332	Piridin-3-ilmetil	2,4-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-333	Piridin-3-ilmetil	2,6-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-334	Piridin-3-ilmetil	3,5-Difluorofenil	W1a (m = 0)
A-335	Piridin-3-ilmetil	2,4-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-336	Piridin-3-ilmetil	2,6-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-337	Piridin-3-ilmetil	3,5-Diclorofenil	W1a (m = 0)
A-338	Piridin-3-ilmetil	2-Cloro-4-fluorofenil	W1a (m = 0)
A-339	Piridin-3-ilmetil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1a (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-340	Piridin-3-ilmetil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1a (m = 0)
A-341	Piridin-3-ilmetil	Piridin-2-il	W1a (m = 0)
A-342	Piridin-3-ilmetil	Piridin-4-il	W1a (m = 0)

A-343	Piridin-3-ilmetil	Tien-2- il	W1a (m = 0)
A-344	Piridin-3-ilmetil	2,3- Dihidrobenzo[ b]furan- 5-il	W1a (m = 0)
A-345	n-Butil	Fenil	W1b (m = 0)
A-346	n-Butil	2-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-347	n-Butil	2-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-348	n-Butil	2-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-349	n-Butil	2-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-350	n-Butil	2-Trifluorometilfenil	W1b (m = 0)
A-351	n-Butil	3-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-352	n-Butil	3-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-353	n-Butil	3-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-354	n-Butil	3-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-355	n-Butil	3-Trifluorometil	W1b (m = 0)
A-356	n-Butil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W1b (m = 0)
A-357	n-Butil	3-Morfolin-4-ilfenil	W1b (m = 0)
A-358	n-Butil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1b (m = 0)
A-359	n-Butil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W1b (m = 0)
A-360	n-Butil	4-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-361	n-Butil	4(-1-Metiletil)fenil	W1b (m = 0)
A-362	n-Butil	4-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-363	n-Butil	4-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-364	n-Butil	4-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-365	n-Butil	4-Trifluorometilfenil	W1b (m = 0)
A-366	n-Butil	4-Dietilaminofenil	W1b (m = 0)
A-367	n-Butil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W1b (m = 0)
A-368	n-Butil	4-Cianofenil	W1b (m = 0)
A-369	n-Butil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-370	n-Butil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-371	n-Butil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W1b (m = 0)
A-372	n-Butil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-373	n-Butil	4-Morfolin-4-ilfenil	W1b (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-374	n-Butil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1b (m = 0)
A-375	n-Butil	2,4-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-376	n-Butil	2,6-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-377	n-Butil	3,5-Difluorofenil	W1b (m = 0)

A-378	n-Butil	2,4-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-379	n-Butil	2,6-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-380	n-Butil	3,5-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-381	n-Butil	2-Cloro-4-fluorofenil	W1b (m = 0)
A-382	n-Butil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1b (m = 0)
A-383	n-Butil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1b (m = 0)
A-384	n-Butil	Piridin-2-il	W1b (m = 0)
A-385	n-Butil	Piridin-4-il	W1b (m = 0)
A-386	n-Butil	Tien-2- il	W1b (m = 0)
A-387	n-Butil	2,3- Dihidrobenzo[ b]furan- 5-il	W1b (m = 0)
A-388	Isobutil	Fenil	W1b (m = 0)
A-389	Isobutil	2-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-390	Isobutil	2-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-391	Isobutil	2-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-392	Isobutil	2-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-393	Isobutil	2-Trifluorometilfenil	W1b (m = 0)
A-394	Isobutil	3-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-395	Isobutil	3-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-396	Isobutil	3-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-397	Isobutil	3-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-398	Isobutil	3-Trifluorometil	W1b (m = 0)
A-399	Isobutil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W1b (m = 0)
A-400	Isobutil	3-Morfolin-4-ilfenil	W1b (m = 0)
A-401	Isobutil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1b (m = 0)
A-402	Isobutil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W1b (m = 0)
A-403	Isobutil	4-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-404	Isobutil	4(-1-Metiletil)fenil	W1b (m = 0)
A-405	Isobutil	4-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-406	Isobutil	4-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-407	Isobutil	4-Fluorofenil	W1b (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-408	Isobutil	4-Trifluorometilfenil	W1b (m = 0)
A-409	Isobutil	4-Dietilaminofenil	W1b (m = 0)
A-410	Isobutil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W1b (m = 0)
A-411	Isobutil	4-Cianofenil	W1b (m = 0)
A-412	Isobutil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W1b (m = 0)



A-413	Isobutil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-414	Isobutil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W1b (m = 0)
A-415	Isobutil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-416	Isobutil	4-Morfolin-4-ilfenil	W1b (m = 0)
A-417	Isobutil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1b (m = 0)
A-418	Isobutil	2,4-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-419	Isobutil	2,6-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-420	Isobutil	3,5-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-421	Isobutil	2,4-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-422	Isobutil	2,6-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-423	Isobutil	3,5-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-424	Isobutil	2-Cloro-4-fluorofenil	W1b (m = 0)
A-425	Isobutil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1b (m = 0)
A-426	Isobutil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1b (m = 0)
A-427	Isobutil	Piridin-2-il	W1b (m = 0)
A-428	Isobutil	Piridin-4-il	W1b (m = 0)
A-429	Isobutil	Tien-2- il	W1b (m = 0)
A-430	Isobutil	2,3- Dihidrobenzo[ b]furan- 5-il	W1b (m = 0)
A-431	Benzil	Fenil	W1b (m = 0)
A-432	Benzil	2-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-433	Benzil	2-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-434	Benzil	2-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-435	Benzil	2-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-436	Benzil	2-Trifluorometilfenil	W1b (m = 0)
A-437	Benzil	3-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-438	Benzil	3-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-439	Benzil	3-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-440	Benzil	3-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-441	Benzil	3-Trifluorometil	W1b (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-442	Benzil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W1b (m = 0)
A-443	Benzil	3-Morfolin-4-ilfenil	W1b (m = 0)
A-444	Benzil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1b (m = 0)
A-445	Benzil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W1b (m = 0)
A-446	Benzil	4-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-447	Benzil	4(-1-Metiletil)fenil	W1b (m = 0)

A-448	Benzil	4-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-449	Benzil	4-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-450	Benzil	4-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-451	Benzil	4-Trifluorometilfenil	W1b (m = 0)
A-452	Benzil	4-Dietilaminofenil	W1b (m = 0)
A-453	Benzil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W1b (m = 0)
A-454	Benzil	4-Cianofenil	W1b (m = 0)
A-455	Benzil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-456	Benzil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-457	Benzil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W1b (m = 0)
A-458	Benzil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-459	Benzil	4-Morfolin-4-ilfenil	W1b (m = 0)
A-460	Benzil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1b (m = 0)
A-461	Benzil	2,4-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-462	Benzil	2,6-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-463	Benzil	3,5-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-464	Benzil	2,4-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-465	Benzil	2,6-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-466	Benzil	3,5-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-467	Benzil	2-Cloro-4-fluorofenil	W1b (m = 0)
A-468	Benzil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1b (m = 0)
A-469	Benzil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1b (m = 0)
A-470	Benzil	Piridin-2-il	W1b (m = 0)
A-471	Benzil	Piridin-4-il	W1b (m = 0)
A-472	Benzil	Tien-2- il	W1b (m = 0)
A-473	Benzil	2,3- Dihidrobenzo[ b]furan- 5-il	W1b (m = 0)
A-474	4-Clorobenzil	Fenil	W1b (m = 0)
A-475	4-Clorobenzil	2-Metilfenil	W1b (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-476	4-Clorobenzil	2-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-477	4-Clorobenzil	2-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-478	4-Clorobenzil	2-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-479	4-Clorobenzil	2-Trifluorometilfenil	W1b (m = 0)
A-480	4-Clorobenzil	3-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-481	4-Clorobenzil	3-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-482	4-Clorobenzil	3-Clorofenil	W1b (m = 0)

A-483	4-Clorobenzil	3-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-484	4-Clorobenzil	3-Trifluorometil	W1b (m = 0)
A-485	4-Clorobenzil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W1b (m = 0)
A-486	4-Clorobenzil	3-Morfolin-4-ilfenil	W1b (m = 0)
A-487	4-Clorobenzil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1b (m = 0)
A-488	4-Clorobenzil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W1b (m = 0)
A-489	4-Clorobenzil	4-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-490	4-Clorobenzil	4(-1-Metiletil)fenil	W1b (m = 0)
A-491	4-Clorobenzil	4-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-492	4-Clorobenzil	4-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-493	4-Clorobenzil	4-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-494	4-Clorobenzil	4-Trifluorometilfenil	W1b (m = 0)
A-495	4-Clorobenzil	4-Dietilaminofenil	W1b (m = 0)
A-496	4-Clorobenzil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W1b (m = 0)
A-497	4-Clorobenzil	4-Cianofenil	W1b (m = 0)
A-498	4-Clorobenzil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-499	4-Clorobenzil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-500	4-Clorobenzil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W1b (m = 0)
A-501	4-Clorobenzil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-502	4-Clorobenzil	4-Morfolin-4-ilfenil	W1b (m = 0)
A-503	4-Clorobenzil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1b (m = 0)
A-504	4-Clorobenzil	2,4-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-505	4-Clorobenzil	2,6-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-506	4-Clorobenzil	3,5-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-507	4-Clorobenzil	2,4-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-508	4-Clorobenzil	2,6-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-509	4-Clorobenzil	3,5-Diclorofenil	W1b (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-510	4-Clorobenzil	2-Cloro-4-fluorofenil	W1b (m = 0)
A-511	4-Clorobenzil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1b (m = 0)
A-512	4-Clorobenzil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1b (m = 0)
A-513	4-Clorobenzil	Piridin-2-il	W1b (m = 0)
A-514	4-Clorobenzil	Piridin-4-il	W1b (m = 0)
A-515	4-Clorobenzil	Tien-2- il	W1b (m = 0)
A-516	4-Clorobenzil	2,3- Dihidrobenzo[ b]furan- 5-il	W1b (m = 0)
A-517	4-Metoxibenzil	Fenil	W1b (m = 0)

A-518	4-Metoxibenzil	2-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-519	4-Metoxibenzil	2-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-520	4-Metoxibenzil	2-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-521	4-Metoxibenzil	2-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-522	4-Metoxibenzil	2-Trifluorometilfenil	W1b (m = 0)
A-523	4-Metoxibenzil	3-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-524	4-Metoxibenzil	3-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-525	4-Metoxibenzil	3-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-526	4-Metoxibenzil	3-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-527	4-Metoxibenzil	3-Trifluorometil	W1b (m = 0)
A-528	4-Metoxibenzil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W1b (m = 0)
A-529	4-Metoxibenzil	3-Morfolin-4-ilfenil	W1b (m = 0)
A-530	4-Metoxibenzil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1b (m = 0)
A-531	4-Metoxibenzil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W1b (m = 0)
A-532	4-Metoxibenzil	4-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-533	4-Metoxibenzil	4(-1-Metiletil)fenil	W1b (m = 0)
A-534	4-Metoxibenzil	4-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-535	4-Metoxibenzil	4-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-536	4-Metoxibenzil	4-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-537	4-Metoxibenzil	4-Trifluorometilfenil	W1b (m = 0)
A-538	4-Metoxibenzil	4-Dietilaminofenil	W1b (m = 0)
A-539	4-Metoxibenzil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W1b (m = 0)
A-540	4-Metoxibenzil	4-Cianofenil	W1b (m = 0)
A-541	4-Metoxibenzil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-542	4-Metoxibenzil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-543	4-Metoxibenzil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W1b (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-544	4-Metoxibenzil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-545	4-Metoxibenzil	4-Morfolin-4-ilfenil	W1b (m = 0)
A-546	4-Metoxibenzil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1b (m = 0)
A-547	4-Metoxibenzil	2,4-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-548	4-Metoxibenzil	2,6-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-549	4-Metoxibenzil	3,5-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-550	4-Metoxibenzil	2,4-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-551	4-Metoxibenzil	2,6-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-552	4-Metoxibenzil	3,5-Diclorofenil	W1b (m = 0)

A-553	4-Metoxibenzil	2-Cloro-4-fluorofenil	W1b (m = 0)
A-554	4-Metoxibenzil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1b (m = 0)
A-555	4-Metoxibenzil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1b (m = 0)
A-556	4-Metoxibenzil	Piridin-2-il	W1b (m = 0)
A-557	4-Metoxibenzil	Piridin-4-il	W1b (m = 0)
A-558	4-Metoxibenzil	Tien-2- il	W1b (m = 0)
A-559	4-Metoxibenzil	2,3- Dihidrobenzo[ b]furan- 5-il	W1b (m = 0)
A-560	Ciclohexilmetil	Fenil	W1b (m = 0)
A-561	Ciclohexilmetil	2-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-562	Ciclohexilmetil	2-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-563	Ciclohexilmetil	2-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-564	Ciclohexilmetil	2-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-565	Ciclohexilmetil	2-Trifluorometilfenil	W1b (m = 0)
A-566	Ciclohexilmetil	3-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-567	Ciclohexilmetil	3-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-568	Ciclohexilmetil	3-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-569	Ciclohexilmetil	3-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-570	Ciclohexilmetil	3-Trifluorometil	W1b (m = 0)
A-571	Ciclohexilmetil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W1b (m = 0)
A-572	Ciclohexilmetil	3-Morfolin-4-ilfenil	W1b (m = 0)
A-573	Ciclohexilmetil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1b (m = 0)
A-574	Ciclohexilmetil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W1b (m = 0)
A-575	Ciclohexilmetil	4-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-576	Ciclohexilmetil	4(-1-Metiletil)fenil	W1b (m = 0)
A-577	Ciclohexilmetil	4-Metoxifenil	W1b (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-578	Ciclohexilmetil	4-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-579	Ciclohexilmetil	4-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-580	Ciclohexilmetil	4-Trifluorometilfenil	W1b (m = 0)
A-581	Ciclohexilmetil	4-Dietilaminofenil	W1b (m = 0)
A-582	Ciclohexilmetil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W1b (m = 0)
A-583	Ciclohexilmetil	4-Cianofenil	W1b (m = 0)
A-584	Ciclohexilmetil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-585	Ciclohexilmetil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-586	Ciclohexilmetil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W1b (m = 0)
A-587	Ciclohexilmetil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W1b (m = 0)

A-588	Ciclohexilmetil	4-Morfolin-4-ilfenil	W1b (m = 0)
A-589	Ciclohexilmetil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1b (m = 0)
A-590	Ciclohexilmetil	2,4-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-591	Ciclohexilmetil	2,6-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-592	Ciclohexilmetil	3,5-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-593	Ciclohexilmetil	2,4-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-594	Ciclohexilmetil	2,6-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-595	Ciclohexilmetil	3,5-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-596	Ciclohexilmetil	2-Cloro-4-fluorofenil	W1b (m = 0)
A-597	Ciclohexilmetil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1b (m = 0)
A-598	Ciclohexilmetil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1b (m = 0)
A-599	Ciclohexilmetil	Piridin-2-il	W1b (m = 0)
A-600	Ciclohexilmetil	Piridin-4-il	W1b (m = 0)
A-601	Ciclohexilmetil	Tien-2- il	W1b (m = 0)
A-602	Ciclohexilmetil	2,3- Dihidrobenzo[ b]furan- 5-il	W1b (m = 0)
A-603	2-Tienilmetil	Fenil	W1b (m = 0)
A-604	2-Tienilmetil	2-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-605	2-Tienilmetil	2-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-606	2-Tienilmetil	2-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-607	2-Tienilmetil	2-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-608	2-Tienilmetil	2-Trifluorometilfenil	W1b (m = 0)
A-609	2-Tienilmetil	3-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-610	2-Tienilmetil	3-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-611	2-Tienilmetil	3-Clorofenil	W1b (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-612	2-Tienilmetil	3-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-613	2-Tienilmetil	3-Trifluorometil	W1b (m = 0)
A-614	2-Tienilmetil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W1b (m = 0)
A-615	2-Tienilmetil	3-Morfolin-4-ilfenil	W1b (m = 0)
A-616	2-Tienilmetil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1b (m = 0)
A-617	2-Tienilmetil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W1b (m = 0)
A-618	2-Tienilmetil	4-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-619	2-Tienilmetil	4(-1-Metiletil)fenil	W1b (m = 0)
A-620	2-Tienilmetil	4-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-621	2-Tienilmetil	4-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-622	2-Tienilmetil	4-Fluorofenil	W1b (m = 0)

A-623	2-Tienilmetil	4-Trifluorometilfenil	W1b (m = 0)
A-624	2-Tienilmetil	4-Dietilaminofenil	W1b (m = 0)
A-625	2-Tienilmetil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W1b (m = 0)
A-626	2-Tienilmetil	4-Cianofenil	W1b (m = 0)
A-627	2-Tienilmetil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-628	2-Tienilmetil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-629	2-Tienilmetil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W1b (m = 0)
A-630	2-Tienilmetil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-631	2-Tienilmetil	4-Morfolin-4-ilfenil	W1b (m = 0)
A-632	2-Tienilmetil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1b (m = 0)
A-633	2-Tienilmetil	2,4-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-634	2-Tienilmetil	2,6-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-635	2-Tienilmetil	3,5-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-636	2-Tienilmetil	2,4-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-637	2-Tienilmetil	2,6-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-638	2-Tienilmetil	3,5-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-639	2-Tienilmetil	2-Cloro-4-fluorofenil	W1b (m = 0)
A-640	2-Tienilmetil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1b (m = 0)
A-641	2-Tienilmetil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1b (m = 0)
A-642	2-Tienilmetil	Piridin-2-il	W1b (m = 0)
A-643	2-Tienilmetil	Piridin-4-il	W1b (m = 0)
A-644	2-Tienilmetil	Tien-2- il	W1b (m = 0)
A-645	2-Tienilmetil	2,3- Dihidrobenzo[ b]furan- 5-il	W1b (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-646	Piridin-3-ilmetil	Fenil	W1b (m = 0)
A-647	Piridin-3-ilmetil	2-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-648	Piridin-3-ilmetil	2-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-649	Piridin-3-ilmetil	2-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-650	Piridin-3-ilmetil	2-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-651	Piridin-3-ilmetil	2-Trifluorometilfenil	W1b (m = 0)
A-652	Piridin-3-ilmetil	3-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-653	Piridin-3-ilmetil	3-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-654	Piridin-3-ilmetil	3-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-655	Piridin-3-ilmetil	3-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-656	Piridin-3-ilmetil	3-Trifluorometil	W1b (m = 0)
A-657	Piridin-3-ilmetil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W1b (m = 0)

A-658	Piridin-3-ilmetil	3-Morfolin-4-ilfenil	W1b (m = 0)
A-659	Piridin-3-ilmetil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1b (m = 0)
A-660	Piridin-3-ilmetil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W1b (m = 0)
A-661	Piridin-3-ilmetil	4-Metilfenil	W1b (m = 0)
A-662	Piridin-3-ilmetil	4-(-1-Metiletil)fenil	W1b (m = 0)
A-663	Piridin-3-ilmetil	4-Metoxifenil	W1b (m = 0)
A-664	Piridin-3-ilmetil	4-Clorofenil	W1b (m = 0)
A-665	Piridin-3-ilmetil	4-Fluorofenil	W1b (m = 0)
A-666	Piridin-3-ilmetil	4-Trifluorometilfenil	W1b (m = 0)
A-667	Piridin-3-ilmetil	4-Dietilaminofenil	W1b (m = 0)
A-668	Piridin-3-ilmetil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W1b (m = 0)
A-669	Piridin-3-ilmetil	4-Cianofenil	W1b (m = 0)
A-670	Piridin-3-ilmetil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-671	Piridin-3-ilmetil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-672	Piridin-3-ilmetil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W1b (m = 0)
A-673	Piridin-3-ilmetil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W1b (m = 0)
A-674	Piridin-3-ilmetil	4-Morfolin-4-ilfenil	W1b (m = 0)
A-675	Piridin-3-ilmetil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W1b (m = 0)
A-676	Piridin-3-ilmetil	2,4-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-677	Piridin-3-ilmetil	2,6-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-678	Piridin-3-ilmetil	3,5-Difluorofenil	W1b (m = 0)
A-679	Piridin-3-ilmetil	2,4-Diclorofenil	W1b (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-680	Piridin-3-ilmetil	2,6-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-681	Piridin-3-ilmetil	3,5-Diclorofenil	W1b (m = 0)
A-682	Piridin-3-ilmetil	2-Cloro-4-fluorofenil	W1b (m = 0)
A-683	Piridin-3-ilmetil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1b (m = 0)
A-684	Piridin-3-ilmetil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W1b (m = 0)
A-685	Piridin-3-ilmetil	Piridin-2-il	W1b (m = 0)
A-686	Piridin-3-ilmetil	Piridin-4-il	W1b (m = 0)
A-687	Piridin-3-ilmetil	Tien-2- il	W1b (m = 0)
A-688	Piridin-3-ilmetil	2,3- Dihidrobenzo[ b]furan- 5-il	W1b (m = 0)
A-689	n-Butil	Fenil	W2a (m = 0)
A-690	n-Butil	2-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-691	n-Butil	2-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-692	n-Butil	2-Clorofenil	W2a (m = 0)



A-693	n-Butil	2-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-694	n-Butil	2-Trifluorometilfenil	W2a (m = 0)
A-695	n-Butil	3-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-696	n-Butil	3-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-697	n-Butil	3-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-698	n-Butil	3-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-699	n-Butil	3-Trifluorometil	W2a (m = 0)
A-700	n-Butil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W2a (m = 0)
A-701	n-Butil	3-Morfolin-4-ilfenil	W2a (m = 0)
A-702	n-Butil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W2a (m = 0)
A-703	n-Butil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W2a (m = 0)
A-704	n-Butil	4-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-705	n-Butil	4(-1-Metiletil)fenil	W2a (m = 0)
A-706	n-Butil	4-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-707	n-Butil	4-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-708	n-Butil	4-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-709	n-Butil	4-Trifluorometilfenil	W2a (m = 0)
A-710	n-Butil	4-Dietilaminofenil	W2a (m = 0)
A-711	n-Butil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W2a (m = 0)
A-712	n-Butil	4-Cianofenil	W2a (m = 0)
A-713	n-Butil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W2a (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-714	n-Butil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-715	n-Butil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W2a (m = 0)
A-716	n-Butil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-717	n-Butil	4-Morfolin-4-ilfenil	W2a (m = 0)
A-718	n-Butil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W2a (m = 0)
A-719	n-Butil	2,4-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-720	n-Butil	2,6-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-721	n-Butil	3,5-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-722	n-Butil	2,4-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-723	n-Butil	2,6-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-724	n-Butil	3,5-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-725	n-Butil	2-Cloro-4-fluorofenil	W2a (m = 0)
A-726	n-Butil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W2a (m = 0)
A-727	n-Butil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W2a (m = 0)

A-728	n-Butil	Piridin-2-il	W2a (m = 0)
A-729	n-Butil	Piridin-4-il	W2a (m = 0)
A-730	n-Butil	Tien-2- il	W2a (m = 0)
A-731	n-Butil	2,3- Dihidrobenzo[ b]furan- 5-il	W2a (m = 0)
A-732	Isobutil	Fenil	W2a (m = 0)
A-733	Isobutil	2-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-734	Isobutil	2-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-735	Isobutil	2-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-736	Isobutil	2-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-737	Isobutil	2-Trifluorometilfenil	W2a (m = 0)
A-738	Isobutil	3-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-739	Isobutil	3-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-740	Isobutil	3-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-741	Isobutil	3-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-742	Isobutil	3-Trifluorometil	W2a (m = 0)
A-743	Isobutil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W2a (m = 0)
A-744	Isobutil	3-Morfolin-4-ilfenil	W2a (m = 0)
A-745	Isobutil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W2a (m = 0)
A-746	Isobutil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W2a (m = 0)
A-747	Isobutil	4-Metilfenil	W2a (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-748	Isobutil	4(-1-Metiletil)fenil	W2a (m = 0)
A-749	Isobutil	4-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-750	Isobutil	4-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-751	Isobutil	4-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-752	Isobutil	4-Trifluorometilfenil	W2a (m = 0)
A-753	Isobutil	4-Dietilaminofenil	W2a (m = 0)
A-754	Isobutil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W2a (m = 0)
A-755	Isobutil	4-Cianofenil	W2a (m = 0)
A-756	Isobutil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-757	Isobutil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-758	Isobutil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W2a (m = 0)
A-759	Isobutil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-760	Isobutil	4-Morfolin-4-ilfenil	W2a (m = 0)
A-761	Isobutil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W2a (m = 0)
A-762	Isobutil	2,4-Difluorofenil	W2a (m = 0)

A-763	Isobutil	2,6-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-764	Isobutil	3,5-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-765	Isobutil	2,4-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-766	Isobutil	2,6-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-767	Isobutil	3,5-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-768	Isobutil	2-Cloro-4-fluorofenil	W2a (m = 0)
A-769	Isobutil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W2a (m = 0)
A-770	Isobutil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W2a (m = 0)
A-771	Isobutil	Piridin-2-il	W2a (m = 0)
A-772	Isobutil	Piridin-4-il	W2a (m = 0)
A-773	Isobutil	Tien-2- il	W2a (m = 0)
A-774	Isobutil	2,3- Dihidrobenzo[ b]furan- 5-il	W2a (m = 0)
A-775	Benzil	Fenil	W2a (m = 0)
A-776	Benzil	2-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-777	Benzil	2-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-778	Benzil	2-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-779	Benzil	2-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-780	Benzil	2-Trifluorometilfenil	W2a (m = 0)
A-781	Benzil	3-Metilfenil	W2a (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-782	Benzil	3-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-783	Benzil	3-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-784	Benzil	3-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-785	Benzil	3-Trifluorometil	W2a (m = 0)
A-786	Benzil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W2a (m = 0)
A-787	Benzil	3-Morfolin-4-ilfenil	W2a (m = 0)
A-788	Benzil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W2a (m = 0)
A-789	Benzil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W2a (m = 0)
A-790	Benzil	4-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-791	Benzil	4(-1-Metiletil)fenil	W2a (m = 0)
A-792	Benzil	4-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-793	Benzil	4-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-794	Benzil	4-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-795	Benzil	4-Trifluorometilfenil	W2a (m = 0)
A-796	Benzil	4-Dietilaminofenil	W2a (m = 0)
A-797	Benzil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W2a (m = 0)

A-798	Benzil	4-Cianofenil	W2a (m = 0)
A-799	Benzil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-800	Benzil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-801	Benzil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W2a (m = 0)
A-802	Benzil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-803	Benzil	4-Morfolin-4-ilfenil	W2a (m = 0)
A-804	Benzil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W2a (m = 0)
A-805	Benzil	2,4-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-806	Benzil	2,6-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-807	Benzil	3,5-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-808	Benzil	2,4-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-809	Benzil	2,6-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-810	Benzil	3,5-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-811	Benzil	2-Cloro-4-fluorofenil	W2a (m = 0)
A-812	Benzil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W2a (m = 0)
A-813	Benzil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W2a (m = 0)
A-814	Benzil	Piridin-2-il	W2a (m = 0)
A-815	Benzil	Piridin-4-il	W2a (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-816	Benzil	Tien-2- il	W2a (m = 0)
A-817	Benzil	2,3- Dihidrobenzo[ b]furan- 5-il	W2a (m = 0)
A-818	4-Clorobenzil	Fenil	W2a (m = 0)
A-819	4-Clorobenzil	2-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-820	4-Clorobenzil	2-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-821	4-Clorobenzil	2-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-822	4-Clorobenzil	2-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-823	4-Clorobenzil	2-Trifluorometilfenil	W2a (m = 0)
A-824	4-Clorobenzil	3-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-825	4-Clorobenzil	3-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-826	4-Clorobenzil	3-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-827	4-Clorobenzil	3-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-828	4-Clorobenzil	3-Trifluorometil	W2a (m = 0)
A-829	4-Clorobenzil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W2a (m = 0)
A-830	4-Clorobenzil	3-Morfolin-4-ilfenil	W2a (m = 0)
A-831	4-Clorobenzil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W2a (m = 0)
A-832	4-Clorobenzil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W2a (m = 0)

A-833	4-Clorobenzil	4-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-834	4-Clorobenzil	4(-1-Metiletil)fenil	W2a (m = 0)
A-835	4-Clorobenzil	4-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-836	4-Clorobenzil	4-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-837	4-Clorobenzil	4-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-838	4-Clorobenzil	4-Trifluorometilfenil	W2a (m = 0)
A-839	4-Clorobenzil	4-Dietilaminofenil	W2a (m = 0)
A-840	4-Clorobenzil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W2a (m = 0)
A-841	4-Clorobenzil	4-Cianofenil	W2a (m = 0)
A-842	4-Clorobenzil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-843	4-Clorobenzil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-844	4-Clorobenzil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W2a (m = 0)
A-845	4-Clorobenzil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-846	4-Clorobenzil	4-Morfolin-4-ilfenil	W2a (m = 0)
A-847	4-Clorobenzil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W2a (m = 0)
A-848	4-Clorobenzil	2,4-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-849	4-Clorobenzil	2,6-Difluorofenil	W2a (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-850	4-Clorobenzil	3,5-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-851	4-Clorobenzil	2,4-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-852	4-Clorobenzil	2,6-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-853	4-Clorobenzil	3,5-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-854	4-Clorobenzil	2-Cloro-4-fluorofenil	W2a (m = 0)
A-855	4-Clorobenzil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W2a (m = 0)
A-856	4-Clorobenzil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W2a (m = 0)
A-857	4-Clorobenzil	Piridin-2-il	W2a (m = 0)
A-858	4-Clorobenzil	Piridin-4-il	W2a (m = 0)
A-859	4-Clorobenzil	Tien-2- il	W2a (m = 0)
A-860	4-Clorobenzil	2,3- Dihidrobenzo[ b]furan- 5-il	W2a (m = 0)
A-861	4-Metoxibenzil	Fenil	W2a (m = 0)
A-862	4-Metoxibenzil	2-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-863	4-Metoxibenzil	2-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-864	4-Metoxibenzil	2-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-865	4-Metoxibenzil	2-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-866	4-Metoxibenzil	2-Trifluorometilfenil	W2a (m = 0)
A-867	4-Metoxibenzil	3-Metilfenil	W2a (m = 0)

A-868	4-Metoxibenzil	3-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-869	4-Metoxibenzil	3-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-870	4-Metoxibenzil	3-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-871	4-Metoxibenzil	3-Trifluorometil	W2a (m = 0)
A-872	4-Metoxibenzil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W2a (m = 0)
A-873	4-Metoxibenzil	3-Morfolin-4-ilfenil	W2a (m = 0)
A-874	4-Metoxibenzil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W2a (m = 0)
A-875	4-Metoxibenzil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W2a (m = 0)
A-876	4-Metoxibenzil	4-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-877	4-Metoxibenzil	4(-1-Metiletil)fenil	W2a (m = 0)
A-878	4-Metoxibenzil	4-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-879	4-Metoxibenzil	4-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-880	4-Metoxibenzil	4-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-881	4-Metoxibenzil	4-Trifluorometilfenil	W2a (m = 0)
A-882	4-Metoxibenzil	4-Dietilaminofenil	W2a (m = 0)
A-883	4-Metoxibenzil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W2a (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-884	4-Metoxibenzil	4-Cianofenil	W2a (m = 0)
A-885	4-Metoxibenzil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-886	4-Metoxibenzil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-887	4-Metoxibenzil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W2a (m = 0)
A-888	4-Metoxibenzil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-889	4-Metoxibenzil	4-Morfolin-4-ilfenil	W2a (m = 0)
A-890	4-Metoxibenzil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W2a (m = 0)
A-891	4-Metoxibenzil	2,4-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-892	4-Metoxibenzil	2,6-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-893	4-Metoxibenzil	3,5-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-894	4-Metoxibenzil	2,4-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-895	4-Metoxibenzil	2,6-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-896	4-Metoxibenzil	3,5-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-897	4-Metoxibenzil	2-Cloro-4-fluorofenil	W2a (m = 0)
A-898	4-Metoxibenzil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W2a (m = 0)
A-899	4-Metoxibenzil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W2a (m = 0)
A-900	4-Metoxibenzil	Piridin-2-il	W2a (m = 0)
A-901	4-Metoxibenzil	Piridin-4-il	W2a (m = 0)
A-902	4-Metoxibenzil	Tien-2- il	W2a (m = 0)

A-903	4-Metoxibenzil	2,3- Dihidrobenzo[ b]furan- 5-il	W2a (m = 0)
A-904	Ciclohexilmetil	Fenil	W2a (m = 0)
A-905	Ciclohexilmetil	2-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-906	Ciclohexilmetil	2-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-907	Ciclohexilmetil	2-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-908	Ciclohexilmetil	2-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-909	Ciclohexilmetil	2-Trifluorometilfenil	W2a (m = 0)
A-910	Ciclohexilmetil	3-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-911	Ciclohexilmetil	3-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-912	Ciclohexilmetil	3-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-913	Ciclohexilmetil	3-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-914	Ciclohexilmetil	3-Trifluorometil	W2a (m = 0)
A-915	Ciclohexilmetil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W2a (m = 0)
A-916	Ciclohexilmetil	3-Morfolin-4-ilfenil	W2a (m = 0)
A-917	Ciclohexilmetil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W2a (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-918	Ciclohexilmetil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W2a (m = 0)
A-919	Ciclohexilmetil	4-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-920	Ciclohexilmetil	4(-1-Metiletil)fenil	W2a (m = 0)
A-921	Ciclohexilmetil	4-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-922	Ciclohexilmetil	4-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-923	Ciclohexilmetil	4-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-924	Ciclohexilmetil	4-Trifluorometilfenil	W2a (m = 0)
A-925	Ciclohexilmetil	4-Dietilaminofenil	W2a (m = 0)
A-926	Ciclohexilmetil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W2a (m = 0)
A-927	Ciclohexilmetil	4-Cianofenil	W2a (m = 0)
A-928	Ciclohexilmetil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-929	Ciclohexilmetil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-930	Ciclohexilmetil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W2a (m = 0)
A-931	Ciclohexilmetil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-932	Ciclohexilmetil	4-Morfolin-4-ilfenil	W2a (m = 0)
A-933	Ciclohexilmetil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W2a (m = 0)
A-934	Ciclohexilmetil	2,4-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-935	Ciclohexilmetil	2,6-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-936	Ciclohexilmetil	3,5-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-937	Ciclohexilmetil	2,4-Diclorofenil	W2a (m = 0)

A-938	Ciclohexilmetil	2,6-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-939	Ciclohexilmetil	3,5-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-940	Ciclohexilmetil	2-Cloro-4-fluorofenil	W2a (m = 0)
A-941	Ciclohexilmetil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W2a (m = 0)
A-942	Ciclohexilmetil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W2a (m = 0)
A-943	Ciclohexilmetil	Piridin-2-il	W2a (m = 0)
A-944	Ciclohexilmetil	Piridin-4-il	W2a (m = 0)
A-945	Ciclohexilmetil	Tien-2- il	W2a (m = 0)
A-946	Ciclohexilmetil	2,3- Dihidrobenzo[ b]furan- 5-il	W2a (m = 0)
A-947	2-Tienilmetil	Fenil	W2a (m = 0)
A-948	2-Tienilmetil	2-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-949	2-Tienilmetil	2-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-950	2-Tienilmetil	2-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-951	2-Tienilmetil	2-Fluorofenil	W2a (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-952	2-Tienilmetil	2-Trifluorometilfenil	W2a (m = 0)
A-953	2-Tienilmetil	3-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-954	2-Tienilmetil	3-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-955	2-Tienilmetil	3-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-956	2-Tienilmetil	3-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-957	2-Tienilmetil	3-Trifluorometil	W2a (m = 0)
A-958	2-Tienilmetil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W2a (m = 0)
A-959	2-Tienilmetil	3-Morfolin-4-ilfenil	W2a (m = 0)
A-960	2-Tienilmetil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W2a (m = 0)
A-961	2-Tienilmetil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W2a (m = 0)
A-962	2-Tienilmetil	4-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-963	2-Tienilmetil	4(-1-Metiletil)fenil	W2a (m = 0)
A-964	2-Tienilmetil	4-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-965	2-Tienilmetil	4-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-966	2-Tienilmetil	4-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-967	2-Tienilmetil	4-Trifluorometilfenil	W2a (m = 0)
A-968	2-Tienilmetil	4-Dietilaminofenil	W2a (m = 0)
A-969	2-Tienilmetil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W2a (m = 0)
A-970	2-Tienilmetil	4-Cianofenil	W2a (m = 0)
A-971	2-Tienilmetil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-972	2-Tienilmetil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W2a (m = 0)



A-973	2-Tienilmetil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W2a (m = 0)
A-974	2-Tienilmetil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-975	2-Tienilmetil	4-Morfolin-4-ilfenil	W2a (m = 0)
A-976	2-Tienilmetil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W2a (m = 0)
A-977	2-Tienilmetil	2,4-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-978	2-Tienilmetil	2,6-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-979	2-Tienilmetil	3,5-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-980	2-Tienilmetil	2,4-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-981	2-Tienilmetil	2,6-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-982	2-Tienilmetil	3,5-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-983	2-Tienilmetil	2-Cloro-4-fluorofenil	W2a (m = 0)
A-984	2-Tienilmetil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W2a (m = 0)
A-985	2-Tienilmetil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W2a (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-986	2-Tienilmetil	Piridin-2-il	W2a (m = 0)
A-987	2-Tienilmetil	Piridin-4-il	W2a (m = 0)
A-988	2-Tienilmetil	Tien-2- il	W2a (m = 0)
A-989	2-Tienilmetil	2,3- Dihidrobenczo[ b]furan- 5-il	W2a (m = 0)
A-990	Piridin-3-ilmetil	Fenil	W2a (m = 0)
A-991	Piridin-3-ilmetil	2-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-992	Piridin-3-ilmetil	2-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-993	Piridin-3-ilmetil	2-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-994	Piridin-3-ilmetil	2-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-995	Piridin-3-ilmetil	2-Trifluorometilfenil	W2a (m = 0)
A-996	Piridin-3-ilmetil	3-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-997	Piridin-3-ilmetil	3-Metoxifenil	W2a (m = 0)
A-998	Piridin-3-ilmetil	3-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-999	Piridin-3-ilmetil	3-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-1000	Piridin-3-ilmetil	3-Trifluorometil	W2a (m = 0)
A-1001	Piridin-3-ilmetil	3-[(Fenilmetil)oxi]fenil	W2a (m = 0)
A-1002	Piridin-3-ilmetil	3-Morfolin-4-ilfenil	W2a (m = 0)
A-1003	Piridin-3-ilmetil	3-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W2a (m = 0)
A-1004	Piridin-3-ilmetil	3-Pirrolidin-1-ilfenil	W2a (m = 0)
A-1005	Piridin-3-ilmetil	4-Metilfenil	W2a (m = 0)
A-1006	Piridin-3-ilmetil	4(-1-Metiletil)fenil	W2a (m = 0)
A-1007	Piridin-3-ilmetil	4-Metoxifenil	W2a (m = 0)

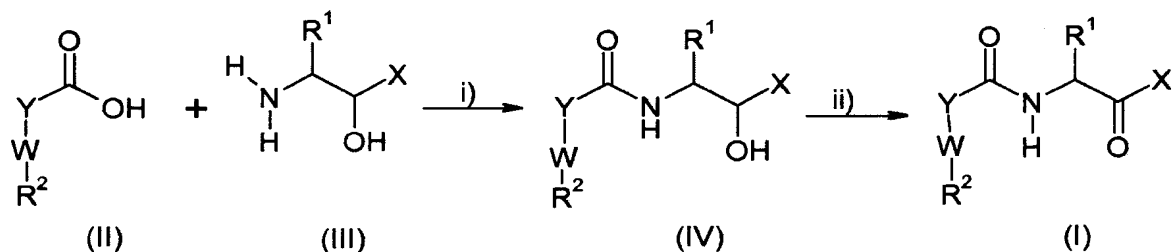
A-1008	Piridin-3-ilmetil	4-Clorofenil	W2a (m = 0)
A-1009	Piridin-3-ilmetil	4-Fluorofenil	W2a (m = 0)
A-1010	Piridin-3-ilmetil	4-Trifluorometilfenil	W2a (m = 0)
A-1011	Piridin-3-ilmetil	4-Dietilaminofenil	W2a (m = 0)
A-1012	Piridin-3-ilmetil	4-[(Dietilaminofenil) metil]fenil	W2a (m = 0)
A-1013	Piridin-3-ilmetil	4-Cianofenil	W2a (m = 0)
A-1014	Piridin-3-ilmetil	4-(Piperidin-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-1015	Piridin-3-ilmetil	4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-1016	Piridin-3-ilmetil	4-Pirrolidin-1-ilfenil	W2a (m = 0)
A-1017	Piridin-3-ilmetil	4-(1H-Imidazol-1-il)fenil	W2a (m = 0)
A-1018	Piridin-3-ilmetil	4-Morfolin-4-ilfenil	W2a (m = 0)
A-1019	Piridin-3-ilmetil	4-(Morfolin-4-ilmetil)fenil	W2a (m = 0)
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-1020	Piridin-3-ilmetil	2,4-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-1021	Piridin-3-ilmetil	2,6-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-1022	Piridin-3-ilmetil	3,5-Difluorofenil	W2a (m = 0)
A-1023	Piridin-3-ilmetil	2,4-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-1024	Piridin-3-ilmetil	2,6-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-1025	Piridin-3-ilmetil	3,5-Diclorofenil	W2a (m = 0)
A-1026	Piridin-3-ilmetil	2-Cloro-4-fluorofenil	W2a (m = 0)
A-1027	Piridin-3-ilmetil	2-Cloro-4-morfolin-4 -ilfenil	W2a (m = 0)
A-1028	Piridin-3-ilmetil	2-Fluoro-4-morfolin-4 -ilfenil	W2a (m = 0)
A-1029	Piridin-3-ilmetil	Piridin-2-il	W2a (m = 0)
A-1030	Piridin-3-ilmetil	Piridin-4-il	W2a (m = 0)
A-1031	Piridin-3-ilmetil	Tien-2- il	W2a (m = 0)
A-1032	Piridin-3-ilmetil	2,3- Dihidrobenzo[ b]furan- 5-il	W2a (m = 0)
A-1033	n-Butil	4,5- Dihidro- 2H-benzo[g]indazol-2-il	
A-1034	n-Butil	1H-Indazol-1-il	
A-1035	n-Butil	2H-Indazol-2-il	
A-1036	n-Butil	Cromeno[4,3 -c]pirazol-2(4H)-il	
A-1037	Isobutil	4,5- Dihidro- 2H-benzo[g]indazol-2-il	
A-1038	Isobutil	1H-Indazol-1-il	
A-1039	Isobutil	2H-Indazol-2-il	
A-1040	Isobutil	Cromeno[4,3 -c]pirazol-2(4H)-il	
A-1041	Benzil	4,5- Dihidro- 2H-benzo[g]indazol-2-il	
A-1042	Benzil	1H-Indazol-1-il	

A-1043	Benzil	2H-Indazol-2-il	
A-1044	Benzil	Cromeno[4,3 -c]pirazol-2(4H)-il	
A-1045	4-Clorobenzil	4,5- Dihidro- 2H-benzo[g]indazol-2-il	
A-1046	4-Clorobenzil	1H-Indazol-1-il	
A-1047	4-Clorobenzil	2H-Indazol-2-il	
A-1048	4-Clorobenzil	Cromeno[4,3 -c]pirazol-2(4H)-il	
A-1049	4-Metoxibenzil	4,5- Dihidro- 2H-benzo[g]indazol-2-il	
A-1050	4-Metoxibenzil	1H-Indazol-1-il	
A-1051	4-Metoxibenzil	2H-Indazol-2-il	
A-1052	4-Metoxibenzil	Cromeno[4,3 -c]pirazol-2(4H)-il	
A-1053	Ciclohexilmetil	4,5- Dihidro- 2H-benzo[g]indazol-2-il	
N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	W
A-1054	Ciclohexilmetil	1H-Indazol-1-il	
A-1055	Ciclohexilmetil	2H-Indazol-2-il	
A-1056	Ciclohexilmetil	Cromeno[4,3 -c]pirazol-2(4H)-il	
A-1057	2-Tienilmetil	4,5- Dihidro- 2H-benzo[g]indazol-2-il	
A-1058	2-Tienilmetil	1H-Indazol-1-il	
A-1059	2-Tienilmetil	2H-Indazol-2-il	
A-1060	2-Tienilmetil	Cromeno[4,3 -c]pirazol-2(4H)-il	
A-1061	Piridin-3-ilmetil	4,5- Dihidro- 2H-benzo[g]indazol-2-il	
A-1062	Piridin-3-ilmetil	1H-Indazol-1-il	
A-1063	Piridin-3-ilmetil	2H-Indazol-2-il	
A-1064	Piridin-3-ilmetil	Cromeno[4,3 -c]pirazol-2(4H)-il	

Os compostos de fórmula geral I da invenção e os materiais de partida usados para prepará-los podem ser preparados em analogia aos processos conhecidos de química orgânica como são definidos em trabalhos padrões de química orgânica, por exemplo, Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag, Stuttgart, Jerry March "Advanced Organic Chemistry", 5ª edição, Wiley & Sons e a literatura citada no mesmo, R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations" 2ª edição, Weinheim, 1999 e a literatura citada no mesmo. Os compostos de carboxamida de fórmula geral I da invenção são vantajosamente preparados pelos métodos descritos abaixo e/ou na seção experimental.

Os compostos de fórmula I podem ser preparados em analogia aos esquemas e métodos descritos no WO 99/54305, pp. 6 a 10. Uma obtenção importante dos compostos de fórmula I é representada no Esquema 1.

Esquema 1:



No Esquema 1, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, W, Y e X apresentam os significados mencionados anteriormente.

Em uma primeira etapa i), um ácido carboxílico II é convertido pela reação com um amino álcool III em um hidróxi amino IV correspondente. Com relação a isto, métodos convencionais de acoplamento de peptídeos são comumente usados, como descritos, por exemplo, em R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Editora VCH, 1989, páginas 972-976, ou em Houben-Weyl, *Methoden der Organischen Chemie*, 4<sup>o</sup> edição, E5, Capítulo V. Pode ser vantajoso primeiramente ativar o ácido carboxílico II. Para este propósito, por exemplo, o ácido carboxílico II é reagido com uma carbodiimida, tal como, diclohexilcarbodiimida (DDC) ou 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) na presença de hidroxibenzotriazol (HOBt), nitrofenol, pentafluorofenol, 2,4,5-triclorofenol ou N-hidroxisuccinimida, para obter um éster ativado IIa. Pode ser adicionalmente vantajoso preparar o éster ativado IIa na presença de uma base, por exemplo, uma amina terciária. O éster ativado IIa é subsequentemente reagido com o amino álcool de fórmula III ou seu sal de hidrohaleto para gerar a hidróxi amida IV. A reação geralmente ocorre em solventes anidros inertes, tais como, hidrocarbonetos clorados, por exemplo, diclorometano ou dicloroetano, éteres, por exemplo, tetrahidrofurano ou 1,4-dioxano ou carboxamidas, por exemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida ou N,N-metilpirrolidona. A etapa i) é geralmente realizada em temperaturas na faixa de -20°C a +25°C.

Subsequentemente, em uma segunda etapa ii), o composto de hidróxi amida IV é oxidado ao composto de carboxamida I da invenção. Várias reações de oxidação convencionais são adequadas para isto (vide R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, Editora VCH, 1989, página 604 em diante) tais como, oxidação de Swern e oxidações análogas a de Swern (T.T. Tidwell, *Synthesis* 1990, pp. 857-870) ou oxidação de Pfitzner-Moffatt. Agentes oxidantes adequados são dimetil sulfóxido (DMSO) em combinação com diclorohexilcarbodiimida ou 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, dimetil sulfóxido em combinação com cloreto de oxalila, hipocloreto de sódio/TEMPO (S. L. Harbenson et al., *J. MED: Chem.* 1994, 37, 2918-2929) ou reagente de Dess-Martin (*J. Org. Chem.* 1983, 48, 4155) Dependendo do agente oxidante usado, a oxidação do composto de hidróxi amida IV ocorre em temperaturas de -50°C a +25°C.

Os compostos de fórmula I nos quais X é  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{x4}})-(\text{alquileno-}\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)\text{-NR}^{\text{x2}}\text{R}^{\text{x3}}$  ou é  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{x4}})-\text{NR}^{\text{x2}}\text{R}^{\text{x3}}$  no qual  $\text{R}^{\text{x2}}$ ,  $\text{R}^{\text{x3}}$  e  $\text{R}^{\text{x4}}$  possuem os significados mencionados anteriormente podem adicionalmente ser preparados pela reação de compostos de fórmula I, na qual X é COOH, com compostos de hidrazina de fórmula  $\text{NH}(\text{R}^{\text{x4}})\text{NR}^{\text{x2}}\text{R}^{\text{x3}}$  ou diaminas de fórmula  $\text{NH}(\text{R}^{\text{x4}})-(\text{alquileno-}\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)\text{-NR}^{\text{x2}}\text{R}^{\text{x3}}$ . A reação pode ser realizada em analogia a etapa i) do Esquema 1. Os amino alcoóis III podem ser obtidos mediante compra ou podem ser preparados por processos revelados na literatura (por derivados de ácido hidróxi carboxílicos, vide, por exemplo, S. L. Harbenson et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2918-2929 ou J. P. Burkhardt et al., Tetrahedron Lett. 1988, 29, 3433-3436) ou em analogia a processos descritos nos exemplos de preparação.

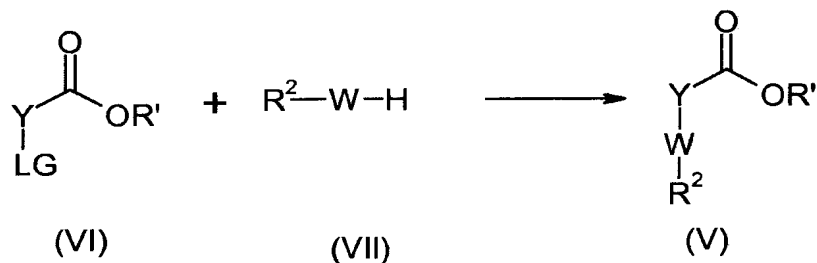
O ácido carboxílico II pode ser preparado por hidrólise do éster carboxílico V com ácidos ou bases, geralmente, sob condições habituais. A hidrólise ocorre, preferencialmente, com bases tais como, hidróxidos de metais alcalinos terrosos ou de álcalis, por exemplo, hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio em meio aquoso ou em uma mistura de água e solventes orgânicos, por exemplo; alcoóis, tais como, metanol ou etanol; éteres, tais como, tetrahidrofurano ou dioxano, em temperatura ambiente ou temperatura elevada, tal como, 25-100°C.



Nas fórmulas II e V,  $\text{R}^2$ , W e Y possuem os significados mencionados anteriormente. Na fórmula V,  $\text{R}'$  é alquila, preferencialmente alquila- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ .

O éster carboxílico de fórmula V pode ser, vantajosamente, obtido pela reação de éster carboxílico de fórmula geral VI com um composto de pirazol ou imidazol VII, vide o Esquema 2.

Esquema 2:



No Esquema 2, LG representa um grupo de saída nucleofílicamente deslocável. Exemplos de grupos de saída nucleofílicamente deslocáveis são halogênios, por exemplo, cloro, bromo ou tosilato.  $\text{R}'$  é alquila, preferencialmente, alquila- $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ .  $\text{R}^2$ , Y e

W possuem os significados mencionados anteriormente.

Como mostrado no Esquema 2, um éster VI é reagido com um composto de pirazol ou imidazol apropriado de fórmula VII. A reação é, comumente, realizada, sob condições convencionais na presença de uma base em um solvente inerte em elevada temperatura. Pode ser vantajoso, onde apropriado, realizar a reação na presença de quantidades cataliticamente ativas de um metal de transição, em particular de um metal do grupo 10 ou 11 na tabela periódica.

No caso onde Y é um radical heteroaromático divalente, em particular, um radical heteroaromático divalente contendo nitrogênio, a reação é preferencialmente realizada em temperatura elevada sem diluente ou em um solvente inerte tal como, um éter, por exemplo, tetrahidrofurano ou dioxano, carboxamidas, tais como, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida ou N-metilpirrolidona, ou um hidrocarboneto aromático, tal como, benzeno, tolueno ou o-, m- ou p- xileno. A reação ocorre em presença de bases inorgânicas ou orgânicas e de um éter coroa. As bases inorgânicas adequadas são as amidas de metais alcalinos terrosos ou metais de álcalis, tais como, amida sódica, carbonatos de metais alcalinos terrosos ou metais de álcalis, tais como, carbonato de potássio ou carbonato de cézio ou hidretos de metais álcalis tal como, hidreto de sódio. As bases orgânicas adequadas são as aminas terciárias, tais como, por exemplo, trimetilamina ou trietilamina. Um éter coroa adequado é o 18-coroa-6. Um sal de Cu (I) tal como, por exemplo, CuI, CuCN, Cu<sub>2</sub>O é adicionado, onde apropriado, como catalisador (vide, por exemplo, US 4.826.835 e WO 88/00468).

No caso onde Y é um radical aromático divalente, a reação de éster carboxílico VI com o composto de pirazol ou imidazol VII preferencialmente ocorre pela N-arilação catalisada por metal de transição como descrito, por exemplo, por H. J. Cristeau et al., Eur. J. Org. Chem. 2004, pp. 695-709, e S. L. Buchwald et al., J. Org. Chem. 2004, 69, páginas 5578-5587. A reação geralmente ocorre na presença de quantidades ativas cataliticamente de um metal do grupo 10 na tabela periódica, especialmente, na presença de um composto de níquel (II), composto de Ni (0), composto de Pd (II) ou composto de Pd (0). Um exemplo de um método adequado é o acoplamento cruzado de Buchwald.

O acoplamento cruzado de Buchwald normalmente ocorre na presença de um ligante contendo fósforo, especialmente de um ligante de fosfina monodentada ou bidentada. Os ligantes preferidos para paládio são as fosfina monodentadas ou bidentadas, volumosas, tais como, trifenilfosfina, tri(o-toluil)fosfina, tri(ciclohexil)fosfina, BINAP(2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftil) ou as fosfinas de Buchwald. Os ligantes podem estar presentes em compostos de paládio ou ser adicionados separadamente. Compostos de paládio adequados incluem tris(dibenzilideneacetona)dipaládio(0), clore-

to de paládio(II)bis(o-toluil)fosfina e acetato de paládio (II). O acoplamento cruzado de Buchwald normalmente ocorre em um solvente orgânico. Solventes orgânicos adequados são os hidrocarbonetos aromáticos, tais como, benzeno ou tolueno; hidrocarbonetos aromáticos halogenados, tais como, clorobenzeno; hidrocarbonetos halogenados, tais como, diclorometano, triclorometano, dicloroetano; éteres, tais como, tetrahidrofurano, dioxano, dimetil éter de etileno glicol, metil terc-butil éter ou amidas, tais como, dimetilformamida ou N-metilpirrolidona e misturas das mesmas. A reação de acoplamento de Buchwald pode ser realizada sob condições normais ou com o uso de microondas.

Os compostos de pirazol ou imidazol VII podem ser comprados ou podem ser preparados por métodos convencionais, que são brevemente resumidos abaixo, a partir de precursores que podem ser obtidos por compra.

Uma visão geral da preparação de imidazóis pode ser encontrada em W. M. Menge, *Pharmacochemistry Library* 1998, 30, páginas 145-158. Os compostos de imidazol VII usados são particularmente vantajosamente preparados pelo método descrito por Brederick et al. (*Chem. Ber.* 1953, 86, páginas 88-96) no qual as alfa-halo ou alfa-hidróxi cetonas são reagidas com formamida – comumente com aquecimento – para gerar os imidazóis VII.

Métodos gerais para preparação de pirazóis de fórmula geral VII são descritos, por exemplo, em R. Fusco em “*The Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyrazoles, Piralines, Pyrazolidinas, Indazoles e Condensed Rings*”, Wiley, R. H., editor; Wiley: New York, 1967; Vol. 22, páginas 1-174; ou J. Elguero, em “*Comprehensive Heterocyclic Chemistry*”; Potts, K. T., Pergamon: Oxford 1984; Vol. 5, páginas 291-298. Um dos métodos mais usados frequentemente é a ciclocondensação de compostos de 1,3-dicarbonil ou análogos reativos correspondentemente com hidrazina ou derivados de hidrazina substituídos.

Pirazóis VI substituídos por 3-hetarila ou 3-arila são particularmente vantajosamente preparados pela reação de compostos de 1-arila ou 1-hetarila-3-dimetilamino-2-propeno com hidrazina em analogia aos processos descritos, por exemplo, em M. A. Halcrow et al.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1997, páginas 4025-4035. As 1-arilas ou os 1-hetarila-3-dimetilamino-2-propenos requeridos como material de partida podem facilmente ser preparados pela condensação de compostos de acetila aromáticos análogos com N,N-dimetilformamida dimetil acetal (ou analogamente usando o correspondente dietil acetal). A reação é normalmente realizada sem diluente ou em um solvente inerte, tal como, por exemplo, dimetilformamida ou tolueno, em temperaturas elevadas. É particularmente vantajoso introduzir a energia de ativação necessária para a reação na mistura reacional também por meio de microondas e realizar a reação sob pressão ele-

vada como descrito em A. K. Pleier, *Synthesis* 2001, 1, páginas 55-62.

Pirazóis análogos substituídos 4 vezes de fórmula geral VII são preparados, por exemplo, partindo de ácidos hetarilacéticos ou aril- que são convertidos por meio de reagente de Vilsmeier nas correspondentes gama-dimetilamino-2-propenal, com  
5 subsequente ciclização com hidrazina, vide, por exemplo, US 4.888.352.

Uma possibilidade geral adicional para a preparação de pirazóis substituídos de fórmula VII é o acoplamento de Suzuki de ésteres pirazoleborônicos ou ácidos pirazoleborônico apropriados como descrito, por exemplo, em N. Zhe et al.; *J. Med. Chem.* 2005, 48 (5), páginas 1569-1609; Young et al.; *J. Med. Chem.* 2004, 47 (6), pp. 1547-  
10 1552; C. Slee et al.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 9, páginas 3243-3253. Uma alternativa apropriada também é o acoplamento de Stille de derivados de pirazóis halogenados com organilas de estanho como descrito, por exemplo, por J. Eluguero et al.; *Synthesis* 1997, 5, pp. 563-566.

A preparação de 1,4-dihidrobenzopirano-pirazóis pode ser efetuada de acordo com métodos descritos por Chandrasekhar, S. et al.; *Tetrahedron Letters* 2001, 42(37),  
15 6599-6601.

As misturas reacionais são elaboradas de um modo convencional, por exemplo, pela mistura com água, separando as fases e, onde apropriado, purificando os produtos brutos por cromatografia. Os intermediários e produtos finais, em alguns ca-  
20 sos, resultam na forma de óleos viscosos, castanhos claros ou incolores que estão livres de voláteis ou são purificados sob pressão reduzida e em temperatura moderadamente elevada. Se os intermediários e produtos finais são obtidos como sólidos, a purificação pode também ocorrer por recristalização ou digestão.

Se os compostos I não são alcançáveis pela rota descrita acima, eles podem  
25 ser preparados por derivatização de outros compostos I.

Os compostos da invenção apresentam valores de  $K_i$  extremamente baixos em relação a inibição de calpaína e, desse modo, permitem inibição de calpaína, especialmente calpaína I, em níveis baixos de calpaína. Os compostos da invenção apresentam geralmente valores de  $K_i < 500$  nM, em particular  $< 100$  nM e especificamente  $\leq 40$   
30 nM em relação à inibição de calpaína *in vitro*. Os compostos da invenção são, portanto, particularmente adequados para o tratamento de distúrbios associados com uma atividade elevada de calpaína.

Além disso, os compostos da invenção são inibidores seletivos de calpaína, isto é, a inibição de outras cisteína proteases, tais como, catepsina B, catepsina K, catepsina L ou catepsina S ocorrem apenas em concentrações que são distintamente  
35 mais elevadas que as concentrações necessárias para inibição de calpaína. Consequentemente, os compostos da invenção devem apresentar menos efeitos colaterais



que os compostos do estado da técnica que são comparativamente não seletivos em relação a inibição de calpaína e, do mesmo modo, inibem outras cisteína proteases.

Os compostos preferidos de acordo com a invenção, conseqüentemente, possuem uma seletividade em relação a inibição de catepsina B, expressa na forma da razão de  $K_i$  para inibição de catepsina B por  $K_i$  para inibição de calpaína de  $\geq 10$ , em particular  $\geq 30$ .

Os compostos preferidos de acordo com a invenção, conseqüentemente, possuem uma seletividade em relação a inibição de catepsina K, expressa na forma da razão de  $K_i$  para inibição de catepsina K por  $K_i$  para inibição de calpaína de  $\geq 10$ , em particular  $\geq 30$ .

Os compostos preferidos de acordo com a invenção, conseqüentemente, possuem uma seletividade em relação a inibição de catepsina L, expressa na forma da razão de  $K_i$  para inibição de catepsina L por  $K_i$  para inibição de calpaína de  $\geq 30$ , em particular  $\geq 50$ .

Os compostos preferidos de acordo com a invenção, conseqüentemente, possuem uma seletividade em relação a inibição de catepsina S, expressa na forma da razão de  $K_i$  para inibição de catepsina S por  $K_i$  para inibição de calpaína de  $\geq 50$ , em particular  $\geq 100$ .

Devido a seu efeito inibitório à calpaína e a sua seletividade pela calpaína em comparação com outras cisteína proteases, os compostos de fórmula I da invenção, seus tautômeros e seus sais farmacologicamente adequados são particularmente adequados para o tratamento de um distúrbio ou de uma condição que esteja associada a uma atividade elevada de calpaína como são descritos, por exemplo, na técnica anterior citada no início.

Distúrbios associados com uma atividade elevada de calpaína são, em particular, distúrbios neurodegenerativos, especialmente aqueles distúrbios neurodegenerativos que ocorrem como um resultado de um déficit de suprimento cerebral crônico, de uma isquemia (derrame) ou de um traumatismo, tal como, traumatismo cerebral, e distúrbios degenerativos da doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica e doença de Huntington, além de esclerose múltipla e injúrias do sistema nervoso central associado com isso, especialmente injúria do nervo ótico (neurite ótica) e nervos que controlam os movimentos dos olhos. Conseqüentemente, as modalidades preferidas da invenção dizem respeito ao tratamento de distúrbios neurodegenerativos, especialmente, os distúrbios neurodegenerativos em humanos mencionados anteriormente, e ao uso dos compostos de fórmula I da invenção, seus tautômeros e seus sais farmacologicamente adequados para a fabricação de um medicamento para o tratamento destes distúrbios.

Os distúrbios associados com uma atividade elevada de calpaína também incluem epilepsia. Consequentemente, as modalidades preferidas da invenção dizem respeito ao tratamento de epilepsia em humanos e ao uso dos compostos de fórmula I da invenção, seus tautômeros e seus sais farmaceuticamente adequados para a fabricação de um medicamento para o tratamento de epilepsia.

Os distúrbios ou condições associadas com uma atividade elevada de calpaína também incluem condições de dor e sofrimento . Consequentemente, as modalidades preferidas da invenção dizem respeito ao tratamento de condições de dor e sofrimento em mamíferos, especialmente em humanos, e ao uso dos compostos de fórmula I da invenção, seus tautômeros e seus sais farmaceuticamente adequados para a fabricação de um medicamento para o tratamento de condições de dor e sofrimento.

Os distúrbios ou condições associadas com uma atividade elevada de calpaína também incluem injúrias do coração após isquemias cardíacas, injúrias dos rins após isquemias renais, injúrias músculo esqueléticas, distrofias musculares, injúrias que surgem devido a proliferação de células de músculo liso, espasmos vasculares coronários, espasmos vasculares cerebrais, degeneração macular, catarata dos olhos, ou reestenose de vasos sanguíneos após angioplastia. Consequentemente, as modalidades preferidas da invenção dizem respeito ao tratamento de condições associadas as injúrias do coração após isquemias cardíacas, injúrias dos rins após isquemias renais, injúrias músculo esqueléticas, distrofias musculares, injúrias que surgem devido a proliferação de células de músculo liso, espasmos vasculares coronários, espasmos vasculares cerebrais, degeneração macular, catarata dos olhos, ou reestenose de vasos sanguíneos após angioplastia. em mamíferos, especialmente em humanos, e ao uso dos compostos de fórmula I da invenção, seus tautômeros, pró-drogas e seus sais farmaceuticamente adequados para a fabricação de um medicamento para o tratamento destes distúrbios.

Foi adicionalmente observado que a inibição de calpaína apresenta efeitos citotóxicos em células de tumor. Consequentemente, os compostos da invenção são adequados para a quimioterapia de tumores e metástase dos mesmos. As modalidades preferidas da invenção, portanto, dizem respeito ao uso de compostos de fórmula I da invenção, seus tautômeros e seus sais farmaceuticamente adequados na terapia de tumores e metástases, e seu uso para a fabricação de um medicamento para a terapia de tumores e metástases.

Foi adicionalmente verificado que vários danos associados com um distúrbio de HIV, especialmente danos de nervo (neurotoxicidade induzida por HIV), são mediados por calpaína e, portanto, a inibição de calpaína permite que tais danos sejam tratados ou aliviados. Consequentemente, os compostos da invenção, seus tautômeros,

5 suas pró-drogas e seus sais farmacologicamente adequados são adequados para o tratamento de paciente com HIV. As modalidades preferidas da invenção, portanto, dizem respeito ao uso de compostos de fórmula I da invenção, seus tautômeros e seus sais farmacologicamente adequados para o tratamento de pacientes infectados com HIV, especialmente o tratamento daqueles danos causados por neurotoxicidade induzida por HIV e a seu uso para a fabricação de um medicamento para o tratamento de pacientes com HIV.

10 Foi adicionalmente verificado que a liberação de interleucina-I, TNF ou peptídeos beta-amilóides (peptídeos-A $\beta$  ou A $\beta$ ) pode ser reduzida ou completamente inibida por inibidores de calpaína. Consequente danos ou distúrbios associados com um nível elevado de interleucina-I, TNF ou A $\beta$  podem ser tratados pelo uso de compostos de fórmula I da invenção, seus tautômeros e seus sais farmacologicamente adequados. As modalidades preferidas da invenção, portanto, dizem respeito ao uso de compostos de fórmula I da invenção, seus tautômeros, suas pró-drogas e seus sais farmacologicamente aceitáveis para o tratamento de danos ou distúrbios associados com um nível elevado de interleucina-I, TNF ou A $\beta$ , tais como, reumatismo, artrite reumatóide, e seu uso para a fabricação de um medicamento para o tratamento de tais danos ou distúrbios.

15 Os compostos de fórmula geral (I) são diferenciados, em particular, também por uma boa estabilidade metabólica. A estabilidade metabólica de um composto pode ser medida, por exemplo, pela incubação de uma solução destes compostos com microsossomos de fígado de espécies particulares (por exemplo, rato, cachorro ou homem) e determinando a meia vida do composto sob estas condições (RS Obach, Curr Opin Drug Discov Devel. 2001, 4, 36-44). É possível concluir a partir de meias vidas grandes que a estabilidade metabólica dos compostos é melhorada. A estabilidade na presença de microsossomos de fígado de homem é de interesse particular porque com a mesma é possível prever a degradação metabólica do composto no fígado humano. Os compostos com estabilidade metabólica aumentada são, portanto, provavelmente também degradados mais lentamente no fígado (medido no teste de microsossomo de fígado). A degradação metabólica mais lenta no fígado pode levar a concentrações mais elevadas e/ou de longa duração (níveis eficazes) do composto no corpo, de modo que a meia vida de eliminação dos compostos da invenção é aumentada. Níveis eficazes aumentados e/ou de longa duração podem levar a uma melhor eficácia do composto no tratamento ou profilaxia de várias doenças dependentes de calpaína. Uma estabilidade metabólica melhorada pode, adicionalmente, levar a uma biodisponibilidade aumentada após administração oral, devido ao composto ser submetido, após ser absorvido no intestino, a uma degradação metabólica menor no fígado (denominado primeiro efeito de passo). Uma biodisponibilidade oral aumentada pode, devido a concentração (nível

eficaz) de o composto ser aumentada, levar a uma melhor eficácia do composto após administração oral.

Os compostos de fórmula I da invenção são adicionalmente diferenciados por apresentarem uma atividade farmacológica melhorada, comparada com os compostos de carboxamida de fórmula I revelados na técnica anterior, em pacientes ou modelos  
5 relevantes de animais permitindo a indicação prognóstica para uso no tratamento.

A presente invenção também diz respeito a composições farmacêuticas (isto é, medicamentos) que compreendem a pelo menos um composto de fórmula I da invenção ou a um tautômero ou a um sal farmacêuticamente adequado do mesmo e, onde  
10 apropriado, a um ou mais carreadores de fármacos adequados.

Os carreadores de fármacos são escolhidos de acordo com a forma farmacêutica e modo de administração desejado.

Os compostos de fórmula I da invenção, seus tautômeros e sais farmacêuticamente adequados destes compostos podem ser usados para a fabricação de uma  
15 composição farmacêutica para administração oral, sublingual, subcutânea, intramuscular, intravenosa, tópica, intratraqueal, intranasal, transdérmica ou retal, e ser administrados em animais ou humanos em formas de dose unitária, misturadas com carreadores farmacêuticamente convencionais, para a profilaxia ou tratamento das doenças e danos acima.

Formas de doses unitárias adequadas incluem as formas para administração  
20 oral, tais como comprimidos, cápsulas gelatinosas, grânulos e soluções ou suspensões para ingestão oral, formas para administração sublingual, bucal, intratraqueal ou intranasal, aerossóis, formas de administração subcutânea, intramuscular ou intravenosa e formas de administração retal.

Os compostos da invenção podem ser usados em cremes, unguentos ou loções para administração tópica.

Para alcançar o efeito profilático ou terapêutico desejado, a dose do ingrediente básico ativo pode variar entre 0,01 e 50 mg por kg de peso corporal e por dia.

Cada dose unitária pode compreender de 0,05 a 5.000 mg, preferencialmente,  
30 de 1 a 1.000 mg, de ingrediente ativo em combinação com um carreador farmacêutico. Esta dose unitária pode ser administrada de 1 a 5 vezes por dia, de modo que uma dose diária de 0,5 a 25.000 mg, preferencialmente de 1 a 5.000 mg, é administrada.

Se uma composição sólida é preparada na forma de comprimido, o ingrediente principal é misturado com um carreador farmacêutico, tal como, gelatina, amido, lactose, estereato de magnésio, talco, dióxido de silício ou semelhantes.  
35

Os comprimidos podem ser revestidos com sacarose, um derivado de celulose ou com outra substância adequada, ou ser tratados de outro modo para exibir uma ati-

vidade prolongada ou retardada e para liberar uma quantidade predeterminada de um ingrediente básico ativo continuamente.

5 Uma preparação na forma de cápsulas gelatinosas é obtida pela mistura de um ingrediente ativo com um extensor e recolhendo a mistura resultante em cápsulas gelatinosas macias ou duras.

Uma preparação na forma de xarope ou elixir ou para administração na forma de gotas compreende ingredientes ativos junto com um adoçante, que é preferencialmente livre de caloria, metilparabeno ou propilparabeno como antisépticos, um flavorizante e um corante adequados.

10 Grânulos ou pós dispersíveis em água podem compreender os ingredientes ativos misturados com dispersantes, agentes umidificantes ou agentes de suspensão, tais como, polivinilpirrolidonas, e adoçantes ou melhoradores de sabor.

A administração retal é alcançada pelo uso de supositórios que são preparados com ligantes que se dissolvem na temperatura retal, por exemplo, manteiga de cacau ou polietileno glicóis. A administração parenteral é efetuada pelo uso de suspensões aquosas, soluções de sais isotônicas ou soluções injetáveis e estéreis que compreendem dispersantes farmacologicamente adequados e/ou agentes umidificantes, por exemplo, propileno glicol ou polietileno glicol.

15 Ingredientes básicos ativos também podem ser formulados como microcápsulas ou lipossomos/centrossomos, se adequados, com um ou mais carreadores ou aditivos.

Além dos compostos de fórmula geral I, seus tautômeros ou seus sais farmacologicamente adequados, as composições da invenção podem compreender adicionalmente ingredientes básicos ativos que podem ser benéficos para o tratamento de danos ou doenças indicadas acima.

25 A presente invenção, desse modo, adicionalmente diz respeito a composições farmacêuticas nas quais uma pluralidade de ingredientes básicos ativos estão presentes juntos, onde pelo menos um dos mesmos é um composto da invenção.

Os exemplos seguintes ilustram a invenção sem restringi-la. Dependendo do direcionamento da reação e do tratamento final ("working up"), os compostos de fórmula geral I resultam como misturas na forma de carbonila e hidretos correspondentes. A conversão em compostos de carbonila puros geralmente ocorre pelo tratamento das substâncias com HCl em solvente inerte.

#### Exemplos de preparações

35 Exemplo 1:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

1.1-Etil 2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridino-3-carboxilato

Uma mistura de 5,0 g de etil 2-cloronicotinato (26,94 mmol), 3,4 g de 4-fenilimidazol (23,58 mmol), 7,6 g de  $K_2CO_3$  e 80 mg de 18-coroa-6 em 18 mL de N-N-dimetil-formamida foi aquecida em um microondas a  $160^\circ C$  por cerca de 1 hora. Isto foi seguido pela concentração, recolhendo o resíduo em diclorometano, seguido de lavagem com água e solução saturada de NaCl, secagem com  $MgSO_4$ , filtração e evaporação. A cromatografia em gel de sílica (eluente:  $CH_2Cl_2$ /metanol 2%-5%) resultou em 2 g de um óleo escuro, que foi imediatamente reagido a seguir; ESI-MS  $[M+H]^+ = 294,15$ .

#### 1.2-Ácido 2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxílico

15 mL de solução de NaOH 2N foram adicionados a uma solução de 2,0 g de etil 2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridino-3-carboxilato (6,82 mmol) em 30 mL de metanol, e a mistura foi então agitada a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura reacional foi subsequentemente evaporada até secura, misturada com 10 mL de  $H_2O$  e neutralizada pela adição de HCl 2N. A filtração por sucção e secagem do precipitado formado resultou em 1,3 g de ácido como um sólido amorfo marrom.

ESI-MS  $[M+H]^+ = 266,05$ .

$^1H$ -RMN (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 13,99-13,45 (parte larga s, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,25 (m, 1H).

#### 1.3-N-(3-amino-2-hidróxi-3-oxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridino-3-carboxamida

0,75 g de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), 0,51 g de hidróxi-benzotriazol (HOBT) e 0,55 mL de trietilamina ( $Et_3N$ ) foram sucessivamente adicionados à uma solução de 1,0 g de ácido 2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-carboxílico (3,77 mmol) em 50 mL de diclorometano a  $0-4^\circ C$ , e a mistura foi agitada por 1 hora. 0,9 g de hidrocloreto de 3-amino-2-hidróxi-4-fenilbutanamida (3,9 mmol) e 0,55 mL de  $Et_3N$  foram, então, adicionados e, após 5 minutos, um pH de 8-9 foi ajustado pela adição de 0,5 mL de  $Et_3N$ . A mistura foi agitada a  $0-4^\circ C$  por 1 hora e, a seguir, a temperatura ambiente durante a noite. 50 mL de solução saturada de  $NaHCO_3$  foram então adicionados à mistura, e a fase orgânica foi separada. A secagem e a evaporação do solvente resultou em 620 mg de um óleo avermelhado, que foi reagido imediatamente a seguir sem purificação adicional.

ESI-MS  $[M+H]^+ = 442,15$

#### 1.4-N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

2,7 g de EDC e 0,5 mL ácido dicloroacético foram adicionados a 620 mg de N-(3-amino-2-hidróxi-3-oxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridino-3-carboxamida (1,45 mmol) em 15 mL de dimetil sulfóxido seco, e a mistura foi agitada a

temperatura ambiente por 1 hora. Para o tratamento final da mistura reacional a mesma foi misturada com 40 mL de solução de NaCl e solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1:1), e o sólido resultante foi filtrado por sucção seco e agitado com metil terc-butil éter. O resíduo obtido desse modo foi, a seguir, purificado pela agitação com HCl 2N e, em seguida, com 10 mL de acetonitrila/água 1:1. O resíduo restante foi filtrado por sucção e seco. Desse modo, 50 mg de composto alvo foi obtido como um sólido amorfo pálido.

ESI-MS [M+H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> = 458,15.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,51 (d, 1H), 8,72 (dd, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 3,24 (dd, 1H), 2,87 (dd, 1H).

Exemplo 2:

N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

2.1-N-[1-(2-amino-1-hidróxi-2-oxoetil)pentil]-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridino-3-carboxamida

A preparação ocorreu em analogia a 1.3 usando 0,23 g de hidrocloreto de 3-amino-2-hidroxiheptanamida (1,17 mmol). Durante o tratamento final usual, o produto alvo precipitou como um sólido branco da fase aquosa. O sólido foi filtrado por sucção e seco a 40°C em um forno de secagem a vácuo. Foram obtidos 219 mg de composto do título.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 408,15.

2.2-N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

200 mg de N-[1-(2-amino-1-hidróxi-2-oxoetil)pentil]-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridino-3-carboxamida (0,49 mmol) foram oxidados de maneira análoga ao exemplo 1.4. O produto bruto obtido após o tratamento final foi purificado por cromatografia em gel de sílica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol 0%-7%). A evaporação do solvente resultou 37 mg do composto do título.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 406,15.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,15 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 1,77 e 1,50 (cada m, H), 1,26 (m, 4H), 0,77 (m, 3H).

Exemplo 3:

N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

3.1-Etil 2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxilato

Uma mistura de 3,6 g de etil 2-cloronicotinato (19,4 mmol), 1,3 g de 4-fenilpirazol (8,12 mmol), 4,4 de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e 40 mg de 18-coroa-6 e 30 mg de KI em 30 mL de N-N-dimetil-formamida foi agitada a 130°C por 6 horas. Para o tratamento final, H<sub>2</sub>O foi adicionada e, após a extração com acetato de etila, a fase orgânica foi lavada com

H<sub>2</sub>O e solução saturada de NaCl. O produto bruto obtido após secagem e concentração da solução foi purificado por cromatografia em gel de sílica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol 1%-10%). No total, 1,9 g de um óleo foram obtidos, que cristalizaram completamente ao repousarem em um refrigerador.

5 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 294,15.

3.2-Ácido 2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxílico

A hidrólise de 1,0 g de etil 2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxilato (6,48 mmol) ocorreu em analogia a 1.2. Foi obtido 0,8 g de ácido carboxílico como um sólido amorfo branco.

10 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 266,1.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,64 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (m, 1H).

3.3-N-[1-(2-amino-1-hidróxi-2-oxoetil)pentil]-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida

15 A preparação foi realizada em analogia a 1.3 usando 0,19 g de hidrocloreto de 3-amino-2-hidroxiheptanamida (1,0 mmol). A completação da reação foi seguida pela concentração, adição de H<sub>2</sub>O e filtração por sucção do precipitado resultante e secagem. A cristalização do produto bruto com etanol forneceu 290 mg de composto do título como um sólido branco amorfo.

20 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 408,3

3.4-N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

0,47 g de EDC e 0,08 mL ácido dicloroacético foram adicionados a 100 mg de N-[1-(2-amino-1-hidróxi-2-oxoetil)pentil]-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida (0,25 mmol) em 4 mL de dimetil sulfoxido, e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. Para o tratamento final, a mistura reacional foi vertida em H<sub>2</sub>O, e o precipitado resultante foi filtrado por sucção e seco a vácuo, secagem em forno a 40°C. Foram obtidos 77 mg do composto do título como um sólido branco amorfo.

ESI-MS [M+H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> = 406,2.

30 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,87 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,55 (dd, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 4H), 0,85-0,82 (m, 3H).

Exemplo 4:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

35 4.1-N-[3-amino-2-hidróxi-3-oxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida

0,23 g de hidrocloreto de 3-amino-2-hidróxi-4-fenilbutanamida (1,0 mmol) foi



reagido com ácido 2-(4-fenil-1H-imidazol-1il)piridino-3-carboxílico em analogia ao Exemplo 3.3, resultando em 280 mg de composto do título como um sólido branco amorfo.

ESI-MS  $[M+H]^+ = 442,4$ .

5  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 9,51 (d, 1H), 8,72 (dd, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,27 (m, 4H), 7,19 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 3,24 (dd, 1H), 2,87 (dd, 1H).

4.2-N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

250 mg de N-[3-amino-2-hidróxi-3-oxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida (0,57 mg) foram oxidados em analogia ao Exemplo 3.4, resultando em 228 mg de composto do título como um sólido branco.

ESI-MS  $[M+H]^+ = 440,1$ .

15  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,92 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,30 (m, 5H), 7,20 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 2,91 (dd, 1H).

Exemplo 5:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

5.1-Etil 2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxilato

20 Reação de 4,3 g de 3-fenil-1H-pirazol (29,82 mmol) de uma maneira análoga ao Exemplo 3.1 e cromatografia do produto bruto resultante em cromatografia em gel de sílica (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) forneceu 9,7 g de composto do título como um óleo pálido.

ESI-MS  $[M+H]^+ = 294,0$ .

5.2-Ácido 2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxílico

25 A hidrólise ocorreu em analogia ao Exemplo 1.2. Depois que a reação foi completa, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila, e a fase aquosa foi acidificada com HCl 2N e extraída com diclorometano. A lavagem com  $\text{H}_2\text{O}$  e solução saturada de NaCl, secagem e evaporação forneceu 5,1 g de ácido como um sólido pálido.

ESI-MS  $[M+H]^+ = 266,0$ .

30  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 13,2 (parte larga s, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,52-7,39 (m, 2H), 7,08 (m, 1H).

5.3-N-[1-(2-amino-1-hidróxi-2-oxoetil)pentil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida

O acoplamento e o tratamento final foram feitos de uma maneira análoga ao Exemplo 3.3 e forneceu 5,1 g de composto do título como um sólido branco.

35 ESI-MS  $[M+H]^+ = 442,1$ .

5.4N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

A oxidação de 5,1 g de N-[1-(2-amino-1-hidróxi-2-oxoetil)pentil]-2-(3-fenil-1H-

pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida (11,55 mL) foi feita de uma maneira análoga ao Exemplo 3.4, e a purificação do produto bruto por recristalização com acetato de etila forneceu 3,5 g de composto do título como um sólido com um ponto de fusão de 190°C.

5 ESI-MS  $[M+H]^+ = 440,0$ .

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,93 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,19 (m, 5H), 7,02 (d, 1H), 5,58 (m, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,81 (dd, 1H).

10 Exemplo 6:

N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamide

Preparação foi feita em analogia ao Exemplo 5 mediante o acoplamento de ácido 2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxílico e hidrocloreto de 3-amino-2-hidroxiheptamida e subsequente oxidação, e forneceu 40 mg de composto do título como um sólido branco.

15 ESI-MS  $[M+H]^+ = 406,1$ .

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,73 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90-7,85 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,15 (m, 4H), 0,70 (m, 3H).

20 Exemplo 7:

N-{1-[amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamide

7.1-N-[1-(2-amino-1-hidróxi-2-oxoetil)-3-metilbutil]-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridino-3-carboxamida

O acoplamento de 0,39 g de hidrocloreto de 3-amino-2-hidróxi-5-metilheptanamida (1,0 mmol) com ácido 2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridino-3-carboxílico de uma maneira análoga ao Exemplo 3.3 forneceu 280 mg composto do título como um sólido branco amorfo.

25 ESI-MS  $[M+H]^+ = 442,4$ .

7.2-N-{1-[amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamide

30 A oxidação de N-[3-amino-2-hidróxi-3-oxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida (0,49 mmol) forneceu 102 mg de composto do título como um sólido pálido.

ESI-MS  $[M+H]^+ = 406,24$ .

35  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 9,18 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,13 (m, 2H), 8,01 (dd, 1H), 7,90-7,85 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,53 (dd, 1H), 1,44 (dd, 1H).

Os compostos dos Exemplos 8 ao 13 podem ser preparados de uma maneira análoga aos exemplos acima.

Exemplo 8:

5 N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 458,15.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,34 (m, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91-7,75 (m, 5H), 7,56 (m, 1H), 7,31-7,20 (m, 7H), 5,50 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,25 (m sobreposto por H<sub>2</sub>O), 2,83 (dd, 1H).

Exemplo 9:

15 N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 474,15.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,38 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 2H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,31-7,21 (m, 5H), 5,45 (m, 1H), 3,23 (m sobreposto por H<sub>2</sub>O), 2,82 (dd, 1H).

Exemplo 10:

20 N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 440,2.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,20 (m, 1H), 8,69 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,89 (m, 3H), 7,61 (dd, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 1,78 e 1,52 (cada um dd, 1H), 1,26 (m, 4H), 0,79 (m, 3H).

Exemplo 11:

25 N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 424,2.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,17 (m, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,91-7,86 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,24 (m, 3H), 5,17 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,27 (m, 4H), 0,79 (m, 3H).

30 Exemplo 12:

N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 436,25.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,19 (m, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,01 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,19 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,29 (m, 4H), 0,80 (m, 3H).

Exemplo 13:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-1-

il]nicotinamida

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,45 (d, 1H), 8,66 (dd, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 5H), 7,01 (d, 1H), 5,46 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,26 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H).

5 Exemplo 14:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

14.1-4-[4-(1H-imidazol-4-il)fenil]morfolino

30 g de 2-bromo-2-(4-morfolin-4-ilfenil)etanona e 8 mL de formamida foram aquecidos em um microondas a 180°C por cerca de 30 minutos. A mistura foi, em seguida, vertida em 150 mL de H<sub>2</sub>O, o pH foi ajustado para 10-12 pela adição de solução de NaOH 2N, e o sólido resultante foi filtrado por sucção e seco, resultando em 2,2 g de composto do título.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 230,1.

15 14.2-Etil 2-[4-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-imidazol-1-il]piridino-3-carboxilato

Partindo de 0,9 g de 4-[4-(1H-imidazol-4-il)fenil]morfolino (3,93 mmol) e reação em analogia ao Exemplo 3.2 resultou em 0,6 g de composto do título como um óleo escuro.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 379,15.

20 Reações adicionais ocorreram de uma maneira análoga aos exemplos acima, resultando em 78 mg de N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 543,2.

Exemplo 15:

25 Hidrocloreto de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 491,29.

Exemplo 16:

30 Hidrocloreto de N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[4-[4-(dietilamino)fenil]-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

16.1-N,N-dietil-4-(1H-imidazol-4-il)anilina

A preparação ocorreu de uma maneira análoga ao Exemplo 14.1. A cromatografia em gel de sílica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol 2-7%) resultou em 1,1 g de composto do título como um sólido escuro.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 216,15.

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos a-

cima, resultando em 32 mg de hidrocloreto N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[4-[4-(dietilamino)fenil]-1H-imidazol-1-il]nicotinamida.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,43 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,68-7,52 (m, 5H), 7,35-7,17 (m, 7H), 6,72 (parte  
5 ampla de s, 2H), 5,47 (m, 1H), 3,38 e 3,28 (sobreposto por H<sub>2</sub>O), 2,86 (dd, 1H), 1,14 (m, 6H).

Exemplo 17:

Hidrocloreto de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-[4-(trifluorometil)pentil]-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

10 O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 474,21.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,24 (m, 1H), 8,74 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,15-8,12 (m, 4H), 7,88 (s, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 6,13 (parte  
15 ampla de s), 5,17 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,25 (m, 4H), 0,77 (m, 3H).

15 Exemplo 18:

Hidrocloreto de N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 508,26.

20 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,46 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (m, 3H), 7,65 (m, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,27 (parte ampla de s), 3,26 e 2,86 (cada dd, 1H).

Exemplo 19:

25 Hidrocloreto de N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. ESI-MS [M+H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> = 492,17.

30 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,46 (m, 1H), 8,71 (m, 2H), 8,14 (s, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,24 (m, 5H), 7,14 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 3,23 e 2,84 (cada dd, 1H).

Exemplo 20:

Hidrocloreto de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-[2-(clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

35 O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica (eluente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol 1-10%) e liofilizado após adição de 1 equivalente de HCl para fornecer 50 mg de composto do título como um sólido branco.

ESI-MS  $[M+H]^+ = 440,21$ .

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 9,17 (d, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,09 (parte ampla de s), 1,75 e 1,49 (cada m, 1H), 1,21 (m, 4H), 0,74 (m, 3H).

Exemplo 21:

Hidrocloreto de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-{4-[3-(clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica ESI-MS  $[M+H]^+ = 440,21$ .

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 9,16 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 8,14-8,03 (m, 4H), 7,91-7,82 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,25 (m, 4H), 0,79 (m, 3H).

Exemplo 22:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. ESI-MS  $[M+H_3O]^+ = 492,14$ .

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 9,40 (dd, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 5H), 7,22 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 3,26 (cada dd, sobreposto por  $\text{H}_2\text{O}$ ), 2,84 (dd, 1H).

Exemplo 23:

Hidrocloreto de N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il]nicotinamida

5,4 g metil 2,5-dicloronicotinato (26,2 mmol) e 2,8 g de 4-fenilimidazol foram reagidos de uma maneira análoga ao Exemplo 3.1. A purificação por cromatografia resultou em 1,7 g de metil 5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridino-3-carboxilato como um óleo escuro.

ESI-MS  $[M+H]^+ = 314,05$ .

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos que partiram de 5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridino-3-carboxilato. Foram obtidos 110 mg de composto do título como um sólido pálido.

ESI-MS  $[M+H_2O+H]^+ = 492,11$ .

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 9,54 (dd, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,27

(m, 4H), 7,21 (m, 1H), 5,45 (m, 1H), 4,97 (parte ampla de s), 3,26 e 2,89 (cada dd, 1H).

#### Exemplo 24

Hydrocloroto de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

5 O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica. ESI-MS  $[M+H]^+$  = 440,19.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 9,26 (m, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,13 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,89-7,84 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 5,19 (m, 1H),  
10 1,79 e 1,54 (cada m, 1H), 1,28 (m, 4H), 0,80 (m, 3H).

#### Exemplo 25

Hydrocloroto de N-{1-[amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida

15 O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica. ESI-MS  $[M+H]^+$  = 440,2.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 9,26 (m, 1H), 8,78 (m, 1H), 8,13 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (m, 3H), 7,41 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 0,87 (m, 6H).

20 Exemplo 26:

Hydrocloroto de N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-{4-[4-morfolin-4-ilmetil]fenil}-1H-imidazol-1-il}nicotinamida

#### 26.1 1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etanona

25 4,7 g de 1,4-dihidro-2,6-dimetil-3,5-piridinocarboxilato e 1,3 g de triflato de escândio foram adicionados a 2,75 g de 4-acetilbenzaldeído (18,56 mL), 1,7 mL de morfolino e 3 g de peneiras moleculares de 4Å em 100 mL tetrahidrofurano sob argônio, e a mistura foi aquecida sob refluxo por 3 horas. A mistura foi concentrada. O resíduo foi misturado com acetato de etila e lavado com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e solução saturada de  $\text{NaCl}$ . A secagem e a evaporação da mistura resultou em um produto bruto que foi purificado  
30 por cromatografia em gel de sílica (eluente: ciclohexano/acetato de etila 40-80%). 1,85 g de um óleo amarelado foram obtidos.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 220,1.

#### 26.2-4-{[4-(1H-imidazol-4-il)fenil]metil}morfolino

35 0,55 g de bromo (dissolvido em 5 mL de HBr a 47%) foi adicionado gota a gota a 1,76 g de 1-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]etanona (8,03 mmol) em 15 mL de HBr a 47% a 5°C, e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Água foi, a seguir, adicionada a mistura reacional, e a mesma foi neutralizada pela adição de  $\text{NaHCO}_3$  e

extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl, secas e evaporadas. O óleo amarelado resultante (2,7 g) foi misturado com 8 mL de formamida e aquecido em um microondas a 185°C por 30 minutos. A mistura reacional foi extraída pela diluição com H<sub>2</sub>O, ajustando o pH para 11-12 pela adição de NaOH 2N, extraído com diclorometano e lavando as fases orgânicas combinadas, mais um vez, com solução saturada de NaCl. A secagem da fase orgânica e evaporação dos solventes pelo tratamento final do resíduo restante com metil terc-butil éter, resultou em 1,3 g de composto do título como um óleo marrom.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 244,15.

10 O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima.

115 mg de N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[4-[4-morfolin-4-ilmetil]fenil]-1H-imidazol-1-il]nicotinamida foi obtido como hidrocloreto.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 541,1.

15

Exemplo 27:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-5-cloro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

20 O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 474,2.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,02 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,21 (m, 6H), 5,59 (m, 1H), 3,20 (dd, 1H), 2,83 (dd, 1H).

25

Exemplo 28:

N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-5-cloro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 440,2.

30 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,84 (dd, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,19 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,17 (m, 4H), 0,71 (m, 3H).

Exemplo 29:

Hidrocloreto de N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

35

29.1-4-[4-(1H-pirazol-3-il)fenil]morfolino

Uma mistura de 2,05 g de 4-morfolinoacetofenona (10 mmol) e N,N-dimetilformamida diemtil acetal foram aquecidos sob refluxo por 7 horas. A mistura foi, a se-



guir, misturada com 30 mL de metanol e, após a adição de 0,57 mL de hidreto de hidrazina, foi novamente aquecida sob refluxo por 6 horas. O sólido formado com o resfriamento da mistura foi filtrado por sucção e completamente lavado com metanol, resultando em 3,8 g de composto do título.

5 ESI-MS  $[M+H]^+ = 230,1$ .

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. 82 mg de Hidrocloreto de N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-morfolin-4-ilfenil)]-1H-pirazol-1-il)nicotinamida foram obtidos.

ESI-MS  $[M+H]^+ = 525,3$ .

10  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,93 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H), 7,30 (m, 8H), 6,94 (d, 1H), 5,58 (m, 1H), 4,86 (parte ampla de s), 3,87 (m, 4H), 3,29 (m, 4H), 3,16 (dd, 1H), 2,81 (dd, 1H).

Exemplo 30:

N-{1-[amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

15 O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. ESI-MS  $[M+H]^+ = 406,02$ .

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,73 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,78 (parte ampla de s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,25 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 0,79 e 0,76 (cada d, 3H).

Exemplo 31:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-5-cloro-2-[3-(4-morfolin-4-ilfenil)]-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

25 O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. ESI-MS  $[M+H]^+ = 559,2$ .

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,96 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,18 (m, 5H), ,89 (m, 3H), 5,57 (m, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,74 (m, 4H), 3,14 (m, 5H), 2,81 (dd, 1H).

Exemplo 32:

30 N-{1-[amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-5-cloro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. ESI-MS  $[M+H]^+ = 440,04$ .

35  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,34 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,40-7,37 (3H), 7,07 (d, 1H), 5,25 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 0,80 (m, 6H).

Exemplo 33:

N-{1-[amino(oxo)acetil]-3-metilbutil]-5-cloro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. ESI-MS  $[M+H]^+ = 491,1$ .

5  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,70 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,85 (parte ampla de s, sobreposto por  $\text{H}_2\text{O}$ ), 3,19 (m, 4H), 1,72 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,25-1,15 (m, 4H), 0,82 (m, 3H).

Exemplo 34:

10 N-{1-[amino(oxo)acetil]-3-metilbutil]-2-[3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. ESI-MS  $[M+H]^+ = 491,2$ .

15  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,71 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 3,78 (parte ampla de m, 4H), 3,20 (m, 4H), 1,63 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 0,81 (m, 6H).

Exemplo 35:

20 N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima.  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,97 (d, 1H), 8,60 (m, 2H), 8,49 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80-7,69 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 5H), 7,04 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,79 (m, 1H).

25 Exemplo 36:

N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-(3-piridin-2-il-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. ESI-MS  $[M+H]^+ = 407,2$ .

30  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,73 (d, 1H), 8,62 (m, 2H), 8,53 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,18 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,11 (m, 4H), 0,67 (m, 3H).

Exemplo 37:

N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

35 O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. ESI-MS  $[M+H]^+ = 440,05$ .

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,71 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,52 (parte ampla de s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98-7,88 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 5,17

(m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,12 (m, 4H), 0,69 (m, 3H).

Exemplo 38:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

5 O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. ESI-MS  $[M+H]^+$  = 458,1.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,93 (d, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,20-7,16 (m, 7H), 7,0 (m, 1H), 5,58 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,79 (m, 1H).

10 Exemplo 39:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. ESI-MS  $[M+H]^+$  = 474,05.

15  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,94 (dd, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,19 (m, 5H), 7,04 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 3,15 e 2,78 (cada dd, 1H).

Exemplo 40:

20 N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxo-1-(2-tienilmetil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida

40.1-Fenilmetil[2-hidróxi-1-(2-tienilmetil)etil]carbamato

24,8 g de 3-(2-tienil)alanina (144,8 mmol) foram adicionados em porções a 11,0 g de  $\text{LiAlH}_4$  em 550 mL de tetrahidrofurano, aquecidos sob refluxo. A mistura foi então aquecida sob refluxo por 8 horas e, subsequentemente, agitada a temperatura ambiente durante a noite. 17,6 mL de solução de NaOH a 10% foram adicionados e, a seguir, 22 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  foram adicionados lentamente gota a gota, e a mistura foi agitada por 5 minutos. A seguir, primeiro 391 mL de solução de NaOH a 10% e, subsequentemente, a  $-5^\circ\text{C}$ , 22,2 g de benzil clorofornato (130,32 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 3 horas. Para o tratamento final, a mistura foi extraída com diclorometano, a fase orgânica foi seca, o solvente foi evaporado e o resíduo restante foi filtrado com gel de sílica (eluente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanol}$  2,5%). Foram obtidos 36,8 g do composto do título como um óleo amarelado. ESI-MS  $[M+H]^+$  = 292.

40.2-Fenilmetil [3-amino-2-hidróxi-3-oxo-1-(2-tienilmetil)propil]carbamato

35 40,2 g de complexo de  $\text{SO}_3$ -piridino foram adicionados em porções a uma mistura de 36,8 g de fenilmetil[2-hidróxi-1-(2-tienilmetil)etil]carbamato (126,3 mmol) e 51,2 g de trietilamina em 220 mL de dimetil sulfoxido a cerca de  $16^\circ\text{C}$ , e a mistura foi agitada

da a temperatura ambiente por 3 horas. A mesma foi, em seguida, vertida em banho de gelo-água (1,5 L) e extraída com acetato de etila, e a fase orgânica foi lavada com HCl 1N e solução saturada de NaCl, seca e evaporada. O óleo resultante (38 g) foi dissolvido em 150 mL de tetrahidrofurano, e uma solução de 44,4 g de NaCN em 225 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> foi adicionada gota a gota. Após 2 horas, as fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com acetato de etila, e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com H<sub>2</sub>O e solução saturada de NaCl e, a seguir, secas e concentradas. O resíduo obtido desse modo foi novamente dissolvido em 400 mL de tetrahidrofurano e, no curso de 30 minutos, 65 mL de HCl concentrado e 150 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado foram adicionados gota a gota em paralelo enquanto resfriando em gelo e, a seguir, a mistura foi agitada a temperatura ambiente. Depois que a reação foi completa, a mistura reacional foi vertida em gelo-água e extraída com acetato de etila e, a seguir, a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e NaOH 1N, seca e concentrada. O resíduo oleoso restante foi agitado com éter dietílico, e o sólido resultante foi filtrado por sucção e seco, resultando em 16,3 g de composto do título como um sólido amorfo cinza esbranquiçado.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 335.

40.3-3-amino-2-hidróxi-4-(2-tienil)butanamida

70 mL de HBr a 30% em ácido acético glacial foram adicionados a 11 g de fenilmetil [3-amino-2-hidróxi-3-oxo-1-(2-tienilmetil)propil]carbamato (29,66 mmol) em 30 mL de ácido acético glacial. Após cerca de 2 horas, a mistura foi concentrada e o resíduo resultante foi agitado primeiramente com ciclohexano e, a seguir, com diclorometano. Foram obtidos 7,8 g de composto do título como hidrobrometo.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 201.

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima, resultando em 25 mg de N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxo-1-(2-tienilmetil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida como um sólido branco.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 446,05.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,01 (d, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84-7,78 (m, 4H), 7,50 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 5,52 (m, 1H), 3,38 e 3,12 (cada dd, 1H).

Exemplo 41:

N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 424,05.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,71 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,17 (m,

1H), 1,70 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,13 (m, 4H), 0,70 (m, 3H).

Exemplo 42:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(3-[4-(dietilamino)fenil]-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

5 O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima. ESI-MS  $[M+H]^+$  = 511,3.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,91 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,21 (m, 5H), 6,82 (d, 1H), 6,66 e 6,63 (cada s, 1H), 5,57 (m, 1H), 3,39 (m, 4H), 3,17 e 2,84 (cada dd, 1H),  
10 1,15 (m, 6H).

Exemplo 43:

Hidrocloreto de N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(3-[4-[(dietilamino)metil]fenil]-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

43.1-1-{4-[(dietilamino)metil]fenil}etanona

15 5,3 g de dietilamina foram adicionados a 10 g de 4-[clorometil]benzonitrila (65,96 mmol), 18,24 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e 1,1 g de KI em 150 mL de N,N-dietilformamida a temperatura ambiente, e a mistura foi agitada a temperatura ambiente até a reação se completar. A mistura foi, em seguida, vertida em gelo-água e extraída com éter dietílico, e, a seguir, a fase orgânica foi lavada com solução de NaCl saturada, seca e evaporada, resultando em 12,1 g de 4-[dietilaminometil]benzonitrila como um óleo.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 189,05.

Uma solução de 12,1 g de 4-[dietilaminometil]benzonitrila em 40 mL de tolueno foi adicionada a uma solução de brometo de metil magnésio (43 mL de uma solução de éter dietílico 3M) em 40 mL de tolueno, e a mistura foi aquecida sob refluxo. A comple-  
25 tação da reação foi seguida vertendo-a em gelo-água, seguido de extração com metil terc-butil éter, ajuste da fase aquosa para pH 11-12 pela adição de NaOH, e extração renovada com metil terc-butil éter. A fase orgânica foi seca e o solvente foi evaporado. Foram obtidos 12,1 g de composto do título.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 206,15.

30 Foi possível preparar hidrocloreto de N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(3-[4-[(dietilamino)metil]fenil]-1H-pirazol-1-il)nicotinamida de uma maneira análoga aos exemplos acima.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 525,35.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 10,02 (parte ampla de s, 1H), 8,95 (d, 1H),  
35 8,51 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86-7,81 (m, 3H), 7,76 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 5H), 7,07 (m, 1H), 5,53 (m, 1H), 4,35 (d, 2H), 3,10 (m, 5H), 2,80 (dd, 1H), 1,29 (m, 6H).

Foi possível preparar os compostos dos Exemplos 44 a 105 de uma maneira análoga aos exemplos acima.

Exemplo 44:

5 N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-(3-{4-[(dietilamino)metil]fenil}-1H-pirazol-1-il)nicotinamida. ESI-MS  $[M+H]^+$  = 491,35.

Exemplo 45:

N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-{3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 505,15.

10  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,72 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,82-7,78 (m, 3H), 7,50 (dd, 1H), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 2,40 (m, 4H), 1,71 e 1,43 (cada m, 1H), 1,26-1,11 (m, 4H), 0,69 (m, 1H).

Exemplo 46:

15 N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-{3-[4-(morfolin-4-il-metil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 539,35.

20  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,92 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,17 (m, 5H), 6,98 (d, 1H), 5,56 (m, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,39 (m, 4H).

Exemplo 47:

N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-{3-[4-(dietilamino)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida.

25 ESI-MS  $[M+H]^+$  = 477,15.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,71 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,69 (m, 2H), 5,18 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 1,74 e 1,50 (cada m, 1H), 1,30-1,12 (m, 10H), 0,75 (m, 3H).

30 Exemplo 48:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-metoxilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 470,45.

35  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,92 (d, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 3H), 7,45 (dd, 1H), 7,21 (m, 5H), 6,96 (s, 1H), 6,93 (m, 2H), 5,59 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,16 e 2,81 (cada dd, 1H).

Exemplo 49:

N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 436,45.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,72 (d, 1H), 8,546 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H) 7,79-7,70 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,96 (dd, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,73 e 1,47 (cada m, 1H), 1,17 (m, 4H), 0,72 (m, 3H).

Exemplo 50:

N-[3-amino-1-(4-clorobenzil)-2,3-dioxopropil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 474,13.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,57 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,41-7,30 (m, 3H), 7,18 (m, 4H), 7,0 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 3,12 e 2,77 (cada m, 1H).

O 3-amino-4-(4-clorofenil)-2-hidroxi-4-(2-tienil)butanamida foi preparado de uma maneira análoga as preparações de 3-amino-2-hidróxi-4-(2-tienil)butanamida do Exemplo 40.

Exemplo 51:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-5-fluoro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 458,6.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 9,01 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 7,23-7,17 (m, 5H), 7,02 (d, 1H), 5,58 (m, 1H), 3,17 e 2,83 (cada dd, 1H).

Exemplo 52:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-{3-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 539,35.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 10,89(s, parte ampla, 1H), 8,96 (d, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,84 (m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,15 (5H), 7,03 (d, 1H), 5,52 (m, 1H), 4,38 (parte ampla de s, 2H), 3,95 e 3,77 (cada m, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,10 (m, 4H), 2,80 (dd, 1H).

Exemplo 53:

Hidrocloreto de N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-{3-[3-(morfolin-4-il)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida.

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 505,35.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 11,03 (parte ampla de s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,96 e 3,81 (cada

m, 2H), 3,3 (m, sobreposto por H<sub>2</sub>O), 3,15 (m, 2H), 1,67 e 1,43 (cada m, 1H), 1,14 (m, 4H), 0,68 (m, 3H).

Exemplo 54:

5 N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 474,06.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,94 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (dd, 2H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,13 (s, 5H), 7,02 (s, 1H), 5,48-5,53 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H).

10 Exemplo 55:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-tienil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 446,0.

15 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,94(d, 0,5H), 8,58 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,04 (s, 0,5H), 7,75-7,86 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 3H), 7,22-7,264 (m, 5H), 7,12 (s, 1H), 6,89 (s, 0,5H), 6,70 (s, 0,5H), 6,39 (s, 0,5H), 6,11 (s, 0,5H), 5,50-5,56 (m, 0,5H), 4,46-4,52 (m, 0,5H), 3,18 (dd, 0,5H), 3,06 (dd, 0,5H), 2,85-2,92 (m, 0,5H), 2,71-2,77 (m, 0,5H).

O composto está na forma de uma mistura de formas de hidretos e carbonilas.

Exemplo 56:

20 N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-(3piridin-4-il-1H-pirazol-1-il)nicotinamida.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 407,15.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,75 (d, 1H), 8,65-8,58 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,56 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,17 (m, 1H), 1,71 e 1,43 (cada m, 1H), 1,12 (m, 4H), 0,69 (m, 3H).

25 Exemplo 57:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(2-tienilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 446,45

30 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,75 (d, 1H), 8,65-8,58 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,56 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 5,17 (m, 1H), 1,71 e 1,43 (cada m, 1H), 1,12 (m, 4H), 0,69 (m, 3H).

Exemplo 58:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(3-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

35 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 525,25

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,90 (d, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,12 (m, 5H), 7,03



(d, 1H), 6,99 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,21 (m, 4H), 3,13 e 2,80 (cada dd, 1H)..

Exemplo 59:

5 N-{1-[amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-(3-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 491,25.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,68 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,14 (m, 1H), 3,81 (m, 4H), 3,20 (m, 4H), 1,67 (m, 1H), 1,45 (m, 1H),  
10 1,14 (m, 4H), 0,67 (m, 3H).

Exemplo 60:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-{3-[4-(trifluorametil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 508,0.

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,95 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,14-7,16 (m, 4H), 7,11-7,13 (m, 2H), 5,51-5,56 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H).

Exemplo 61:

20 N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 454,1

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,83 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,10-7,17 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,26-5,31 (m, 1H), 3,02 (dd, 1H), 2,67 (dd, 1H), 2,49 (s, 3H).

25 Exemplo 62:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 465,1

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,96 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82-7,92 (m, 5H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,17 (s, 5H), 7,14 (s, 1H), 5,51-5,56 (m, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H).

Exemplo 63:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-il)nicotinamida

35 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 466,09

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,94 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,13-7,24

(m, 7H), 5,50-5,55 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,90 (t, 2H), 2,80 (dd, 1H), 2,73-2,79 (m, 2H)..

Exemplo 64:

5 N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-piperidin-1-il)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 523,18

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 6,91 (m, 3H), 5,58 (m, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,15 (m sobreposto, 1H), 1,66-1,60 (m, 6H).

10 Exemplo 65:

15 N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 441,16

15 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,98 (m, 1H), 6,62-8,53 (m, 4H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,18 (m, 6H), 5,56 (m, 1H), 3,15 e 2,78 (cada m, 1H).

Exemplo 66:

20 N-[3-amino-1-(ciclohexilmetil)-2,3-dioxopropil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 446,15

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,77 (d, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,87 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,54-1,24 (m, 7H), 1,01 (m, 2H), 0,89-0,68 (m, 3H).

Exemplo 67:

25 N-[3-amino-1-(4-clorobenzil)-2,3-dioxopropil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 492,09.

30 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,19 (m, 6H), 6,98 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,75 (m, 1H).

Exemplo 68:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-{3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 538,24.

35 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 6,92 (m, 3H), 5,58 (m, 1H), 3,20 (m, 5H), 2,81 (m, 1H), 2,49 (m sobreposto por DMSO), 2,26

(s, 3H).

Exemplo 69:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

5 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 509,25.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (8s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,22 (m, 5H), 6,83 (m, 1H), 6,54 (m, 2H), 5,59 (m, 1H), 3,29 (m sobreposto por H<sub>2</sub>O), 3,10 e 2,83 (cada dd, 1H), 2,01 (m, 4H).

10 Exemplo 70:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 474,05.

15 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (m, 5H), 7,09 (m, 1H), 5,51 (m, 1H), 3,15 e 2,80 (cada dd, 1H).

Exemplo 71:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

20 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 492,05.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,93 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,15 (m, 5H), 7,01 (d, 1H), 5,51 (m, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,78 (cada dd, 1H).

Exemplo 72:

25 N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-{3-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 508,06.

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,94 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75-7,83 (m, 3H), 7,46-7,74 (m, 4H), 7,09 (s, 5H), 6,67 (s, 1H), 5,40-5,45 (m, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,74-2,80 (dd, 1H).

Exemplo 73:

N-[1-benzil-3-(etilamino)-2,3-dioxopropil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 468,10.

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,92 (d, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,54 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,31-7,39 (m, 3H), 7,13-7,21 (m, 5H), 6,99 (d, 1H), 5,56-5,61 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 3H), 2,76-2,81 (dd, 1H), 1,05 (t, 3H).

Exemplo 74:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(3-pirrolidin-1-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 509,15.

Exemplo 75:

5 N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,3-dihidrobenczo[b]furan-5-il)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 482,1.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,87 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,15-7,21 (m, 6H), 6,88 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,56-5,62 (m, 1H), 4,55 (t, 2H), 3,11-3,20 (m, 3H), 2,81 (dd, 1H).

Exemplo 76:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 458,07.

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,15 (s, 5H), 6,85 (dd, 1H), 5,50-5,56 (m, 1H), 3,12 (dd, 1H).

Exemplo 77:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(1H-indazol-1-il)nicotinamida

20 77.1-Etil 2-(1H-indazol-1-il)piridino-3-carboxilato e etil 2-(2H-indazol-2-il)piridino-3-carboxilato

A reação de 4,7 g de etil 2-cloronicotinato (25,39 mmol) com 2,5 g de indazol (21,16 mmol) forneceu uma mistura de isômeros que foram separados por cromatografia em gel de sílica (eluente: ciclohexano/acetato de etila 5-40%).

25 Fração 1: cerca de 80% de etil 2-(1H-indazol-1-il)piridino-3-carboxilato, contaminado com a fração 2.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,74 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 4,23 (q, 2H), 1,12 (t, 3H).

Fração 2: etil 2-(2H-indazol-2-il)piridino-3-carboxilato

30 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,11 (s, 1H), 8,75 (d, 1h), 8,24 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,36 (m, 1h), 7,15 (m, 1H), 4,26 (q, 2H), 1,05 (t, 3H).

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(1H-indazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 414,05.

35 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,93 (d, 1H), 8,64 (dd, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,26 (m, 5H), 5,36 (m, 1H), 3,15 e 2,19 (cada dd, 1H).

Exemplo 78:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(2H-indazol-2-il)nicotinamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 414,05$ .

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 9,07 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,32-7,19 (m, 6H), 7,12 (m, 1H), 5,41 (m, 1H), 3,18 e 2,92 (cada dd, 1H).

Exemplo 79:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 508,03$ .

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,93 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,13 (s, 5H), 7,03 (s, 1H), 5,46-5,51 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H).

Exemplo 80:

N-[3-amino-1-(4-metoxibenzil)-2,3-dioxopropil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 470,25$ .

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,89 (m, 1H), 8,50 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80-7,58 (m, 4H), 7,49 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 5,52 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,06 e 2,76 (cada dd, 1H).

Exemplo 81:

N-[3-amino-1-(4-metoxibenzil)-2,3-dioxopropil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 488,25$ .

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,89 (dd, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,48 (dd, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 6,75 (m, 2H), 5,51 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,07 e 2,73 (cada dd, 1H).

Exemplo 82:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-5-ciano-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 465,3$ .

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 9,03 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,18 (m, 5H), 6,91 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 3,20 (dd, 1H), 2,86 (dd, 1H).

Exemplo 83:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 508,05$ .

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,91 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,09 (s, 5H), 5,42-5,47 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H).

5 Exemplo 84:

N-(3-amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida

ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454,08$ .

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,88 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,33-7,43 (m, 4H), 7,15 (s, 5H), 5,50-5,55 (m, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,79 (dd, 1H), 2,29 (s, 3H).

Exemplo 85:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

15 ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476,01$ .

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,81 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,11 (s, 5H), 6,77 (s, 1H), 5,36-5,41 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H).

Exemplo 86:

20 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454,07$ .

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,91 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,23-7,32 (m, 5H), 7,19 (dd, 1H), 5,39-5,44 (m, 1H), 3,17 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,23 (s, 3H).

Exemplo 87:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[4-(1-metiletil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 482,09$ .

30  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,92 (m, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,18 (m, 5H), 6,95 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,82 (dd, 1H), 1,26 (d, 6H).

Exemplo 88:

35 Hidrocloreto de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(piridin-3-ilmetil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 441,15$ .

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 9,16 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,46 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,35 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 5,39 (m, 1H), 3,36 e 3,03 (cada dd, 1H).

Exemplo 89:

5 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(3,5-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 581,09$ .

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,90 (d, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,17-7,05 (m, 6H), 7,49 (m, 1H), 10 3,15 e 2,79 (cada dd, 1H).

Exemplo 90:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-[2-(metilóxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470,13$ .

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,90 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (dd, 2H), 7,44 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,15 (m, 5H), 7,10 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,52-5,57 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,12 (dd, 1H), 2,79 (dd, 1H).

Exemplo 91:

20 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476,16$ .

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,91 (d, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,14 (m, 7H), 5,47 (m, 1H), 3,14 e 2,77 (cada dd, 1H).

25 Exemplo 92:

N-[3-amino-1-[[4-(metilóxi)fenil]metil]-2,3-dioxopropil]-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 488,15$ .

30  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 3,86 (d, 1H), 3,58 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,71 (m, 2H), 5,47 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,04 e 2,72 (cada dd, 1H).

Exemplo 93:

35 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454,10$ .

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,87 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,97

(s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,11 (m, 5H), 6,81 (m, 1H), 5,48-5,42 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H), 2,36 (s, 3H).

Exemplo 94:

5 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,4-difluoro)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 476,05.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,89 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,15 (s, 5H), 7,06 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H) 5,48-5,53 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 2,73 (dd, 1H).

10 Exemplo 95:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 508,05.

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,92 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47-7,53 (m, 3H), 7,40 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,08 (s, 5H), 6,60 (s, 1H) 5,22-5,27 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H).

Exemplo 96:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida

20 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 546,17.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,88 (d, 1H), 8,54-8,56 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73-7,78 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 4H), 7,27-7,41 (m, 5H), 7,10-7,20 (m, 6H), 6,97-7,01 (d, 1H), 5,49-5,54 (m, 1H), 5,15 (s, 2H) 3,12 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H).

Exemplo 97:

25 N-(3-amino-1-{[4-(metilóxi)fenil]metil}-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 506,15.

30 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,85 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,83 (m, 1H), 6,72 (s, 1H) 6,70 (s, 1H), 5,46 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,04 e 2,70 (cada dd, 1H).

Exemplo 98:

N-(3-amino-1-{[4-(metilóxi)fenil]metil}-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

35 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 538,05.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,87 (d, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,36 (dd,



1H), 7,04 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,44 (m, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,03 e 2,70 (cada dd, 1H).

Exemplo 99:

5 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2-cloro-4-morfoli-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 559,15.

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,90 (d, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,17 (m, 5H), 7,04 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 5,56 (m, 1H), 3,77 (m, 4H) 3,20 (m, 4H), 3,15 e  
10 2,81 (cada dd, 1H).

Exemplo 100:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilpiridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 468,1

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,97 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,24 (s, 5H), 7,18 (dd, 1H), 6,97 (dd, 2H), 5,54 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,17 (dd, 1H) 2,82 (dd, 1H).

Exemplo 101:

20 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 506,1

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,94 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65-7,71 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H), 7,03-7,19 (m, 6H), 7,06 (d, 1H), 5,56-5,60 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H).

25 Exemplo 102:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2-(2-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 543,2

30 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,99 (d, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,20 (m, 5H), 6,84-6,75 (m, 3H), 5,59 (m, 1H), 3,77 (m, 4H), 3,22-3,15 (m, 5H), 2,78 (dd, 1H).

Exemplo 103:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(5-cloro-2-tienil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

35 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 480,5

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,21 (d,

1H), 6,91 (d, 1H), 5,51 (m, 1H), 3,17 e 2,86 (cada dd, 1H).

Exemplo 104:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[4-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

5 4-(2-fluorofenil)-1H-pirazol

Foram lentamente adicionados, gota a gota, 11,08 mL de N,N-dimetilformamida a 11,03 mL de POCl<sub>3</sub>, a 0-5°C, mediante agitação e, após cerca de 5 minutos, uma solução de ácido 2-fluorofenilacético (6 g, 38,9 mmol) foi adicionada gota a gota em 20 mL de N,N-dimetilformamida. A mistura foi, a seguir, aquecida a 70 °C por cerca de 17 horas. A mistura foi, subseqüentemente, resfriada em gelo-água e a mistura foi alcalinizada pela adição de NaOH. O sólido resultante foi filtrado, a solução foi extraída com diclorometano e a fase orgânica foi seca e concentrada. O óleo obtido desse modo foi diretamente dissolvido em 50 mL de etanol. Foram adicionados 7,3 mL de hidreto de hidrazina, e a mistura reacional foi aquecida a 55°C por 3 horas. Depois que a reação foi completa, o solvente foi evaporado e o sólido restante foi agitado com água e, a seguir, foi seco. Foram obtidos 2,65 g de 4-(2-fluorofenil)-1H-pirazol.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 163,1

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 13,07 (s, 1H), 8,10 (parte ampla de s, 2H), 7,73 (m 1H), 7,24 (m, 3H).

20 O 4-(2-fluorofenil)-1H-pirazol obtido desse modo foi, a seguir, reagido de uma maneira análoga aos exemplos acima para gerar N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[4-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 458,2

25 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,91 (d, 1H), 8,79 (parte ampla de s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,88 (m 1H), 7,81 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,35-7,20 (m, 7H), 7,18 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 3,18 e 2,90 (cada dd, 1H).

Exemplo 105:

N-[(1S)-1-formil-2-feniletil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)]piridino-3-carboxamida

30 N-[(1S)-2-hidróxi-1-(fenilmetil)etil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)]piridino-3-carboxamida

O acoplamento de 1,0 g de ácido 2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)]piridino-3-carboxílico (3,77 mmol) com 0,63 g de L-fenilalaninol forneceu 1,14 g de N-[(1S)-2-hidróxi-1-(fenilmetil)etil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)]piridino-3-carboxamida como um sólido branco.

35 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 399,2

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 8,54 (dd, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,20

(m, 3H), 7,01 (1H), 4,70 (t, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,35 (m, sobreposto por H<sub>2</sub>O), 2,91 e 2,71 (cada dd, 1H).

A oxidação de N-[(1S)-2-hidróxi-1-(fenilmetil)etil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida feita de uma maneira análoga aos exemplos acima e com subsequente tratamento do produto bruto resultante com HCl em dioxano e mediante agitação do resíduo resultante com éter forneceu 71 mg de composto do título como um sólido branco.

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz DMSO) δ ppm: 9,58 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 5H), 7,05 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,13 e 2,87 (cada dd, 1H).

Exemplo 106:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-fenil-1H-pirazol-1-il]benzamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 439

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 9,01 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,34 (dd, 2H), 7,23-7,28 (m, 5H), 6,81 (d, 1H), 5,35-5,41 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H).

Os compostos dos exemplos 107 e 108 podem ser preparados de uma maneira análoga ao Exemplo 5 usando (3S)-amino-2-(R/S)-hidróxi-4-fenil-butiramida (por exemplo, preparada de acordo com WO 98/29401 ou DE 19642591):

Exemplo 107:

N-[(1S)-3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 440,1;

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: + 71° (c: 1% em DMF; solução recém preparada)

Exemplo 108:

N-[(1S)-3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 458,2;

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: + 62,5° (c: 1% em dimetilformamida (DMF); solução recém preparada)

Os exemplos seguintes foram preparados de uma maneira análoga aos exemplos acima.

Exemplo 109:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(3-cloro-2-tienil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 480,2

Exemplo 110:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-naftalen-1-il-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 490,0$

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,90 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,75 (dd, 3H), 7,81 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,48-7,63 (m, 4H), 6,91-6,96 (m, 2H), 6,82-6,88 (m, 4H), 5,47-5,53 (m, 1H), 3,02 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H).

Exemplo 111:

N-(3-amino-1-[[4-(metilóxi)fenil]metil]-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 522,1$

Exemplo 112:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,5-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 508,1$ .

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,88 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,02-7,10 (m, 6H), 5,35-5,41 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H).

Exemplo 113:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-({4-[(fenilmetil)oxi]fenil}metil)propil]-2-[3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 615,2$ .

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,87 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,30-7,43 (m, 6H), 7,04 (d, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,75 (d, 2H), 5,39-5,45 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,01 (dd, 1H), 2,68 (dd, 1H).

Exemplo 114:

N-{3-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-[3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 526,1$

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO)  $\delta$  ppm: 8,91 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,13 (dd, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,90 (dd, 2H), 5,38-5,44 (m, 1H), 3,06 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H).

Exemplo 115:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 508,1$ .

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,92 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,12 (s, 5H), 7,02 (d, 1H), 5,44-5,50 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H).

5 Exemplo 116:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 494,04.

Exemplo 117:

10 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[2,4-bis(metilóxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 500,2.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,88 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (t, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,17 (s, 5H), 6,88 (d, 1H), 6,63 (d, 15 1H), 6,49 (dd, 1H), 5,54-5,59 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,16 (dd, 1H), 2,79 (dd, 1H).

Exemplo 118:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

20 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 520,1.

Exemplo 119:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 520,1.

25 Exemplo 120:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,3-dicloro-6-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 526,1.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz DMSO) δ ppm: 8,96 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 7,86 30 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,45-7,58 (m, 3H), 7,03-7,13 (m, 5H), 6,64 (d, 1H), 5,21-5,27 (m, 1H), 3,08 (dd, 1H).

Exemplo 121:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[3,5-dimetil-2-(metilóxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida

35 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 498,02.

Exemplo 122:

N-{3-amino-1-[(4-bromofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-

il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 518,1$

Exemplo 123:

N-[3-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-

5 il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 458,1$ .

Exemplo 124:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-

pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

10 ESI-MS  $[M+H]^+ = 524,2$ .

Exemplo 125:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[4-fluoro-2-(metilóxi)fenil]-1H-

pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 488,1$ .

15 Exemplo 126:

N-(3-amino-1-{[4-(metilóxi)fenil]metil}-2,3-dioxopropil)-2-{3-[3-

(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 537,5$ .

Exemplo 127:

20 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-({4-[(fenilmetil)oxi]fenil}metil)propil]-2-(3-fenil-1H-

pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 546,3$ .

Exemplo 128:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-5-fenil-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-

25 il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 516,25$ .

Exemplo 129:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(1,3-benzoxazol-5-il)-1H-pirazol-

1-il]piridino-3-carboxamida

30 ESI-MS  $[M+H_2O+H]^+ = 499,1$ .

Exemplo 130:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[5-fluoro-2-(metilóxi)fenil]-1H-

pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 488,1$ .

35 Exemplo 131:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[5-cloro-2-(metilóxi)fenil]-1H-

pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 504,1.

Exemplo 132:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

5 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 542,1.

Exemplo 133:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 524,1.

10 Exemplo 134:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)propil]-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 592,1.

Exemplo 135:

15 N-[3-amino-1-{[4-(metilóxi)fenil]metil}-2,3-dioxopropil]-2-(3-naftalen-1-il-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 520,2.

Exemplo 136:

20 N-[3-amino-1-{[4-(metilóxi)fenil]metil}-2,3-dioxopropil]-2-{3-[4-fluoro-2-(metilóxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 518,2.

Exemplo 137:

25 N-(3-amino-1-{[4-(metilóxi)fenil]metil}-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 550,1.

Exemplo 138:

30 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)propil]-2-(3-naftalen-1-il-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 573,5

30 Exemplo 139:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[4-cloro-2-(metilóxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 504,1.

Exemplo 140:

35 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(8-clorocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 502,2.

Exemplo 141:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4,5-dihidro-2H[1]benzoxepino[5,4-c]pirazol-2-il)piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 482,1.

5

Exemplo 142:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[7-(metilóxi)cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 498,1.

Exemplo 143:

10

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(8-cloro-9-metilcromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 516,2.

Exemplo 144:

15

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[8-(1-metiletil)cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 510,2.

Exemplo 145:

20

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il] piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 492,1

Exemplo 146:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluoronaftaleno-1-il)-1H-pirazol-1-il] piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 508,1

25

Exemplo 147:

N-{3-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il} piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 526,2

Exemplo 148:

30

Metanosulfonato de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-[(dietilamino)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il] piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 543,20 (base livre)

Exemplo 149:

35

Metanosulfonato de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-4-morfolin-4-ilmetil]-1H-pirazol-1-il] piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+$  = 557,2 (base livre)

Exemplo 150:



Metanosulfonato de N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[4-fluoro-2-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il} piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 557,2$  (base libre)

Exemplo 151:

5 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[2,5-bis(metilóxi)fenil]-1H-pirazol-1-il} piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 500,1$

Exemplo 152:

10 N-{3-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-(3-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il) piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 542,1$

Exemplo 153:

N-(3-amino-1-[(4-metilóxi)fenil]metil)-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il] piridino-3-carboxamida

15 ESI-MS  $[M+H]^+ = 538,2$

Exemplo 154:

N-(3-amino-1-[(4-fluorofenil]metil)-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il] piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 511,1$

20 Exemplo 155:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il} piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 542,2$

Exemplo 156:

25 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-isoquinolin-5-il-1H-pirazol-1-il) piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 491,1$

Exemplo 157:

30 N-(3-amino-1-{4- metiloxi)fenil]metil)-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il] piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 522,2$

Exemplo 158:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-5-[(metilsulfonil)amino]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il) piridino-3-carboxamida

35 ESI-MS  $[M+H]^+ = 533,2$

Exemplo 159:

N-(3-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,3-diclorofenil)-1H-

pirazol-1-il] piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 526,2$

Exemplo 160:

5 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-quinolin-8-il-1H-pirazol-1-il) piri-  
dino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 491,1$

Exemplo 161:

N-{3-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-[3-(2,3-diclorofenil)-1H-  
10 pirazol-1-il] piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 607,2$

Exemplo 162:

N-{3-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-(3-{2-  
15 [(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il) piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 542,2$

15 Exemplo 163:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[2-(morfolin-4-ilmetil)-5-  
(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il} piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 607,25$

Exemplo 164:

20 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7il) -  
1H-pirazol-1-il} piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 482,1$

Exemplo 165:

25 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-4-(2-morfolin-4-  
iletil) -1H-pirazol-1-il] piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 571,2$

Exemplo 166:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{2-[(difluorometil)oxi]fenil}-1H-  
30 pirazol-1-il) piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 506,1$

Exemplo 167:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{2-[(dietilamino)metil]-4-  
35 fluorofenil}-1H-pirazol-1-il) piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 543,5$

35 Exemplo 168:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-  
pirazol-1-il) piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 524,15

Exemplo 169:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il] piridino-3-carboxamida

5 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 541,25

Exemplo 170:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-4-[(metilóxi)metil]-1H-pirazol-1-il] piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 502,2

10 Exemplo 171:

N-[3-amino-1-[(4-bromofenil)metil]-2,3-dioxopropil]-2-[3-(4-fluorofenil) -1H-pirazol-1-il] piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 536,1

Exemplo 172:

15 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-5-(dietilamino)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il] piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 483,25

Exemplo 173:

20 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-tricromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilpiridino -3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 484,2

Exemplo 174:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il) piridino-3-carboxamida

25 ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 516,2

Exemplo 175:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(6-clorocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il) piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 502,3.

30 Exemplo 176:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{4-[(dimetilamino)metil]-3-[3-(trifluorometil)pentil]-1H-pirazol-1-il} piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 565,2.

Exemplo 177:

35 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{4-(morfolin-4-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)pentil]-1H-pirazol-1-il} piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 607,25.

Exemplo 178:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{4-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)pentil]-1H-pirazol-1-il} piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 591,25.

5

Exemplo 179:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-(4-fluorofenil)-4-[(fenilóxi)metil]-1H-pirazol-1-il} piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 564,15.

Exemplo 180:

10

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{2-[(dietilamino)metil]-3-(trifluorometil)fenil}-1H-pirazol-1-il) piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 593,15.

Exemplo 181:

15

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(8-fluorocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 486,2.

Exemplo 182:

20

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[6-(etilóxi)cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 512,3.

Exemplo 183:

25

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[8-(metilóxi)cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 498,2.

Exemplo 184:

30

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[4-cloro-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 492,1.

Exemplo 185:

35

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[4-(dimetilamino)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 483,55.

Exemplo 186:

35

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(8-metilcromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridino-3-carboxamida

ESI-MS [M+H]<sup>+</sup> = 482,1.

Exemplo 187:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-4-  
 {{{(metilssulfonil)amino)metil}-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 565,15$ .

Exemplo 188:

5 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-5-ciano-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-  
 1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 483,15$ .

Exemplo 189:

10 Etil-3-[(2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-oxo-4-  
 fenilbutanoato

O Etil-3-amino-2-hidróxi-4-fenilbutanoato foi preparado de acordo com o WO 2005/124673. O composto do título foi preparado de uma maneira análoga aos exemplos acima.

ESI-MS  $[M+H]^+ = 487,14$ .

15 Exemplo 190:

2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N-[3-(metilamino)-2,3-dioxo-1-  
 (fenilmetil)propil]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 472,15$ .

Exemplo 191:

20 2-[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-N-[3-(metilamino)-2,3-dioxo-1-  
 (fenilmetil)propil]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 459,1$ .

O 3-alkuil e o 3-cicloalquil-1H-pirazol usados nos exemplos seguintes foram preparados de uma maneira análoga ao método descrito acima para 3-isopropil-1H-pirazol (Trofimenko et al.; Inorganic Chemistry 1989, 28(6), 1091-1101).

25 Exemplo 192:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-ciclohexil-1H-pirazol-1-il)piridino-  
 3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 446,2$ .

30 Exemplo 193:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-triciclo[3,3,1,1<sup>3,7</sup>]dec-1-il-1H-  
 pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 434,2$ .

Exemplo 194:

35 N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-1-  
 il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 434,2$ .

Exemplo 195:

N-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

ESI-MS  $[M+H]^+ = 420,2$ .

5 Pesquisa biológica de inibição de calpaína e catepsinas

As seguintes soluções e tampões foram empregados:

- HBS (para 40 mL): 800  $\mu$ L de HEPES 1M; 2,16 mL de KCl 100 mM; 4,8 mL de NaCl 1M; 3,59 mL de glicose a 5%; 60  $\mu$ L de  $MgSO_4$  1M; 400  $\mu$ L de piruvato de Na 100 mM, 28,19 mL de água; pH 7,2-7,5.

10 - Tampão de lise (para 20 mL): 400  $\mu$ L de Tris 1M pH 8,2; 2,74 mL de NaCl 1M; 520  $\mu$ L de EDTA 0,5M; 2 mL de Triton X-100 a 10%; 0,8 mL (= 1:25) de Complete-Plus (1tablete/2 mL  $H_2O$ ); 200  $\mu$ L de Pefabloc 100 mM; 13,34 mL de água, pH 8,2.

- TBST (10x) (para 1L): Tris 100 mM (12,1 g); NaCl 1,5M (87 g); Tween 20 a 1% (10 g), ajustado para pH 8.

15

Inibição de enzima in vitro:

O teste para bloqueio de atividades enzimáticas correspondentes foi realizado por meio de ensaios de cinética de fluorescência (excitação 390nm, emissão 460 nm).

20 Valores de  $K_i$  aparente foram calculados a partir dos valores de  $IC_{50}$  determinados experimentalmente mediante a relação de Cheng-Prusoff assumindo uma inibição enzimática competitiva reversível. Os valores de  $K_m$  dos substratos usados sob as condições do ensaio indicado acima foram: 90  $\mu$ M (Z-Phe-Arg-AMC, catepsina B), 10  $\mu$ M (Z-Gly-Pro-Arg-AMC, catepsina K), 2  $\mu$ M (Z-Phe-Arg-AMC, catepsina L), e 30  $\mu$ M (Z-val-Val-Arg-AMC, catepsina S).

25 Os valores de  $K_i$  indicados são médias das constantes de inibição calculadas com base em 2 a 4 curvas de efeito de dose independente.

Os ensaios seguintes foram usados:

1-Calpaína I:

30 Calpaína I 20 nM – isolada de eritrócitos de humanos (Calbiochem # 208713), Suc-Leu-Tyr-AMC 100  $\mu$ M (Bachem # I-1355) como substrato em tampão com imidazol 62 mM,  $CaCl_2$  0,3 mM, CHAPS a 0,10%, BSA a 0,05%, DTT 1 mM em pH 7,3 e temperatura ambiente.

2-Catepsina B:

35 Catepsina B 0,25 nM: isolada de fígado humano (Calbiochem # 219362), Z-Phe-Arg-AMC 100  $\mu$ M (Bachem # I-1160) como substrato MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 a 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, temperatura ambiente.

3-Catepsina K:

Catepsina K 3 nM – ativada de pró-catepsina K de humano recombinante de *E. coli* (Calbiochem # 342001), Z-Gly-Pro-Arg-AMC 10  $\mu$ M (Biomol # P-142) como substrato em MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 a 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, temperatura ambiente.

5 4-Catepsina L:

Catepsina L 1 nM – isolada de fígado humano (Calbiochem # 219402), Z-Phe-Arg-AMC 2  $\mu$ M (Bachem # I-1160), como substrato MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 a 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, temperatura ambiente.

5-Catepsina S:

10 Catepsina S humana recombinante 0,5 nM de *E. coli* (Calbiochem # 219343), Z-Val-Val-Arg-AMC 20  $\mu$ M (Bachem # I-1540), como substrato MES 50 mM, EDTA 2 mM, Brij 35 a 0,05%, L-cisteína 2,5 mM, pH 6,0, temperatura ambiente.

Os resultados da determinação in vitro estão indicados na Tabela 1. As seguintes abreviações são usadas na Tabela 1:

15 Na coluna de “atividade de calpaína”, encontra-se ++ para um  $K_i$  de calpaína ( $K_i(\text{calpaína})$ ) de  $\leq 40$  e + significa:  $40 \text{ nM} < K_i(\text{calpaína}) \leq 100 \text{ nM}$ .

A coluna de “Sel. cat. B” indica a razão de  $K_i(\text{catepsina B})/K_i(\text{calpaína})$ . Com isso, ++ significa uma razão de  $K_i(\text{catepsina B})/K_i(\text{calpaína})$  de  $\geq 30$  e + significa  $10 \leq K_i(\text{catepsina B})/K_i(\text{calpaína}) < 30$ .

20 A coluna de “Sel. cat. K” indica a razão de  $K_i(\text{catepsina K})/K_i(\text{calpaína})$ . Com isso, ++ significa uma razão de  $K_i(\text{catepsina K})/K_i(\text{calpaína})$  de  $\geq 30$  e + significa  $10 \leq K_i(\text{catepsina K})/K_i(\text{calpaína}) < 30$ .

A coluna de “Sel. cat. L” indica a razão de  $K_i(\text{catepsina L})/K_i(\text{calpaína})$ . Com isso, ++ significa uma razão de  $K_i(\text{catepsina L})/K_i(\text{calpaína})$  de  $\geq 50$  e + significa  $30 \leq K_i(\text{catepsina L})/K_i(\text{calpaína}) < 50$ .

25 A coluna de “Sel. cat. S” indica a razão de  $K_i(\text{catepsina S})/K_i(\text{calpaína})$ . Com isso, ++ significa uma razão de  $K_i(\text{catepsina S})/K_i(\text{calpaína})$  de  $\geq 100$  e + significa  $50 \leq K_i(\text{catepsina S})/K_i(\text{calpaína}) < 100$ .

30 Tabela 1:

Exemplo	Atividade de Calpaína	Sel. cat. B	Sel. cat. K	Sel. cat. L	Sel. cat. S
2	++			++	
4	++				
5	++	+	+	++	++
6	++				+
9	++			+	++

10	++				
12	++				
13	+			++	+
14	+				++
15	++			++	+
16	+			+	+
17	++			++	+
18	++			+	++
19	++				
20	++				
21	++				
22	++			+	++
23	++			+	
24	++			+	
25	++				
26	++				++
27	++	++	+	+	
28	++	+			
29	++		+	++	++
31	++	++	+	+	
32	++	+			
33	++	+			+
35	+	+	+	++	++
38	+	+	+	++	++
39	+			++	++
40	++	+		++	++
42	++				++
43	+				++
44	++				+
45	++				+
Exemplo	Atividade de Calpaína	Sel. cat. B	Sel. cat. K	Sel. cat. L	Sel. cat. S
46	+				++
47	++				++
48	+	+	+	++	++
49	+			+	++



50	+	+	+	+	+
52	+				++
54	+	++	++	++	++
55	++	+	+	++	++
57	+			++	++
58	++	+	+	++	++
59	++			++	+
60	+	+	+	++	+
61		+			++
62	+			++	++
63	++	+	+	++	++
64	++	+			++
65					++
66	++		+	+	++
67	+	+	+	++	++
68	+		+		++
69	+	+	+	++	++
70	++	+	+	++	++
71	+	++	++	++	++
72	+	+	+	+	++
74	++	++			++
75	+		++	++	++
76	++	++	+	++	++
77	++				
78	+			++	+
79	+	++	++	++	++
80	+	++	+	++	++
81	++	+	+	++	++
82	+	++	++	++	
Exemplo	Atividade de Calpaína	Sel. cat. B	Sel. cat. K	Sel. cat. L	Sel. cat. S
83	++	+	++	++	++
84	++	+		++	++
85	++	+	++	++	++
86	++			++	
87	++	++	++	++	++

88	+	+	++	++	++
89	+	+	+	++	++
90	++	++	+	++	++
91	++	++	+	++	++
92	+	++	+	++	++
93	++	++	+	++	++
94	+	++	+	++	++
95	++	++	++	++	++
96	++	++	++	++	++
97	++	++	+	++	++
98	++	++	++	++	++
99	++	++	++	++	++
100	++	+	++	++	++
101	++				++
102	++	+	++	++	++
103	++	+	+	++	++
104	++				++
105	++	++		++	++
106	++			+	++
107	++	+	+	++	++
109	++	++	++	++	++
110	++	++	++	++	++
111	++	++	++	++	++
112	++	++	++	++	++
114	+	++	++	++	++
115	++	++	++	++	++
116	++	++	+	++	++
117	++	++	++	++	++
Exemplo	Atividade de Calpaína	Sel. cat. B	Sel. cat. K	Sel. cat. L	Sel. cat. S
118	++	++	+	++	++
119	++	++	++	++	++
120	++	++	++	+	++
121	++	++	++	++	++
122	++	++		++	++
123	++	++	++	++	++

124	++	++	++	++	++
125	++	++	++	++	++
126	++	++	++	++	++
127	++	++	++	++	++
129	+				
130	++	++	++	++	++
131	++	++	++	++	++
132	+	+	++	++	++
133	+	++	++	++	++
134		++	++	+	+
135	++	++	++	++	++
136	++	++	++	++	++
137	+	+	+	++	++
138		++	++	++	++
139	+	+	++	++	++
140	++	+	++	++	++
141	+			++	++
142	++	+	+	++	++
143	+	++	++	++	++
144	++	+		++	++
151	+	++	++	++	
152	++	++	++	++	++
153	++	++	++	++	++
154		++	++	++	++
155	+	++	++	++	++
156		+		+	++
157	++	++	++	++	++
Exemplo	Atividade de Calpaína	Sel. cat. B	Sel. cat. K	Sel. cat. L	Sel. cat. S
158	+	++	++	++	++
160	+	++	++	++	++
161		+		+	++
<del>162</del>	++	++	++	++	++
<del>163</del>	++	+	+	++	++
<del>164</del>	++	+	++	++	++
<del>165</del>	++	+	+	++	++

174	++	+	+	++	++
175	++	++	++	++	++
176					++
177	+				++
178	+				++
179				+	++
183	++	+	+	++	++
184	+	+	+	++	++
187	+			+	++
188	+		++	++	
192	+		+	++	++
193	++	++	++	++	++

Ensaio de molt-4 / espectrina para determinar a inibição celular de calpaína:

O procedimento e o projeto de ensaio foram descritos por Chatterjee; BMC 1998, 6, pp.509-522; os valores de  $EC_{50}$  foram calculados a partir da porcentagem de degradação de espectrina como uma função da dose.

5 Condições de cultura celular: as células de molt-4 são mantidas em RPMI 1640 + meio de Glutamax<sup>TM</sup> I (Gibco) com FCS a 10% e gentamicina 50 µg/mL a 37°C, CO<sub>2</sub> a 5% e proporção 1:15 duas vezes por semana.

Preparação de células molt-4: as células foram lavadas, contadas e levadas a uma concentração de  $2 \times 10^7$  células/mL em tampão de HBS.

10 Diluição de substâncias inibidoras: todos os inibidores são dissolvidos em uma concentração de  $10^{-2}$  em DMSO. A solução estoque é, em seguida, diluída a 1:15 em DMSO (=  $6,67 \times 10^{-4}$  M). Após isso, a solução estoque diluída a 1:15 é diluída para 1:4 em DMSO em duas etapas (=  $1,67 \times 10^{-4}$  M e  $4,17 \times 10^{-5}$  M). Após isso, essas três soluções são adicionalmente diluídas a 1:50 em tampão de HBS para gerar soluções que  
15 possuem concentrações de  $1,33 \times 10^{-5}$  M,  $3,36 \times 10^{-6}$  M e  $8,34 \times 10^{-7}$  M.

Mistura de teste: para cada mistura,  $10^6$  células (vide acima) foram introduzidas em 1,5 mL de tubo Eppendorf. A estes são adicionados, em cada caso, 150 µL de substâncias diluídas (concentração final  $10^{-5}$  M;  $2,5 \times 10^{-6}$  M e  $6,25 \times 10^{-7}$  M) e completamente misturadas. Um controle negativo e um controle positivo são usados como  
20 controles. Nesse caso, inicialmente apenas 150 µL de tampão de HBS são pipetados nas células. Todas as misturas são incubadas a 37°C, CO<sub>2</sub> a 5%, em uma incubadora por 10 minutos. Após isso, exceto para o controle negativo, em cada caso são adicionados CaCl<sub>2</sub> (conc. final 5 mM) e ionomicina (conc. final 5 µL), completamente misturados e incubados a 37°C, CO<sub>2</sub> a 5%, em uma incubadora por 30 minutos. A seguir,

centrifuga-se a 700 g por 5 minutos. Os sobrenadantes são descartados e os péletes são recolhidos em 20  $\mu$ L de tampão de lise. As misturas são, subsequentemente, colocadas em gelo por 30-60 minutos e, a seguir, são centrifugadas a 15000 g por 15 minutos. Os sobrenadantes são removidos e colocados em novos tubos Eppendorf. A determinação de proteína é, então, realizada no mesmo, por exemplo, com ensaio de Micro BCA (Pierce).

Eletroforese SDS-PAGE: 10  $\mu$ g de proteína total de cada mistura foram colocados em um novo tubo Eppendorf e, após pipetagem no mesmo volume de amostra de tampão de Tris-Glicina SDS 2x (Invitrogen) e volume de 1/10 de DTT 1M, foram completamente misturados e aquecidos a 95°C por 15 minutos. As soluções foram brevemente centrifugadas e carregadas em um gel de SDS a 6% (Invitrogen). O gel é corrido a 100 V com tampão de Tris-glicina (Laemmli) 1x (Biomol) até que a banda inferior do marcador alcançou a base do gel.

Western blotting: o gel é removido do equipamento e borrado sobre nitrocelulose em tampão de transferência de Tris-glicina 1x (Invitrogen) e metanol a 20% com 1,5 A/cm<sup>2</sup> em uma câmara Fast Blot (Biometra) por 30 minutos. O filtro de nitrocelulose é removido, brevemente lavado em tampão de TBST e é bloqueado em TBST/5% de leite em pó por 1 hora a TA (temperatura ambiente). A nitrocelulose bloqueada é, então, incubada com uma antiespectrina Ab (Chemicon) (1:10000 em TBST/5% de leite em pó) a temperatura ambiente por 3 horas ou a 4°C durante a noite. A nitrocelulose é lavada 3x com tampão de TBST. A mesma é, a seguir, incubada com anticorpo anti-IgG de camundongo (POD) (Sigma) (1:10000 em TBST/5% de leite em pó) a temperatura ambiente por 1 hora.

A nitrocelulose é, então, lavada 5x com tampão de TBST. Na próxima etapa, 5 mL de solução preparada de substrato quimioluminescente em SuperSignal® West Pico (Pierce) são colocados no filtro e incubados por 5 minutos. A nitrocelulose é, então, retirada da solução, suavemente esfregada, seca e inserida em um filme de folder de desenvolvimento (Tropix). O sistema de análise de imagens digitais (VersaDoc, Biorad) é usado para registrar e quantificar o ECL (QuantityOne), e a porcentagem de degradação de espectrina é calculada a partir dos dados. O Graph-pad prisma é usado para ajustar a porcentagem de degradação de espectrina como uma função da dose para uma curva de efeito de dose sigmoidal (mais alto fixado em 100% e mais baixo 0%), e a porcentagem de EC<sub>50</sub> é calculada.

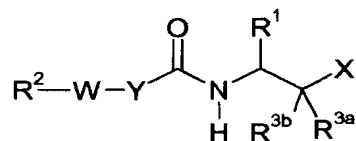
## RESUMO

### “COMPOSTOS DE CARBOXAMIDA E SEUS USOS COMO INIBIDORES DE CALPAÍNA”

A presente invenção diz respeito a novos compostos de carboxamida e seus  
5 usos para a fabricação de um medicamento. Os compostos de carboxamida são inibi-  
dores de calpaína (cisteína proteases dependentes de cálcio). A invenção, portanto,  
também diz respeito ao uso destes compostos de carboxamida para o tratamento de  
distúrbios associados com uma atividade elevada de calpaína. Os compostos de car-  
boxamida são compostos de fórmula geral (I) na qual,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $W$ ,  $Y$  e  $X$  possu-  
10 em os significados mencionados nas reivindicações e descrição, incluindo os tautôme-  
ros dos mesmos e sais farmacologicamente adequados dos mesmos. Em particular, os  
compostos possuem as fórmulas gerais I-A.a' e I-A.a" nas quais,  $m$ ,  $E$ ,  $R^1$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^2$ ,  
 $R^y$ ,  $R^w$  e  $R^{w6*}$  possuem os significados mencionados nas reivindicações,  $n = 0, 1$  ou  $2$ ,  
incluindo os tautômeros dos mesmos e sais farmacologicamente adequados dos mes-  
15 mos.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de carboxamida, **CARACTERIZADO** pelo fato de que possui a fórmula geral I



na qual:

5  $R^1$  é hidrogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinila-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, onde os últimos 3 radicais mencionados podem ser parcialmente ou completamente halogenados e/ou possuir 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{1a}$ ,

cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, onde um grupo CH<sub>2</sub> no grupamento cicloalquila dos dois últimos radicais mencionados pode ser substituído por O, NH ou S, ou dois átomos de carbono adjacentes podem formar uma ligação dupla, onde o grupamento cicloalquila pode adicionalmente possuir 1, 2, 3 ou 4 radicais  $R^{b1}$ ,

10 arila, hetarila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila, arila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquenila, hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila ou hetarila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquenila, onde a arila e a hetarila nos 6 últimos radicais mencionados podem ser não substituídas ou carregar 1, 2, 3 ou 4 radicais  $R^{1c}$  diferentes ou idênticos; onde

15  $R^{1a}$  é selecionado, independentemente um do outro, a partir de OH, SH, COOH, CN, OCH<sub>2</sub>COOH, alcóxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcóxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilóxila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, COOR<sup>a1</sup>, CONR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>a2</sup>R<sup>a3</sup>, -NR<sup>a2</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>a4</sup>, NR<sup>a2</sup>-COR<sup>a5</sup>, SO<sub>2</sub>-R<sup>a4</sup>, NR<sup>a6</sup>R<sup>a7</sup>,

20  $R^{1b}$  é selecionado, independentemente um do outro, a partir de OH, SH, COOH, CN, OCH<sub>2</sub>COOH, halogênio, fenila que opcionalmente possui 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{1d}$ , ou alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, onde os grupamentos de alquila nos últimos 3 substituintes mencionados podem ser parcialmente ou completamente halogenados e/ou possuir 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{1a}$ ,

25 COOR<sup>b1</sup>, CONR<sup>b2</sup>R<sup>b3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>b2</sup>R<sup>b3</sup>, -NR<sup>b2</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>b4</sup>, NR<sup>b2</sup>-COR<sup>b5</sup>, SO<sub>2</sub>-R<sup>b4</sup>, NR<sup>b6</sup>R<sup>b7</sup>,

além disso, dois radicais  $R^{1b}$  podem formar juntos um grupo alquilenó-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ou 2 radicais  $R^{1b}$  ligados a átomos de C de cicloalquila adjacentes também podem formar, junto com os átomos de carbono aos quais eles estão ligados, um anel benzênico.

30  $R^{1c}$  é selecionado, independentemente um do outro, a partir de OH, SH, halogênio, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, O-CF<sub>3</sub>, O-CHF<sub>2</sub>, O-CH<sub>2</sub>F, COOH, OCH<sub>2</sub>COOH, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcóxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcóxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, onde os grupamentos de alquila nos 4 últimos substituintes mencionados podem ser parcialmente ou completamente halogenados e/ou possuir 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{1a}$ , cicloalquila-

C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalcoxila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, onde o grupamento cicloalquila dos três últimos radicais mencionados podem possuir 1, 2, 3 ou 4 radicais R<sup>1b</sup>,

arila, hetarila, arila-O, arila-O-CH<sub>2</sub>, onde os últimos três radicais mencionados são não substituídos no grupamento arila ou podem carregar 1, 2, 3 ou 4 radicais R<sup>1d</sup>,

5 COOR<sup>c1</sup>, CONR<sup>c2</sup>R<sup>c3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>c3</sup>, -NR<sup>c2</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>c4</sup>, NR<sup>c2</sup>-CO-R<sup>c5</sup>, SO<sub>2</sub>-R<sup>c4</sup>,

-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>c6</sup>R<sup>c7</sup> com p = 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 e

O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sup>c6</sup>R<sup>c7</sup> com q = 2, 3, 4, 5 ou 6 onde,

R<sup>a1</sup>, R<sup>b1</sup> e R<sup>c1</sup> são, independentemente um do outro, H, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que possui 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>1a</sup>, ou alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  
10 alquinila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heterocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, hetarila, ou hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, onde a arila e a hetarila nos 4 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes R<sup>1d</sup>,

R<sup>a2</sup>, R<sup>b2</sup> e R<sup>c2</sup> são, independentemente um do outro, H, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que possui 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>1a</sup>, ou alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  
15 alquinila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heterocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, hetarila, ou hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, onde a arila e a hetarila nos 4 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes R<sup>1d</sup>,

20 e

R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup> e R<sup>c3</sup> são, independentemente um do outro, H, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que possui 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>1a</sup>, ou alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  
alquinila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heterocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, hetarila,  
25 ou hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, onde a arila e a hetarila nos 4 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes R<sup>1d</sup>,

ou

os dois radicais R<sup>a2</sup> e R<sup>a3</sup>, ou R<sup>b2</sup> e R<sup>b3</sup> ou R<sup>c2</sup> e R<sup>c3</sup> formam junto com o átomo de N um heterociclo de nitrogênio opcionalmente substituído, com 3 a 7 membros, que  
30 pode opcionalmente possuir 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais idênticos ou diferentes a partir do grupo de O, N, S como membros do anel,

R<sup>a4</sup>, R<sup>b4</sup> e R<sup>c4</sup> são, independentemente um do outro, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que possui 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>1a</sup>, ou alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,  
35 cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heterocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, hetarila ou hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, onde a arila e a hetarila nos 4 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes R<sup>1d</sup>, e



$R^{a5}$ ,  $R^{b5}$  e  $R^{c5}$  são, independentemente um do outro, um dos significados mencionados para  $R^{a1}$ ,  $R^{b1}$  e  $R^{c1}$ ;

$R^{a6}$ ,  $R^{b6}$  e  $R^{c6}$  são, independentemente um do outro, H, alquila- $C_1-C_6$ , alcoxila- $C_1-C_6$ , haloalquila- $C_1-C_6$ , alquila- $C_1-C_6$  que possui 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{1a}$ , ou alquenila- $C_2-C_6$ , alquinila- $C_2-C_6$ , cicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -cicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -heterocicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -alcoxila- $C_1-C_6$ , alquila-CO- $C_1-C_6$ , alquila-CO-O- $C_1-C_6$ , alquila-SO<sub>2</sub>- $C_1-C_6$ , arila, hetarila, arila-O, arila-OCH<sub>2</sub>, arila- $C_1-C_4$ -alquila, hetarila- $C_1-C_4$ -alquila, arila-CO, hetarila-CO, CO-(arila- $C_1-C_4$ -alquila), CO-(hetarila- $C_1-C_4$ -alquila), arila-CO-O, hetarila-CO-O, CO-O(arila- $C_1-C_4$ -alquila), CO-O-(hetarila- $C_1-C_4$ -alquila), arila-SO<sub>2</sub>, hetarila-SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(arila- $C_1-C_4$ -alquila) ou SO<sub>2</sub>-(hetarila- $C_1-C_4$ -alquila), onde a arila e a hetarila nos 18 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{1d}$ , e

$R^{a7}$ ,  $R^{b7}$  e  $R^{c7}$  são, independentemente um do outro, H, alquila- $C_1-C_6$ , haloalquila- $C_1-C_6$ , alquila- $C_1-C_6$  que possui 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{1a}$ , ou alquenila- $C_2-C_6$ , alquinila- $C_2-C_6$ , cicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -cicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -heterocicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -alcoxila- $C_1-C_6$ , arila, arila- $C_1-C_4$ -alquila, hetarila, ou hetarila- $C_1-C_4$ -alquila, onde a arila e a hetarila nos 4 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes  $R^{1d}$ ,

ou

os dois radicais  $R^{a6}$  e  $R^{a7}$ , ou  $R^{b6}$  e  $R^{b7}$  ou  $R^{c6}$  e  $R^{c7}$  formam junto com o átomo de N um heterociclo de nitrogênio opcionalmente substituído, com 3 a 7 membros, que pode opcionalmente possuir 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais idênticos ou diferentes a partir do grupo de O, N e S como membros do anel,

ou dois radicais  $R^{1b}$  e  $R^{1c}$  ligados aos átomos de C adjacentes formam junto com os átomos de C aos quais eles estão ligados um carbociclo opcionalmente substituído com 4, 5, 6 ou 7 membros ou um heterociclo opcionalmente substituído que possui 1, 2 ou 3 heteroátomos diferentes ou idênticos a partir do grupo de O, N e S como membros do anel;

$R^{1d}$  é selecionado a partir de halogênio, OH, SH, NO<sub>2</sub>, COOH, C(O)NH<sub>2</sub>, CHO, CN, NH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>COOH, alquila- $C_1-C_6$ , haloalquila- $C_1-C_6$ , alcoxila- $C_1-C_6$ , haloalcoxila- $C_1-C_6$ , alquiltio- $C_1-C_6$ , haloalquiltio- $C_1-C_6$ , alquila-CO- $C_1-C_6$ , alquila-CO-O- $C_1-C_6$ , alquila-NH- $C_1-C_6$ , NHCOH, alquila-NH-C(O)- $C_1-C_6$ , e alquila-SO<sub>2</sub>- $C_1-C_6$ ;

$R^2$  é hidrogênio, alquila- $C_1-C_{10}$ , alcoxila- $C_1-C_{10}$ , alquenila- $C_2-C_{10}$ , alquinila- $C_2-C_{10}$ , onde os 4 últimos radicais mencionados podem ser parcialmente ou completamente halogenados e/ou possuir 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{2a}$ ,

cicloalquila- $C_3-C_7$ , alquila- $C_1-C_4$ -cicloalquila- $C_3-C_7$ , onde um grupo CH<sub>2</sub> no grupo cicloalquila dos dois últimos radicais mencionados podem ser substituídos por

O, NH ou S, ou dois átomos de C adjacentes podem formar uma ligação dupla, onde o grupamento cicloalquila pode adicionalmente possuir 1, 2, 3 ou 4 radicais R<sup>2b</sup>;

arila, arila-O, arila-O-CH<sub>2</sub>, hetarila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila, arila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquenila, hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila ou hetarila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquenila, onde a arila ou a hetarila nos 8 últimos radicais mencionados podem ser não substituídas ou carregam 1, 2, 3 ou 4 radicais R<sup>2c</sup> idênticos ou diferentes; onde

R<sup>2a</sup> possui um dos significados indicados para R<sup>1a</sup>,

R<sup>2b</sup> possui um dos significados indicados para R<sup>1b</sup>, e

R<sup>2c</sup> possui um dos significados indicados para R<sup>1c</sup>;

10 R<sup>3a</sup> e R<sup>3b</sup> são, independentemente um do outro, hidroxila ou alcóxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ou juntos com o átomo de carbono com o qual eles estão ligados são C=O;

Xé hidrogênio ou um radical de fórmulas C(=O)-OR<sup>x1</sup>, C(=O)-NR<sup>x2</sup>R<sup>x3</sup>, C(=O)-N(R<sup>x4</sup>)-(alquileno-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>x2</sup>R<sup>x3</sup> ou C(=O)-N(R<sup>x4</sup>)NR<sup>x2</sup>R<sup>x3</sup>, no qual

15 R<sup>x1</sup> é hidrogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que possui 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>xa</sup>, ou alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heterocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcóxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, onde alquila, alquenila, alcóxila, alquinila, cicloalcoxila, heterocicloalcoxila nos 6 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes R<sup>xa</sup>, ou a arila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, hetarila ou hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, onde a arila e a hetarila nos 4 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes R<sup>xd</sup>,

25 R<sup>x2</sup> é H, OH, CN, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que possui 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>xa</sup>, ou alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heterocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcóxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, onde alquila, alcóxila, alquenila, alquinila, cicloalcoxila, heterocicloalcoxila nos 10 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes R<sup>xa</sup>,

30 arila, arila-O, arila-O-CH<sub>2</sub>, hetarila, hetarila-O-CH<sub>2</sub>, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, arila-CO, hetarila-CO, CO-(arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), CO-(hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), arila-CO-O, hetarila-CO-O, CO-O-(arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), CO-O-(hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), arila-SO<sub>2</sub>, hetarila-SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila) ou SO<sub>2</sub>-(hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), onde a arila e a hetarila nos 19 últimos radicais mencionados são não substituídas ou carregam 1, 2, ou 3 substituintes R<sup>xd</sup>, e

35 R<sup>x3</sup> é H, é alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que possui 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>xa</sup>, ou alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heterocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcóxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, onde alquila, alquenila, alcóxila, alquinila, cicloalcoxila, heterocicloalcoxila nos 6 últi-

mos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes  $R^{xa}$ ,

arila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, hetarila, ou hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, onde a arila e a hetarila nos 4 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes  $R^{xd}$ , ou

os dois radicais  $R^{x2}$  e  $R^{x3}$  formam junto com o átomo de N um heterociclo de nitrogênio opcionalmente substituído, com 3 a 7 membros, que pode opcionalmente possuir 1, 2 ou 3 heteroátomos adicionais idênticos ou diferentes a partir do grupo de O, N e S como membros do anel, e que podem possuir 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{xb}$ ,

$R^{x4}$  é H, OH, CN, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que possui 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{xa}$ , ou alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heterocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, onde alquila, alquenila, alcoxila, alquinila, cicloalcoxila, heterocicloalcoxila nos 9 últimos radicais mencionados são não substituídas ou possuem 1, 2, ou 3 substituintes  $R^{xa}$ ,

arila, arila-O, arila-O-CH<sub>2</sub>, hetarila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, arila-CO, hetarila-CO, CO-(arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), CO-(hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), arila-CO-O, hetarila-CO-O, CO-O-(arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), CO-O-(hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), arila-SO<sub>2</sub>, hetarila-SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila) ou SO<sub>2</sub>-(hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), onde a arila e a hetarila nos 18 últimos radicais mencionados são não substituídas ou carregam 1, 2, ou 3 radicais  $R^{xd}$ , e

onde  $R^{xa}$  possui um dos significados indicados para  $R^{1a}$ ,  $R^{xb}$  possui um dos significados indicados para  $R^{1b}$ , e  $R^{xd}$  possui um dos significados indicados para  $R^{1d}$ .

$Y$  é um radical heteroaromático com 6 membros ou aromático, divalente, que possui 1 ou 2 átomos de nitrogênio como membros do anel e que, opcionalmente, possui 1 ou 2 substituintes  $R^y$  idênticos ou diferentes.

$R_y$  é selecionado, independentemente um do outro, a partir de OH, SH, halogênio, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, O-CF<sub>3</sub>, O-CHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, COOH, OCH<sub>2</sub>COOH, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, onde os 4 últimos radicais mencionados podem ser parcialmente ou completamente halogenados e/ou possuir 1, 2 ou 3 substituintes  $R^{ya}$ ,

cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalcoxila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-O, onde o grupamento cicloalquila dos três últimos radicais mencionados podem possuir 1, 2, 3 ou 4 radicais  $R^{yb}$ ,

arila, arila-O, arila-CH<sub>2</sub>, arila-O-CH<sub>2</sub>, onde os últimos 4 radicais mencionados são não substituídos no grupamento arila ou podem carregar 1, 2, 3 ou 4 radicais  $R^{yd}$ ,  
COOR<sup>y1</sup>, CONR<sup>y2</sup>R<sup>y3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>y2</sup>R<sup>y3</sup>, -NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>y4</sup>, NH-CO-R<sup>y5</sup>, SO<sub>2</sub>-R<sup>y4</sup>,

$-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^{y6}\text{R}^{y7}$  com  $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$  ou  $6$  e

$\text{O}-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^{y6}\text{R}^{y7}$  com  $q = 2, 3, 4, 5$  ou  $6$ ;

ou dois radicais  $\text{R}^y$  ligados aos átomos de C adjacentes formam junto com os átomos de C aos quais eles estão ligados um carbociclo opcionalmente substituído com 4, 5, 6 ou 7 membros ou um heterociclo opcionalmente substituído que possui 1, 2 ou 3 heteroátomos diferentes ou idênticos a partir do grupo de O, N e S como membros do anel; onde

$\text{R}^{ya}$  possui um dos significados indicados para  $\text{R}^{1a}$ ,

$\text{R}^{yb}$  possui um dos significados indicados para  $\text{R}^{1b}$ ,

10  $\text{R}^{yd}$  possui um dos significados indicados para  $\text{R}^{1d}$ ,

$\text{R}^{y1}$  possui um dos significados indicados para  $\text{R}^{c1}$ ,

$\text{R}^{y2}$  possui um dos significados indicados para  $\text{R}^{c2}$ ,

$\text{R}^{y3}$  possui um dos significados indicados para  $\text{R}^{c3}$ ,

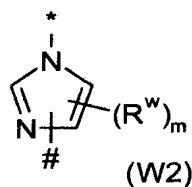
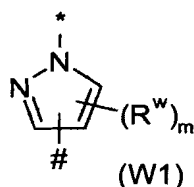
$\text{R}^{y4}$  possui um dos significados indicados para  $\text{R}^{c4}$ ,

15  $\text{R}^{y5}$  possui um dos significados indicados para  $\text{R}^{c5}$ ,

$\text{R}^{y6}$  possui um dos significados indicados para  $\text{R}^{c6}$ , e

$\text{R}^{y7}$  possui um dos significados indicados para  $\text{R}^{c7}$ ;

Wé um radical de fórmulas W1 ou W2 que é ligado por meio de nitrogênio:



nas quais:

20 \*significa a ligação a Y, e # significa a ligação a  $\text{R}^2$ ,

mé 0, 1 ou 2, e

$\text{R}^w$  é selecionado a partir de OH, SH, halogênio,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_2$ , CN,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{O}-\text{CF}_3$ ,  $\text{O}-\text{CHF}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{F}$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{OCH}_2\text{COOH}$ , alquila- $\text{C}_1-\text{C}_6$ , alcoxila- $\text{C}_1-\text{C}_6$ , alquila- $\text{C}_1-\text{C}_4$ -alcoxila- $\text{C}_1-\text{C}_6$ , alquiltio- $\text{C}_1-\text{C}_6$ , onde os 4 últimos radicais mencionados podem ser parcialmente ou completamente halogenados e/ou possuir 1, 2 ou 3 substituintes  $\text{R}^{wa}$ ,

cicloalquila- $\text{C}_3-\text{C}_7$ , alquila- $\text{C}_1-\text{C}_4$ -cicloalquila- $\text{C}_3-\text{C}_7$ , cicloalcoxila- $\text{C}_3-\text{C}_7-\text{O}$ , onde o grupamento cicloalquila dos três últimos radicais mencionados podem ter 1, 2, 3 ou 4 radicais  $\text{R}^{wb}$ ,

30 arila, arila-O, arila-O- $\text{CH}_2$ , hetarila, onde os últimos 4 radicais mencionados são não substituídos no grupamento arila ou podem carregar 1, 2, 3 ou 4 radicais  $\text{R}^{wd}$ ,

$\text{COOR}^{w1}$ ,  $\text{CONR}^{w2}\text{R}^{w3}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{w2}\text{R}^{w3}$ ,  $-\text{NR}^{w2}-\text{SO}_2-\text{R}^{w4}$ ,  $\text{NR}^{w2}-\text{CO}-\text{R}^{w5}$ ,  $\text{SO}_2-\text{R}^{w4}$ ,

$-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}^{w6}\text{R}^{w7}$  com  $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5$  ou  $6$  e

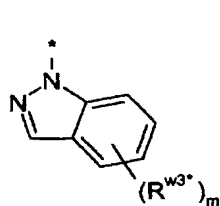
$O-(CH_2)_q-NR^{w6}R^{w7}$  com  $q = 2, 3, 4, 5$  ou  $6$ ;

ou dois radicais  $R^w$  ligados aos átomos de C adjacentes formam junto com os átomos de C aos quais eles estão ligados um carbociclo opcionalmente substituído com 4, 5, 6 ou 7 membros ou um heterociclo opcionalmente substituído que possui 1, 2 ou 3 heteroátomos diferentes ou idênticos a partir do grupo de O, N e S como membros do anel; onde

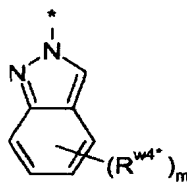
$R^{wa}$  possui um dos significados indicados para  $R^{1a}$ ,  
 $R^{wb}$  possui um dos significados indicados para  $R^{1b}$ ,  
 $R^{wd}$  possui um dos significados indicados para  $R^{1d}$ ,  
 $R^{w1}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c1}$ ,  
 $R^{w2}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c2}$ ,  
 $R^{w3}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c3}$ ,  
 $R^{w4}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c4}$ ,  
 $R^{w5}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c5}$ ,  
 $R^{w6}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c6}$ , e  
 $R^{w7}$  possui um dos significados indicados para  $R^{c7}$ ;

ou

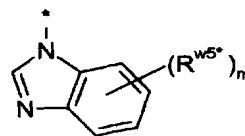
$W$  forma junto com  $R^2$  um radical bi- ou tricíclico de fórmulas W3, W4, W5, W6, W7 ou W8 que é ligado por meio de nitrogênio:



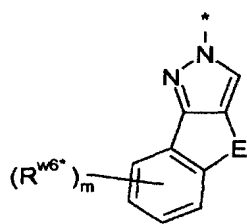
(W3)



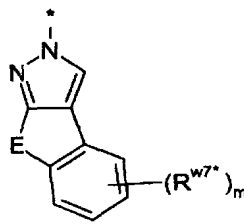
(W4)



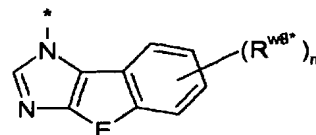
(W5)



(W6)



(W7)



(W8)

nas quais:

\*significa a ligação a Y,

mé 0, 1 ou 2, e

$R^{w3*}$ ,  $R^{w4*}$ ,  $R^{w5*}$ ,  $R^{w6*}$ ,  $R^{w7*}$  e  $R^{w8*}$  possuem, independentemente um do outro, um dos significados indicados para  $R^w$ ,

E possui um dos seguintes significados:  $-CR_E^2R_E^3-$ ,  $-CHR_E^2-CHR_E^3$ ,  $CH_2-CH_2-$

CH<sub>2</sub>-, -CO-, -CO-NR<sub>E</sub><sup>1</sup>-, -NR<sub>E</sub><sup>1</sup>-CO-, -O-, -CH<sub>2</sub>-O, -O-CH<sub>2</sub>-, -S-, -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-, -SO-, -CH<sub>2</sub>-SO-, -SO-CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -NR<sub>E</sub><sup>1</sup>-, -NR<sub>E</sub><sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-, CH<sub>2</sub>-NR<sub>E</sub><sup>1</sup>-, -SO<sub>2</sub>-NR<sub>E</sub><sup>1</sup>-, -NR<sub>E</sub><sup>1</sup>-SO<sub>2</sub>-, -CO-O-, -O-CO-, -C(=CR<sub>E</sub><sup>2</sup>R<sub>E</sub><sup>3</sup>)-, -CR<sub>E</sub><sup>2</sup>=CR<sub>E</sub><sup>3</sup>-,

R<sub>E</sub><sup>1</sup> é H, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que possui 1, 2 ou 3 substituintes R<sub>E</sub><sup>1a</sup>, ou alquenila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-heterocicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arila, hetarila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, arila-CO, hetarila-CO, CO-(arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), CO-(hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), arila-CO-O, hetarila-CO-O, CO-O-(arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), -CO-O-(hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), arila-SO<sub>2</sub>, hetarila-SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-(arila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila) ou SO<sub>2</sub>-(hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila), onde a arila e a hetarila nos 16 últimos radicais mencionados são não substituídas ou carregam 1, 2, ou 3 substituintes R<sub>E</sub><sup>1d</sup>, e

R<sub>E</sub><sup>2</sup>, R<sub>E</sub><sup>3</sup> são, independentemente um do outro, selecionados de hidrogênio, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquinila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, onde os 4 últimos radicais mencionados podem ser parcialmente ou completamente halogenados e/ou possuir 1, 2 ou 3 substituintes R<sub>E</sub><sup>1a</sup>,

Cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-cicloalquila-O, onde o grupo CH<sub>2</sub> no grupamento cicloalquila dos últimos três radicais mencionados podem ser substituídos por O, NH, ou S, ou dois átomos de C adjacentes podem formar uma ligação dupla, onde o grupamento cicloalquila pode possuir adicionalmente 1, 2, 3 ou 4 radicais R<sub>E</sub><sup>1b</sup>,

arila, hetarila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila, ou hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, onde a arila e a hetarila nos últimos 4 radicais mencionados podem ser não substituídas ou podem carregar 1, 2, 3 ou 4 radicais R<sub>E</sub><sup>1d</sup> idênticos ou diferentes, e onde

R<sub>E</sub><sup>1a</sup> possui um dos significados indicados para R<sup>1a</sup>, R<sub>E</sub><sup>1b</sup> possui um dos significados indicados para R<sup>1b</sup>, e R<sub>E</sub><sup>1d</sup> possui um dos significados indicados para R<sup>1d</sup>;

em que W está ligado a um átomo de C de Y que está localizado na posição orto com relação ao átomo de C de Y o qual está conectado ao grupo carbonila;

e tautômeros dos mesmos, pró-drogas dos mesmos e sais farmacologicamente adequados dos mesmos.

2. Composto de carboxamida, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que, W é um radical de fórmulas W1 ou W2, ou o grupo W-R<sup>2</sup> é W6.

3. Composto de carboxamida, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que, m é 0 ou 1 e, quando m = 1, R<sup>w</sup> é selecionado a partir de OH, F, Cl, CN, CF<sub>3</sub> alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que é não substituída ou pode possuir 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>wa</sup>, ou haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e ciclo-

alquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>.

4. Composto de carboxamida, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X na fórmula I é um radical C(=O)-NR<sup>x2</sup>R<sup>x3</sup>, no qual R<sup>x2</sup> e R<sup>x3</sup> possuem um dos significados mencionados anteriormente.

5 5. Composto de carboxamida, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é C(O)-NH<sub>2</sub>.

6. Composto de carboxamida, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sup>1</sup> é selecionado a partir de

10 alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, que pode ser parcialmente ou completamente halogenada e/ou possuir 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>1a</sup>,

alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, onde o grupamento cicloalquila pode possuir 1, 2, 3 ou 4 radicais R<sup>b1</sup>,

15 fenila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila e hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, onde a fenila e a hetarila nos últimos 2 radicais mencionados podem ser não substituídas ou carregam 1, 2, 3 ou 4 radicais R<sup>1c</sup> idênticos ou diferentes.

7. Composto de carboxamida, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sup>2</sup> é selecionado a partir de: de alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, que pode ser parcialmente ou completamente halogenada e/ou possuir 1, 2 ou 3 substituintes R<sup>2a</sup>,

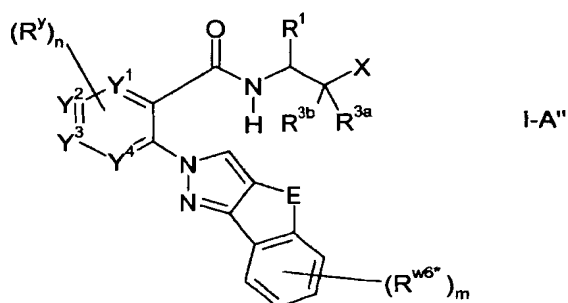
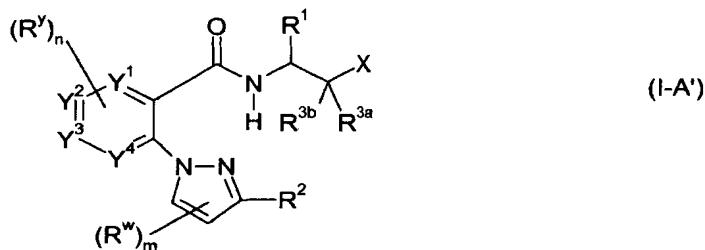
20 arila, hetarila, arila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquila, arila-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alquenila e hetarila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila, onde a arila ou hetarila nos 5 últimos radicais mencionados podem ser não substituídas ou carregam 1, 2, 3 ou 4 radicais R<sup>2c</sup> idênticos ou diferentes.

25 8. Composto de carboxamida, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sup>2</sup> é selecionado a partir de arila e hetarila, onde a arila e a hetarila podem ser não substituídas ou carregam 1, 2, 3 ou 4 radicais R<sup>2c</sup> idênticos ou diferentes.

9. Composto de carboxamida, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R<sup>y</sup> é selecionado a partir de OH, F, Cl, NH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, O-CF<sub>3</sub>, O-CHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>F, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquila-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dialquilamino-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, pirrolidinil, piperidinil, morfolinil, imidazolil, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CONR<sup>y2</sup>R<sup>y3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>y2</sup>R<sup>y3</sup>, NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>y4</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-NR<sup>y6</sup>R<sup>y7</sup>, NH-CO-R<sup>y5</sup>, no qual p é 1, 2, 3, 4 ou 5, e R<sup>y2</sup>, R<sup>y3</sup>, R<sup>y4</sup>, R<sup>y5</sup>, R<sup>y6</sup>, R<sup>y7</sup> são H ou alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenila, benzila e benzila-O, onde o anel de fenila nos últimos 3 grupos mencionados podem possuir 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio, 35 OH, SH, NO<sub>2</sub>, COOH, C(O)NH<sub>2</sub>, CHO, CN, NH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>COOH, alquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxila-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquiltio-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-CO-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquila-NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, NHCHO, alquila-NH-C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e

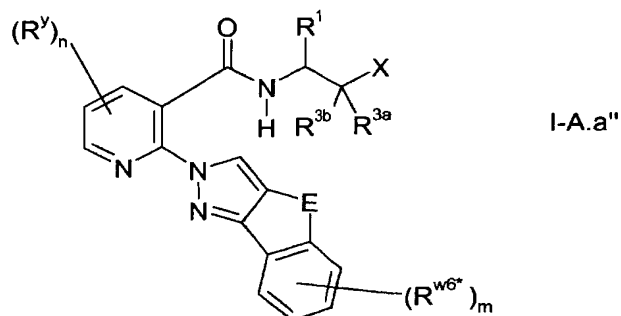
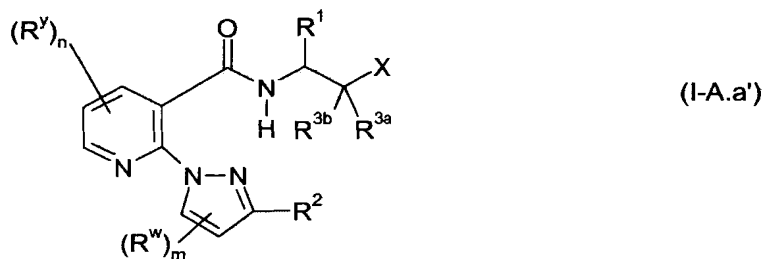
alquila-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10. Composto de carboxamida, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **CARACTERIZADO** pelo fato de que corresponde as fórmulas I-A' ou I-A'',



5 nas quais m, E, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>w</sup> e R<sup>w6</sup> possuem os significados mencionados anteriormente, n é 0, 1 ou 2, uma das variáveis Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> é um átomo de nitrogênio, e as variáveis restantes Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup> ou Y<sup>4</sup> são CH, os tautômeros dos mesmos, as pró-drogas dos mesmos e os sais farmacologicamente adequados dos mesmos.

10 11. Composto de carboxamida, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo fato de que corresponde as fórmulas I-A.a' e I-A.a'',





nas quais, m, E, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>y</sup>, R<sup>w</sup> e R<sup>w6\*</sup> possuem os significados mencionados anteriormente, n é 0, 1 ou 2, os tautômeros dos mesmos, as pró-drogas dos mesmos e os sais farmacologicamente adequados dos mesmos.

12. Composto, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que possui a fórmula I e é selecionado a partir de:
- 5 *N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
10 *N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-  
il]nicotinamida,  
15 *N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-  
il]nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida,  
20 *N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-metoxifenil)-1H-imidazol-1-  
il]nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-imidazol-1-  
il]nicotinamida,  
hidrocloreto de *N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-imidazol-  
25 1-il]nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[4-[4-(dietilamino)fenil]-1H-imidazol-1-  
il]nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-  
il]nicotinamida,  
30 *N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[4-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-imidazol-1-  
il]nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(2-clorofenil)-1H-imidazol-1-  
il]nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(2-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida,  
35 *N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-1-  
il]nicotinamida,

- N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-5-cloro-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)nicotinamida,  
5 *N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-{4-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-imidazol-1-il}nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-5-cloro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-5-cloro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
10 *N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-5-cloro-2-[3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-5-cloro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]-3-metilbutil}-2-[3-(4-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
15 *N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(3-piridin-2-il-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(3-piridin-2-il-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
20 *N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(2-tienilmetil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-[4-(dietilamino)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
25 *N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(3-{4-[(dietilamino)metil]fenil}-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(3-{4-[(dietilamino)metil]fenil}-1H-pirazol-1-il)nicotinamida  
30 *N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-[4-(dietilamino)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
35 *N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,

- N*-[3-Amino-1-(4-clorobenzil)-2,3-dioxopropil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-5-fluoro-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
- 5        *N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-[3-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-tienil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-(3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
- 10        *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(2-tienilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(3-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-{1-[Amino(oxo)acetil]pentil}-2-[3-(3-morfolin-4-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
- 15        *N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-cianofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(4,5-dihidro-2H-benzo[g]indazol-2-
- 20        il)nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-piperidin-1-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(3-piridin-4-il-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,  
*N*-[3-Amino-1-(ciclohexilmetil)-2,3-dioxopropil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,
- 25        *N*-[3-Amino-1-(4-clorobenzil)-2,3-dioxopropil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(4-pirrolidin-1-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
- 30        *N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(3-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,
- 35        *N*-[1-Benzil-3-(etilamino)-2,3-dioxopropil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(3-pirrolidin-1-ilfenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,

il]nicotinamida,

*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,3-dihidrobenzo[b]furan-5-il)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,

5 *N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]nicotinamida,  
*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(1H-indazol-1-il)nicotinamida,

*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(2H-indazol-2-il)nicotinamida,

*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-1-

il]nicotinamida,

*N*-[3-Amino-1-(4-metoxibenzil)-2,3-dioxopropil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-

10 il]nicotinamida,

*N*-[3-Amino-1-(4-metoxibenzil)-2,3-dioxopropil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-

il]nicotinamida,

*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-5-ciano-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,

*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-[3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-

15 il]nicotinamida,

*N*-(3-Amino-1-benzil-2,3-dioxopropil)-2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)nicotinamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-1-

il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-

20 carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-[4-(1-metiletil)fenil]-1H-pirazol-1-

il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(piridin-3-ilmetil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-

carboxamida

25 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(3,5-diclorofenil)-1H-pirazol-1-

il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-[2-(metilóxi)fenil]-1H-pirazol-1-

il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(3,5-difluorofenil)-1H-pirazol-1-

30 il]piridino-3-carboxamida,

*N*-(3-Amino-1-[[4-(metilóxi)fenil]metil]-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-

1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2-metilfenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-

carboxamida,

35 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,4-difluorofenil)-1H-pirazol-1-

il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,6-diclorofenil)-1H-pirazol-1-

il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{3-[(fenilmetil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-

il]piridino-3-carboxamida,

*N*-(3-Amino-1-{[4-(metilóxi)fenil]metil}-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,4-difluorofenil)-1H-

5 pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-(3-Amino-1-{[4-(metilóxi)fenil]metil}-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,4-diclorofenil)-1H-

pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2-cloro-4-morfolin-4-ilfenil)-1H-

pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

10 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-ilpiridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]-1H-pirazol-

1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2-fluoro-4-morfolin-4-ilfenil)-1H-

15 pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(5-cloro-2-tienil)-1H-pirazol-1-

il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[4-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-

3-carboxamida,

20 *N*-[(1S)-1-Formil-2-feniletil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)benzamida,

*N*-[(1S)-3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-

carboxamida,

*N*-[(1S)-3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-

25 il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(3-cloro-2-tienil)-1H-pirazol-1-

il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-naftalen-1-il-1H-pirazol-1-il)piridino-3-

carboxamida,

30 *N*-(3-Amino-1-{[4-(metilóxi)fenil]metil}-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2-cloro-4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,5-diclorofenil)-1H-pirazol-1-

il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-({4-[(fenilmetil)oxi]fenil}metil)propil]-2-[3-(2,4-diclorofenil)-

35 1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-{3-Amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-[3-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-

1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

5 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[2,4-bis(metilóxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida

10 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-il)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,3-dicloro-6-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[3,5-dimetil-2-(metilóxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida,

15 *N*-{3-Amino-1-[(4-bromofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida,

*N*-{3-Amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida,

20 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[4-fluoro-2-(metilóxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida,

*N*-(3-Amino-1-{[4-(metilóxi)fenil]metil}-2,3-dioxopropil)-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida,

25 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-({4-[(fenilmetil)oxi]fenil}metil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-5-fenil-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida,

30 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(1,3-benzoxazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[5-fluoro-2-(metilóxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[5-cloro-2-(metilóxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida,

35 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)propil]-2-(3-fenil-1H-pirazol-

- 1-il)piridino-3-carboxamida,  
*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)propil]-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida,  
*N*-(3-Amino-1-{[4-(metilóxi)fenil]metil}-2,3-dioxopropil)-2-(3-naftalen-1-il-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida,
- 5 *N*-(3-Amino-1-{[4-(metilóxi)fenil]metil}-2,3-dioxopropil)-2-{3-[4-fluoro-2-(metilóxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida,  
*N*-(3-Amino-1-{[4-(metilóxi)fenil]metil}-2,3-dioxopropil)-2-[3-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,
- 10 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-({4-[(trifluorometil)oxi]fenil}metil)propil]-2-(3-naftalen-1-il-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida,  
*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[4-cloro-2-(metilóxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida,  
*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(8-clorocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridino-3-carboxamida,
- 15 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(4,5-dihidro-2H-[1]benzoxepino[5,4-c]pirazol-2-il)piridino-3-carboxamida,  
*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[7-(metilóxi)cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridino-3-carboxamida
- 20 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(8-cloro-9-metilcromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il)piridino-3-carboxamida,  
*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[8-(1-metiletil)cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridino-3-carboxamida,  
*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,
- 25 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluoronaftalen-1-il)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,  
*N*-{3-Amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-{3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida,
- 30 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{4-[(dietilamino)metil]-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida metanossulfonato,  
*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-4-(morfolin-4-ilmetil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida Metanossulfonato,  
*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[4-fluoro-2-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida metanossulfonato,
- 35 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[2,5-bis(metilóxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida,

*N*-{3-Amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-(3-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida,

*N*-{3-Amino-1-[[4-(metilóxi)fenil]metil]-2,3-dioxopropil}-2-[3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

5 *N*-{3-Amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-[3-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida,

10 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-isoquinolin-5-il-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida,

*N*-{3-Amino-1-[[4-(metilóxi)fenil]metil]-2,3-dioxopropil}-2-[3-(2-cloro-3-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-5-[(metilssulfonil)amino]-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida,

15 *N*-{3-Amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-[3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-quinolin-8-il-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida,

20 *N*-{3-Amino-1-[(4-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-[3-(2,3-diclorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-{3-Amino-1-[(3-fluorofenil)metil]-2,3-dioxopropil}-2-(3-{2-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-[2-(morfolin-4-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il}piridino-3-carboxamida,

25 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-4-(2-morfolin-4-iletil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

30 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{2-[(difluorometil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{2-[(dietilamino)metil]-4-fluorofenil}-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{3-[(trifluorometil)oxi]fenil}-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida,

35 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-(4-fluorofenil)-4-[(metilóxi)metil]-1H-



pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-1-[(4-bromofenil)metil]-2,3-dioxopropil]-2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

5 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-5-(dimetilamino)-2-(3-fenil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-tiocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(5,5-dioxidotiocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridino-3-carboxamida,

10 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(6-clorocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{4-[(dimetilamino)metil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

15 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{4-(morfolin-4-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{4-(pirrolidin-1-ilmetil)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-{3-(4-fluorofenil)-4-[(fenilossi)metil]-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

20 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-{2-[(dietilamino)metil]-3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(8-fluorocromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridino-3-carboxamida,

25 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[6-(etilossi)cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[8-(metilossi)cromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[4-cloro-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

30 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[4-(dimetilamino)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(8-metilcromeno[4,3-c]pirazol-2(4H)-il]piridino-3-carboxamida,

35 *N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(4-fluorofenil)-4-[[[(metilssulfonil)amino]metil]-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

*N*-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-5-ciano-2-[3-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

Etil-3-[(2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il)carbonil)amino]-2-oxo-4-fenilbutanoato,

2-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N-[3-(metilamino)-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]piridino-3-carboxamida,

5 2-[3-(5-Fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-N-[3-(metilamino)-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]piridino-3-carboxamida,

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-ciclohexil-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida,

10 N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-(3-triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-il-1H-pirazol-1-il)piridino-3-carboxamida,

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(2,2-dimetilpropil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

N-[3-Amino-2,3-dioxo-1-(fenilmetil)propil]-2-[3-(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol-1-il]piridino-3-carboxamida,

15 e os sais farmacologicamente adequados dos mesmos.

13. Medicamento, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende pelo menos um composto de carboxamida conforme qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, um tautômero, uma pró-droga ou um sal farmacologicamente adequado dos mesmos.

20 14. Uso de compostos de carboxamida, conforme qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, de tautômeros dos mesmos, de pró-drogas dos mesmos e de sais farmacologicamente adequados dos mesmos, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para o tratamento de um distúrbio, um dano ou uma condição que está associada com uma atividade elevada de calpaína.

25 15. Uso de compostos de carboxamida, conforme qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, de tautômeros dos mesmos, de pró-drogas dos mesmos e de sais farmacologicamente adequados dos mesmos, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para o tratamento de um distúrbio, de um dano ou de uma condição que é selecionada a partir de distúrbios ou danos neurodegenerativos, epilepsia, dor, injúrias do coração após isquemias cardíacas, injúrias dos rins após isquemias renais, injúrias músculo esqueléticas, distrofias musculares, injúrias que resultam da proliferação de células de músculo liso, espasmos vasculares coronários, espasmos vasculares cerebrais, degeneração macular, catarata dos olhos, ou reestenose de vasos sanguíneos após angioplastia, e um distúrbio ou um dano associado com um nível elevado de interleucina-1, 30 TNF ou A $\beta$ .

35 16. Uso de compostos de carboxamida conforme qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, de tautômeros dos mesmos, de pró-drogas dos mesmos e de sais far-

maceuticamente adequados dos mesmos, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é para a quimioterapia de tumores e metástase dos mesmos.

5 17. Uso de compostos de carboxamida, conforme qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, de tautômeros dos mesmos, de pró-drogas dos mesmos e de sais farmaceuticamente adequados dos mesmos, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é para o tratamento de pacientes com HIV.

10 18. Método para o tratamento terapêutico e/ou profilático de um mamífero que requer um tratamento, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é mediante a administração de uma quantidade eficaz de pelo menos um composto conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, para o tratamento de uma doença, de uma condição ou de um dano conforme determinado em qualquer uma das reivindicações de 14 a 17.

15 19. Composto de carboxamida, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso na terapia de um distúrbio, de um dano ou de uma condição que está associada com uma atividade elevada de calpaína.

20 20. Composto de carboxamida, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que é para uso na terapia de um distúrbio, de um dano ou de uma condição conforme determinada em qualquer uma das reivindicações de 14 a 17.