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

(11) **PI 0212726-1 B1**

(22) Data do Depósito: 17/09/2002

(45) Data de Concessão: 24/11/2015

(RPI 2342)

(54) Título: COMPOSTOS CONTENDO LACTAMAS, E DERIVADOS DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E SEUS USOS

(51) Int.Cl.: A61K 31/437; C07D 471/16; A61P 7/02

(30) Prioridade Unionista: 21/09/2001 US 60/324.165

(73) Titular(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

(72) Inventor(es): DONALD PINTO, MIMI QUAN, MICHAEL ORWAT, YUN-LONG LI, WEI HAN, JENNIFER QIAO, PATRICK LAM, STEPHANIE KOCH

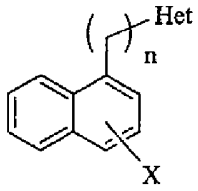
"COMPOSTOS CONTENDO LACTAMAS, E DERIVADOS DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E SEUS USOS".

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se genericamente a compostos que contêm lactamas, e derivados deles, que são inibidores de enzimas serina proteases similares à tripsina, especialmente o fator Xa, composições farmacêuticas que contêm os mesmos, e métodos para usar os mesmos como agentes anticoagulantes, para o tratamento de distúrbios tromboembólicos.

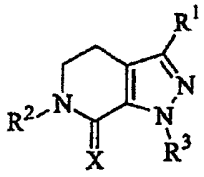
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O documento no WO 94/20460 descreve compostos de angiotensina II, da seguinte fórmula:



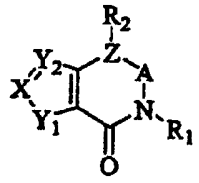
onde X pode ser inúmeros substituintes e Het pode ser um heterobiciclo que contém nitrogênio. Entretanto, o documento no WO 94/20460 não sugere a inibição do Fator Xa ou exemplifica compostos similares àqueles da presente invenção.

O documento no WO 96/12720 descreve inibidores da produção de fosfodiesterase tipo IV e TNF, da seguinte fórmula:



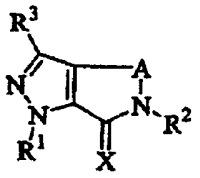
onde X pode ser oxigênio e R^2 e R^3 podem ser inúmeros substituintes, inclusive heterociclo, heterociclo-alquila, e fenila. Entretanto, os compostos presentemente reivindicados não correspondem aos compostos do documento nº WO 96/12720. Além disso, o documento nº WO 96/12720 não sugere inibição do Fator Xa.

O documento nº WO 98/52948 detalha inibidores da transdução de sinais mediada por ceramidas. Um dos tipos de inibidores descritos tem a seguinte fórmula:



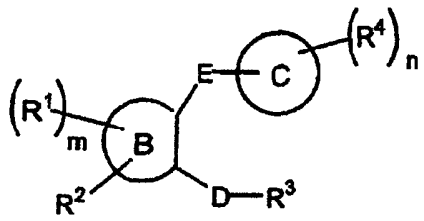
onde Y_1 pode ser N-R_6, R_6 pode ser aril-alquila não-substituída ou heterociclo-alquila não-substituída, e R_1 pode ser um grupo arila substituído. O documento nº WO 98/52948 não menciona inibição do Fator Xa ou apresenta compostos similares àqueles da presente invenção.

As patentes nºs US 3.365.459, US 3.340.269 e US 3.423.414 ilustram inibidores antiinflamatórios da seguinte fórmula:



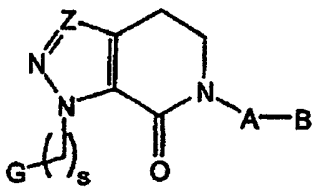
onde A é 2-3 átomos de carbono, X pode ser O, e R^1 e R^3 podem ser grupos aromáticos substituídos ou não-substituídos, Nenhuma destas patentes, entretanto, exemplifica compostos da presente invenção.

O documento nº WO 99/32477 relata inibidores do Fator Xa, da seguinte fórmula:



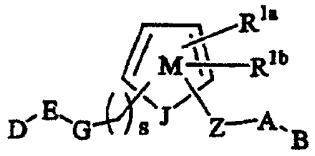
onde os inibidores contêm pelo menos três grupos arila ou heterocíclicos (isto é, C, B e R^3) separados por dois grupos ligantes (isto é, E e D). Os compostos deste tipo não são considerados parte da presente invenção.

O documento nº WO 00/39131 descreve inibidores heterobicíclicos do Fator Xa, dos quais o seguinte é uma fórmula exemplificativa:



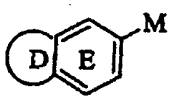
onde Z é C ou N, G é um grupo mono- ou bicíclico, A é um grupamento cíclico e B é um grupo básico ou um grupamento cíclico. Os compostos descritos especificamente no documento nº WO 00/39131 não são considerados parte da presente invenção.

Os documentos nºs 98/28269, WO 98/28282, WO 99/32454, e as patentes nºs US 6.020.357 e US 6.271.237 descrevem inibidores do Fator Xa da seguinte fórmula:



onde o anel M é um heterociclo, Z é um ligante, A é um anel, B é um grupo básico ou cíclico, D é um grupamento básico, e E é um anel. Os compostos descritos especificamente nos documentos nºs 98/28269, WO 98/28282, WO 99/32454, e nas patentes nºs US 6.020.357 e US 6.271.237 não são considerados parte da presente invenção.

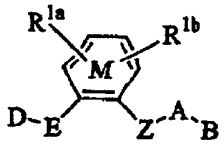
O documento nº WO 98/57951 descreve inibidores do Fator Xa da seguinte fórmula:



onde o anel M pode ser uma série de heterociclos, e os anéis D-E representam um grupo heterobicíclico. Os compostos descritos especificamente no documento nº WO

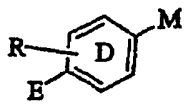
98/57951 não são considerados parte da presente invenção.

O documento nº WO 98/57934 e a patente nº US 6.060.491 descrevem inibidores do Fator Xa da seguinte fórmula:



onde o anel M é uma heteroarila com 6 membros, Z é um ligante, A é um anel, B é um grupo básico ou cíclico, D é um grupamento básico, e E é um anel. Os compostos descritos especificamente no documento nº WO 98/57934 e na patente nº US 6.060.491 não são considerados parte da presente invenção.

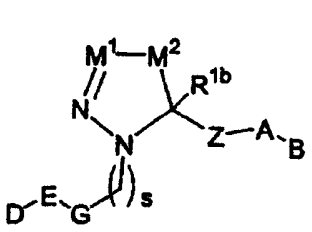
O documento nº WO 98/57937 e a patente nº US 5.998.424 descrevem inibidores do Fator Xa da seguinte fórmula:

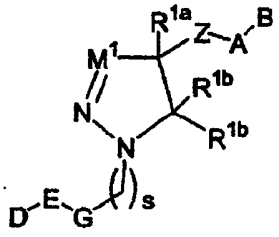


onde o anel M é uma série de anéis, o anel D é um anel aromático, e R e E são grupos não-básicos. Os compostos descritos especificamente no documento nº WO 98/57937 e na patente nº US 5.998.424 não considerados parte da presente invenção.

O documento nº WO 99/50255 e a patente nº US

6.191.159 descrevem inibidores do Fator Xa, à base de pirazolina e triazolina, das seguintes fórmulas:





Os compostos descritos especificamente no documento nº WO 99/50255 e na patente nº US 6.191.159 não são considerados parte da presente invenção.

O documento nº WO 00/59902 descreve inibidores do Fator Xa da seguinte fórmula:

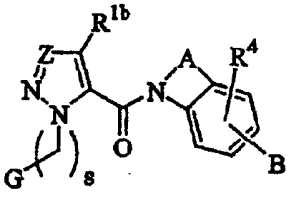


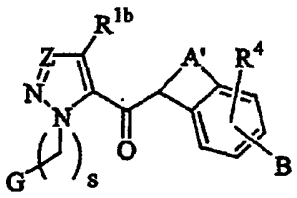
onde o anel M pode ser uma série de anéis, todos os quais são substituídos com Z-A-B, Z é um ligante, A é um anel, B é um heterobiciclo que contém sulfonila, e os anéis D-E representam um grupo heterobicíclico ou um anel com 6 membros. Os compostos descritos especificamente no documento nº WO 00/59902 não são considerados parte da presente invenção.

O documento nº WO 01/32628 descreve ciano-pirróis, ciano-imidazóis, ciano-pirazóis e ciano-triazóis, que são inibidores do Fator Xa. Os compostos descritos especificamente no documento nº WO 01/32628 não são

considerados parte da presente invenção.

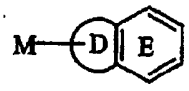
O documento nº WO 01/05784 descreve inibidores do Fator Xa, das seguintes fórmulas:





onde Z é C ou N, G é um anel mono- ou bicíclico M, A é um ligante, B é um grupo básico ou cíclico. Os compostos descritos especificamente no documento nº WO 01/05784 não são considerados parte da presente invenção.

O documento nº 00/39108 descreve inibidores do Fator Xa, da seguinte fórmula:



onde o anel M pode ser uma série de heterociclos e os anéis D-E representam um grupo heterobicíclico. Os compostos descritos especificamente no documento nº 00/39108 não são considerados parte da presente invenção.

O documento nº WO 01/19798 descreve inibidores do Fator Xa, da seguinte fórmula:

A-Q-D-E-G-J-X

onde A, D, G e X podem ser fenila ou heterociclo. Entretanto, nenhum dos compostos presentemente reivindicados é exemplificado ou sugerido no documento nº WO 01/19798.

O fator Xa ativado, cujo papel prático principal é a geração de trombina pela proteólise limitada de protrombina, mantém uma posição central que liga os mecanismos intrínsecos e extrínsecos de ativação na via comum final da coagulação sangüínea. A geração de trombina, a serina protease final na via para gerar um coágulo de fibrina, a partir do seu precursor, é ampliada pela formação do complexo de protrombinase (fator Xa, fator V, Ca^{2+} e fosfolipídeo). Como se calcula que uma molécula do fator Xa pode gerar 138 moléculas de trombina (Elodi, S. Varadi, K., "Optimization of conditions for the catalytic efect of the factor IXa-factor VIII Complex: Probable Role of the Complex in the Amplification of Blood Coagulation", *Thromb. Res.* 15:617-629, 1979), a inibição do fator Xa pode ser mais eficiente do que a inativação de trombina na interrupção dos sistema de coagulação sangüínea.

Portanto, inibidores eficazes e específicos do fator Xa são necessários como agentes terapêuticos potencialmente valiosos para o tratamento de distúrbios tromboembólicos. Assim sendo, é desejável descobrir novos inibidores do fator Xa. Além disso, também é desejável encontrar novos compostos com melhores características farmacológicas, comparado com inibidores do fator Xa conhecidos. Por exemplo, prefere-se encontrar novos compostos com melhor atividade inibitória do fator Xa e maior seletividade pelo Fator Xa versus outras serina proteases (isto é, tripsina). É também desejável e preferível encontrar compostos com características

vantajosas e aperfeiçoadas em uma ou mais das seguintes categorias, sem limitações: (a) propriedades farmacêuticas (como por exemplo, solubilidade, permeabilidade e adaptabilidade a formulações de liberação controlada); (b) requisitos de dosagem (como por exemplo, dosagens inferiores e/ou aplicação de dosagem uma vez ao dia); (c) fatores que diminuem as características da concentração sangüínea do pico até a depressão (como por exemplo, depuração e/ou volume de distribuição); (d) fatores que aumentam a concentração do fármaco ativo no receptor (como por exemplo, ligação a proteínas, volume de distribuição); (e) fatores que diminuem a suscetibilidade para interações medicamentosas clínicas (como por exemplo, inibição ou indução da enzima de citocromo P450); (f) fatores que diminuem o potencial para efeitos colaterais adversos (como por exemplo, seletividade farmacológica para além de serina proteases, reatividade química ou metabólica potencial, e penetração limitada no sistema nervoso central); e (g) fatores que melhoram os custos ou factibilidade da fabricação (como por exemplo, dificuldade de síntese, número de centros quirais, estabilidade química, e facilidade de manuseio).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Consequentemente, a presente invenção fornece compostos inovadores que contêm lactamas, e derivados deles, que são úteis como inibidores do fator Xa, ou seus sais ou pró-medicamentos de uso farmacêutico.

A presente invenção fornece composições

farmacêuticas que compreendem um carreador de uso farmacêutico e uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção ou uma sua forma de sal ou pró-medicamento de uso farmacêutico.

A presente invenção fornece um método para tratar distúrbios tromboembólicos, compreendendo administrar a um hospedeiro, que necessita desse tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos um dos compostos da presente invenção ou um seu sal ou pró-medicamento de uso farmacêutico.

A presente invenção fornece um método inovador para tratar um paciente que necessita de tratamento de distúrbio tromboembólico, compreendendo administrar um composto da presente invenção ou uma sua forma de sal de uso farmacêutico, em uma quantidade eficaz para tratar um distúrbio tromboembólico.

A presente invenção fornece um método inovador, compreendendo administrar um composto da presente invenção ou uma sua forma de sal de uso farmacêutico, em uma quantidade eficaz para tratar um distúrbio tromboembólico.

A presente invenção fornece compostos inusitados que contêm lactamas e derivados deles para uso em terapia.

A presente invenção fornece o uso de compostos inusitados que contêm lactamas, para a fabricação de um medicamente para o tratamento de um distúrbio tromboembólico.

Estes e outros objetivos, que ficarão evidentes durante a descrição detalhada que se segue, foram alcançados

pela descoberta da requerente de que os compostos que contêm lactamas da Fórmula I:

P_4-P-M-M_4

I

onde P_4, P, M e M_4 são definidos abaixo, ou suas formas de sal ou pró-medicamento de uso farmacêutico, são inibidores eficazes do fator Xa.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Em uma modalidade, a presente invenção fornece um composto inusitado da Fórmula I:

P_4-P-M-M_4

I

ou um seu estereoisômero ou sal de uso farmacêutico, onde:

M é um carbociclo com 3 a 10 membros ou um heterociclo com 4 a 10 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 3 heteroátomos selecionados entre O, $S(O)_p$, N e NZ^2;

o anel M é substituído com 0 a 3 R^{1a} e 0 a 2 grupos carbonila, e há 0 a 3 ligações duplas no anel;

P é fundido no anel M e é um carbociclo com 5, 6 ou 7 membros, ou um heterociclo com 5, 6 ou 7 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 3 heteroátomos selecionados entre O, $S(O)_p$ e N;

o anel P é substituído com 0 a 3 R^{1a} e 0 a 2 grupos carbonila, e há 0 a 3 ligações duplas no anel;

alternativamente, o anel P está ausente e P_4 está anexado diretamente ao anel M, desde que, quando o anel P

está ausente, P_4 e M_4 estão anexados às posições 1,2, 1,3 ou 1,4 do anel M;

um entre P_4 e M_4 é -Z-A-B e o outro é $-G_1$-G;

G é um grupo da Fórmula IIa ou IIb:



IIa



IIb

o anel D, incluindo os dois átomos do Anel E ao qual ele está anexado, é um anel com 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$;

o anel D é substituído com 0 a 2 R e há 0 a 3 ligações duplas no anel;

E é selecionado entre fenila, piridila, pirimidila, pirazinila, e piridazinila, e é substituído com 1 a 2 R;

alternativamente, o anel D está ausente e o anel E é selecionado entre fenila, piridila, pirimidila, pirazinila, piridazinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, isoxazolila, oxazolila, triazolila, tienila, e tiazolila, e o anel E é substituído com 1 a 2 R;

alternativamente, o anel D está ausente e o anel E é selecionado entre fenila, piridila, pirimidila, pirazinila, piridazinila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, isoxazolila, oxazolila, triazolila, tienila, e tiazolila, e o anel E é substituído com 1 R e com um

heterociclo de 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, onde o heterociclo de 5 a 6 membros é substituído com 0 a 1 carbonila e 1 a 2 R, e há 0 a 3 ligações duplas no anel;

R é selecionado entre H, alquila de C_{1-4}, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2CH_3$, CN, $C(=NR^8)NR^7R^9$, $NHC(=NR^8)NR^7R^9$, $ONHC(=NR^8)NR^7R^9$, $NR^8CH(=NR^7)$, NH_2, NH-(alquila de C_{1-3}), N-(alquila de $C_{1-3})_2$, $C(=NH)NH_2$, CH_2NH_2, CH_2NH-(alquila de C_{1-3}), CH_2H-(alquila de $C_{1-3})_2$, $CH_2CH_2NH_2$, CH_2CH_2NH-(alquila de C_{1-3}), CH_2CH_2N-(alquila de $C_{1-3})_2$, $(CR^8R^9)_tC(O)H$, $(CR^8R^9)_tC(O)R^{2c}$, $(CR^8R^9)_tNR^7R^8$, $(CR^8R^9)_tC(O)NR^7R^8$, $(CR^8R^9)_tNR^7C(O)R^7$, $(CR^8R^9)_tOR^3$, $(CR^8R^9)_tS(O)_pNR^7R^8$, $(CR^8R^9)_tNR^7S(O)_pR^7$, $(CR^8R^9)_tSR^3$, $(CR^8R^9)_tS(O)R^3$, $(CR^8R^9)_tS(O)R^3$, e OCF_3;

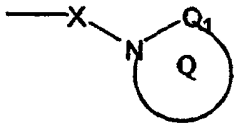
alternativamente, quando 2 grupos R estão anexados a átomos adjacentes, eles combinam-se para formar metilenodioxi ou etilenodioxi;

A é selecionado entre:

carbociclo de C_{3-10} substituído com 0 a 2 R^4, e

heterociclo com 5 a 12 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^4;

desde que A seja diferente de um diidro-benzopirano;

B é 

; desde que Z e B estejam

anexados a átomos diferentes em A e que o grupamento A-X-N forme um grupo diferente de N-N-N;

desde que B seja diferente de triazolona, quinolona ou isoquinolona, onde os grupos triazolona, quinolona e isoquinolona são substituídos ou não-substituídos;

Q_1 é selecionado entre C=O e SO_2;

o anel Q é um anel monocíclico ou bicíclico, com 4 a 8 membros, consistindo de, além do grupo N-Q_1 indicado, átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos selecionados entre NR^{4c}, O, S, S(O) e $S(O)_2$, onde:

0 a 2 ligações duplas estão presentes dentro do anel e o anel é substituído com 0 a 2 R^{4a};

alternativamente, o anel Q é um anel monocíclico ou bicíclico com 4 a 8 membros, ao qual outro anel está fundido, onde:

o anel com 4 a 7 membros consiste de, além do grupo amida indicado, átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos selecionados entre NR^{4c}, O, S, S(O) e $S(O)_2$, e 0 a 2 ligações duplas estão presentes dentro do anel;

o anel da fusão é fenila ou um heteroaromático com 5 a 6 membros, consistindo de átomos de carbono e 1 a 2 heteroátomos selecionados entre NR^{4c}, O, S, S(O) e $S(O)_2$;

o anel Q, que inclui o anel de 4 a 7 membros e o anel da fusão, é substituído com 0 a 3 R^{4a};

alternativamente, dois átomos não-adjacentes de um dos anéis do anel Q formam uma ponte com 1 a 2 átomos selecionados entre: átomos de carbono, NR^{4c}, O, S, S(O) e

$S(O)_2$, desde que ligações diferentes de O-O, $S(O)_p$-O, $S(O)_p$-$S(O)_p$, N-O e N-$S(O)_p$ estejam presentes;

X está ausente ou é selecionado entre $-(CR^2R^{2a})_{1-4}-$, $-CR^2(CR^2R^{2b})(CH_2)_t-$, $-C(O)-$, $-C(=NR^{1c})-$, $-CR^2(NR^{1c}R^2)-$, $-CR^2(OR^2)-$, $-CR^2(SR^2)-$, $-C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-SCR^2R^{2a}-$, $-S(O)CR^2R^{2a}-$, $-S(O)_2CR^2R^{2a}-$, $CR^2R^{2a}S(O)-$, $-CR^2R^{2a}S(O)_2-$, $-S(O)_2NR^2CR^2R^{2a}-$, $-NR^2S(O)_2-$, $CR^2R^{2a}NR^2S(O)_2-$, $-NR^2S(O)_2CR^2R^{2a}-$, $-NR^2C(O)-$, $-C(O)NR^2CR^2R^{2a}-$, $-NR^2C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}NR^2C(O)-$, $-NR^2CR^2R^{2a}-$, e $-OCR^2R^{2a}-$;

G_1 está ausente ou é selecionado entre $(CR^3R^{3a})_{1-5}$, $(CR^3R^{3a})_{0-2}CR^3=CR^3(CR^3R^{3a})_{0-2}$, $(CR^3R^{3a})_{0-2}C\equiv C(CR^3R^{3a})_{0-2}$, $(CR^3R^{3a})_uC(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uC(O)O(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uOC(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uO(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uN^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uC(O)N^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uN^{3b}C(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uOC(O)N^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uN^{3b}C(O)O(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uN^{3b}C(O)N^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uN^{3b}C(S)N^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uS(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uS(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uS(O)_2(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uS(O)N^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uN^{3b}S(O)_2(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uS(O)_2N^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uN^{3b}S(O)_2N^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uNR^{3e}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uC(O)(CR^3R^{3a})_uC(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uNR^{3b}(CR^3R^{3a})_uC(O)NR^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uNR^{3b}(CR^3R^{3a})_uC(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uC(O)(CR^3R^{3a})_uC(O)NR^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uNR^{3b}C(O)(CR^3R^{3a})_uC(O)NR^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uS(O)NR^{3b}C(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uC(O)NR^{3b}S(O)_2(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uS(O)_2NR^{3b}C(O)NR^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, onde u + w totaliza 0, 1, 2, 3 ou 4, desde que G_1 não forme uma ligação N-S, NCH_2N,

NCH_2O ou NCH_2S com qualquer grupo ao qual ele está anexado;

Z é selecionado entre uma ligação, $-(CR^3R^{3e})_{1-4}-$, $(CR^3R^{3e})_qO(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qN^{3b}(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qC(O)(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qC(O)O(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qOC(O)(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qC(O)NR^{3b}(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qN^{3b}C(O)(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qOC(O)O(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qOC(O)NR^{3b}(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qNR^{3b}C(O)O(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qNR^{3b}C(O)NR^{3b}(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qC(O)(CR^3R^{3e})_qC(O)(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qNR^{3b}(CR^3R^{3e})_qC(O)NR^{3b}(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_uNR^{3b}(CR^3R^{3e})_uC(O)(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qC(O)(CR^3R^{3e})_qC(O)(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qC(O)(CR^3R^{3e})_qC(O)NR^{3b}(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qNR^{3b}C(O)(CR^3R^{3e})_qC(O)NR^{3b}(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qS(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qS(O)(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qS(O)_2(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qSO_2NR^{3b}(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qS(O)NR^{3b}C(O)(CR^3R^{3e})_{q1}$, $(CR^3R^{3e})_qC(O)NR^{3b}S(O)_2(CR^3R^{3e})_{q1}$, e $(CR^3R^{3e})_qNR^{3b}SO_2NR^{3b}(CR^3R^{3e})_{q1}$, onde q + q1 totaliza 0, 1, 2, 3 ou 4, desde que Z não forme uma ligação N-S, NCH_2N, NCH_2O ou NCH_2S com qualquer grupo ao qual ele está anexado;

desde que B-A-Z formem um grupo diferente de piridono-fenil-CH_2, piridono-piridil-CH_2, ou piridono-pirimidil-CH_2, onde os grupos piridona, fenila, piridila e pirimidila são substituídos ou não-substituídos;

Z^2 é selecionado entre H, $S(O)_2NHR^{3b}$, $C(O)R^{3b}$, $C(O)NHR^{3b}$, $C(O)OR^{3f}$, $S(O)R^{3f}$, $S(O)_2R^{3f}$, alquila de C_{1-6} substituída com 0 a 2 R^{1a}, alquenila de C_{2-6} substituída com 0 a 2 R^{1a}, alquinila de C_{2-6} substituída com 0 a 2 R^{1a}, -

(alquil(C_{0-4}))-carbociclo de C_{3-10} substituído com 0 a 3 R^{1a}, e (alquil(C_{0-4}))-heterociclo com 5 a 10 membros substituído com 0 a 3 R^{1a} e consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$;

R^{1b} em cada ocorrência, é selecionado entre H, -$(CR^3R^{3a})_r$-R^{1b}, -$(CR^3R^{3a})_r$-$CR^3R^{1b}R^{1b}$, -$(CR^3R^{3a})_r$-O-$(CR^3R^{3a})_r$-R^{1b}, -alquenileno(C_{2-6})-R^{1b}, -alquinileno(C_{2-6})-R^{1b}, -$(CR^3R^{3a})_r$-$C(=NR^{1b})NR^3R^{1b}$, $NR^3CR^3R^{3a}R^{1c}$, $OCR^3R^{3a}R^{1c}$, $SCR^3R^{3a}R^{1c}$, $NR^3(CR^3R^{3a})_2(CR^3R^{3a})_tR^{1b}$, $C(O)NR^2(CR^3R^{3a})_2(CR^3R^{3a})_tR^{1b}$, $CO_2(CR^3R^{3a})_2(CR^3R^{3a})_tR^{1b}$, $O(CR^3R^{3a})_2(CR^3R^{3a})_tR^{1b}$, $S(CR^3R^{3a})_2(CR^3R^{3a})_tR^{1b}$, $S(O)_p(CR^3R^{3a})_rR^{1d}$, $O(CR^3R^{3a})_rR^{1d}$, $NR^3(CR^3R^{3a})_rR^{1d}$, $OC(O)NR^3(CR^3R^{3a})_rR^{1d}$, $NR^3C(O)NR^3(CR^3R^{3a})_rR^{1d}$, $NR^3C(O)O(CR^3R^{3a})_rR^{1d}$, e $NR^3C(O)(CR^3R^{3a})_rR^{1d}$, desde que R^{1a} forme uma ligação diferente de N-halo, N-S, O-O, ou N-CN;

alternativamente, quando dois grupos R^{1a} estão anexados a átomos adjacentes, junto com os átomos aos quais eles estão anexados, eles formam um anel com 5 a 7 membros, o qual consiste de: átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, este anel sendo substituído com 0 a 2 R^{4b} e tendo 0 a 3 ligações duplas no anel;

R^{1b} é selecionado entre H, alquila de C_{1-3}, F, Cl, Br, I, -CN, -NO_2, -CHO, $(CF_2)_rCF_3$, $(CR^3R^{3a})_rOR^2$, NR^2R^{2a}, $C(O)R^{2b}$, CO_2R^{2b}, $OC(O)R^2$, $(CF_2)_rCO_2R^{2a}$, $S(O)_pR^{2b}$, $NR^2(CH_2)_rOR^2$, $C(=NR^{2c})NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)NHR^2$, $NR^2C(O)_2R^{2a}$, $OC(O)NR^2R^{2a}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $C(O)NR^2(CH_2)_rOR^2$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2R^2$, $C(O)NR^2SO_2R^2$, carbociclo de C_{3-6} substituído com 0 a 2 R^{4b}, e heterociclo com 5 a 10

membros, consistindo de átomos de carbono e entre 1 e 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b}, desde que R^{1b} forme algo diferente de uma ligação O-O, N-halo, N-S ou N-CN;

R^{1c} é selecionado entre H, $CH(CH_2OR^2)_2$, $C(O)R^{2c}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $S(O)R^2$, $S(O)_2R^2$ e $SO_2NR^2R^{2a}$;

R^{1d} é selecionado entre carbociclo de C_{3-6} substituído com 0 a 2 R^{4b} e heterociclo de 5 a 10 membros consistindo de átomos de carbono e entre 1 e 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b}, desde que R^{1d} forme uma ligação diferente de N-S;

R^2, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CF_3, alquila de C_{1-6}, benzila, $-(CH_2)_r$-carbociclo de C_{3-10} substituído com 0 a 2 R^{4b}, e $-(CH_2)_r$-heterociclo com 5 a 10 membros consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b};

R^{2a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CF_3, alquila de C_{1-6}, benzila, $-(CH_2)_r$-carbociclo de C_{3-10} substituído com 0 a 2 R^{4b}, e $-(CH_2)_r$-heterociclo com 5 a 10 membros consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b};

alternativamente, R^2 e R^{2a}, juntos com o átomo ao qual eles estão anexados, combinam-se para formar um anel com 5 ou 6 membros, saturado, parcialmente saturado ou insaturado, substituído com 0 a 2 R^{4b} e consistindo de: 0 a

1 heteroátomo adicional selecionado no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$;

R^{2b}, em cada ocorrência, é selecionado entre CF_3, alcóxi de C_{1-4} substituído com 0 a 2 R^{4b}, alquila de C_{1-6} substituída com 0 a 2 R^{4b}, $-(CH_2)_r$-carbociclo de C_{3-10} substituído com 0 a 2 R^{4b}, e $-(CH_2)_r$-heterociclo com 5 a 10 membros consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b};

R^{2c}, em cada ocorrência, é selecionado entre CF_3, OH, alcóxi de C_{1-4}, alquila de C_{1-6}, $-(CH_2)_r$-carbociclo de C_{3-10} substituído com 0 a 2 R^{4b}, e $-(CH_2)_r$-heterociclo com 5 a 10 membros contendo entre 1 e 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b};

R^3, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, benzila e fenila;

R^{3a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, benzila e fenila;

alternativamente, R^3 e R^{3a}, juntos com o átomo ao qual eles estão anexados, combinam-se para formar um anel com 5 ou 6 membros, saturado, parcialmente saturado ou insaturado, consistindo de: átomos de carbono, o átomo de nitrogênio ao qual R^3 e R^{3a} estão anexados, e 0 a 1 heteroátomo adicional selecionado no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$;

R^{3b}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, alquila de C_{1-6} substituída com 0 a 2 R^{1a}, alquenila de C_{2-6} substituída com 0 a 2 R^{1a}, alquinila de C_{2-6} substituída com 0 a 2 R^{1a}, -(alquil(C_{0-4}))-carbociclo com 5 a 10 membros substituído com 0 a 3 R^{1a}, e -(alquil(C_{0-4}))-heterociclo com 5 a 10 membros substituído com 0 a 3 R^{1a} e consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$;

R^{3c}, em cada ocorrência, é selecionado entre CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, benzila e fenila;

R^{3d}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, alquil(C_{1-4})-fenila, e $C(=O)R^{3c}$;

R^{3e}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, SO_2NHR^3, $SO_2NR^3R^3$, $C(O)R^3$, $C(O)NHR^3$, $C(O)OR^{3f}$, $S(O)R^{3f}$, $S(O)_2R^{3f}$, alquila de C_{1-6} substituída com 0 a 2 R^{1a}, alquenila de C_{2-6} substituída com 0 a 2 R^{1a}, alquinila de C_{2-6} substituída com 0 a 2 R^{1a}, -(alquil(C_{0-4}))-carbociclo com 5 a 10 membros substituído com 0 a 3 R^{1a}, e -(alquil(C_{0-4}))-heterociclo com 5 a 10 membros substituído com 0 a 3 R^{1a} e consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$;

R^{3f}, em cada ocorrência, é selecionado entre: alquila de C_{1-6} substituída com 0 a 2 R^{1a}, alquenila de C_{2-6} substituída com 0 a 2 R^{1a}, alquinila de C_{2-6} substituída com 0 a 2 R^{1a}, -(alquil(C_{0-4}))-carbociclo com 5 a 10 membros substituído com 0 a 3 R^{1a}, e -(alquil(C_{0-4}))-heterociclo com

5 a 10 membros substituído com 0 a 3 R^{1a} e consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$;

R^4, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, $(CR^3R^{3a})_rOR^2$, F, Cl, Br, I, alquila de C_{1-4}, $(CR^3R^{3a})_rCN$, $(CR^3R^{3a})_rNO_2$, $(CR^3R^{3a})_rNR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_rC(O)R^{2c}$, $(CR^3R^{3a})_rNR^2C(O)R^{2b}$, $(CR^3R^{3a})_rC(O)NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_rNR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_rC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_rC(=NS(O)_2R^5)NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_rNHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_rC(O)NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_rSO_2NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_rNR^2SO_2NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_rNR^2SO_2$-alquila de C_{1-4}, $(CR^3R^{3a})_rNR^2SO_2R^5$, $(CR^3R^{3a})_rS(O)_2R^{5a}$, $(CR^3R^{3a})_r(CF_2)_rCF_3$, $NHCH_2R^{1c}$, OCH_2R^{1c}, SCH_2R^{1c}, $NH(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1b}$, $O(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1b}$, $S(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1b}$, $(CR^3R^{3a})_r$-carbociclo de 5 a 6 membros substituído com 0 a 1 R^5, e um $(CR^3R^{3a})_r$-heterociclo de 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^5;

R^{4a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, $(CR^3R^{3a})_rOR^2$, $(CR^3R^{3a})_rF$, $(CR^3R^{3a})_rCl$, $(CR^3R^{3a})_rBr$, alquila de C_{1-4}, $(CR^3R^{3a})_rCN$, $(CR^3R^{3a})_rNO_2$, $(CR^3R^{3a})_rNR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_rC(O)R^{2c}$, $(CR^3R^{3a})_rNR^2C(O)R^{2b}$, $(CR^3R^{3a})_rC(O)NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_rN=CHOR^3$, $(CR^3R^{3a})_rSO_2NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_rNR^2SO_2NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_rNR^2SO_2$-alquila de C_{1-4}, $(CR^3R^{3a})_rNR^2SO_2R^5$, $(CR^3R^{3a})_rS(O)_pR^{5a}$, $(CR^3R^{3a})_r(CF_2)_rCF_3$, $(CR^3R^{3a})_r$-carbociclo de 5 a 6 membros substituído com 0 a 1 R^5, e um $(CR^3R^{3a})_r$-heterociclo de 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^5;

R^{4b}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, $(CH_2)_rOR^3$, $(CH_2)_rF$, $(CH_2)_rCl$, $(CH_2)_rBr$, $(CH_2)_rI$, alquila de C_{1-4}, $(CH_2)_rCN$, $(CH_2)_rNO_2$, $(CH_2)_rNR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rC(O)R^3$, $(CH_2)_rC(O)OR^{3c}$, $(CH_2)_rNR^3C(O)R^{3a}$, $(CH_2)_r$-$C(O)NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rNR^3C(O)NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_r$-$C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_r$-$NR^3C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rSO_2NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rNR^3SO_2NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rNR^3SO_2$-alquila de C_{1-4}, $(CH_2)_rNR^3SO_2CF_3$, $(CH_2)_rNR^3SO_2$-fenila, $(CH_2)_rS(O)_pCF_3$, $(CH_2)_rS(O)_p$-alquila de C_{1-4}, $(CH_2)_rS(O)_p$-fenila, e $(CH_2)_r(CF_2)_rCF_3$;

R^{4c}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, alquila de C_{1-4}, $(CR^3R^{3a})_{r1}OR^2$, $(CR^3R^{3a})_{r1}F$, $(CR^3R^{3a})_{r1}Cl$, $(CR^3R^{3a})_{r1}Br$, $(CR^3R^{3a})_{r1}CN$, $(CR^3R^{3a})_{r1}NO_2$, $(CR^3R^{3a})_{r1}NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_rC(O)R^{2c}$, $(CR^3R^{3a})_{r1}NR^2C(O)R^{2b}$, $(CR^3R^{3a})_rC(O)NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_{r1}N=CHOR^3$, $(CR^3R^{3a})_rC(O)NH(CH_2)_2NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_{r1}NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_{r1}C(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_{r1}NHC(=NR^2)NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_rSO_2NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_{r1}NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, $(CR^3R^{3a})_{r1}NR^2SO_2$-alquila de C_{1-4}, $(CR^3R^{3a})_rC(O)NHSO_2$-alquila de C_{1-4}, $(CR^3R^{3a})_{r1}NR^2SO_2R^5$, $(CR^3R^{3a})_rS(O)_pR^{5a}$, $(CR^3R^{3a})_r(CF_2)_rCF_3$, $(CR^3R^{3a})_r$-carbociclo de 5 a 6 membros substituído com 0 a 1 R^5, e um $(CR^3R^{3a})_r$-heterociclo de 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^5;

R^5, em cada ocorrência, é selecionado entre H, alquila de C_{1-6}, =O, $(CH_2)_rOR^3$, F, Cl, Br, I, -CN, NO_2, $(CH_2)_rNR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rC(O)R^3$, $(CH_2)_rC(O)OR^{3c}$, $(CH_2)_rNR^3C(O)R^{3a}$, $(CH_2)_rC(O)NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rNR^3C(O)NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rCH(=NOR^{3d})$, $(CH_2)_rC(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rNR^3C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rSO_2NR^3R^{3a}$,

$(CH_2)_rNR^3SO_2NR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rNR^3SO_2$-alquila de C_{1-4}, $(CH_2)_rNR^3SO_2CF_3$, $(CH_2)_rNR^3SO_2$-fenila, $(CH_2)_rS(O)_pCF_3$, $(CH_2)_rS(O)_p$-alquila de C_{1-4}, $(CH_2)_rS(O)_p$-fenila, $(CF_2)_rCF_3$, fenila substituída com 0 a 2 R^6, naftila substituída com 0 a 2 R^2, e benzila substituída com 0 a 2 R^f

R^{5a}, em cada ocorrência, é selecionado entre alquila de C_{1-6}, $(CH_2)_rOR^3$, $(CH_2)_rNR^3R^{3a}$, $(CH_2)_rC(O)R^3$, $(CH_2)_rC(O)OR^{3c}$, $(CH_2)_rNR^3C(O)R^{3a}$, $(CH_2)_rC(O)NR^3R^{3a}$, $(CF_2)_rCF_3$, fenila substituída com 0 a 2 R^6, naftila substituída com 0 a 2 R^2, e benzila substituída com 0 a 2 R^6, desde que R^{5a} não forme uma ligação S-N ou $S(O)_p$-C(O);

R^6, em cada ocorrência, é selecionado entre H, OH, $(CH_2)_rOR^2$, halo, alquila de C_{1-4}, CN, NO_2, $(CH_2)_rNR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rC(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $C(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, e NR^2SO_2-alquila de C_{1-4};

R^7, em cada ocorrência, é selecionado entre H, OH, alquila de C_{1-6}, alquil(C_{1-6})-C(O)-, alquil(C_{1-6})-O-, $(CH_2)_n$-fenila, alquil(C_{1-4})-OC(O)-, aril(C_{6-10})-O-, aril(C_{6-10})-OC(O)-, aril(C_{6-10})-CH_2-C(O)-, alquil(C_{1-4})-C(O)O-alquil(C_{1-4})-OC(O)-, aril(C_{6-10})-C(O)O-alquil(C_{1-4})-OC(O)-, alquil(C_{1-6})-NH_2-C(O)-, fenil-NH_2-C(O)-, e fenil-alquil(C_{1-4})-C(O)-;

R^8, em cada ocorrência, é selecionado entre H, alquila de C_{1-6} e $(CH_2)_n$-fenila;

alternativamente, R^7 e R^8, quando anexados ao mesmo nitrogênio, combinam-se para formar um anel heterocíclico com 5 a 10 membros, consistindo de átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos adicionais selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$;

R^9, em cada ocorrência, é selecionado entre H, alquila de C_{1-6} e $(CH_2)_n$-fenila;

n, em cada ocorrência, é selecionado entre 0, 1, 2 e 3;

p, em cada ocorrência, é selecionado entre 0, 1, e 2;

r, em cada ocorrência, é selecionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, e 6;

r1, em cada ocorrência, é selecionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, e 6;

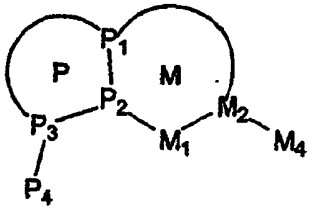
t, em cada ocorrência, é selecionado entre 0, 1, 2, e 3; e

desde que, quando:

(a) o anel M é fenila e é substituído em 1,2 com M_4 e P_4 e G_1 estão presentes, então Z-A é diferente de NHC(O)-tienila, $NHCH_2$-tienila, NHC(O)-benzotienila, e $NHCH_2$-benzotienila; e

(b) B é 2-oxo-1-pirrolidinila e os anéis P-M são 1,7-diidro-2-metil-6H-pirin-6-ona, então G-G_1 é diferente de fenila substituída.

Em uma modalidade preferida, a presente invenção fornece um composto inusitado da Fórmula II:



II

ou um seu estereoisômero ou sal de uso farmacêutico, onde:

o anel M, incluindo P_1, P_2, M_1 e M_2, é um carbociclo com 5, 6 ou 7 membros ou um heterociclo com 5, 6 ou 7 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 3 heteroátomos selecionados entre O, $S(O)_p$, N e NZ^2;

o anel M é substituído com 0 a 2 R^{1a} e 0 a 2 grupos carbonila, e há 0 a 3 ligações duplas no anel;

o anel P, incluindo P_1, P_2 e P_3, é um heterociclo aromático com 5 ou 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 3 heteroátomos selecionados entre O, $S(O)_p$ e N;

alternativamente, o anel P, incluindo P_1, P_2 e P_3, é um heterociclo diidroaromático com 5 ou 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 3 heteroátomos selecionados entre O, $S(O)_p$ e N;

o anel P é substituído com 0 a 2 R^{1a};

um entre P_4 e M_4 é -Z-A-B e o outro é $-G_1$-G;

G é um grupo da Fórmula IIa ou IIb:



IIa



IIb

o anel D, incluindo os dois átomos do Anel E ao qual ele está anexado, é um anel com 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$;

O anel D é substituído com 0 a 2 R e há 0 a 3 ligações duplas no anel;

E é selecionado entre fenila, piridila, pirimidila, pirazilina, e piridazinila, e é substituído com 1 a 2 R;

alternativamente, o anel D está ausente, e o anel E é selecionado entre fenila, piridila, pirimidila, e tienila, e o anel E é substituído com 1 a 2 R;

alternativamente, o anel D está ausente e o anel E é selecionado entre fenila, piridila, e tienila, e o anel E é substituído com 1 R e substituído com um heterociclo com 5 membros, consistindo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, onde o heterociclo com 5 membros é substituído com 0 a 1 carbonila e 1 a 2 R, e há 0 a 3 ligações duplas no anel;

R é selecionado entre H, alquila de C_{1-4}, F, Cl, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, CN, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH)NHOH$, $C(=NH)NHOCH_3$, NH_2, NH-(alquila de C_{1-3}), N-(alquila de $C_{1-3})_2$, $C(=NH)NH_2$, CH_2NH_2, CH_2NH-(alquila de C_{1-3}), CH_2N-(alquila de $C_{1-3})_2$, $(CR^8R^9)_tNR^7R^8$, $C(O)NR^7R^8$, $CH_2C(O)NR^7R^8$, $S(O)_pNR^7R^8$, $CH_2S(O)_pNR^7R^8$, SO_2R^3 e OCF_3;

alternativamente, quando 2 grupos R estão anexados a átomos adjacentes, eles combinam-se para formar metilenodioxi ou etilenodioxi;

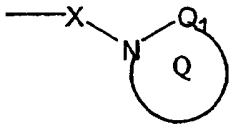
A é selecionado entre:

carbociclo de C_{5-10} substituído com 0 a 2 R^4, e

heterociclo de 5 a 10 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo

que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^4;

desde que A seja diferente de um diidrobenzopirano;

B é ; desde que Z e B estejam anexados a átomos diferentes em A e que o grupamento A-X-N forme um grupo diferente de N-N-N;

desde que B seja diferente de triazolona, quinolona ou isoquinolona, onde os grupos triazolona, quinolona e isoquinolona são substituídos ou não-substituídos;

Q_1 é selecionado entre C=O e SO_2;

o anel Q é um anel monocíclico ou tricíclico de 4 a 7 membros, consistindo de, além do grupo N-Q_1 indicado, átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos selecionados entre NR^{4c}, O, S, S(O) e $S(O)_2$, onde:

0 a 2 ligações duplas estão presentes dentro do anel e o anel é substituído com 0 a 2 R^{4a};

alternativamente, o anel Q é um anel de 4 a 7 membros, ao qual outro anel está fundido, onde:

o anel de 4 a 7 membros consiste de, além do grupo amida indicado, átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos selecionados entre NR^{4c}, O, S, S(O) e $S(O)_2$, e 0 a 1 ligação dupla está presentes dentro do anel;

o anel da fusão é fenila ou um heteroaromático com 5 a 6 membros, consistindo de átomos de carbono e 1 a 2 heteroátomos selecionados entre NR^{4c}, O e S;

o anel Q, que inclui o anel de 4 a 7 membros e o

anel da fusão, é substituído com 0 a 3 R^{4a};

X está ausente ou é selecionado entre $-(CR^2R^{2a})_{1-4}-$, $-C(O)-$, $-C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}S(O)_2-$, $-NR^2S(O)_2-$, $-NR^2CR^2R^{2a}-$, e $-OCR^2R^{2a}-$;

Z é selecionado entre uma ligação, CH_2, CH_2CH_2, CH_2O, OCH_2, $C(O)$, NH, CH_2NH, $NHCH_2$, $CH_2C(O)$, $C(O)CH_2$, C(O)NH, NHC(O), $NHC(O)CH_2C(O)NH$, $S(O)_2$, $CH_2S(O)_2$, $S(O)_2(CH_2)$, SO_2NH, e $NHSO_2$, desde que Z não forme uma ligação N-S, NCH_2N, NCH_2O ou NCH_2S com qualquer grupo ao qual ele está anexado;

Z^2 é selecionado entre H, alquila de C_{1-4}, fenila, benzila, $C(O)R^{3b}$, $S(O)R^{3f}$, e $S(O)_2R^{3f}$;

R^{1a} é selecionado entre H, $-(CH_2)_r-R^{1b}$, $-(CH(CH_3))_r-R^{1b}$, $-(CH(CH_3)_2)_r-R^{1b}$, $NHCH_2R^{1c}$, OCH_2R^{1c}, SCH_2R^{1c}, $NH(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1b}$, e $O(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1b}$, desde que R^{1a} forme algo diferente de uma ligação N-halo, N-S ou N-CN;

alternativamente, quando dois grupos R^{1a} estão anexados a átomos adjacentes, junto com os átomos aos quais eles estão anexados, eles formam um anel com 5 a 7 membros, o qual consiste de: átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, este anel sendo substituído com 0 a 2 R^{4b} e tendo 0 a 3 ligações duplas no anel;

R^{1b} é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, -CN, -CHO, CF_3, OR^2, NR^2R^{2a}, $C(O)R^{2b}$, CO_2R^{2b}, $OC(O)R^2$, CO_2R^{2a}, $S(O)_pR^2$, $NR^2(CH_2)_rOR^2$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)NHR^2$, $NR^2C(O)_2R^{2a}$, $OC(O)NR^2R^{2a}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $C(O)NR^2(CH_2)_rOR^2$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2R^2$, carbociclo de C_{5-6} substituído com 0 a 2 R^{4b}, e heterociclo com 5 a 6 membros,

consistindo de átomos de carbono e entre 1 e 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b}, desde que R^{1b} forme algo diferente de uma ligação O-O, N-halo, N-S ou N-CN;

R^{1c} é selecionado entre H, $CH(CH_2OR^2)_2$, $C(O)R^{2c}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $S(O)R^2$, $S(O)_2R^2$ e $SO_2NR^2R^{2a}$;

R^2, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, benzila, carbociclo de C_{5-6} substituído com 0 a 2 R^{4b}, um grupo $-CH_2$-carbocíclico de C_{5-6} substituído com 0 a 2 R^{4b}, e um heterociclo com 5 a 6 membros consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b};

R^{2a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, benzila, carbociclo de C_{5-6} substituído com 0 a 2 R^{4b}, e heterociclo com 5 a 6 membros consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b};

alternativamente, R^2 e R^{2a}, juntos com o átomo ao qual eles estão anexados, combinam-se para formar um anel com 5 ou 6 membros, saturado, parcialmente saturado ou insaturado, substituído com 0 a 2 R^{4b} e consistindo de: 0 a 1 heteroátomo adicional selecionado no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$;

R^{2b}, em cada ocorrência, é selecionado entre CF_3,

alcóxi de C_{1-4}, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, benzila, carbociclo de C_{5-6} substituído com 0 a 2 R^{4b}, e heterociclo com 5 a 6 membros consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b};

R^{2c}, em cada ocorrência, é selecionado entre CF_3, OH, alcóxi de C_{1-4}, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, benzila, carbociclo de C_{5-6} substituído com 0 a 2 R^{4b}, e heterociclo com 5 a 6 membros contendo entre 1 e 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b};

R^3, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, benzila e fenila;

R^{3a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, benzila e fenila;

alternativamente, R^3 e R^{3a}, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados, combinam-se para formar um anel com 5 ou 6 membros, saturado, parcialmente saturado ou insaturado, consistindo de: átomos de carbono e o átomo de nitrogênio ao qual R^3 e R^{3a} estão anexados;

R^{3c}, em cada ocorrência, é selecionado entre CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, benzila e fenila;

R^{3d}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2-fenila, CH_2CH_2-fenila, e $C(=O)R^{3c}$;

R^4, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O,

OR^2, CH_2OR^2, $(CH_2)_2OR^2$, F, Cl, Br, I, alquila de C_{1-4}, -CN, NO_2, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$, $(CH_2)_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $S(O)_pR^{5a}$, CF_3, CF_2CF_3, carbociclo de 5 a 6 membros substituído com 0 a 1 R^5, e um heterociclo de 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^5;

R^{4a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, CH_2OR^2, OR^2, CH_2F, F, CH_2Br, Br, CH_2Cl, Cl, alquila de C_{1-4}, CH_2-CN, -CN, CH_2NO_2, NO_2, $CH_2NR^2R^{2a}$, NR^2R^{2a}, CH_2-$C(O)R^{2c}$, $C(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $(CH_2)_rC(O)NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rSO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, NR^2SO_2-alquila de C_{1-4}, $NR^2SO_2R^5$, $(CH_2)_rS(O)_pR^{5a}$, CH_2CF_3, CF_3, CH_2- carbociclo de 5 a 6 membros substituído com 0 a 1 R^5, carbociclo de 5 a 6 membros substituído com 0 a 1 R^5, e um CH_2-heterociclo de 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^5, e um heterociclo de 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^5;

R^{4b}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, OR^3, CH_2OR^3, F, Cl, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, -CN, NO_2, NR^3R^{3a}, $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $CH_2C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $CH_2C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $CH_2NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $CH_2C(O)NR^3R^{3a}$, $NR^3C(O)NR^3R^{3a}$, $CH_2NR^3C(O)NR^3R^{3a}$, $C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $CH_2C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $NR^3C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $CH_2NR^3C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $CH_2SO_2NR^3R^{3a}$,

$NR^3SO_2NR^3R^{3a}$, $CH_2NR^3SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2-alquila de C_{1-4}, $CH_2NR^3SO_2$-alquila de C_{1-4}, $NR^3SO_2CF_3$, $CH_2NR^3SO_2CF_3$, NR^3SO_2-fenila, $CH_2NR^3SO_2$-fenila, $S(O)_pCF_3$, $CH_2S(O)_pCF_3$, $S(O)_p$-alquila de C_{1-4}, $CH_2S(O)_p$-alquila de C_{1-4}, $S(O)_p$-fenila, $CH_2S(O)_p$-fenila, CF_3, e CH_2-CF_3;

R^{4c}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, CH_2OR^2, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2CN, CH_2NO_2, $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2c}$, $CH_2C(O)R^{2c}$, $CH_2NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $CH_2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH_2NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $CH_2SO_2NR^2R^{2a}$, $CH_2NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, $CH_2NR^2SO_2$-alquila de C_{1-4}, $C(O)NHSO_2$-alquila de C_{1-4}, $CH_2C(O)NHSO_2$-alquila de C_{1-4}, $CH_2NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^{5a}$, $CH_2S(O)_pR^{5a}$, CF_3, CH_2CF_3, carbociclo de 5 a 6 membros substituído com 0 a 1 R^5, CH_2-carbociclo de 5 a 6 membros substituído com 0 a 1 R^5, heterociclo de 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^5, e CH_2-heterociclo de 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^5;

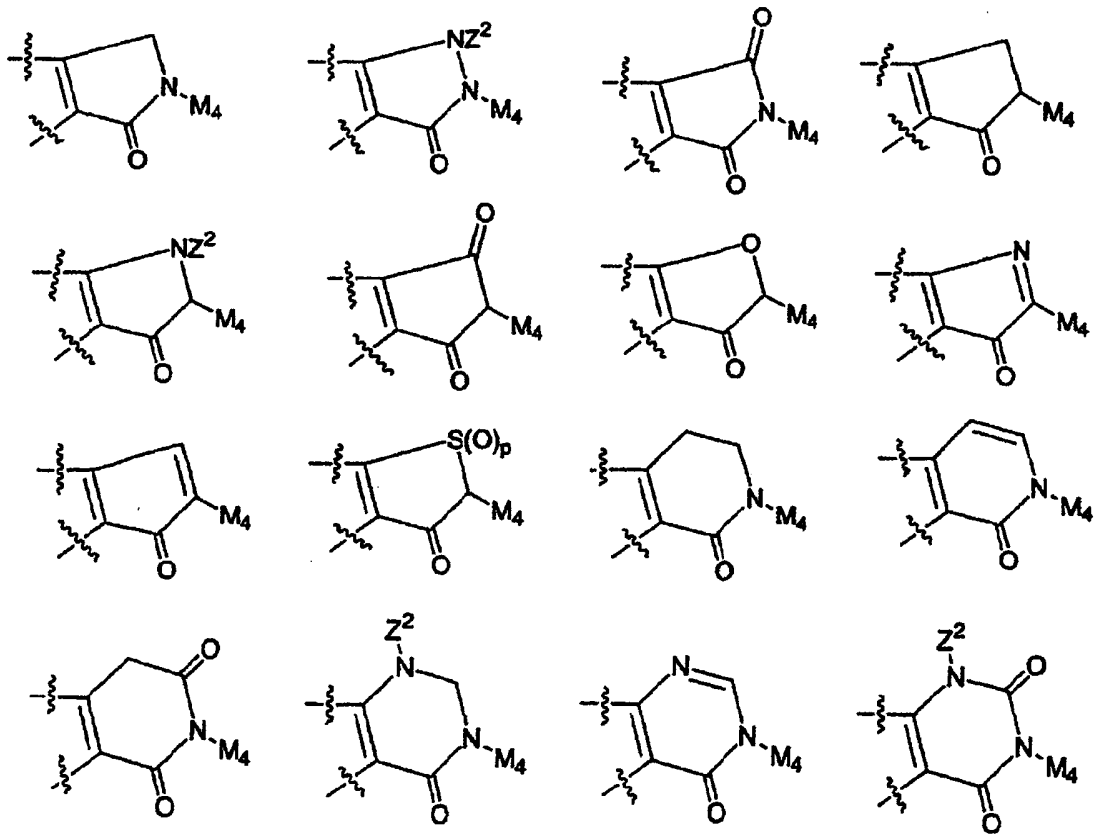
R^5, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, OR^3, CH_2OR^3, F, Cl, -CN, NO_2, NR^3R^{3a}, $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $CH_2C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $CH_2C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $NR^3C(O)NR^3R^{3a}$, $CH(=NOR^{3d})$, $C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $NR^3C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2-alquila de C_{1-4}, $NR^3SO_2CF_3$, NR^3SO_2-fenila, $S(O)_pCF_3$, $S(O)_p$-alquila de C_{1-4},

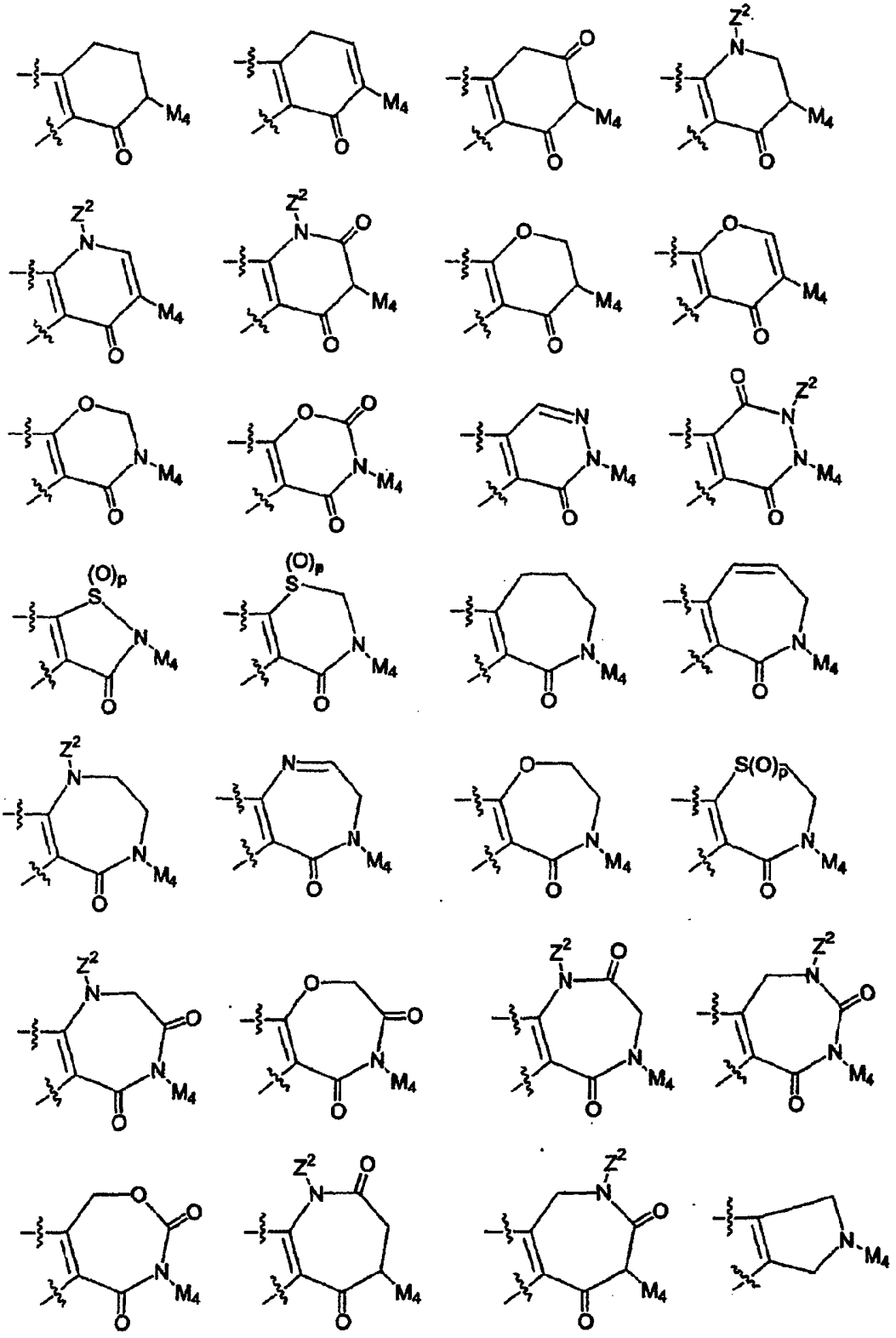
$S(O)_p$-fenila, CF_3, fenila substituída com 0 a 2 R^6, naftila substituída com 0 a 2 R^2, e benzila substituída com 0 a 2 R^6; e

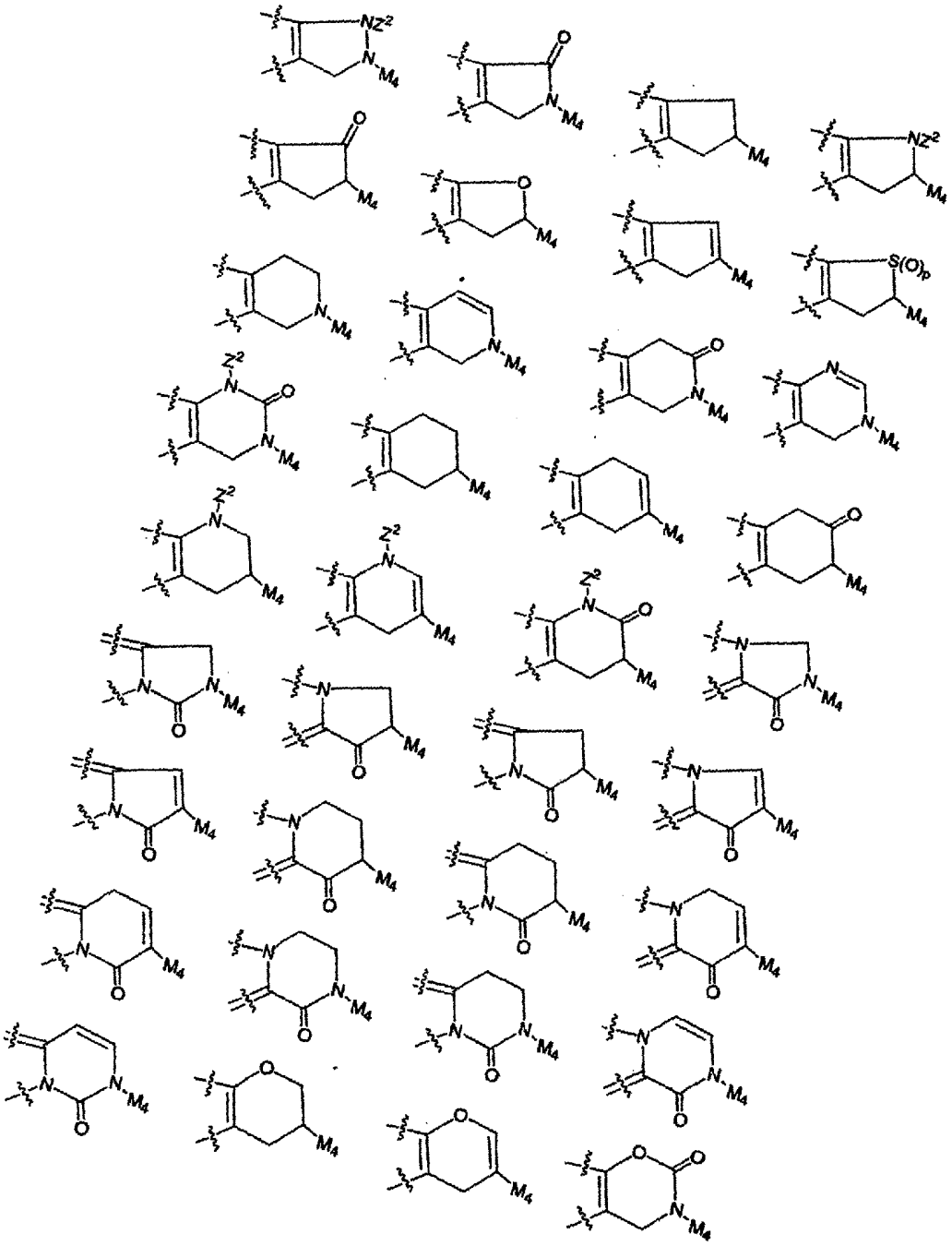
R^6, em cada ocorrência, é selecionado entre H, OH, OR^2, F, Cl, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, CN, NO_2, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2b}$, $CH_2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $C(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, e NR^2SO_2-alquila de C_{1-4}.

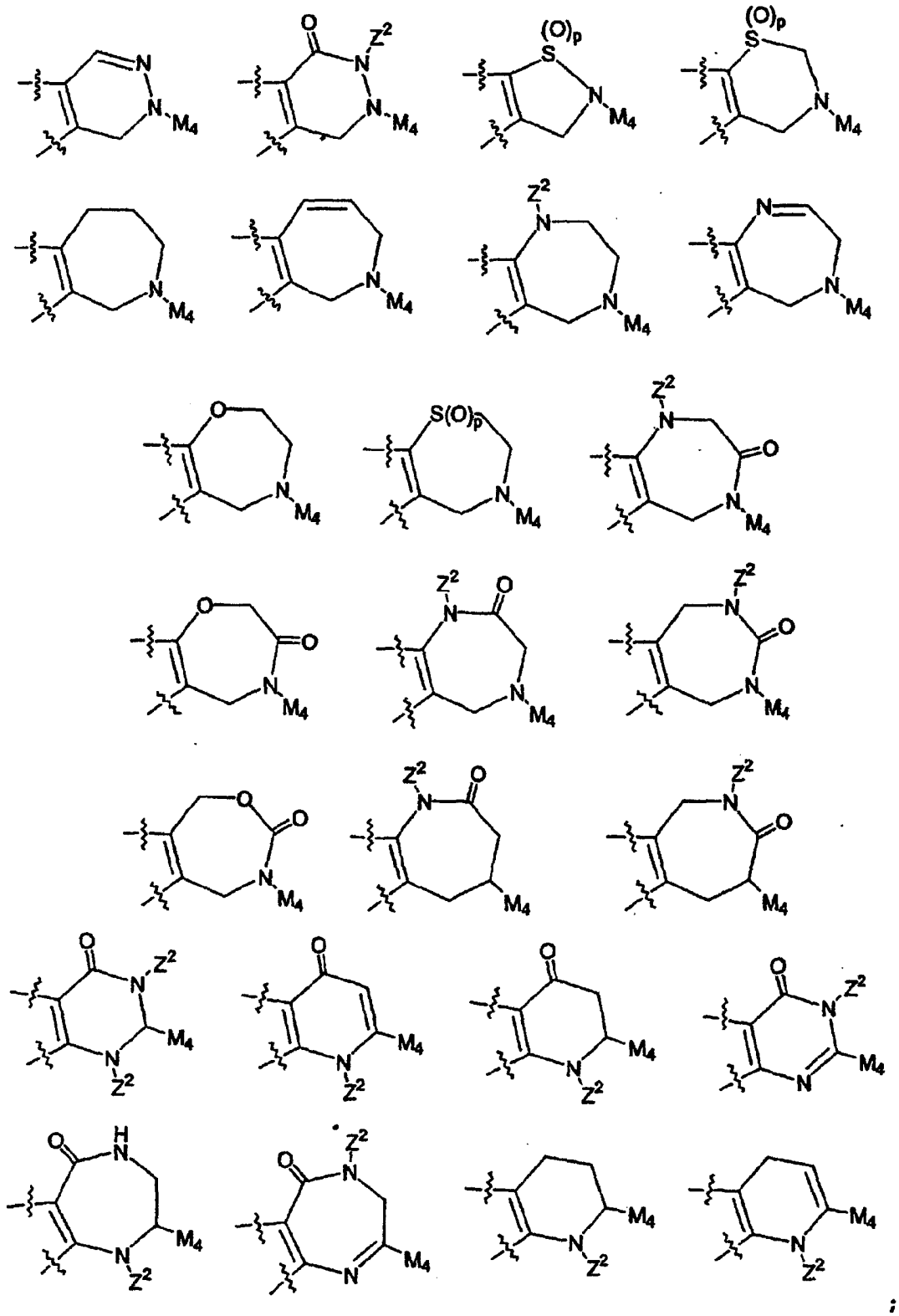
Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um composto inusitado, onde:

o anel M é substituído com 0 a 2 R^{1a} e é selecionado entre os grupos:



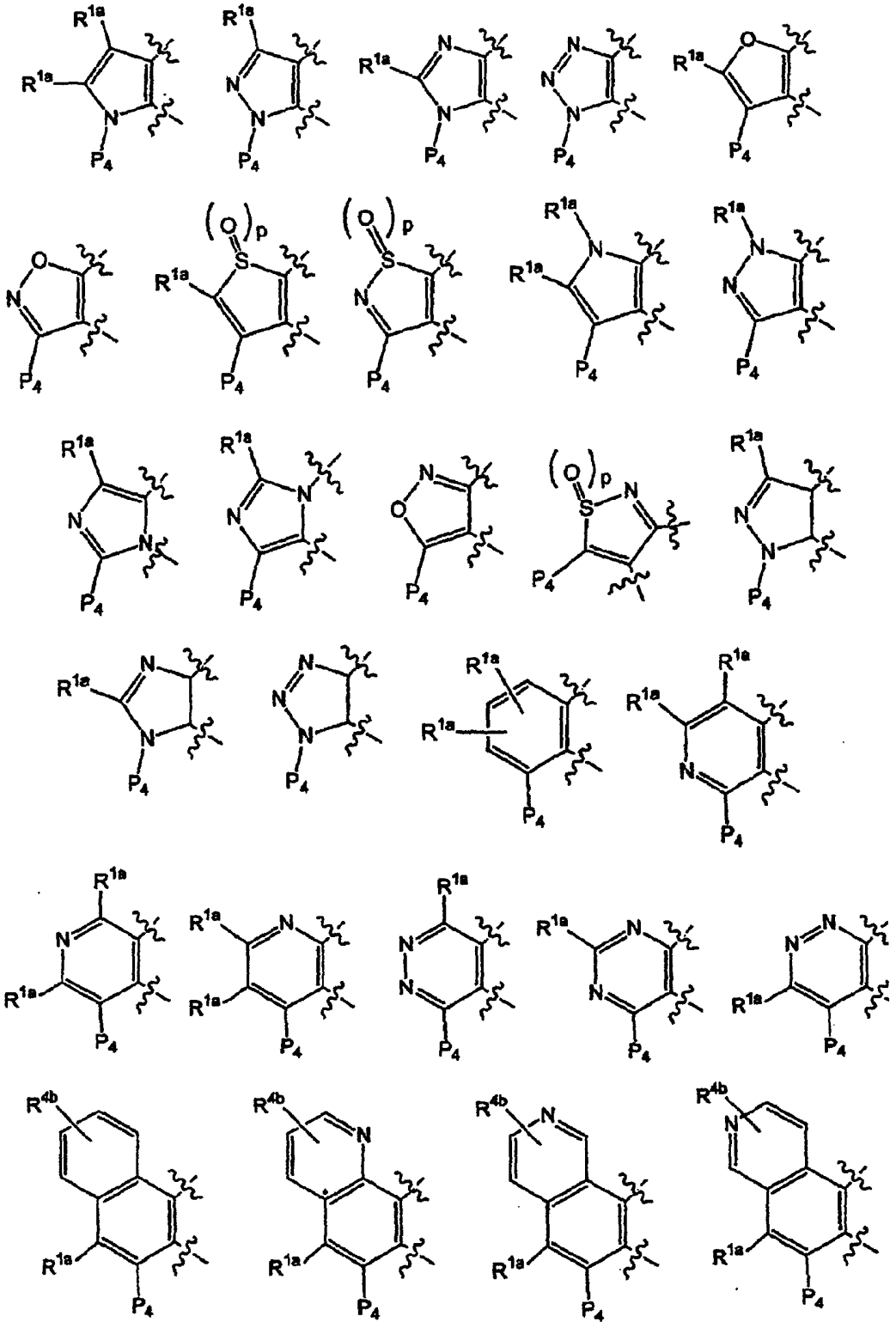


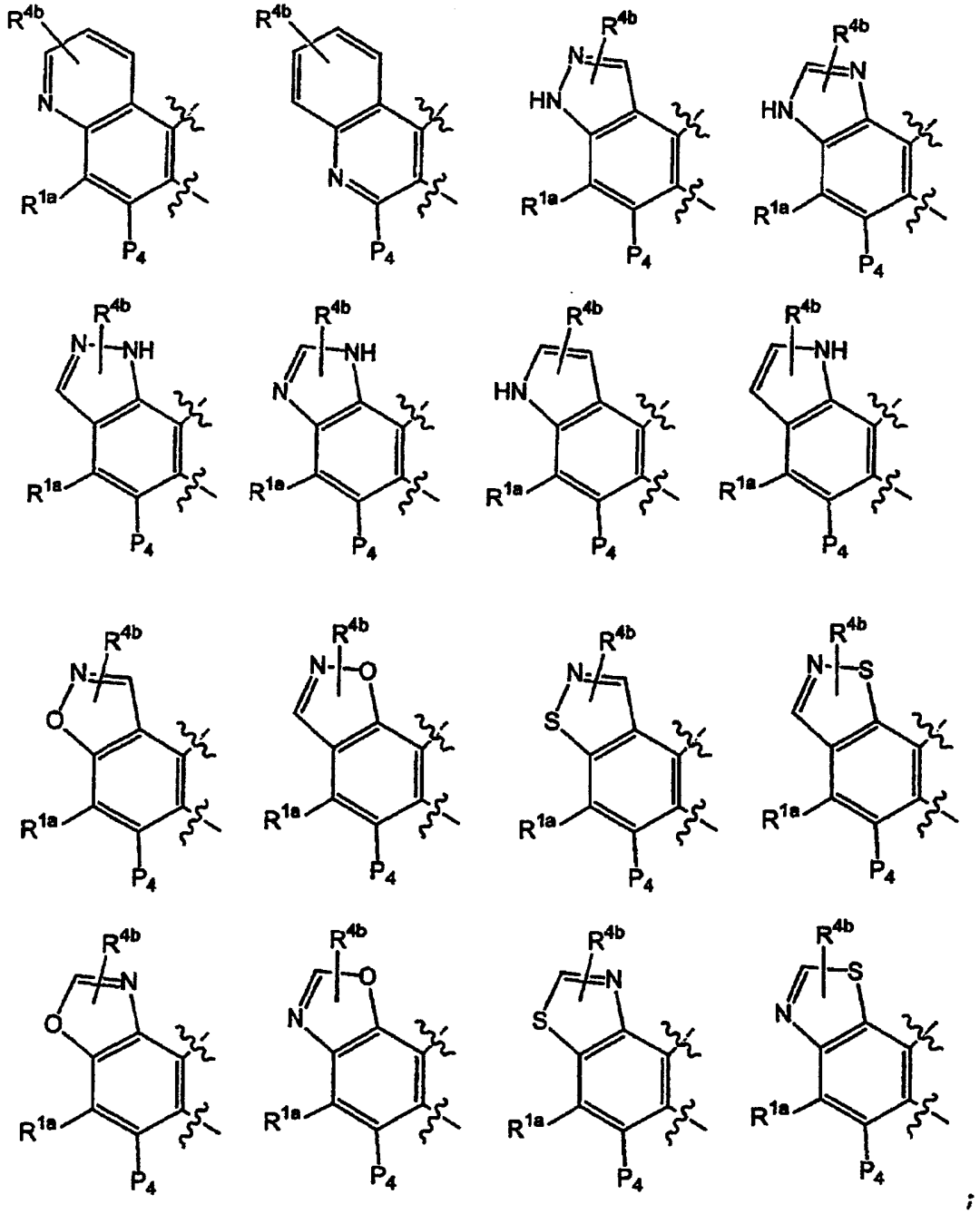




;

o anel P, incluindo P_1, P_2, P_3 e P_4, é selecionado entre os grupos:

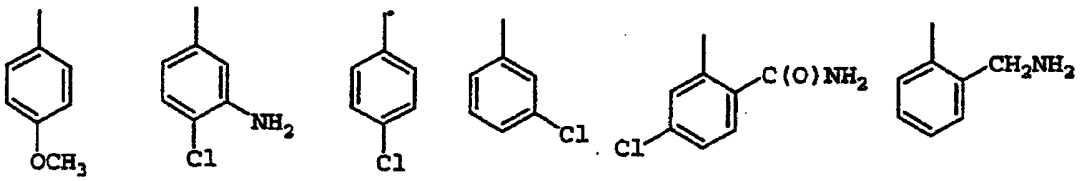


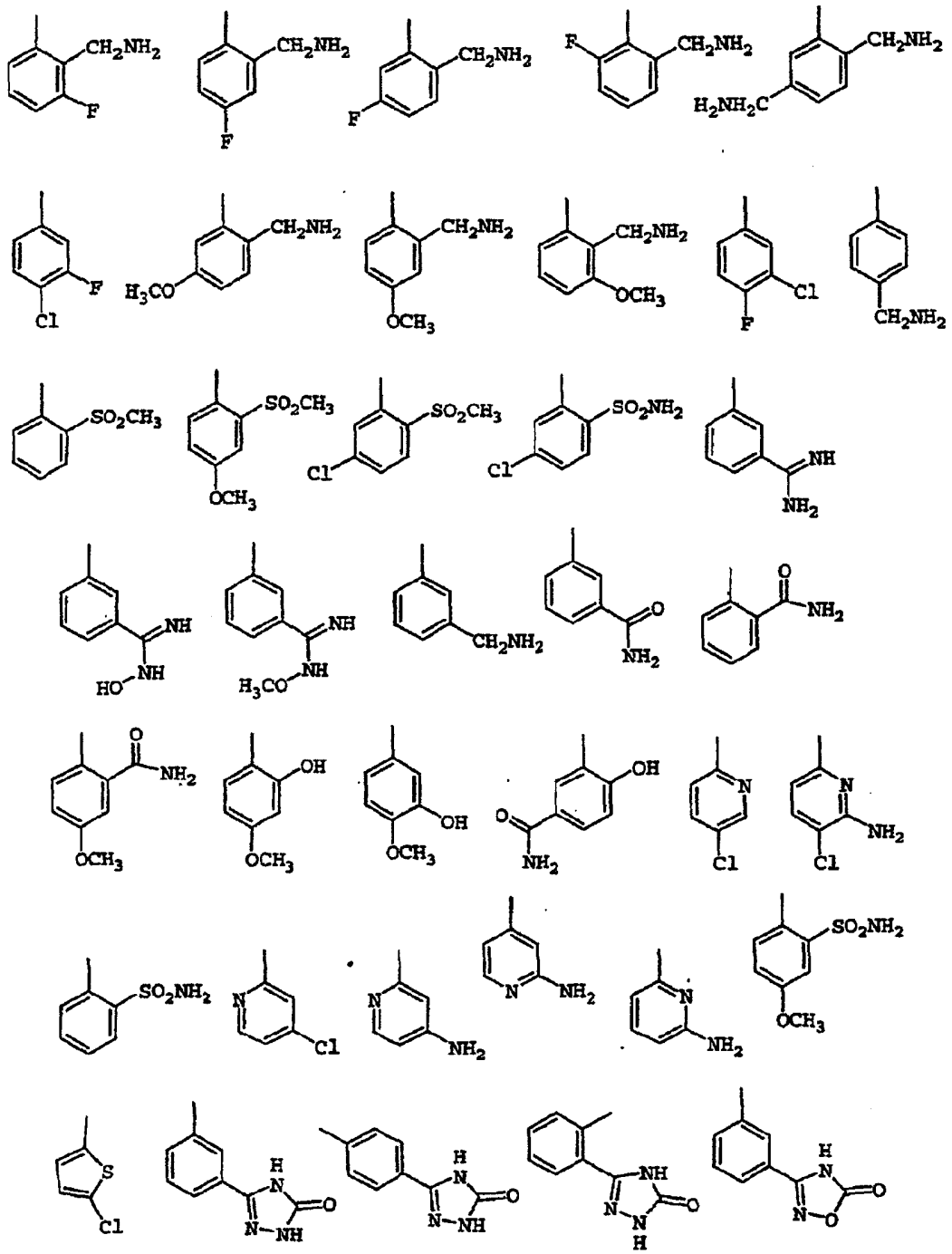


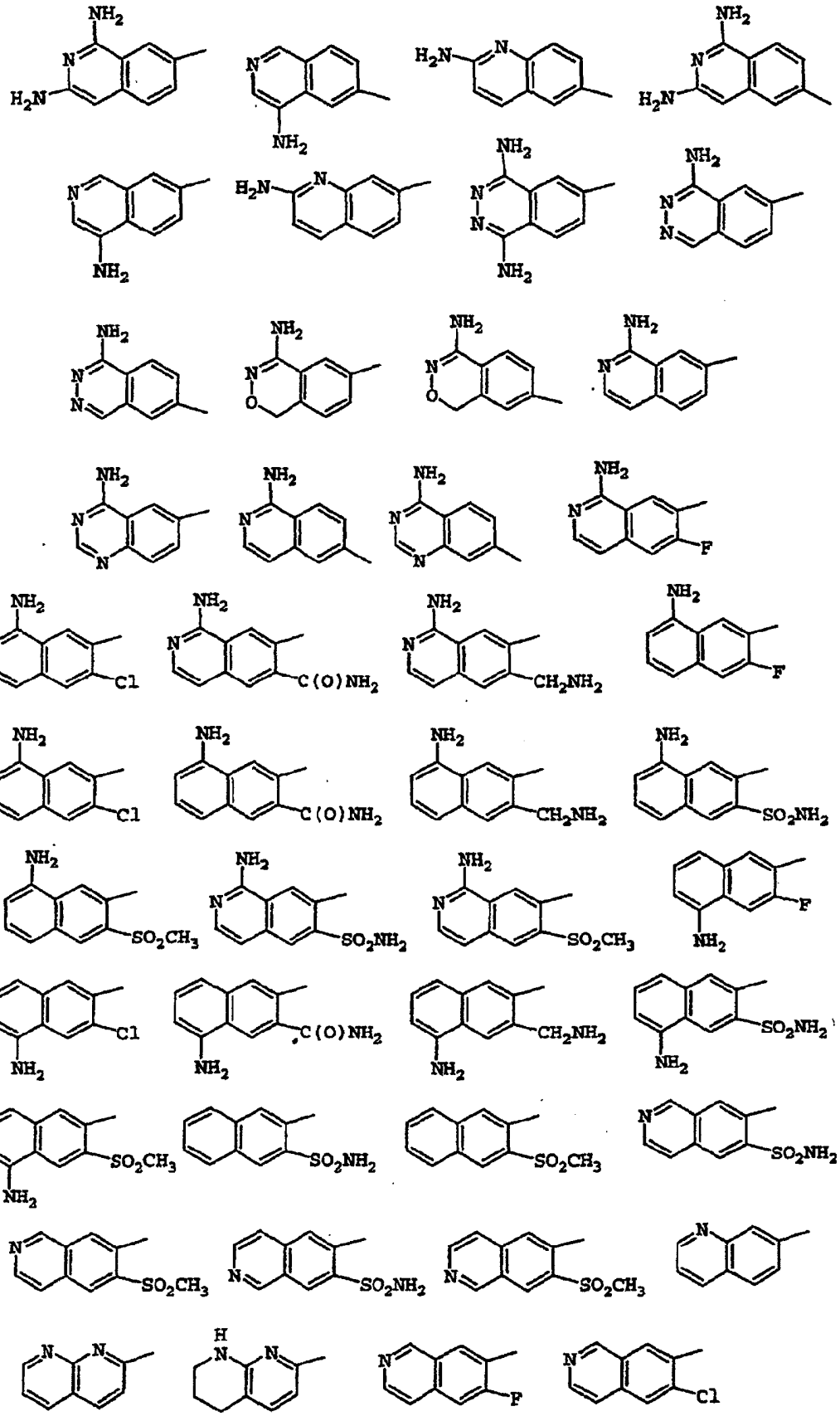
;

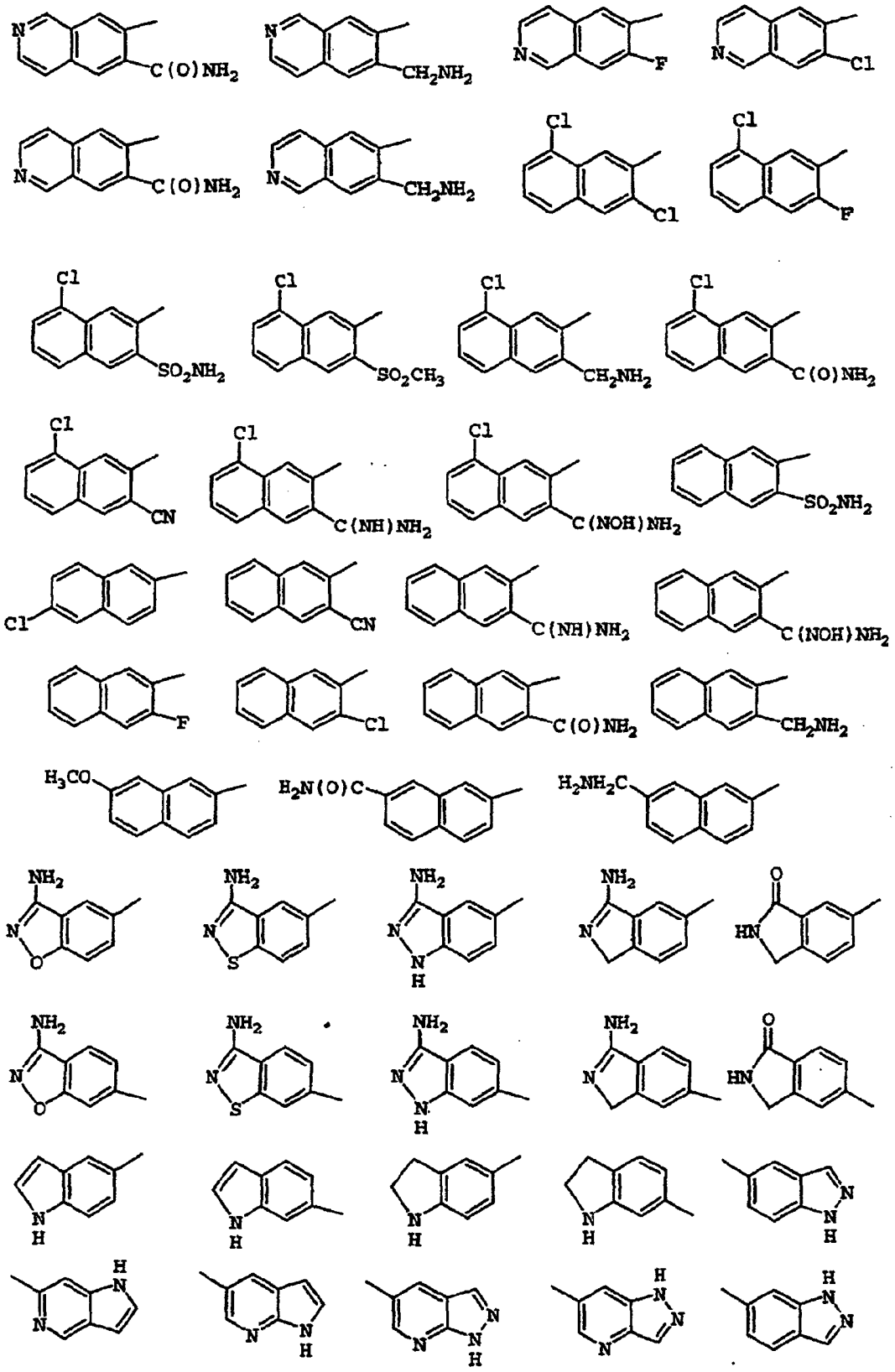
um entre P_4 e M_4 é -Z-A-B e o outro é $-G_1$-G;

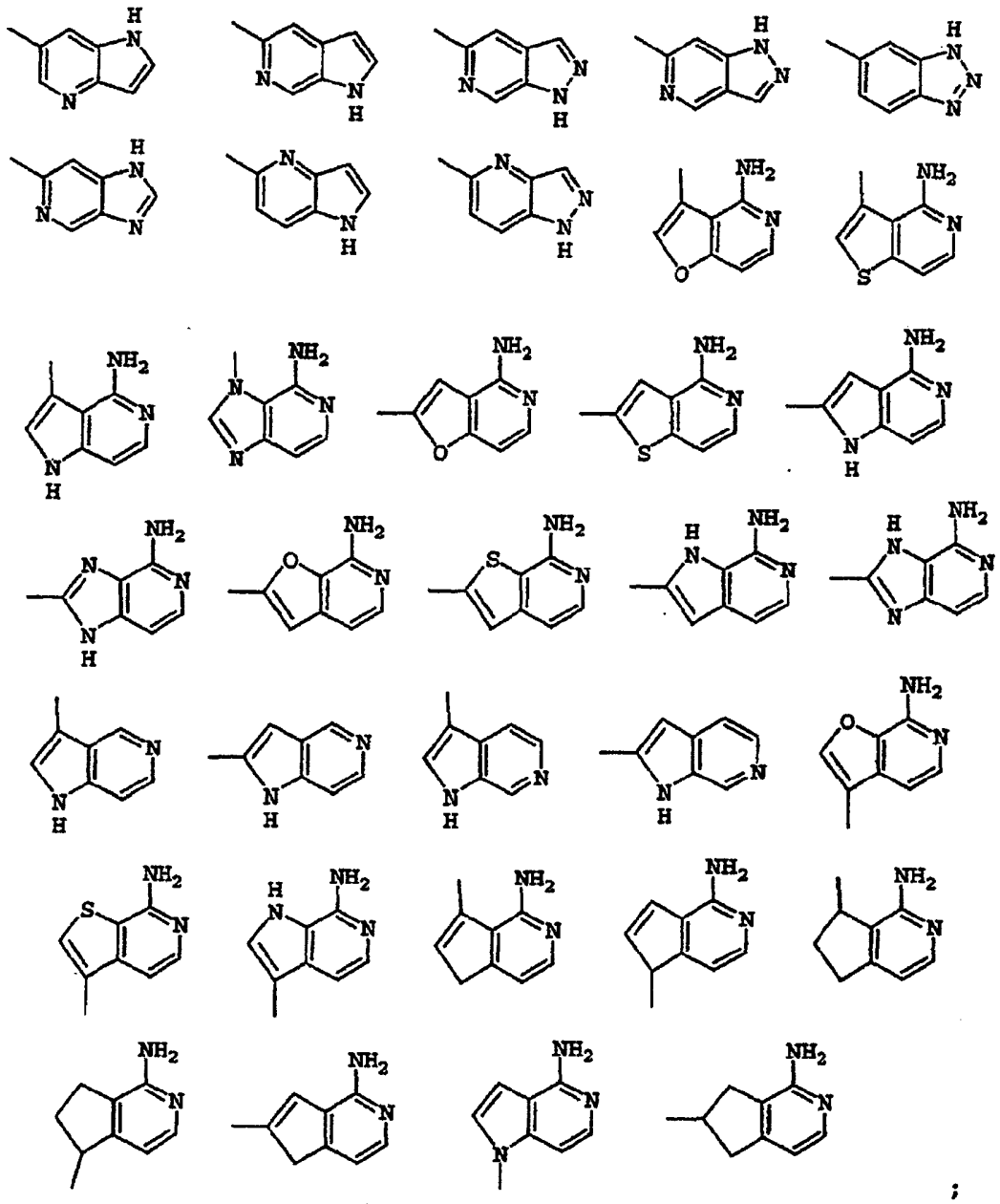
G é selecionado no grupo:









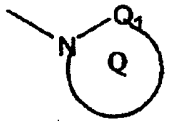


;

G_1 está ausente ou é selecionado entre $(CR^3R^{3a})_{1-3}$, $(CR^3R^{3a})_uC(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uO(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uN^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uC(O)N^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uN^{3b}C(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uNR^{3b}C(O)(CR^3R^{3a})_uC(O)NR^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uS(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uS(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uS(O)_2(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uS(O)N^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uN^{3b}S(O)_2(CR^3R^{3a})_w$, e

$(CR^3R^{3a})_uS(O)_2N^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, onde u + w totaliza 0, 1, ou 2, desde que G_1 não forme uma ligação N-S, NCH_2N, NCH_2O ou NCH_2S com qualquer grupo ao qual ele está anexado;

A é selecionado entre um dos seguintes grupos carbocíclicos e heterocíclicos que são substituídos com 0 a 2 R^4: fenila, piperidinila, piperazinila, piridila, pirimidila, furanila, morfolinila, tienila, pirrolila, pirrolidinila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, pirazolila, imidazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxiadiazolila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,5-triazolila, 1,3,4-triazolila, benzofuranila, benzotiofuranila, indolinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, indazolila, benzisoquazolila, benzisotiazolila, e isoindazolila;

B é 

; desde que Z e B estejam anexados a átomos diferentes em A;

desde que B seja diferente de triazolona, quinolona ou isoquinolona, onde os grupos triazolona, quinolona e isoquinolona são substituídos ou não-substituídos;

Q_1 é selecionado entre C=O e SO_2;

o anel Q é um anel com 5 a 7 membros, consistindo de, além do grupo N-Q_1 indicado, átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos selecionados entre NR^{4c}, O, S, S(O) e $S(O)_2$, onde:

0 a 2 ligações duplas estão presentes dentro do anel e o anel é substituído com 0 a 2 R^{4a};

alternativamente, o anel Q é um anel com 5 a 7 membros, ao qual outro anel está fundido, onde:

o anel com 5 a 7 membros consiste de, além do grupo amida indicado, átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos selecionados entre NR^{4c}, O, S, S(O) e $S(O)_2$, e 0 a 1 ligação dupla está presente dentro do anel;

o anel da fusão é fenila ou um heteroaromático com 5 a 6 membros, consistindo de átomos de carbono e 1 a 2 heteroátomos selecionados entre NR^{4c}, O, e S;

o anel Q, que inclui o anel de 5 a 7 membros e o anel da fusão, é substituído com 0 a 3 R^{4a};

R^{1a} é selecionado entre H, R^{1b}, $CH(CH_3)R^{1b}$, $C(CH_3)_2R^{1b}$, CH_2R^{1b}, e $CH_2CH_2R^{1b}$, desde que R^{1a} forme algo diferente de uma ligação N-halo, N-S ou N-CN;

alternativamente, quando dois grupos R^{1a} estão anexados a átomos adjacentes, junto com os átomos aos quais eles estão anexados, eles formam um anel com 5 a 6 membros, o qual consiste de: átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, este anel sendo substituído com 0 a 2 R^{4b} e tendo 0 a 3 ligações duplas no anel;

R^{1b} é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, F, Cl, Br, -CN, -CHO, CF_3, OR^2, NR^2R^{2a}, $C(O)R^{2b}$, CO_2R^{2b}, $OC(O)R^2$, CO_2R^{2a}, $S(O)_pR^2$, $NR^2(CH_2)_rOR^2$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2R^2$, fenila substituída com 0 a 2 R^{4b}, e heterociclo aromático com 5 a 6 membros, consistindo de átomos de

carbono e entre 1 e 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b}, desde que R^{1b} forme algo diferente de uma ligação O-O, N-halo, N-S ou N-CN;

R^2, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, fenila substituída com 0 a 2 R^{4b}, uma benzila substituída com 0 a 2 R^{4b}, e um heterociclo com 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b};

R^{2a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, benzila, fenila substituída com 0 a 2 R^{4b}, e heterociclo com 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b};

alternativamente, R^2 e R^{2a}, juntos com o átomo ao qual eles estão anexados, combinam-se para formar um anel com 5 ou 6 membros, saturado, parcialmente saturado ou insaturado, substituído com 0 a 2 R^{4b} e consistindo de: 0 a 1 heteroátomo adicional selecionado no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$;

R^{2b}, em cada ocorrência, é selecionado entre CF_3, alcóxi de C_{1-4}, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, benzila, fenila substituída com 0 a 2 R^{4b}, e heterociclo aromático com 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b};

R^{2c}, em cada ocorrência, é selecionado entre CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, benzila, fenila substituída com 0 a 2 R^{4b}, e heterociclo aromático com 5 a 6 membros, contendo entre 1 e 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b};

R^4, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_2OR^2, $(CH_2)_2OR^2$, OR^2, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, -CN, NO_2, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$, $(CH_2)_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, CF_3, e CF_2CF_3;

R^{4a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, CH_2OR^2, OR^2, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, -CN, NO_2, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, e CF_3;

R^{4b}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, OR^3, CH_2OR^3, F, Cl, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, -CN, NO_2, NR^3R^{3a}, $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $CH_2C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $CH_2C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $CH_2NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $CH_2C(O)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $CH_2SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2-alquila de C_{1-4}, $CH_2NR^3SO_2$-alquila de C_{1-4}, NR^3SO_2-fenila, $CH_2NR^3SO_2$-fenila, $S(O)_pCF_3$, $CH_2S(O)_pCF_3$, $S(O)_p$-alquila de C_{1-4}, $CH_2S(O)_p$-alquila de C_{1-4}, $S(O)_p$-fenila, $CH_2S(O)_p$-fenila, e CF_3;

R^{4c}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, CH_2OR^2, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2CN, CH_2NO_2, $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2c}$, $CH_2C(O)R^{2c}$, $CH_2NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$,

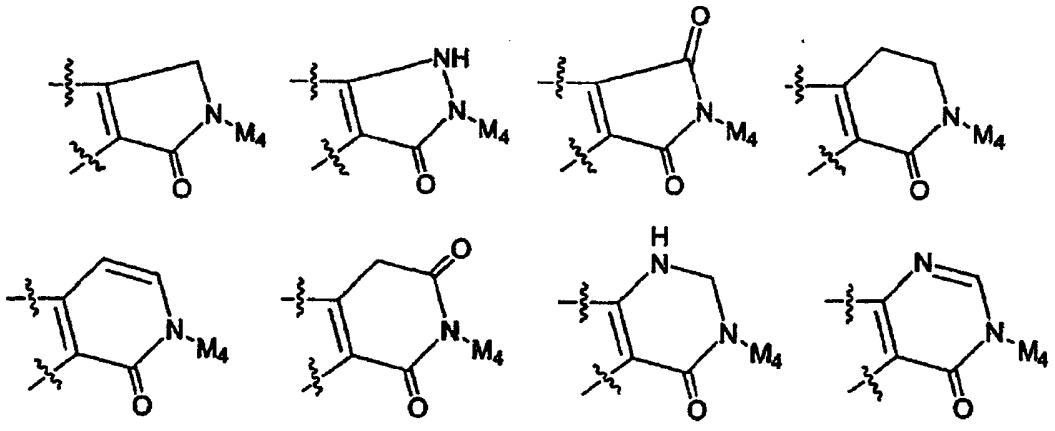
$CH_2C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $CH_2SO_2NR^2R^{2a}$, $S(O)_pR^{5a}$, $CH_2S(O)_pR^{5a}$, CF_3, fenila substituída com 0 a 1 R^5, e benzila substituída com 0 a 1 R^5;

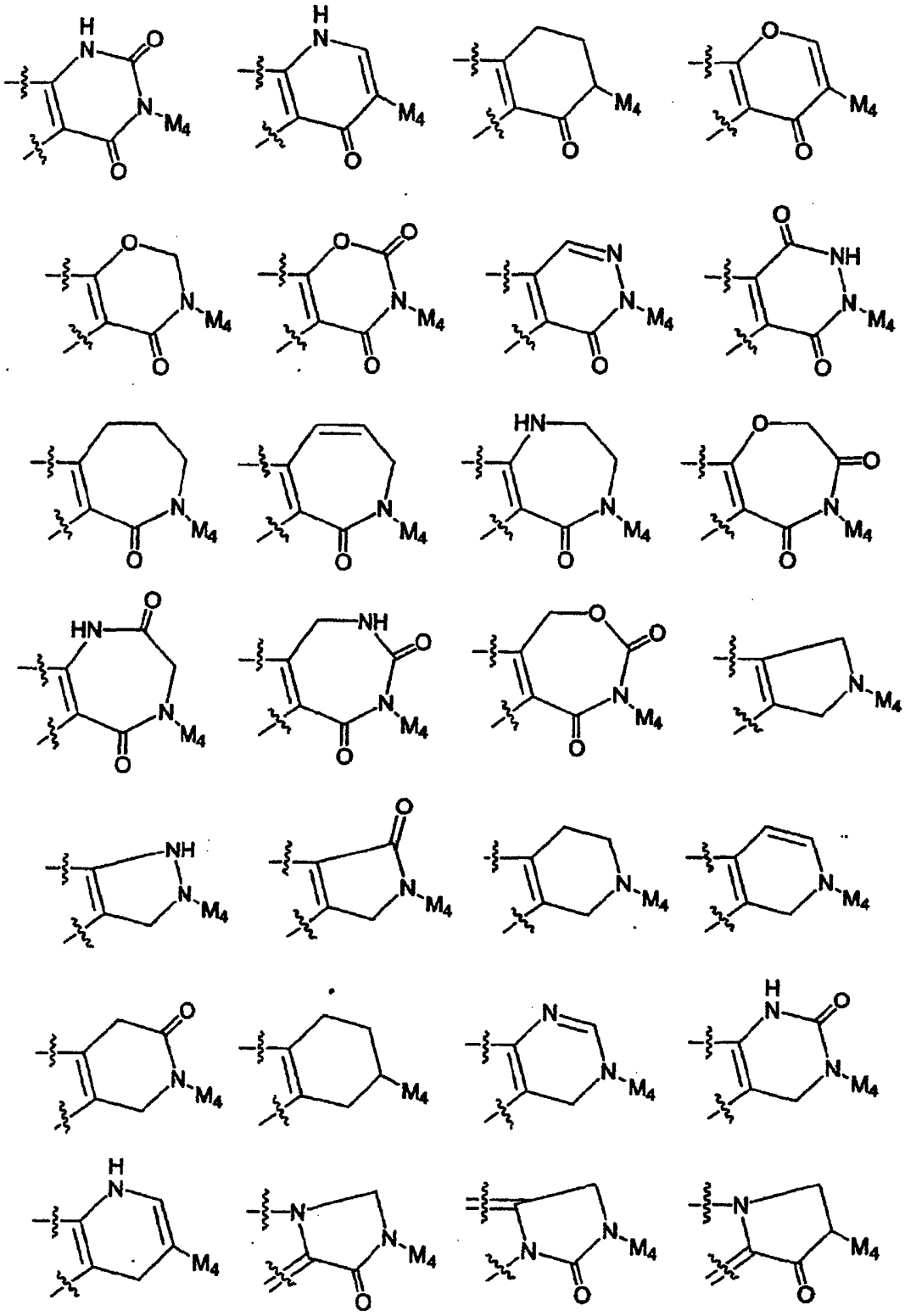
R^5, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, OR^3, CH_2OR^3, F, Cl, -CN, NO_2, NR^3R^{3a}, $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $CH_2C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $CH_2C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2-alquila de C_{1-4}, $NR^3SO_2CF_3$, NR^3SO_2-fenila, $S(O)_pCF_3$, $S(O)_p$-alquila de C_{1-4}, $S(O)_p$-fenila, CF_3, fenila substituída com 0 a 2 R^6, naftila substituída com 0 a 2 R^6, e benzila substituída com 0 a 2 R^6; e

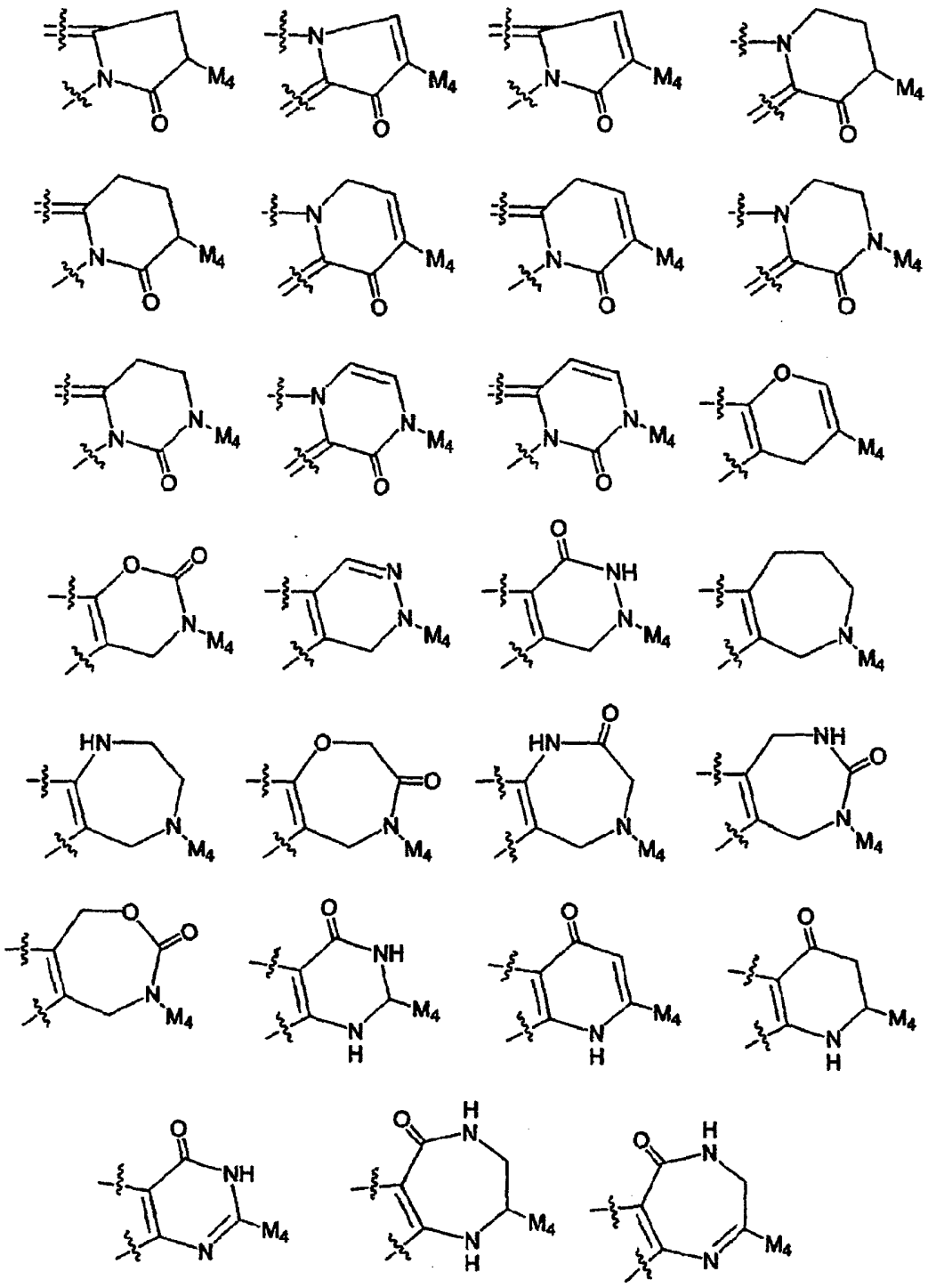
R^6, em cada ocorrência, é selecionado entre H, OH, OR^2, F, Cl, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, -CN, NO_2, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2b}$, $CH_2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, e NR^2SO_2-alquila de C_{1-4}.

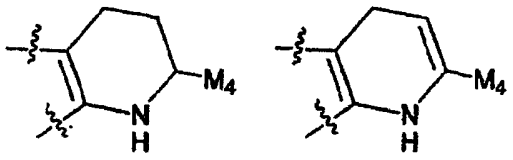
Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um composto inusitado, onde:

o anel M é substituído com 0 a 2 R^{1a} e é selecionado no grupo:



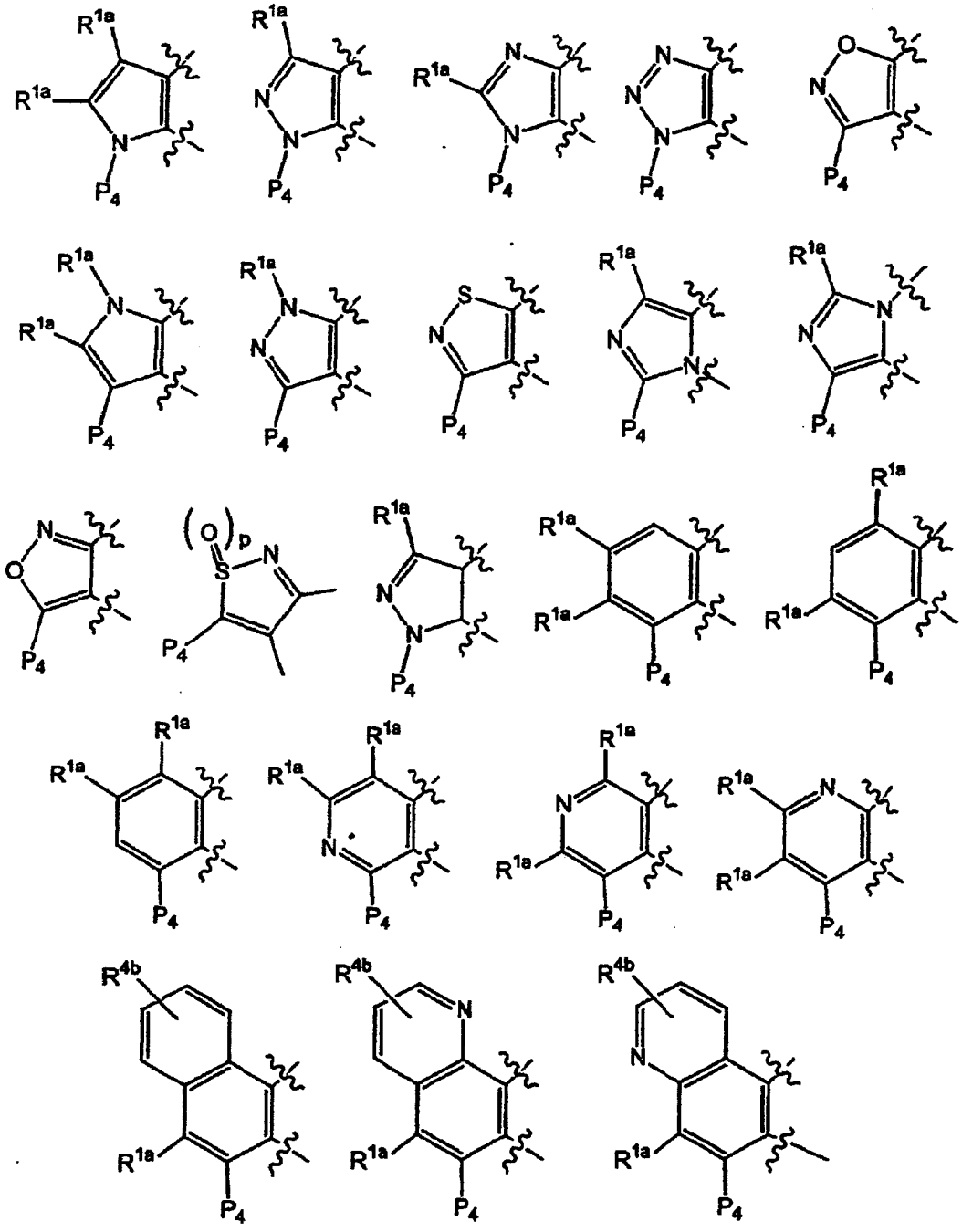


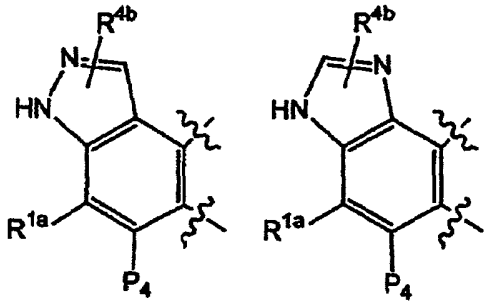




;

o anel P, incluindo P_1, P_2, P_3 e P_4, é selecionado no grupo:

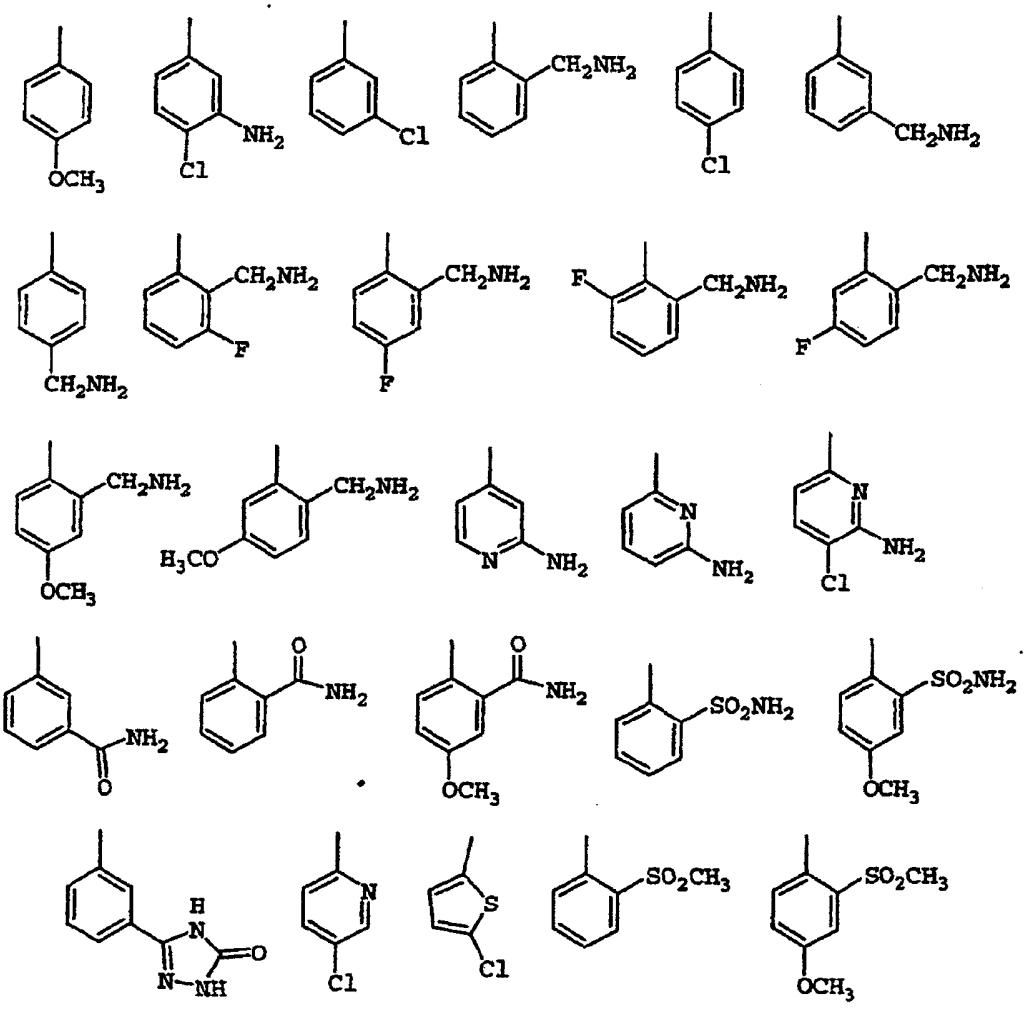


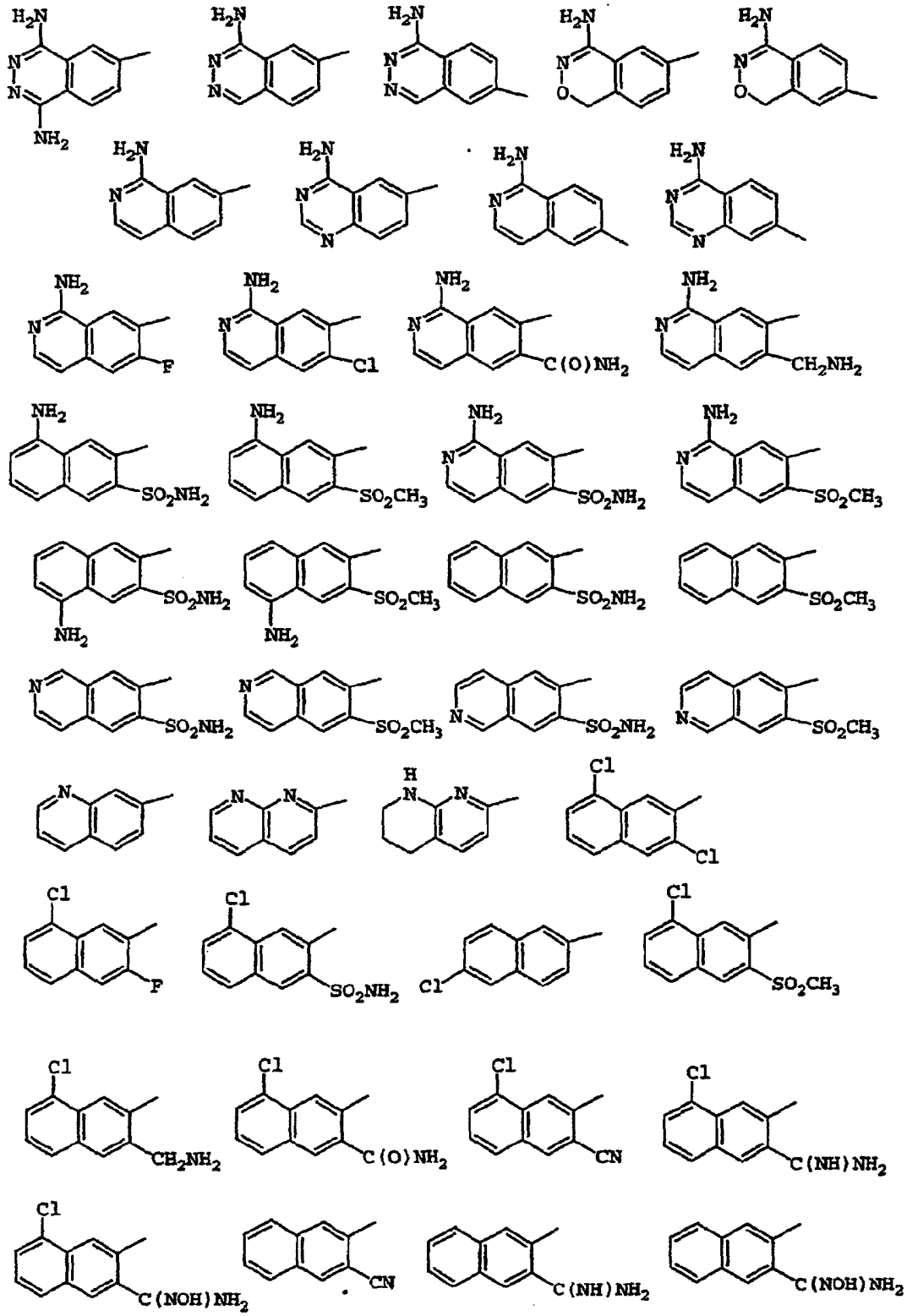


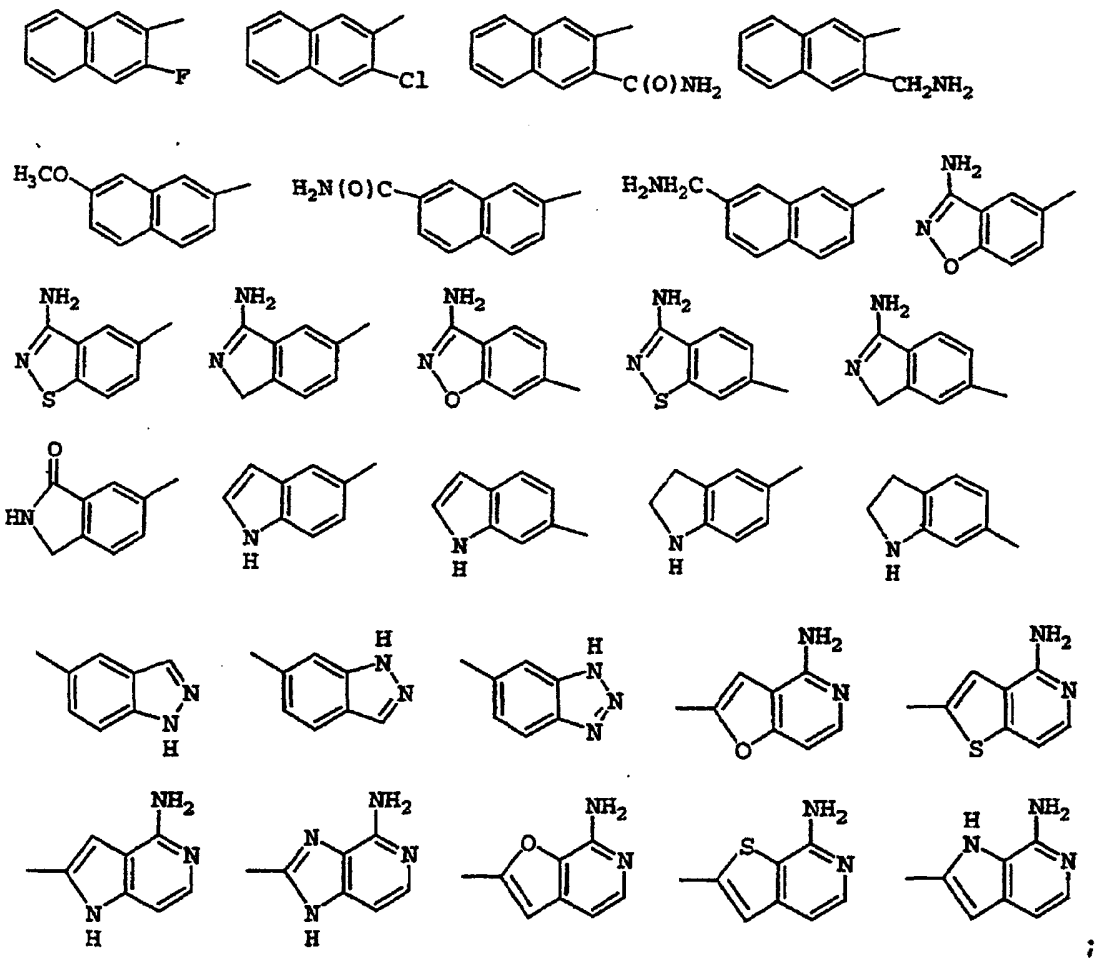
;

um entre P_4 e M_4 é -A-B e o outro é -G;

G é selecionado no grupo:



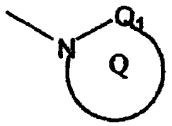




;

G_1 está ausente ou é selecionado entre CH_2, CH_2CH_2, CH_2O, OCH_2, NH, CH_2NH, $NHCH_2$, $CH_2C(O)$, $C(O)CH_2$, C(O)NH, NHC(O), $CH_2S(O)_2$, $S(O)_2(CH_2)$, SO_2NH, e $NHSO_2$, desde que G_1 não forme uma ligação N-S, NCH_2N, NCH_2O, ou NCH_2S com qualquer grupo ao qual ele está anexado;

A é selecionado entre fenila, piridila e pirimidila, e é substituído com 0 a 2 R^4;

B é  ; desde que Z e B estejam anexados a átomos diferentes em A;

desde que B seja diferente de triazolona,

quinolona ou isoquinolona, onde os grupos triazolona, quinolona e isoquinolona são substituídos ou não-substituídos;

Q_1 é selecionado entre C=O e SO_2;

o anel Q é um anel com 6 a 7 membros, consistindo de, além do grupo N-Q_1 indicado, átomos de carbono e 0 a 1 heteroátomo selecionado entre NR^{4c}, O, S, S(O) e $S(O)_2$, onde:

0 a 2 ligações duplas estão presentes dentro do anel e o anel é substituído com 0 a 2 R^{4a};

alternativamente, o anel Q é um anel com 5 a 7 membros, ao qual outro anel está fundido, onde:

o anel com 5 a 7 membros consiste de, além do grupo amida indicado, átomos de carbono e 0 a 1 heteroátomo selecionado entre NR^{4c}, O, S, S(O) e $S(O)_2$, e 0 a 1 ligação dupla está presente dentro do anel;

o anel da fusão é fenila;

o anel Q, que inclui o anel de 5 a 7 membros e o anel da fusão, é substituído com 0 a 2 R^{4a};

R^{1a} é selecionado entre H, $CH(CH_3)_2$-R^{1b}, e CH_2-R^{1b}, desde que R^{1a} forme algo diferente de uma ligação N-halo, N-S ou N-CN;

R^{1b} é selecionado entre CH_3, CH_2CH_3, F, Cl, Br, -CN, CF_3, OR^2, NR^2R^{2a}, $C(O)R^{2b}$, CO_2R^{2b}, CO_2R^{2a}, $S(O)_pR^2$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2R^2$, e heterociclo aromático com 5 a 6 membros, consistindo de átomos de carbono e entre 1 e 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b}, desde que R^{1b} forme algo diferente de uma ligação O-O, N-halo, N-S ou N-CN;

R^2, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, fenila substituída com 0 a 1 R^{4b}, benzila substituída com 0 a 1 R^{4b}, e um heterociclo aromático com 5 a 6 membros consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^{4b};

R^{2a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, benzila, fenila substituída com 0 a 1 R^{4b}, e heterociclo aromático com 5 a 6 membros consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^{4b};

alternativamente, R^2 e R^{2a}, juntos com o átomo ao qual eles estão anexados, combinam-se para formar um anel com 5 ou 6 membros, saturado, parcialmente saturado ou insaturado, substituído com 0 a 1 R^{4b} e consistindo de: 0 a 1 heteroátomo adicional selecionado no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$;

R^{2b}, em cada ocorrência, é selecionado entre OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, benzila, fenila substituída com 0 a 1 R^{4b}, e heterociclo aromático com 5 a 6 membros consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^{4b};

R^{2c}, em cada ocorrência, é selecionado entre OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, benzila, fenila substituída com 0 a 1 R^{4b}, e heterociclo com 5 a 6 membros contendo entre 1 e 4

heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^{4b};

R^4, em cada ocorrência, é selecionado entre OH, OR^2, CH_2OR^2, $(CH_2)_2OR^2$, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$, $(CH_2)_2NR^2R^{2a}$, CF_3, CF_2CF_3;

R^{4a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, CH_2OR^2, OR^2, F, Br, Cl, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, $CH_2NR^2R^{2a}$, NR^2R^{2a}, $C(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, e CF_3;

R^{4b}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, OR^3, CH_2OR^3, F, Cl, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, -CN, NO_2, NR^3R^{3a}, $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2-alquila de C_{1-4}, NR^3SO_2-fenila, $S(O)_p$-alquila de C_{1-4}, $S(O)_p$-fenila, e CF_3;

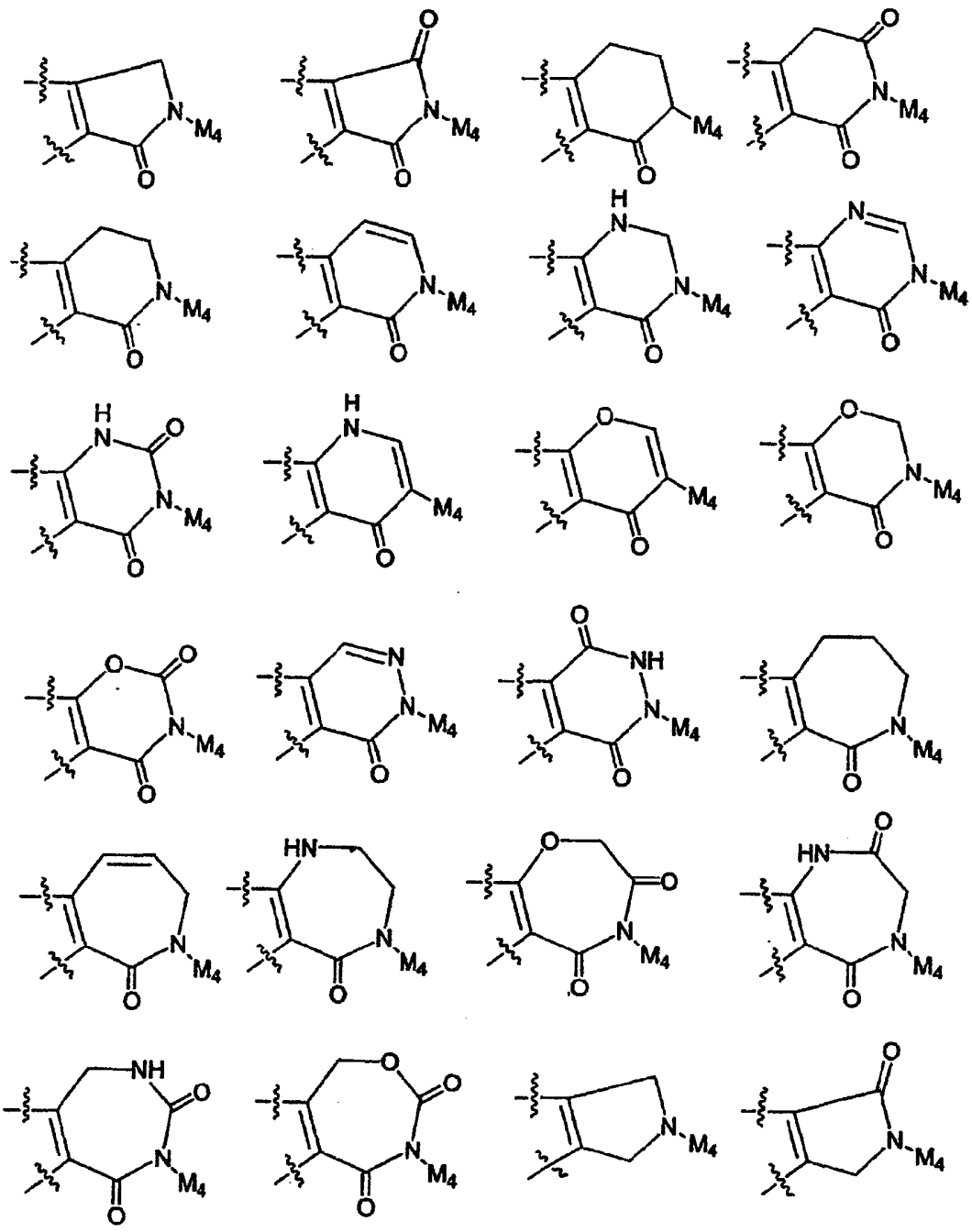
R^{4c}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, fenila substituída com 0 a 1 R^5, e benzila substituída com 0 a 1 R^5;

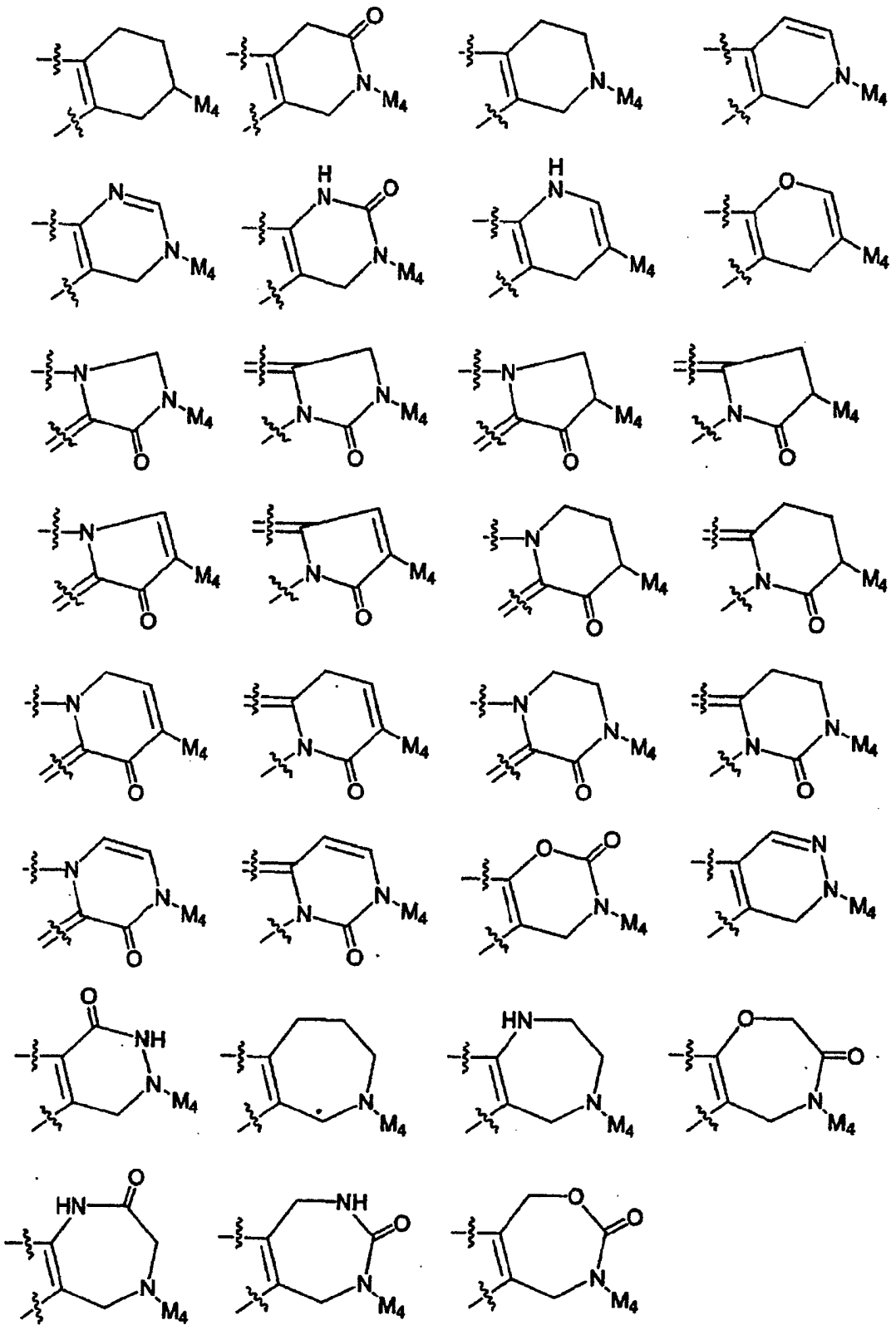
R^5, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, OR^3, CH_2OR^3, F, Cl, -CN, NO_2, NR^3R^{3a}, $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2-alquila de C_{1-4}, NR^3SO_2-fenila, $S(O)_p$-alquila de C_{1-4}, $S(O)_p$-fenila, CF_3, fenila substituída com 0 a 2 R^6, naftila substituída com 0 a 2 R^2, e benzila substituída com 0 a 2 R^6; e

R^6, em cada ocorrência, é selecionado entre H, OH, OR^2, F, Cl, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, -CN, NO_2, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2b}$, $CH_2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, e $SO_2NR^2R^{2a}$.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um composto inusitado, onde:

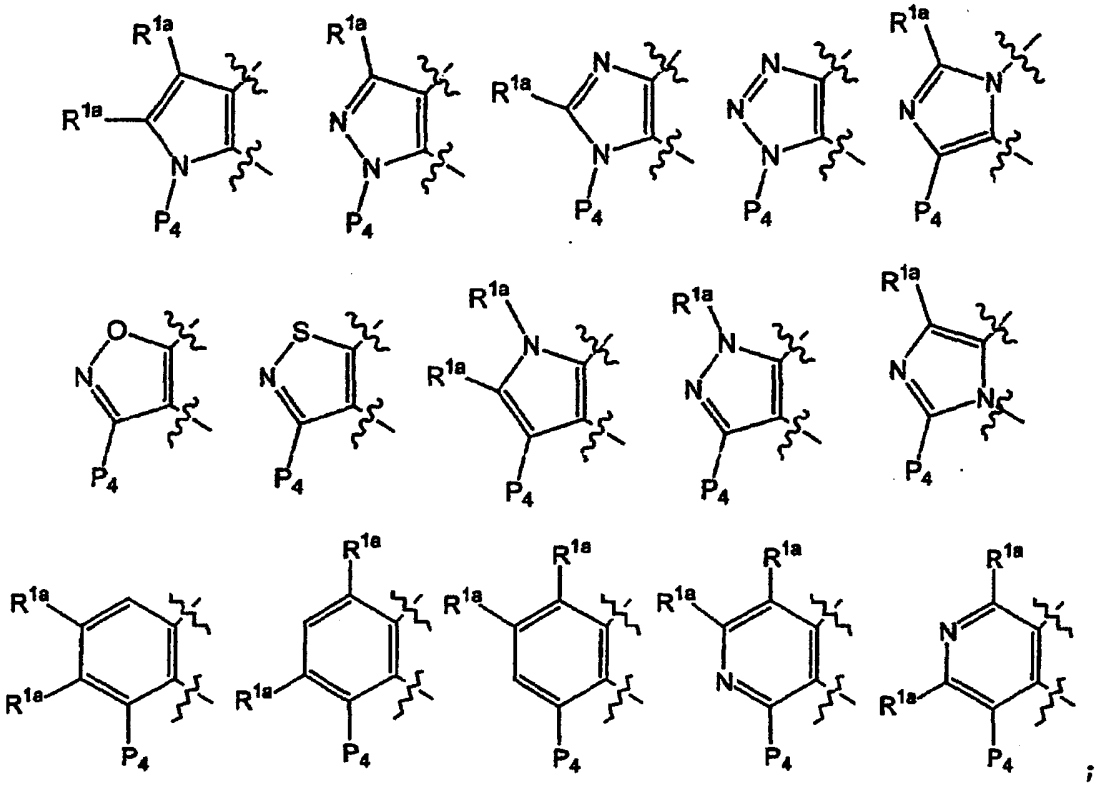
o anel M é substituído com 0 a 1 R^{1a} e é selecionado no grupo:





;

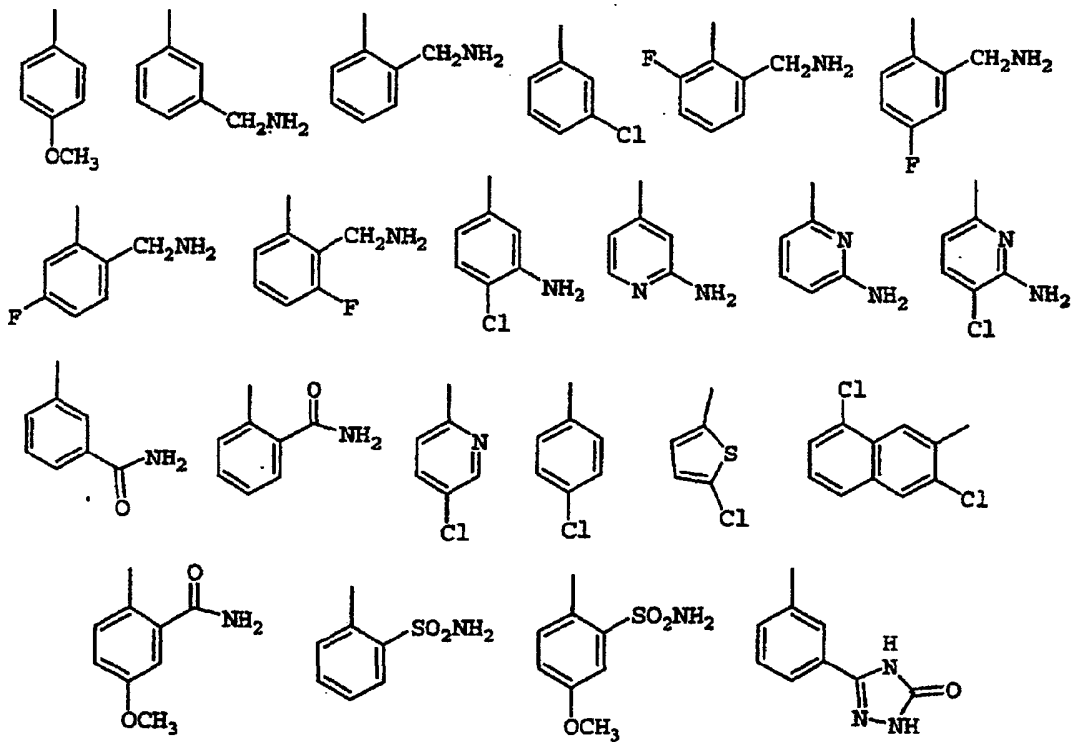
o anel P, incluindo P_1, P_2, P_3 e P_4, é selecionado no grupo:



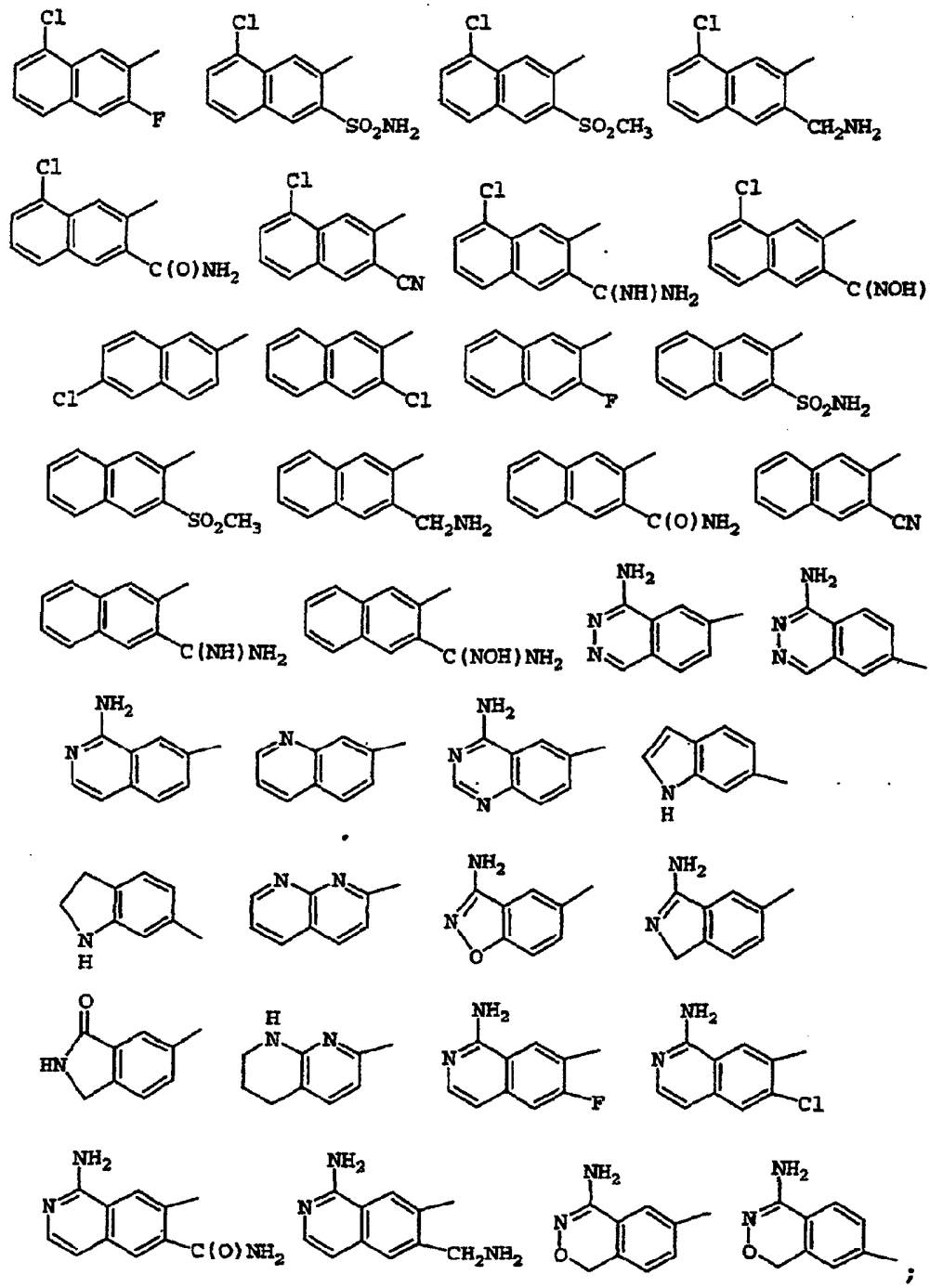
;

um entre P_4 e M_4 é -A-B e o outro é -G;

G é selecionado no grupo:

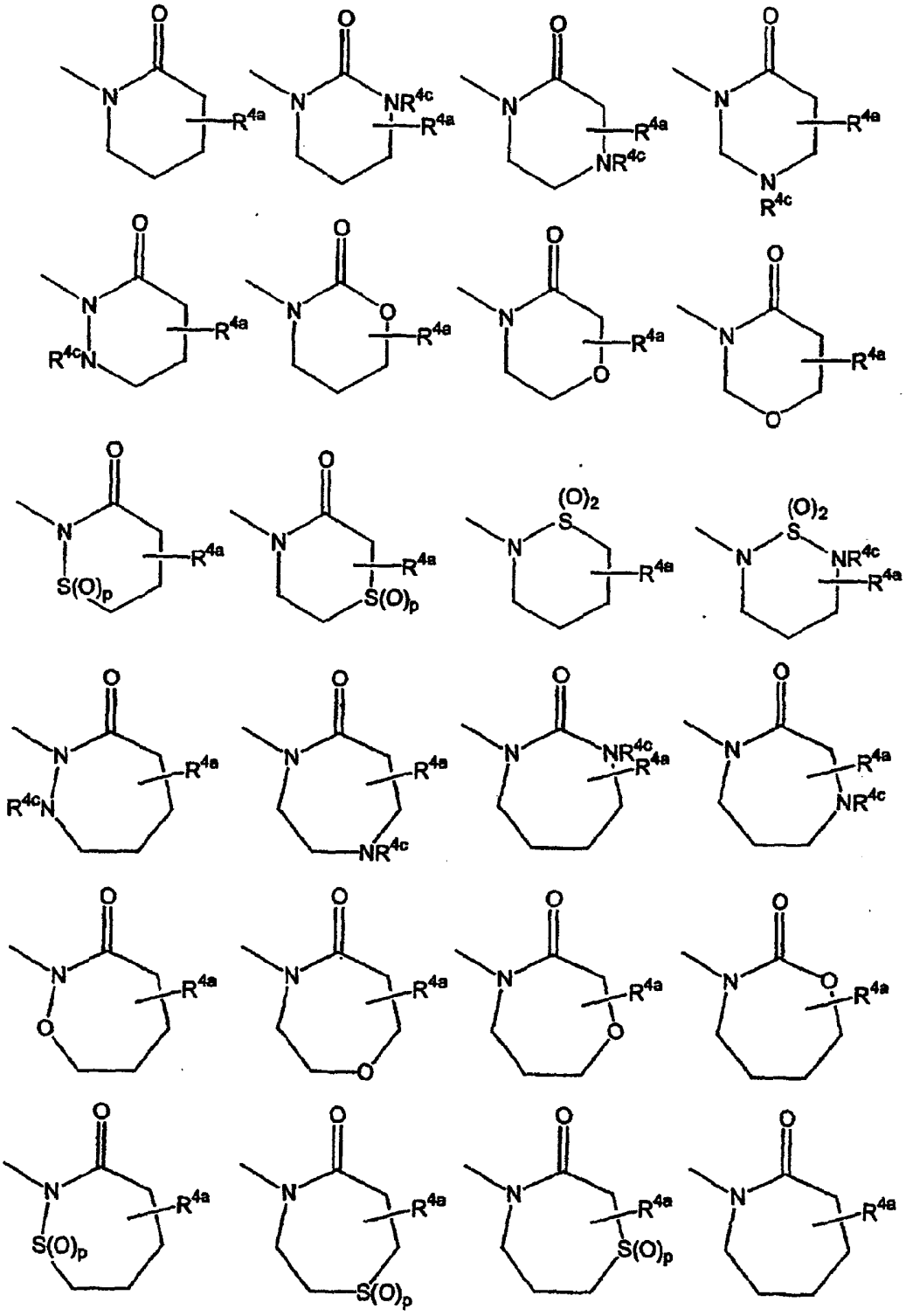


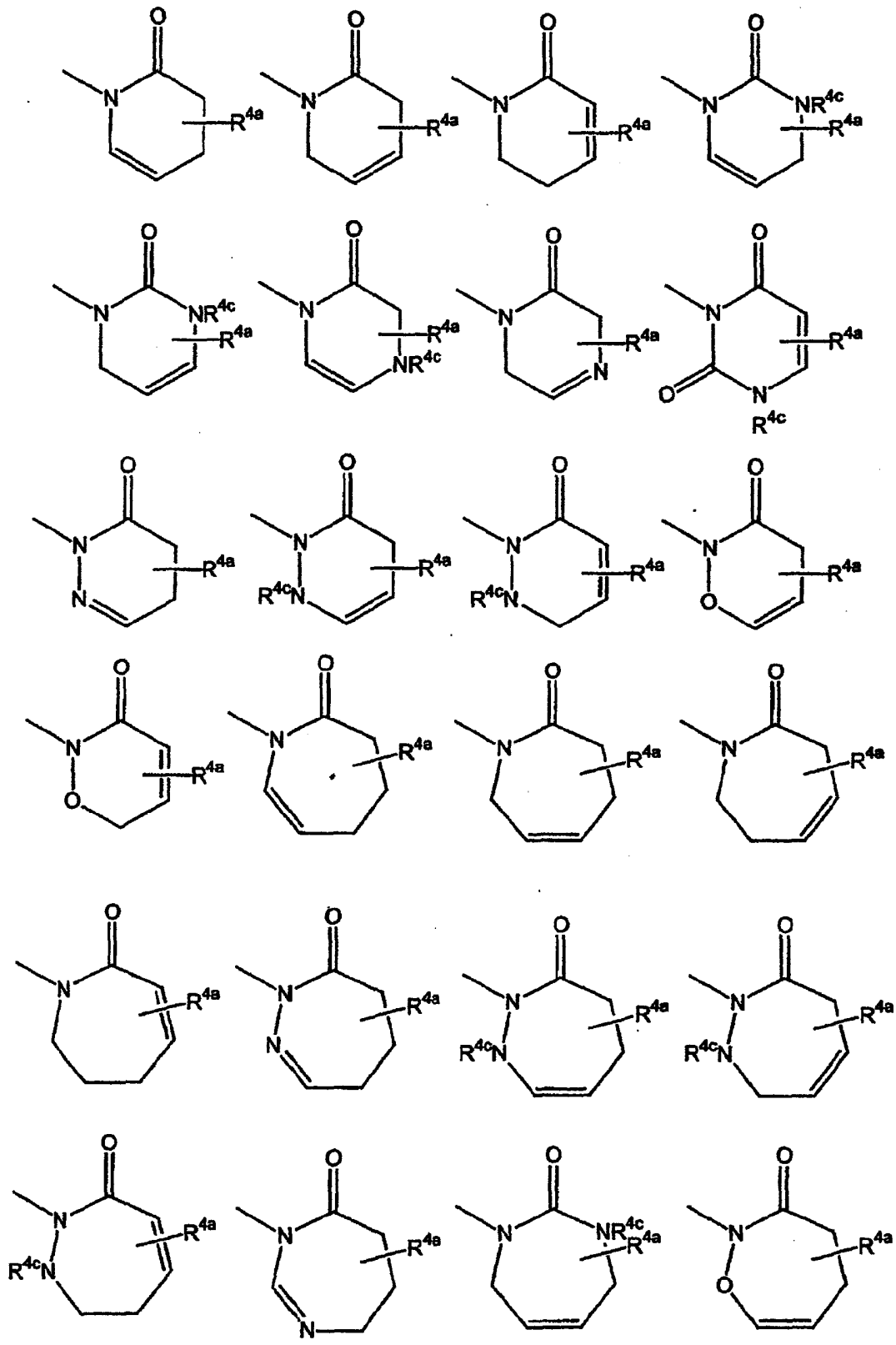
5

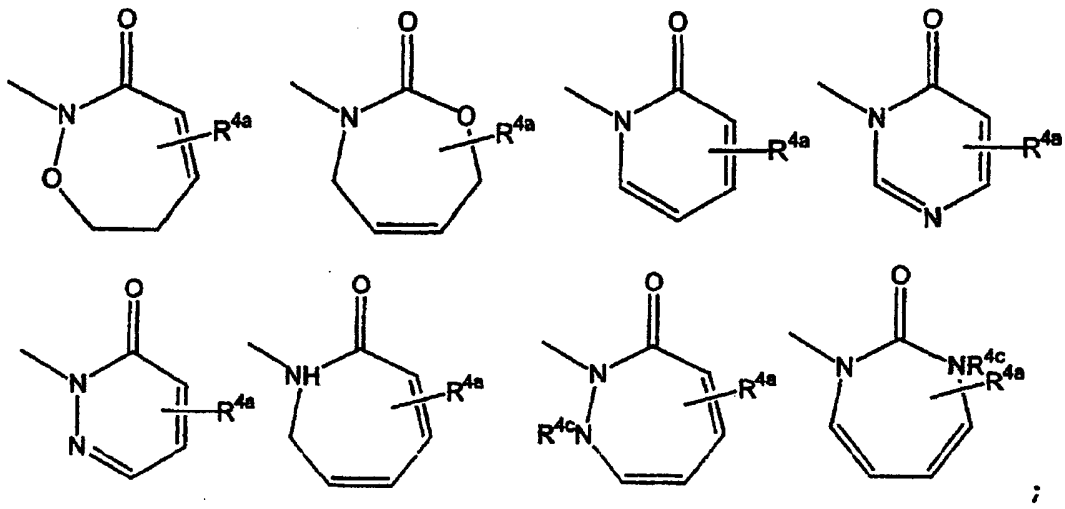


A é selecionado no grupo: fenila, 2-piridila, 3-piridila, 2-pirimidila, 2-Cl-fenila, 3-Cl-fenila, 2-F-fenila, 3-F-fenila, 2-metil-fenila, 2-amino-fenila, e 2-metóxi-fenila;

B está anexado a um átomo diferente em A do que M, e é selecionado entre o grupo:







;

R^{1a} é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, CH_2F, CH_2Cl, Br, CH_2Br, -CN, CH_2CN, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, CH_2OH, $C(CH_3)_2OH$, CH_2OCH_3, NH_2, CH_2NH_2, $NHCH_3$, CH_2NHCH_3, $N(CH_3)_2$, $CH_2N(CH_3)_2$, CO_2H, $COCH_3$, CO_2CH_3, $CH_2CO_2CH_3$, SCH_3, CH_2SCH_3, $S(O)CH_3$, $CH_2S(O)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2S(O)_2CH_3$, $C(O)NH_2$, $CH_2C(O)NH_2$, SO_2NH_2, $CH_2SO_2NH_2$, $NHSO_2CH_3$, $CH_2NHSO_2CH_3$, piridin-2-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, N-óxido de piridin-2-ila, N-óxido de piridin-3-ila, N-óxido de piridin-4-ila, imidazol-1-ila, CH_2-imidazol-1-ila, 4-metil-oxazol-2-ila, 4-N,N-dimetil-amino-metil-oxazol-2-ila, 1,2,3,4-tetrazol-1-ila, 1,2,3,4-tetrazol-5-ila, CH_2-1,2,3,4-tetrazol-1-ila, e CH_2-1,2,3,4-tetrazol-5-ila, desde que R^{1a} forme algo diferente de uma ligação N-halo, N-S ou N-CN;

R^2, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, fenila substituída com 0 a 1 R^{4b}, benzila substituída com 0 a 1 R^{4b}, e um heterociclo aromático com 5 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^{4b};

R^{2a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, e CH_2CH_3;

alternativamente, R^2 e R^{2a}, juntos com o átomo ao qual eles estão anexados, combinam-se para formar um anel com 5 ou 6 membros, saturado, parcialmente saturado ou insaturado, substituído com 0 a 1 R^{4b} e consistindo de: 0 a 1 heteroátomo adicional selecionado no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$;

R^{2b}, em cada ocorrência, é selecionado entre OCH_3, OCH_2CH_3, CH_3, e CH_2CH_3;

R^{2c}, em cada ocorrência, é selecionado entre OH, OCH_3, OCH_2CH_3, CH_3, e CH_2CH_3;

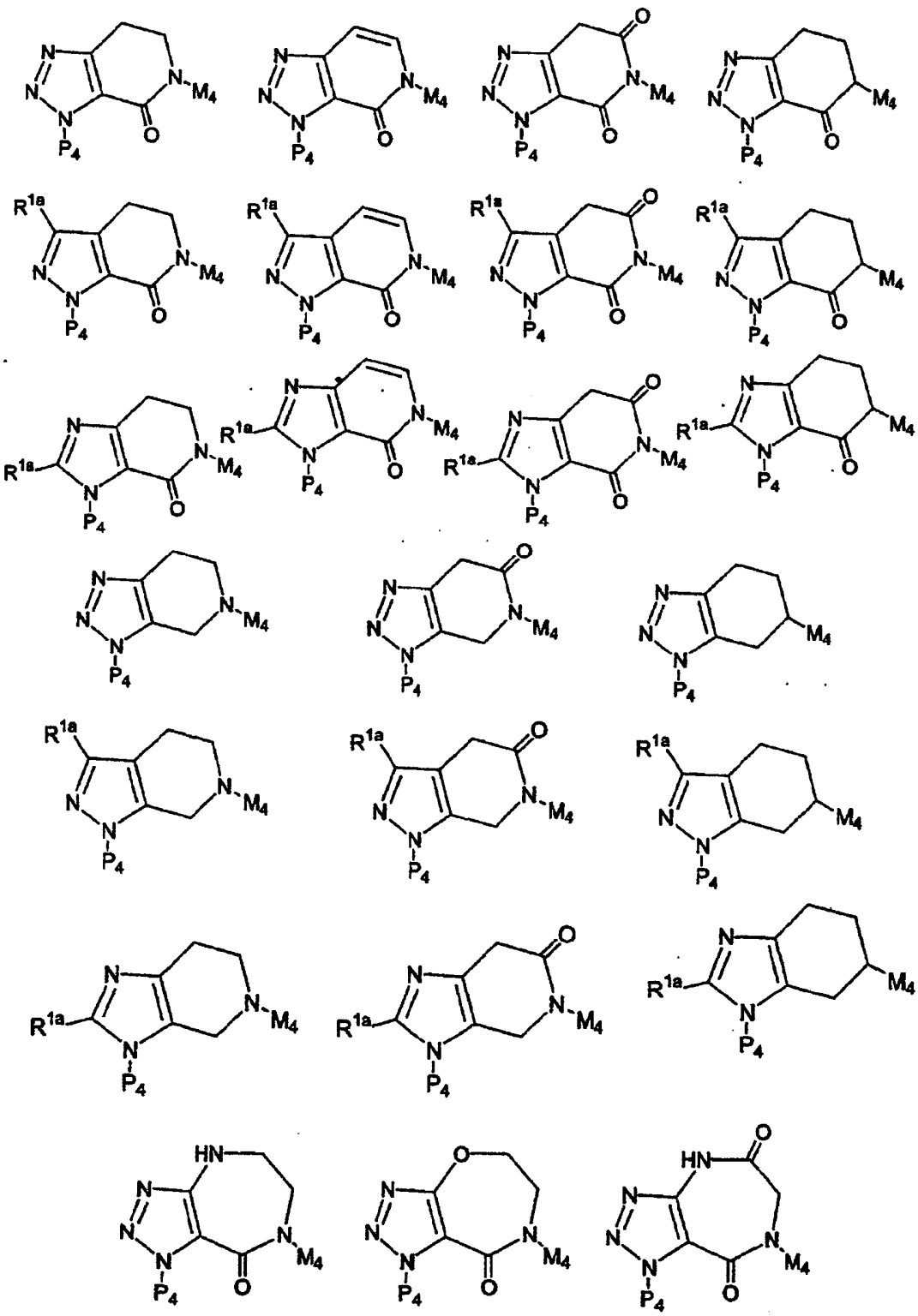
R^{4a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$;

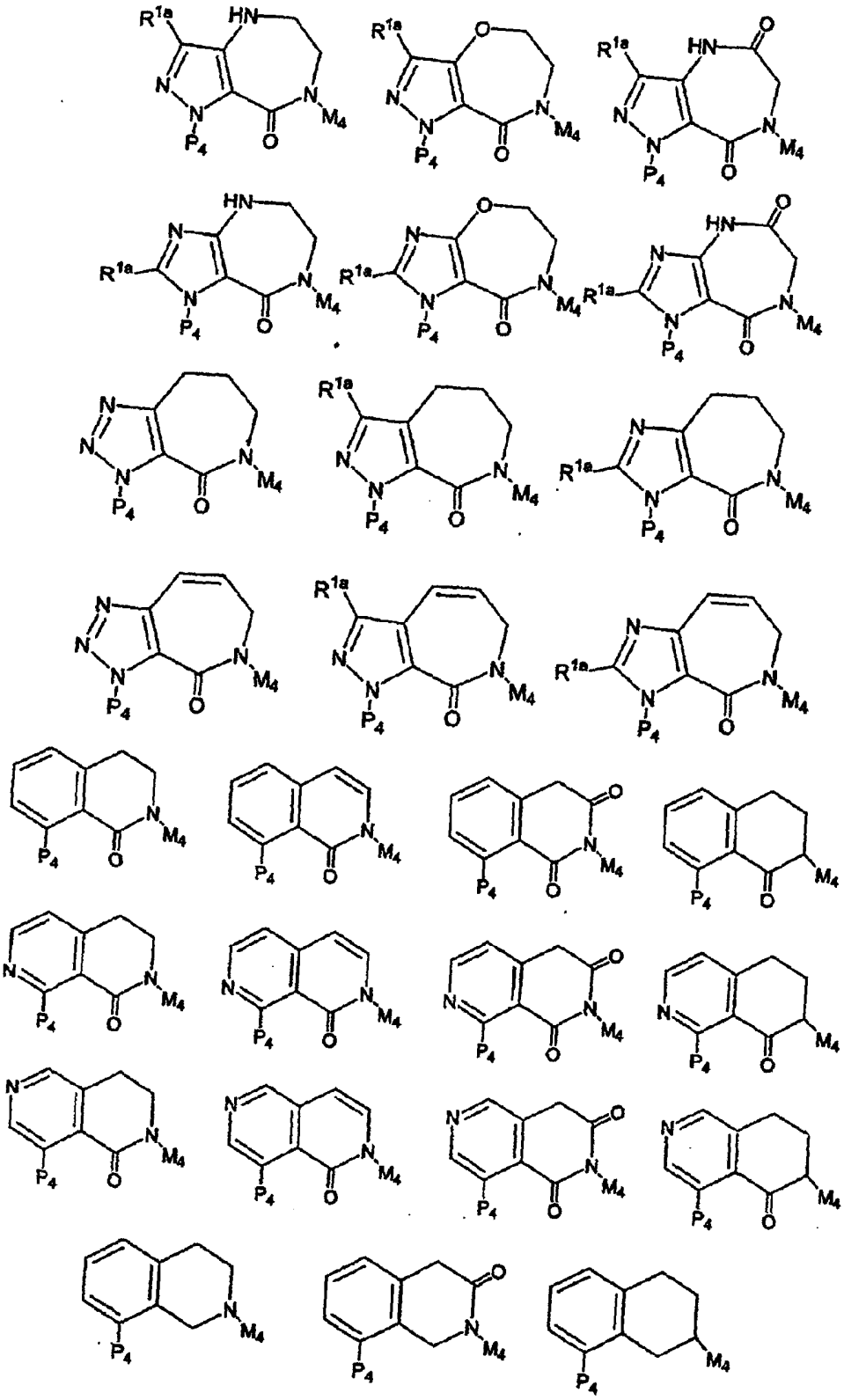
R^{4b}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, OR^3, CH_2OR^3, F, Cl, CH_3, CH_2CH_3, NR^3R^{3a}, $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2-fenila, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2$-fenila, e CF_3;

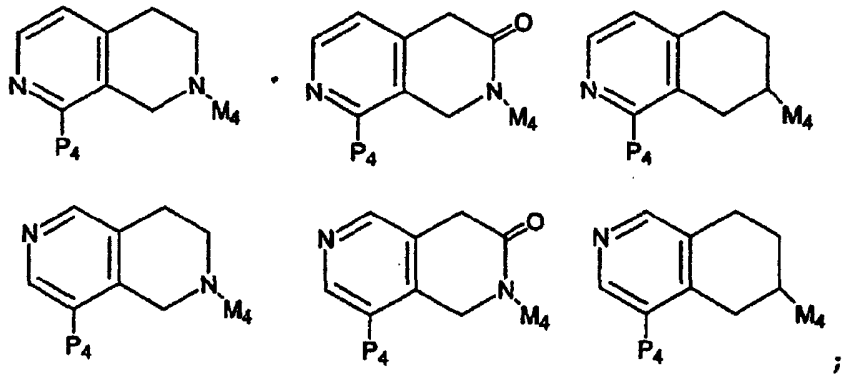
R^5, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, CH_3, CH_2CH_3, OR^3, CH_2OR^3, F, Cl, NR^3R^{3a}, $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2-alquila de C_{1-4}, NR^3SO_2-fenila, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2$-fenila, CF_3, fenila substituída com 0 a 2 R^6, naftila substituída com 0 a 2 R^6, e benzila substituída com 0 a 2 R^6; e

R^6, em cada ocorrência, é selecionado entre H, OH, OR^2, F, Cl, CH_3, CH_2CH_3, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2b}$, $CH_2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, e $SO_2NR^2R^{2a}$.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um composto inusitado, onde o composto é selecionado entre:



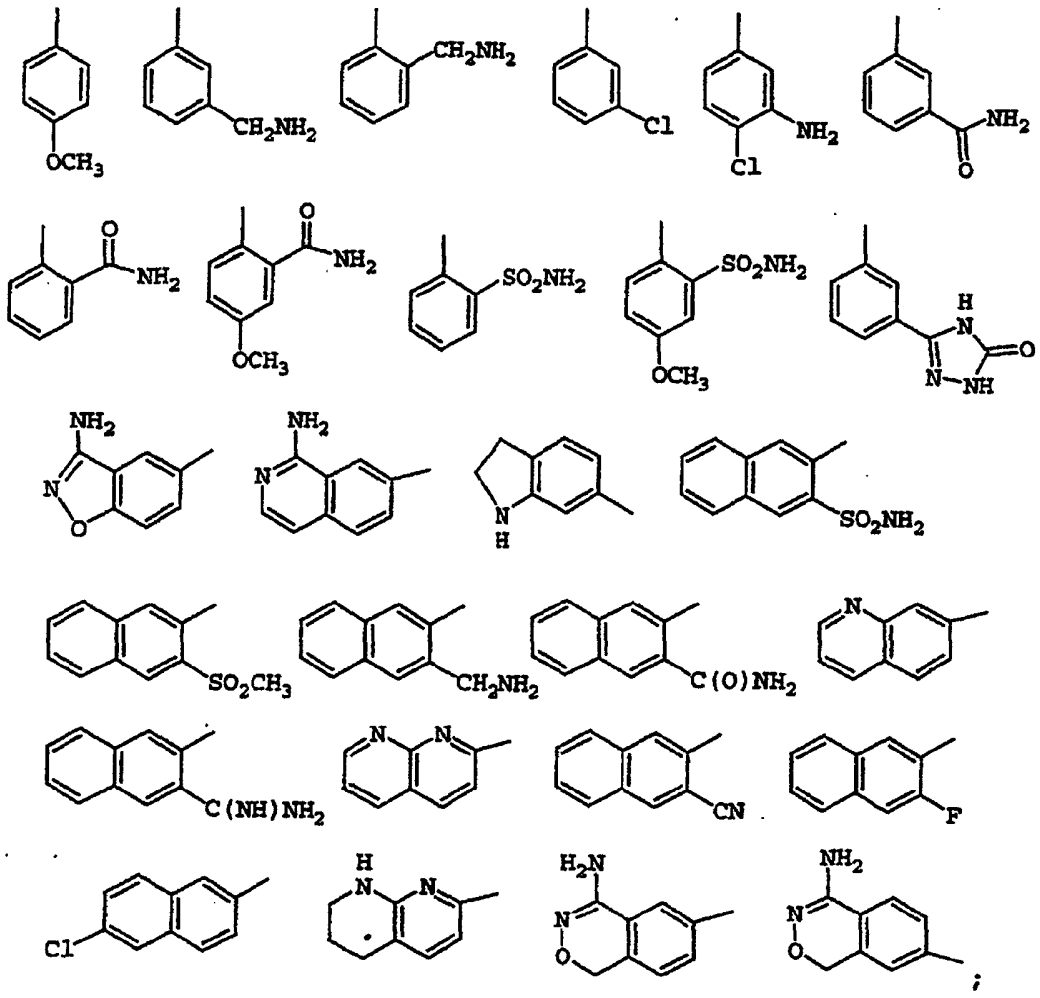




P_4 é -G;

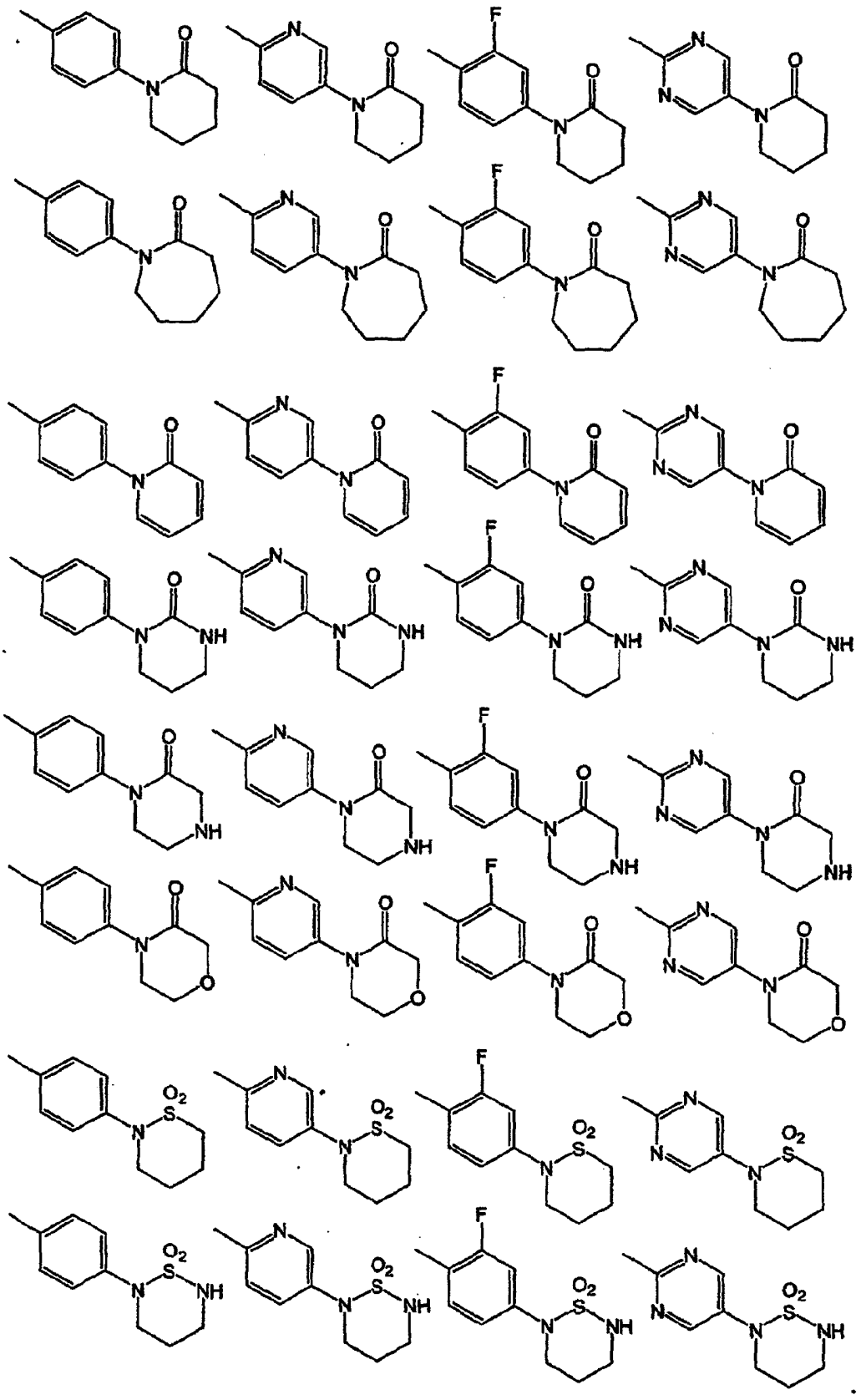
M_4 é -A-B;

G é selecionado entre:

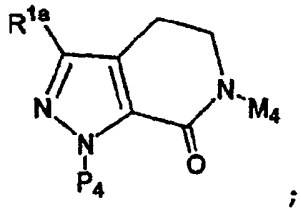


e,

A-B é selecionado entre:



Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um composto inusitado, onde o composto é selecionado entre:

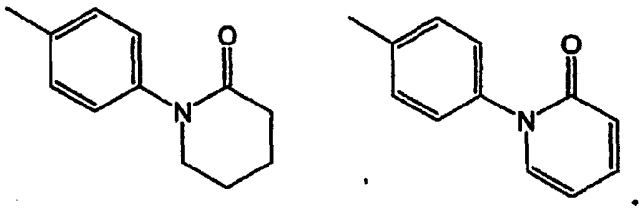


;

P_4 é -G;

M_4 é -A-B;

A-B é selecionado entre:



Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um composto inusitado, onde o composto é selecionado entre:

3-metóxi-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-3-[(metil-amino)-metil]-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(3-cloro-4-flúor-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-

pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-[3-(amino-metil)-4-flúor-fenil]-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-il)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-hexaidro-1H-azepin-1-il)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperazinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-imidazolidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxotetraidro-1(2H)-pirimidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

6-[4-(3-etil-2-oxo-2,3-diidro-1H-benzimidazol-1-il)-fenil]-1-(4-metóxi-fenil)-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carbonitrila;

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(1H-tetrazol-5-il)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida;

3-bromo-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(4-piridinil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(4-piridinil-N-óxido)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(3-piridinil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(3-piridinil-N-óxido)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(2-piridinil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[5-(2-oxo-1-piperidinil)-2-piridinil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-

c]-piridino-3-carboxamida;

1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida;

1-(4-metóxi-fenil)-3-(metil-sulfonil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-3-(2-piperidinil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-[3-(amino-metil)-fenil]-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

3-[7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridin-1-il]-benzamida;

1-(3-cloro-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida;

1-(3-cloro-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida;

1-(3-cloro-fenil)-N,N-dimetil-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida;

1-(3-cloro-4-flúor-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida;

1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carbonitrila;

1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida;

1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-il)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida;

1-(2,3-diidro-1H-indol-6-il)-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(2,3-diidro-1H-indol-6-il)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(2,3-diidro-1H-indol-5-il)-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidropirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidin-1-il)-fenil]-3-(2-pirrolidin-1-il-metil-fenil)-1,4,5,6-tetraidropirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxilato de etila;

ácido 1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxílico;

1-(4-metóxi-fenil)-N,N-dimetil-7-oxo-6-[4-(2-oxo-

1(2H)-piridinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida;

N-({1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridin-3-il}carbonil)-metano-sulfonamida;

amida do ácido 1-(4-hidróxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo [3,4-c]-piridino-3-carboxílico;

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-3-(1H-tetrazol-5-il)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo [3,4-c]-piridin-7-ona;

3-{4-[(dimetil-amino)-metil]-1,3-oxazol-2-il}-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

3-{4-[(dimetil-amino)-metil]-1,3-oxazol-2-il}-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperazinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida;

1-(4-metóxi-fenil)-3-(metil-sulfonil)-6-[4-(2-oxo-1-piperazinil)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-3-(4-metil-oxazol-2-il)-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo [3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-3-(4-metil-oxazol-2-il)-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo

[3,4-c]-piridin-7-ona;

3-acetil-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

3-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-3-(1-metil-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo [3,4-c]-piridin-7-ona;

1-(4-metóxi-fenil)-3-metil-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

3-hidróxi-metil-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo [3,4-c]-piridin-7-ona;

3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo [3,4-c]-piridin-7-ona;

2-dimetil-amino-N-{1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo [3,4-c]-piridin-3-il-metil}-N-metil-acetamida;

2-dimetil-amino-N-{1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridin-3-il-metil}-acetamida;

N-{1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridin-3-il-metil}-2-piridin-2-il-acetamida;

N-{1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridin-3-il-metil}-2-(1-oxipiridin-2-il)-acetamida;

amida do ácido 6-[4-(1,1-dioxo-116-isotiazolidin-2-il)-fenil]-1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxílico;

N-hidróxi-3-{7-oxo-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-triflúor-metil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-1-il}-benzamidina;

N-metóxi-3-{7-oxo-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-triflúor-metil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-1-il}-benzamidina;

1-(3-ciano-4-flúor-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida;

amida do ácido 1-(3-amino-metil-4-flúor-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxílico;

2-{7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-3-triflúor-metil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-1-il}-benzeno-sulfonamida;

2-{7-oxo-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-

triflúor-metil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-1-il}-benzeno-sulfonamida;

N-acetil-2-{7-oxo-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-triflúor-metil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-1-il}-benzeno-sulfonamida;

1-(3-cloro-fenil)-3-metano-sulfonil-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

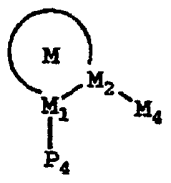
1-(3-cloro-fenil)-3-metano-sulfonil-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona;

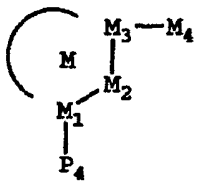
1-(3-cloro-fenil)-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo [3,4-c]-piridin-7-ona; e

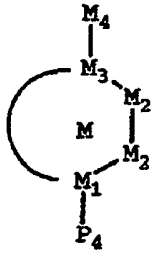
3-{7-oxo-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-triflúor-metil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-1-il}-benzamida;

ou uma sua forma de sal de uso farmacêutico.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um composto inusitado, onde o composto é das Fórmulas IIIa, IIIb ou IIIC:







ou um seu estereoisômero ou sal de uso

farmacêutico, onde:

o anel M, incluindo M_1, M_2, e, caso presente, M_3, é fenila ou um anel carbocíclico com 3 a 10 membros ou heterocíclico com 4 a 10 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados entre O, $S(O)_p$, N, e NZ^2;

o anel M é substituído com 0 a 3 R^{1a} e 0 a 2 grupos carbonila, e há 0 a 3 ligações duplas no anel;

um entre P_4 e M_4 é -Z-A-B e o outro é $-G_1$-G;

G é um grupo da Fórmula IIa ou IIb:



IIa



IIb

o anel D, incluindo os dois átomos do Anel E ao qual ele está anexado, é um anel com 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$;

O anel D é substituído com 0 a 2 R e há 0 a 3 ligações duplas no anel;

E é selecionado entre fenila, piridila, pirimidila, pirazilina, e piridazinila, e é substituído com 1 a 2 R;

alternativamente, o anel D está ausente, e o anel E é selecionado entre fenila, piridila, pirimidila, e tienila, e o anel E é substituído com 1 a 2 R;

alternativamente, o anel D está ausente, o anel E

é selecionado entre fenila, piridila, e tienila, e o anel E é substituído com 1 R e substituído com um heterociclo com 5 membros, consistindo: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, onde o heterociclo com 5 membros é substituído com 0 a 1 carbonila e 1 a 2 R, e há 0 a 3 ligações duplas no anel;

R é selecionado entre H, alquila de C_{1-4}, F, Cl, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, CN, $C(=NH)NH_2$, $C(=NH)NHOH$, $C(=NH)NHOCH_3$, NH_2, NH-(alquila de C_{1-3}), N-(alquila de $C_{1-3})_2$, $C(=NH)NH_2$, CH_2NH_2, CH_2NH-(alquila de C_{1-3}), CH_2N-(alquila de $C_{1-3})_2$, $(CR^8R^9)_tNR^7R^8$, $C(O)NR^7R^8$, $CH_2C(O)NR^7R^8$, $S(O)_pNR^7R^8$, $CH_2S(O)_pNR^7R^8$, SO_2R^3 e OCF_3;

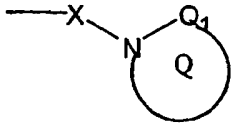
alternativamente, quando 2 grupos R estão anexados a átomos adjacentes, eles combinam-se para formar metilenodioxi ou etilenodioxi;

A é selecionado entre:

carbociclo de C_{5-10} substituído com 0 a 2 R^4, e

heterociclo de 5 a 10 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^4;

desde que A seja diferente de um diidrobenzopirano;

B é 

; desde que Z e B estejam anexados a átomos diferentes em A e que o grupamento A-X-N forme um grupo diferente de N-N-N;

desde que B seja diferente de triazolona, quinolona ou isoquinolona, onde os grupos triazolona,

quinolona e isoquinolona são substituídos ou não-substituídos;

Q_1 é selecionado entre C=O e SO_2;

o anel Q é um anel monocíclico ou tricíclico de 4 a 7 membros, consistindo de, além do grupo N-Q_1 indicado, átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos selecionados entre NR^{4c}, O, S, S(O) e $S(O)_2$, onde:

0 a 2 ligações duplas estão presentes dentro do anel e o anel é substituído com 0 a 2 R^{4a};

alternativamente, o anel Q é um anel de 4 a 7 membros, ao qual outro anel está fundido, onde:

o anel de 4 a 7 membros consiste de, além do grupo amida indicado, átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos selecionados entre NR^{4c}, O, S, S(O) e $S(O)_2$, e 0 a 1 ligação dupla está presentes dentro do anel;

o anel da fusão é fenila ou um heteroaromático com 5 a 6 membros, consistindo de átomos de carbono e 1 a 2 heteroátomos selecionados entre NR^{4c}, O e S;

o anel Q, que inclui o anel de 4 a 7 membros e o anel da fusão, é substituído com 0 a 3 R^{4a};

X está ausente ou é selecionado entre $-(CR^2R^{2a})_{1-4}-$, $-C(O)-$, $-C(O)CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2CR^2R^{2a}-$, $-CR^2R^{2a}S(O)_2-$, $-NR^2S(O)_2-$, $-NR^2CR^2R^{2a}-$, e $-OCR^2R^{2a}-$;

Z é selecionado entre uma ligação, CH_2, CH_2CH_2, CH_2O, OCH_2, C(O), NH, CH_2NH, $NHCH_2$, $CH_2C(O)$, $C(O)CH_2$, C(O)NH, NHC(O), $NHC(O)CH_2C(O)NH$, $S(O)_2$, $CH_2S(O)_2$, $S(O)_2(CH_2)$, SO_2NH, e $NHSO_2$, desde que Z não forme uma ligação N-S, NCH_2N, NCH_2O ou NCH_2S com qualquer grupo ao qual ele está anexado;

Z^2 é selecionado entre H, alquila de C_{1-4}, fenila, benzila, $C(O)R^{3b}$, $S(O)R^{3f}$, e $S(O)_2R^{3f}$;

R^{1a} é selecionado entre H, $-(CH_2)_r-R^{1b}$, $-(CH(CH_3))_r-R^{1b}$, $-(CH(CH_3)_2)_r-R^{1b}$, $NHCH_2R^{1c}$, OCH_2R^{1c}, SCH_2R^{1c}, $NH(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1b}$, e $O(CH_2)_2(CH_2)_tR^{1b}$, desde que R^{1a} forme algo diferente de uma ligação N-halo, N-S ou N-CN;

alternativamente, quando dois grupos R^{1a} estão anexados a átomos adjacentes, junto com os átomos aos quais eles estão anexados, eles formam um anel com 5 a 7 membros, o qual consiste de: átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, este anel sendo substituído com 0 a 2 R^{4b} e tendo 0 a 3 ligações duplas no anel;

R^{1b} é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, F, Cl, Br, I, -CN, -CHO, CF_3, OR^2, NR^2R^{2a}, $C(O)R^{2b}$, CO_2R^{2b}, $OC(O)R^2$, CO_2R^{2a}, $S(O)_pR^2$, $NR^2(CH_2)_rOR^2$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)NHR^2$, $NR^2C(O)_2R^{2a}$, $OC(O)NR^2R^{2a}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $C(O)NR^2(CH_2)_rOR^2$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2R^2$, carbociclo de C_{5-6} substituído com 0 a 2 R^{4b}, e heterociclo com 5 a 6 membros, consistindo de átomos de carbono e entre 1 e 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b}, desde que R^{1b} forme algo diferente de uma ligação O-O, N-halo, N-S ou N-CN;

R^{1c} é selecionado entre H, $CH(CH_2OR^2)_2$, $C(O)R^{2c}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $S(O)R^2$, $S(O)_2R^2$ e $SO_2NR^2R^{2a}$;

R^2, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, benzila, carbociclo de C_{5-6}

substituído com 0 a 2 R^{4b}, um grupo -CH_2-carbocíclico de C_{5-6} substituído com 0 a 2 R^{4b}, e um heterociclo com 5 a 6 membros consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b};

R^{2a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, benzila, carbociclo de C_{5-6} substituído com 0 a 2 R^{4b}, e heterociclo com 5 a 6 membros consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b};

alternativamente, R^2 e R^{2a}, juntos com o átomo ao qual eles estão anexados, combinam-se para formar um anel com 5 ou 6 membros, saturado, parcialmente saturado ou insaturado, substituído com 0 a 2 R^{4b} e consistindo de: 0 a 1 heteroátomo adicional selecionado no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$;

R^{2b}, em cada ocorrência, é selecionado entre CF_3, alcóxi de C_{1-4}, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, benzila, carbociclo de C_{5-6} substituído com 0 a 2 R^{4b}, e heterociclo com 5 a 6 membros consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b};

R^{2c}, em cada ocorrência, é selecionado entre CF_3, OH, alcóxi de C_{1-4}, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, benzila,

carbociclo de C_{5-6} substituído com 0 a 2 R^{4b}, e heterociclo com 5 a 6 membros contendo entre 1 e 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b};

R^3, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, benzila e fenila;

R^{3a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, benzila e fenila;

alternativamente, R^3 e R^{3a}, juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão anexados, combinam-se para formar um anel com 5 ou 6 membros, saturado, parcialmente saturado ou insaturado, consistindo de: átomos de carbono e o átomo de nitrogênio ao qual R^3 e R^{3a} estão anexados;

R^{3c}, em cada ocorrência, é selecionado entre CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, benzila e fenila;

R^{3d}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, CH_2-fenila, CH_2CH_2-fenila, e $C(=O)R^{3c}$;

R^4, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, OR^2, CH_2OR^2, $(CH_2)_2OR^2$, F, Cl, Br, I, alquila de C_{1-4}, -CN, NO_2, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$, $(CH_2)_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $S(O)_pR^{5a}$, CF_3, CF_2CF_3, carbociclo de 5 a 6 membros substituído com 0 a 1 R^5, e um heterociclo de 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^5;

R^{4a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, CH_2OR^2, OR^2, CH_2F, F, CH_2Br, Br, CH_2Cl, Cl, alquila de C_{1-4},

CH_2-CN, -CN, CH_2NO_2, NO_2, $CH_2NR^2R^{2a}$, NR^2R^{2a}, CH_2-$C(O)R^{2c}$, $C(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $(CH_2)_rC(O)NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $(CH_2)_rSO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, NR^2SO_2-alquila de C_{1-4}, $NR^2SO_2R^5$, $(CH_2)_rS(O)_pR^{5a}$, CH_2CF_3, CF_3, CH_2- carbociclo de 5 a 6 membros substituído com 0 a 1 R^5, carbociclo de 5 a 6 membros substituído com 0 a 1 R^5, e um CH_2-heterociclo de 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^5, e um heterociclo de 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^5;

R^{4b}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, OR^3, CH_2OR^3, F, Cl, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, -CN, NO_2, NR^3R^{3a}, $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $CH_2C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $CH_2C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $CH_2NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $CH_2C(O)NR^3R^{3a}$, $NR^3C(O)NR^3R^{3a}$, $CH_2NR^3C(O)NR^3R^{3a}$, $C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $CH_2C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $NR^3C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $CH_2NR^3C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $CH_2SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2NR^3R^{3a}$, $CH_2NR^3C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $CH_2SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2NR^3R^{3a}$, $CH_2NR^3SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2-alquila de C_{1-4}, $CH_2NR^3SO_2$-alquila de C_{1-4}, $NR^3SO_2CF_3$, $CH_2NR^3SO_2CF_3$, NR^3SO_2-fenila, $CH_2NR^3SO_2$-fenila, $S(O)_pCF_3$, $CH_2S(O)_pCF_3$, $S(O)_p$-alquila de C_{1-4}, $CH_2S(O)_p$-alquila de C_{1-4}, $S(O)_p$-fenila, $CH_2S(O)_p$-fenila, CF_3, e CH_2-CF_3;

R^{4c}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, CH_2OR^2, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2CN,

CH_2NO_2, $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2c}$, $CH_2C(O)R^{2c}$, $CH_2NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $CH_2C(O)NR^2R^{2a}$, $CH_2NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $CH_2SO_2NR^2R^{2a}$, $CH_2NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, $CH_2NR^2SO_2$-alquila de C_{1-4}, $C(O)NHSO_2$-alquila de C_{1-4}, $CH_2C(O)NHSO_2$-alquila de C_{1-4}, $CH_2NR^2SO_2R^5$, $S(O)_pR^{5a}$, $CH_2S(O)_pR^{5a}$, CF_3, CH_2CF_3, carbociclo de 5 a 6 membros substituído com 0 a 1 R^5, CH_2-carbociclo de 5 a 6 membros substituído com 0 a 1 R^5, heterociclo de 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^5, e CH_2-heterociclo de 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^5;

R^5, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, OR^3, CH_2OR^3, F, Cl, -CN, NO_2, NR^3R^{3a}, $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $CH_2C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $CH_2C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $NR^3C(O)NR^3R^{3a}$, $CH(=NOR^{3d})$, $C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $NR^3C(=NR^3)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $NR^3SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2-alquila de C_{1-4}, $NR^3SO_2CF_3$, NR^3SO_2-fenila, $S(O)_pCF_3$, $S(O)_p$-alquila de C_{1-4}, $S(O)_p$-fenila, CF_3, fenila substituída com 0 a 2 R^6, naftila substituída com 0 a 2 R^2, e benzila substituída com 0 a 2 R^6; e

R^6, em cada ocorrência, é selecionado entre H, OH, OR^2, F, Cl, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, CN, NO_2, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2b}$, $CH_2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $C(=NH)NH_2$, $NHC(=NH)NH_2$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2NR^2R^{2a}$, e NR^2SO_2-alquila de C_{1-4}.

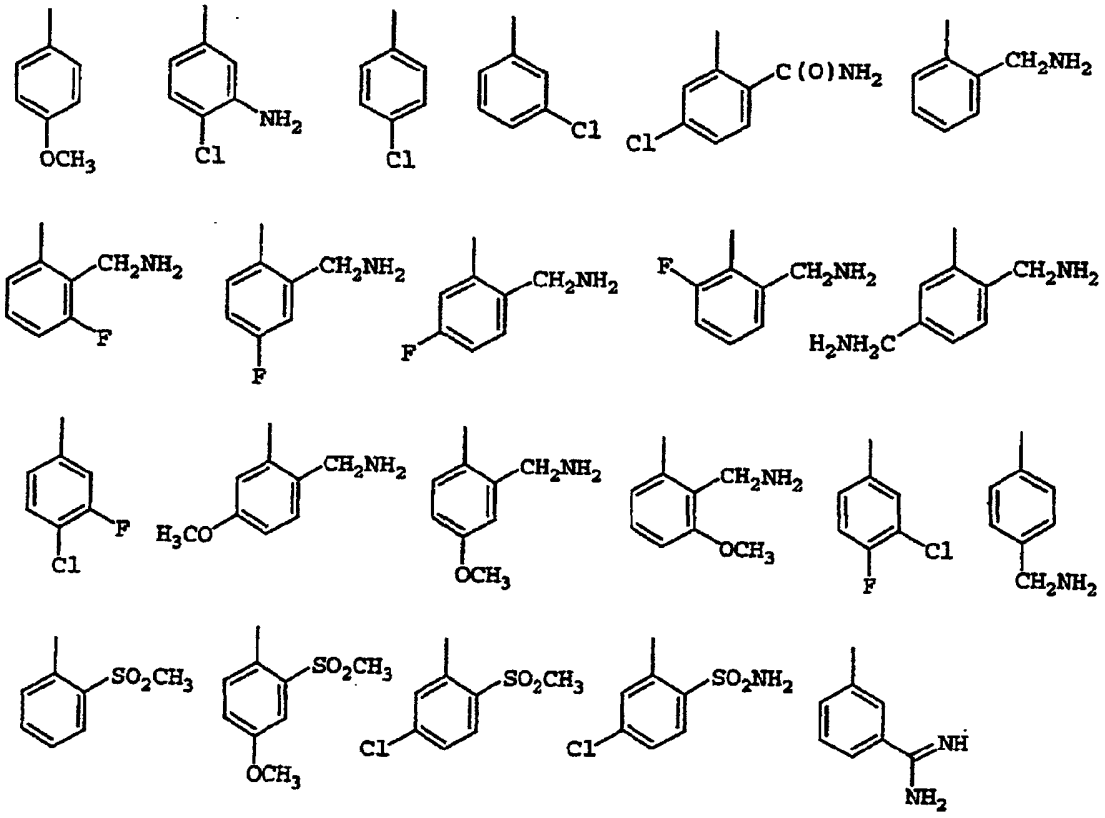
Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um composto inusitado, onde:

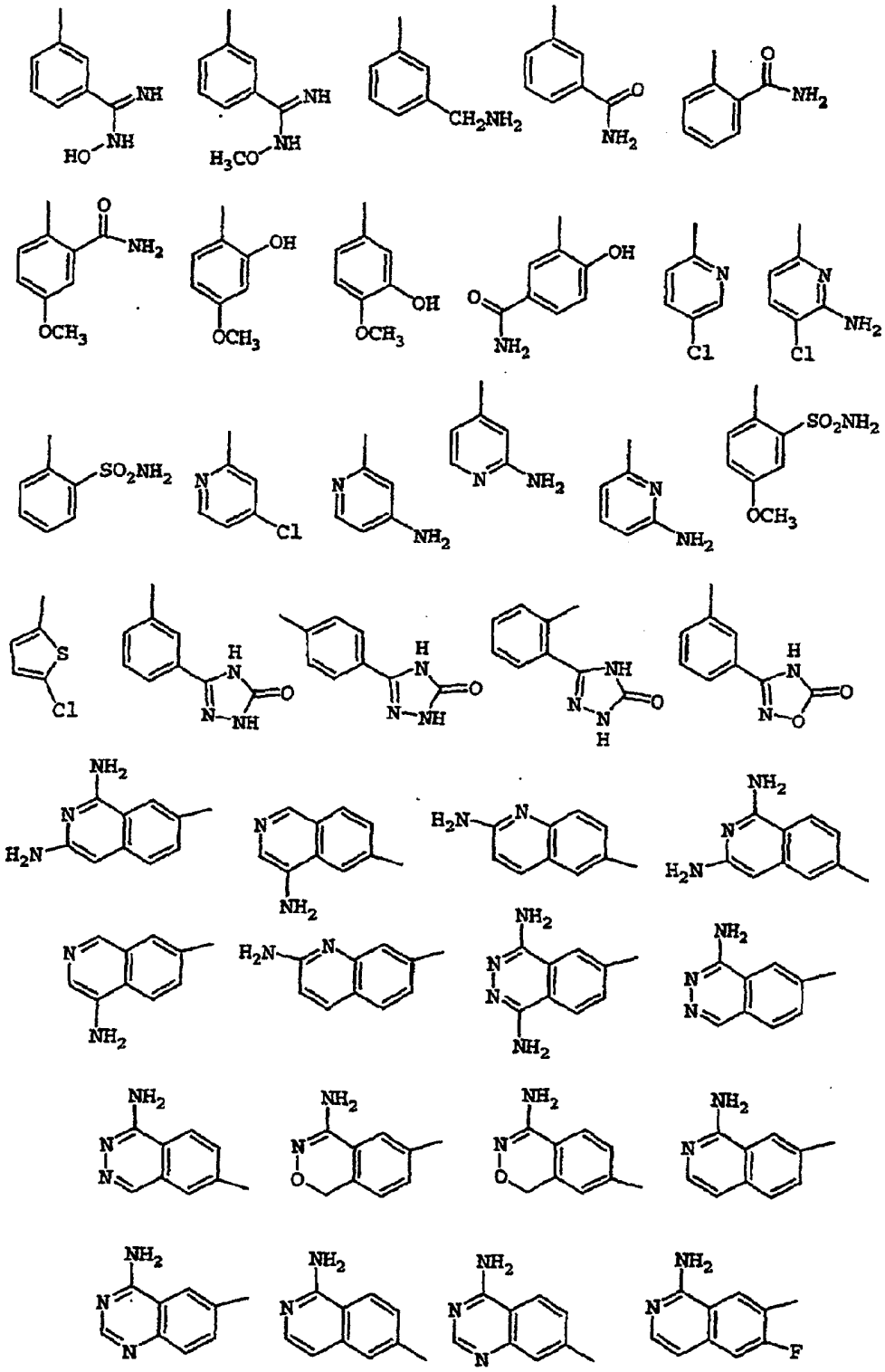
o anel M, incluindo M_1, M_2, e, caso presente, M_3, é selecionado entre fenila, pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isotiazol, tiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-triazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3,4-tetrazol, 1,2,3,5-tetrazol, pirano, tiopirano, 1,1-dióxido de tiopirano, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,2,3,4-tetrazina, diidropirrol, diidrofurano, diidrotiofeno, diidropirazol, diidroimidazol, diidroisoxazol, diidrooxazol, diidroisotiazol, diidrotiazol, diidro-1,2,3-triazol, diidro-1,2,4-triazol, diidro-1,3,4-triazol, diidro-1,2,3-oxadiazol, diidro-1,2,4-oxadiazol, diidro-1,3,4-oxadiazol, diidro-1,2,3-tiadiazol, diidro-1,2,4-tiadiazol, diidro-1,3,4-tiadiazol, diidro-1,2,3,4-tetrazol, diidro-1,2,3,5-tetrazol, diidropirano, diidrotiopirano, diidro-1,1-dióxido de tiopirano, diidropiridina, diidropirimidina, diidropiridazina, diidropirazina, diidro-1,2,3-triazina, diidro-1,2,4-triazina, diidro-1,2,3,4-tetrazina, ciclo-penteno, ciclo-pentano, ciclo-hexeno, ciclo-hexano, tetraidropirrol, tetraidrofurano, tetraidrotiofeno, 1,1-dióxido de tetraidrotiofeno, tetraidropirazol, tetraidroimidazol, tetraidroisoxazol, tetriadrooxazol, tetraidroisotiazol, tetraidrotiazol, tetraidro-1,2,3-triazol, tetraidro-1,2,4-triazol, tetraidro-1,3,4-triazol, tetraidro-1,2,3-oxadiazol,

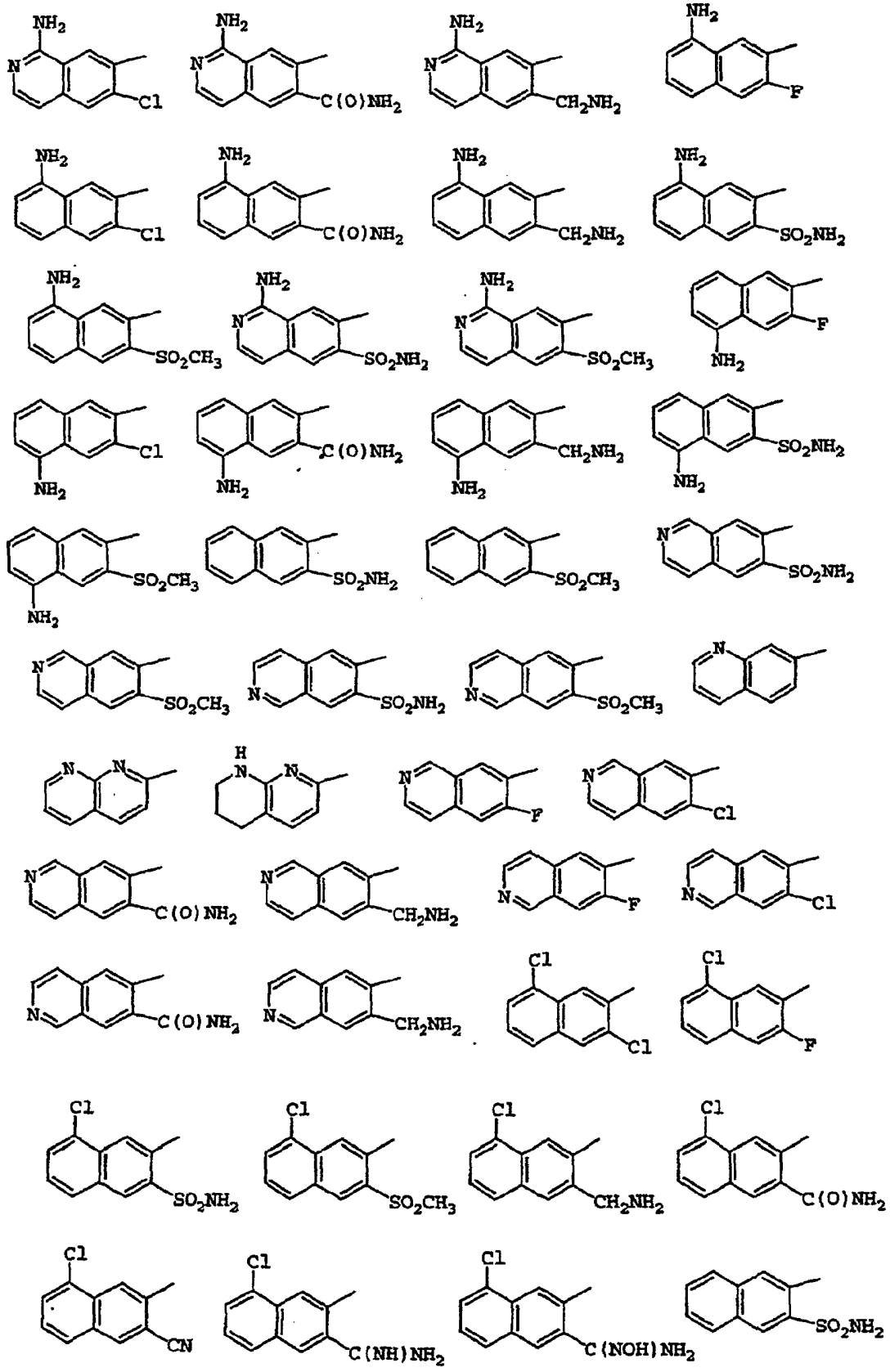
tetraidro-1,2,4-oxadiazol, tetraidro-1,3,4-oxadiazol, tetraidro-1,2,3-tiadiazol, tetraidro-1,2,4-tiadiazol, tetraidro-1,3,4-tiadiazol, tetraidro-1,2,3,4-tetrazol, tetraidro-1,2,3,5-tetrazol, tetraidropirano, tetraidrotiopirano, 1,1-dióxido de tetraidrotiopirano, tetraidropiridina, tetraidropirimidina, tetraidropiridazina, tetraidropirazina, tetraidro-1,2,3-triazina, tetraidro-1,2,4-triazina, tetraidro-1,2,3,4-tetrazina;

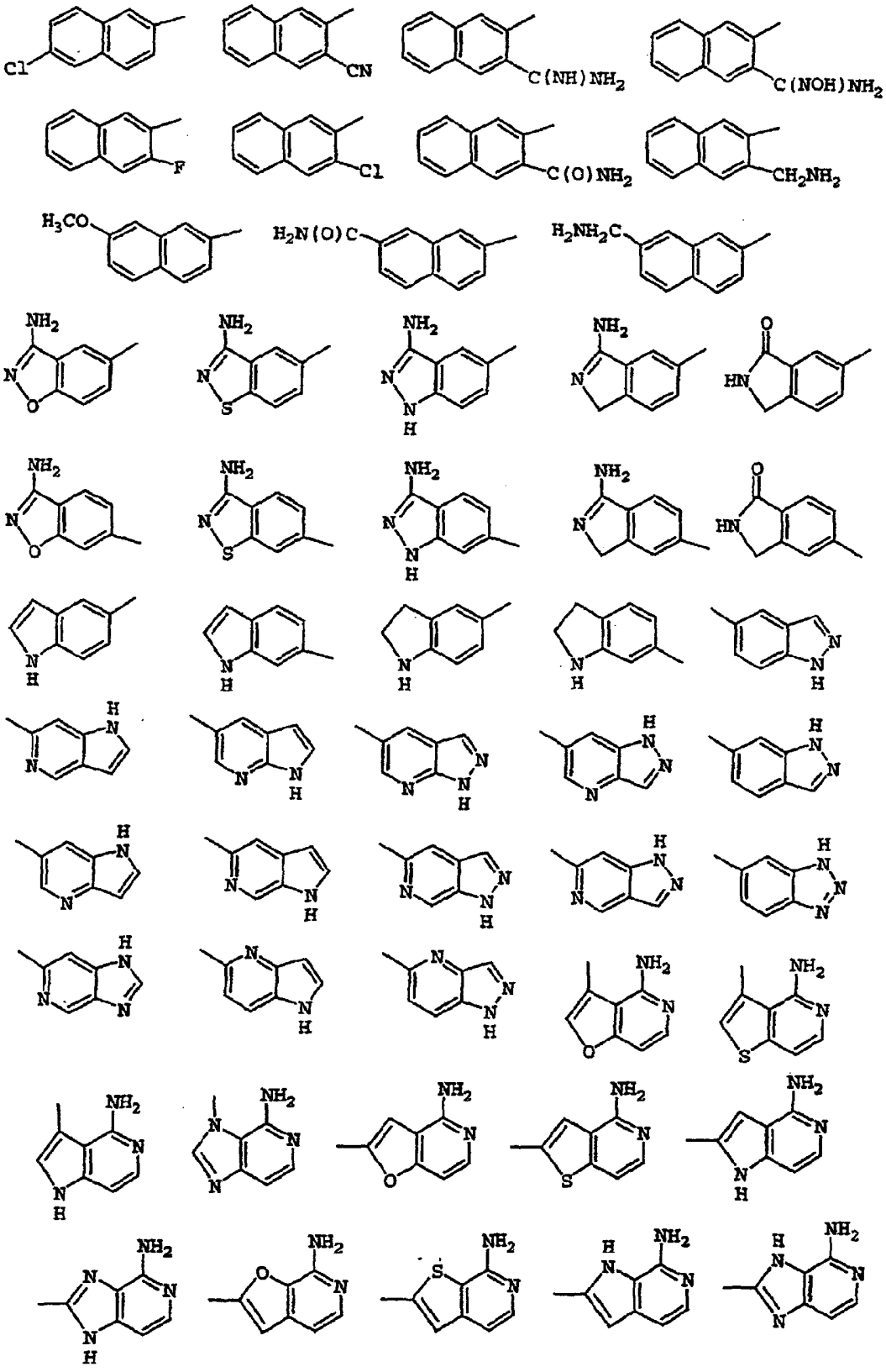
o anel M é substituído com 0 a 3 R^{1a} e 0 a 1 grupo carbonila;

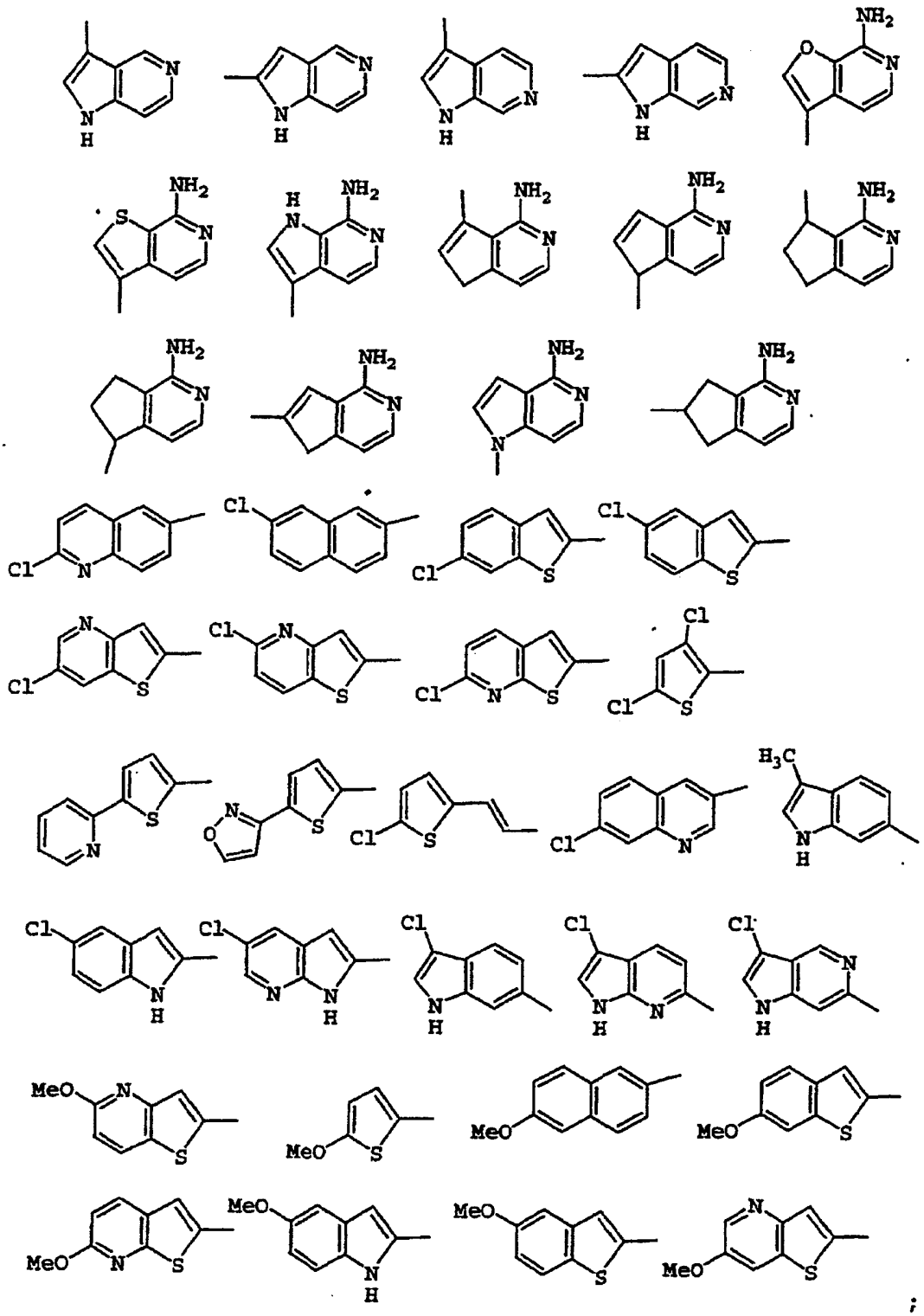
G é selecionado no grupo:







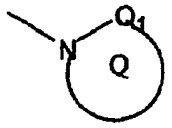




G_1 está ausente ou é selecionado entre $(CR^3R^{3a})_{1-3}$, $(CR^3R^{3a})_uC(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uO(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uN^{3b}(CR^3R^{3a})_w$,

$(CR^3R^{3a})_uC(O)N^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uN^{3b}C(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uNR^{3b}C(O)(CR^3R^{3a})_uC(O)NR^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uS(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uS(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uS(O)_2(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uS(O)N^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uN^{3b}S(O)_2(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uS(O)_2N^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, e $(CR^3R^{3a})_uC(O)NR^{3b}S(O)_2(CR^3R^{3a})_w$, onde u + w totaliza 0, 1, ou 2, desde que G_1 não forme uma ligação N-S, NCH_2N, NCH_2O ou NCH_2S com qualquer grupo ao qual ele está anexado;

A é selecionado entre um dos seguintes grupos carbocíclicos e heterocíclicos que são substituídos com 0 a 2 R^4: fenila, piperidinila, piperazinila, piridila, pirimidila, furanila, morfolinila, tienila, pirrolila, pirrolidinila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, pirazolila, imidazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxiadiazolila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,5-triazolila, 1,3,4-triazolila, benzofuranila, benzotiofuranila, indolinila, indolila, benzimidazolila, benzoxazolila, benzotiazolila, indazolila, benzisoquazolila, benzisotiazolila, e isoindazolila;

B é 

; desde que Z e B estejam anexados a átomos diferentes em A;

desde que B seja diferente de triazolona, quinolona ou isoquinolona, onde os grupos triazolona, quinolona e isoquinolona são substituídos ou não-substituídos;

Q_1 é selecionado entre C=O e SO_2;

o anel Q é um anel com 5 a 7 membros, consistindo de, além do grupo N-Q_1 indicado, átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos selecionados entre NR^{4c}, O, S, S(O) e $S(O)_2$, onde:

0 a 2 ligações duplas estão presentes dentro do anel e o anel é substituído com 0 a 2 R^{4a};

alternativamente, o anel Q é um anel com 5 a 7 membros, ao qual outro anel está fundido, onde:

o anel com 5 a 7 membros consiste de, além do grupo amida indicado, átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos selecionados entre NR^{4c}, O, S, S(O) e $S(O)_2$, e 0 a 1 ligação dupla está presente dentro do anel;

o anel da fusão é fenila ou um heteroaromático com 5 a 6 membros, consistindo de átomos de carbono e 1 a 2 heteroátomos selecionados entre NR^{4c}, O, e S;

o anel Q, que inclui o anel de 5 a 7 membros e o anel da fusão, é substituído com 0 a 3 R^{4a};

R^{1a} é selecionado entre H, R^{1b}, $CH(CH_3)R^{1b}$, $C(CH_3)_2R^{1b}$, CH_2R^{1b}, e $CH_2CH_2R^{1b}$, desde que R^{1a} forme algo diferente de uma ligação N-halo, N-S ou N-CN;

alternativamente, quando dois grupos R^{1a} estão anexados a átomos adjacentes, junto com os átomos aos quais eles estão anexados, eles formam um anel com 5 a 6 membros, o qual consiste de: átomos de carbono e 0 a 2 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, este anel sendo substituído com 0 a 2 R^{4b} e tendo 0 a 3 ligações duplas no anel;

R^{1b} é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, F, Cl, Br, -CN, -CHO, CF_3, OR^2, NR^2R^{2a}, $C(O)R^{2b}$, CO_2R^{2b}, $OC(O)R^2$, CO_2R^{2a}, $S(O)_pR^2$, $NR^2(CH_2)_rOR^2$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2R^2$, fenila substituída com 0 a 2 R^{4b}, e heterociclo aromático com 5 a 6 membros, consistindo de átomos de carbono e entre 1 e 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b}, desde que R^{1b} forme algo diferente de uma ligação O-O, N-halo, N-S ou N-CN;

R^2, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, fenila substituída com 0 a 2 R^{4b}, uma benzila substituída com 0 a 2 R^{4b}, e um heterociclo com 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b};

R^{2a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CF_3, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, benzila, fenila substituída com 0 a 2 R^{4b}, e heterociclo com 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b};

alternativamente, R^2 e R^{2a}, juntos com o átomo ao qual eles estão anexados, combinam-se para formar um anel com 5 ou 6 membros, saturado, parcialmente saturado ou insaturado, substituído com 0 a 2 R^{4b} e consistindo de: 0 a 1 heteroátomo adicional selecionado no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$;

R^{2b}, em cada ocorrência, é selecionado entre CF_3,

alcóxi de C_{1-4}, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, benzila, fenila substituída com 0 a 2 R^{4b}, e heterociclo aromático com 5 a 6 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b};

R^{2c}, em cada ocorrência, é selecionado entre CF_3, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, benzila, fenila substituída com 0 a 2 R^{4b}, e heterociclo aromático com 5 a 6 membros, contendo entre 1 e 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b};

R^4, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_2OR^2, $(CH_2)_2OR^2$, OR^2, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, -CN, NO_2, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$, $(CH_2)_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, CF_3, e CF_2CF_3;

R^{4a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, CH_2OR^2, OR^2, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, -CN, NO_2, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $NR^2C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, e $-CF_3$;

R^{4b}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, OR^3, CH_2OR^3, F, Cl, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, -CN, NO_2, NR^3R^{3a}, $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $CH_2C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $CH_2C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $CH_2NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $CH_2C(O)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, $CH_2SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2-alquila de C_{1-4}, $CH_2NR^3SO_2$-alquila de C_{1-4}, NR^3SO_2-fenila, $CH_2NR^3SO_2$-fenila, $S(O)_pCF_3$, $CH_2S(O)_pCF_3$, $S(O)_p$-alquila de C_{1-4}, $CH_2S(O)_p$-alquila de C_{1-4}, $S(O)_p$-fenila,

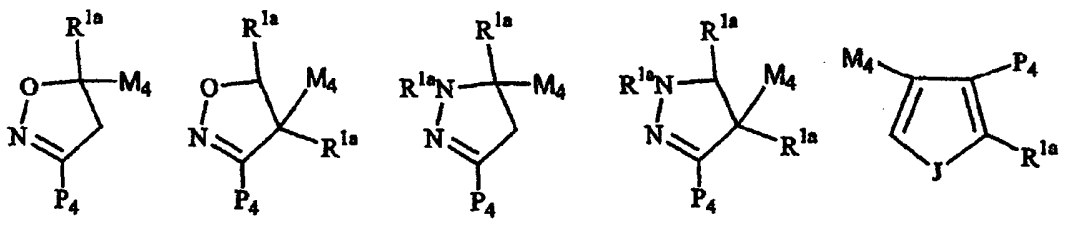
$CH_2S(O)_p$-fenila, e CF_3;

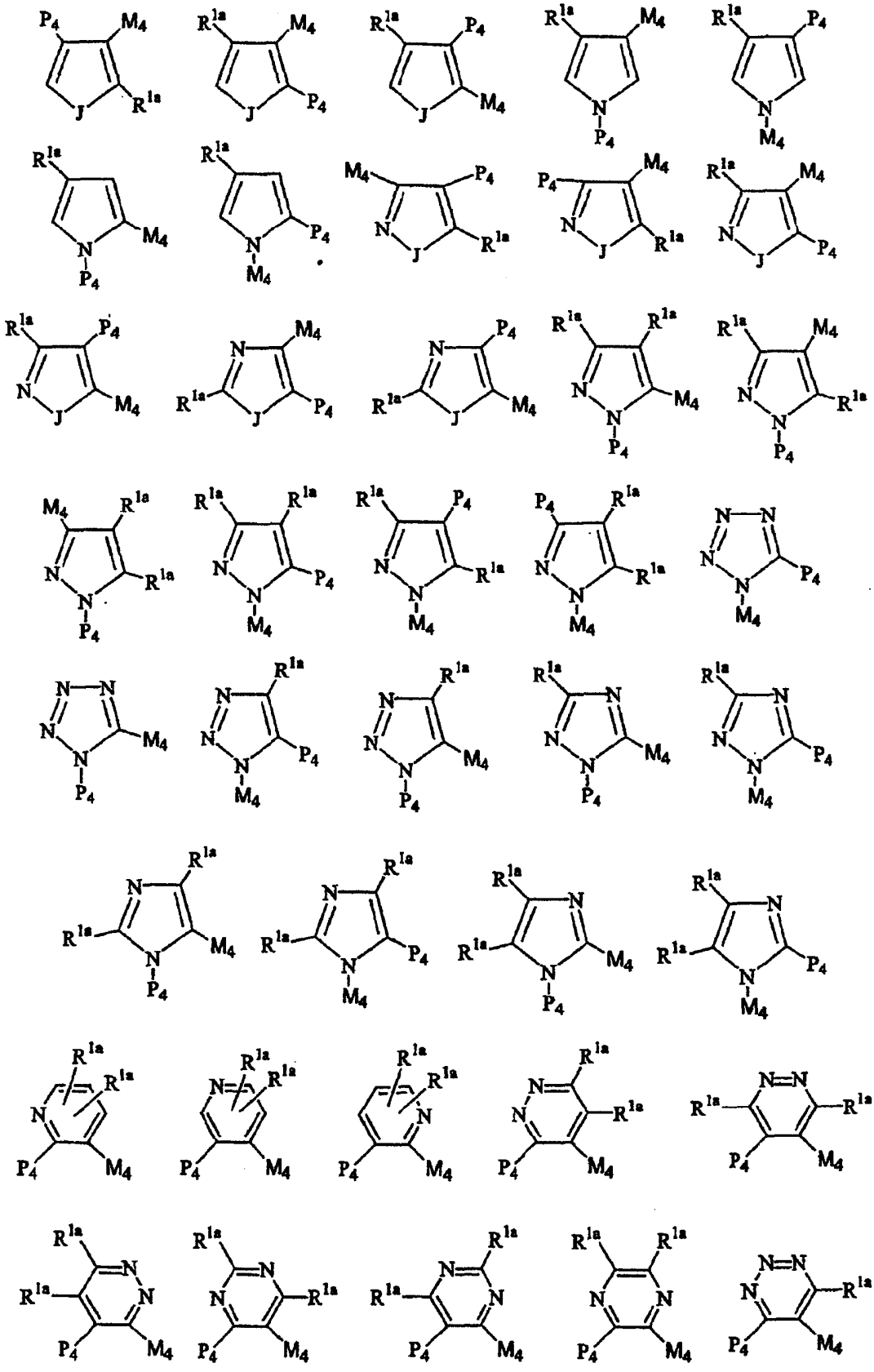
R^{4c}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, CH_2OR^2, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2CN, CH_2NO_2, $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2c}$, $CH_2C(O)R^{2c}$, $CH_2NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $CH_2C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $CH_2SO_2NR^2R^{2a}$, $S(O)_pR^{5a}$, $CH_2S(O)_pR^{5a}$, CF_3, fenila substituída com 0 a 1 R^5, e benzila substituída com 0 a 1 R^5;

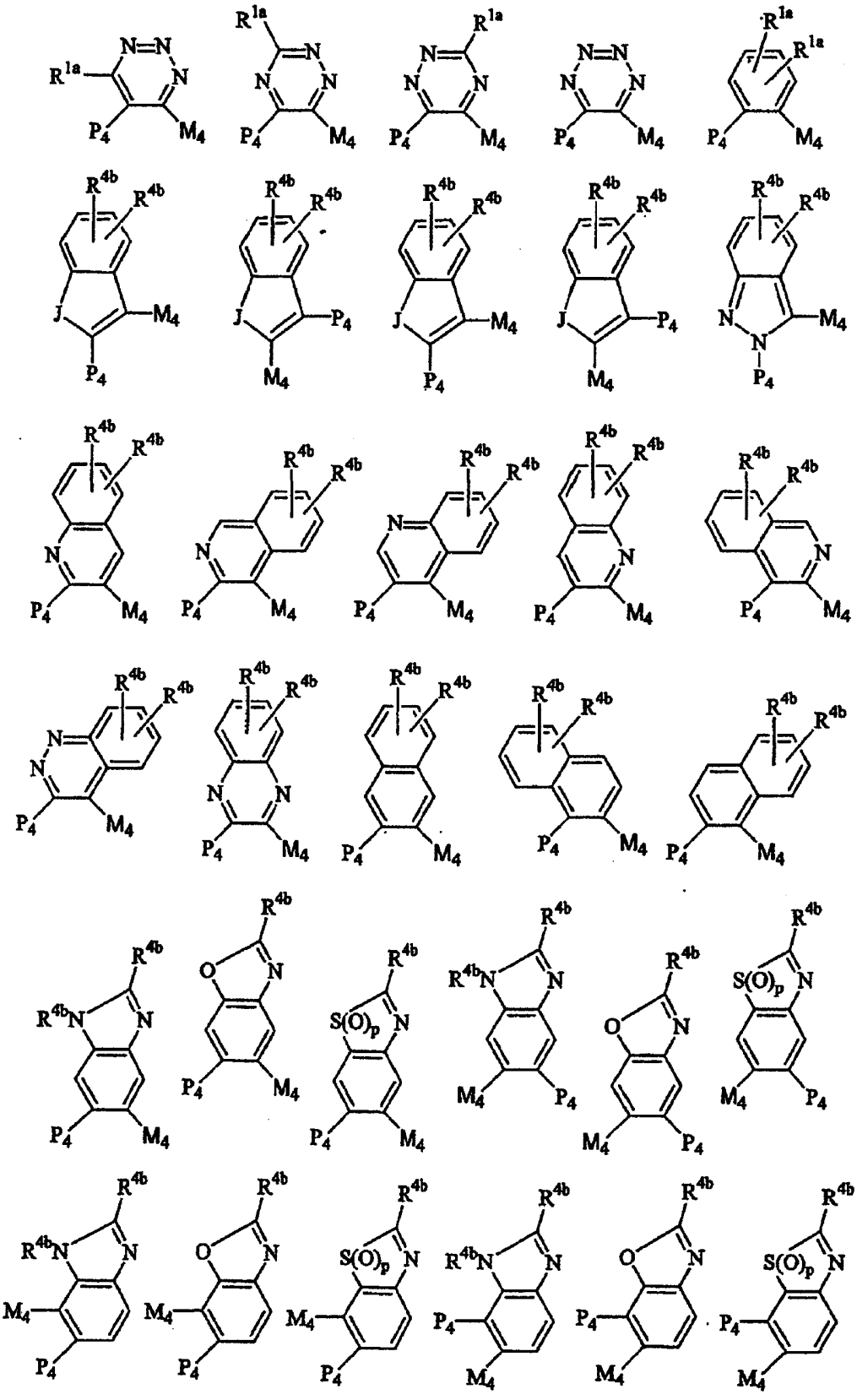
R^5, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, OR^3, CH_2OR^3, F, Cl, -CN, NO_2, NR^3R^{3a}, $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $CH_2C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $CH_2C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2-alquila de C_{1-4}, $NR^3SO_2CF_3$, NR^3SO_2- fenila, $S(O)_pCF_3$, $S(O)_p$-alquila de C_{1-4}, $S(O)_p$-fenila, CF_3, fenila substituída com 0 a 2 R^6, naftila substituída com 0 a 2 R^6, e benzila substituída com 0 a 2 R^6; e

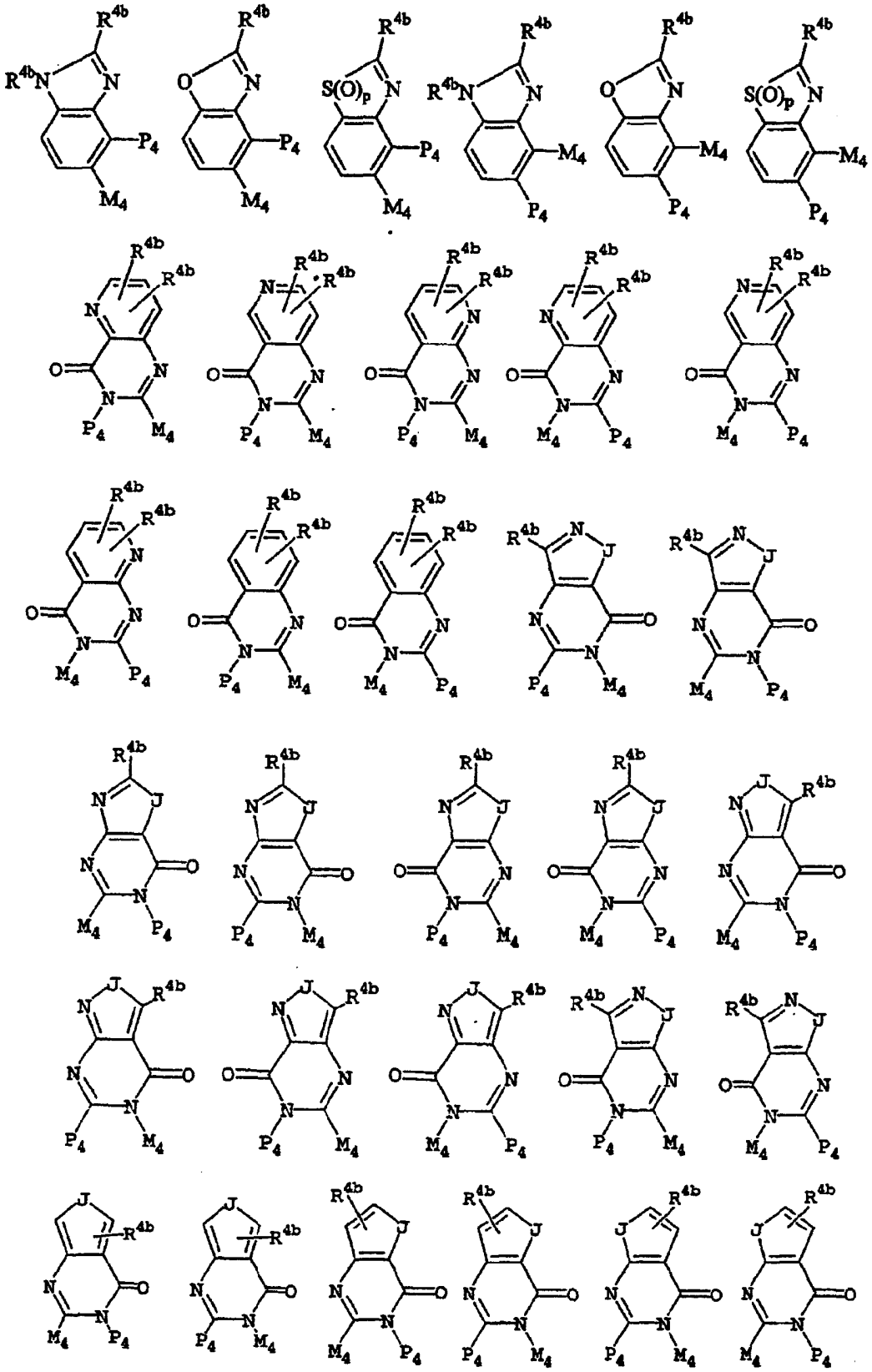
R^6, em cada ocorrência, é selecionado entre H, OH, OR^2, F, Cl, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, -CN, NO_2, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2b}$, $CH_2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, e NR^2SO_2-alquila de C_{1-4}.

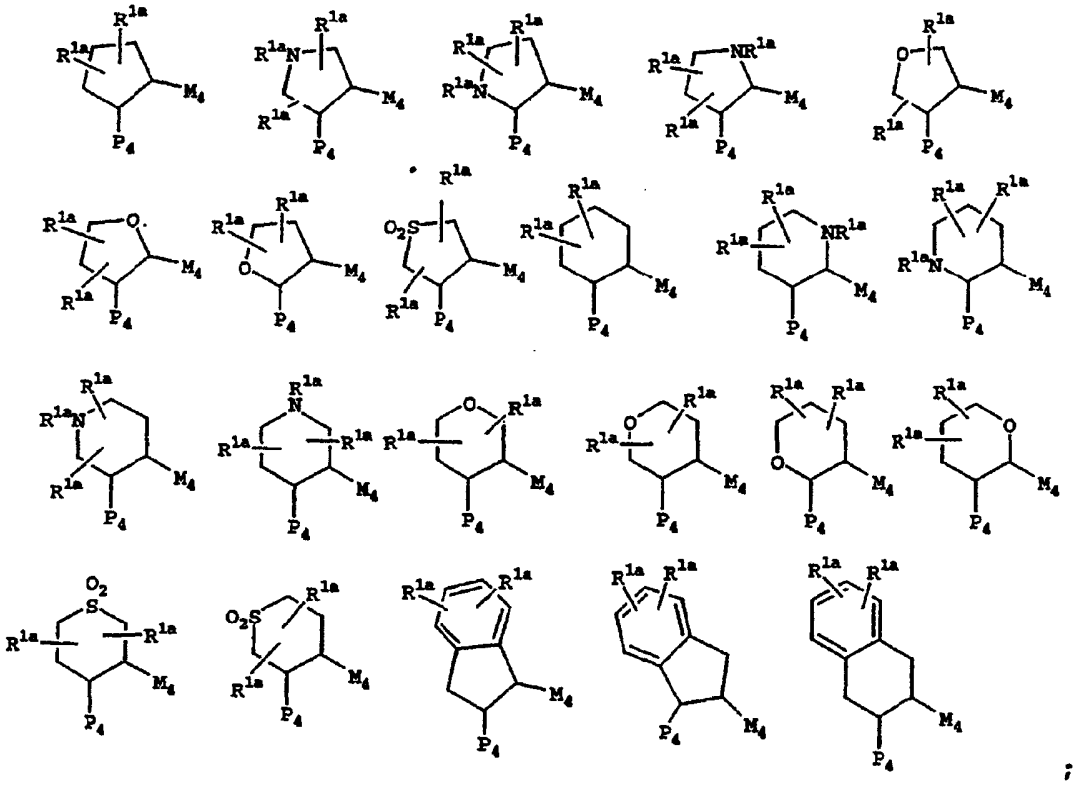
Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um composto inusitado, onde o composto é selecionado entre:







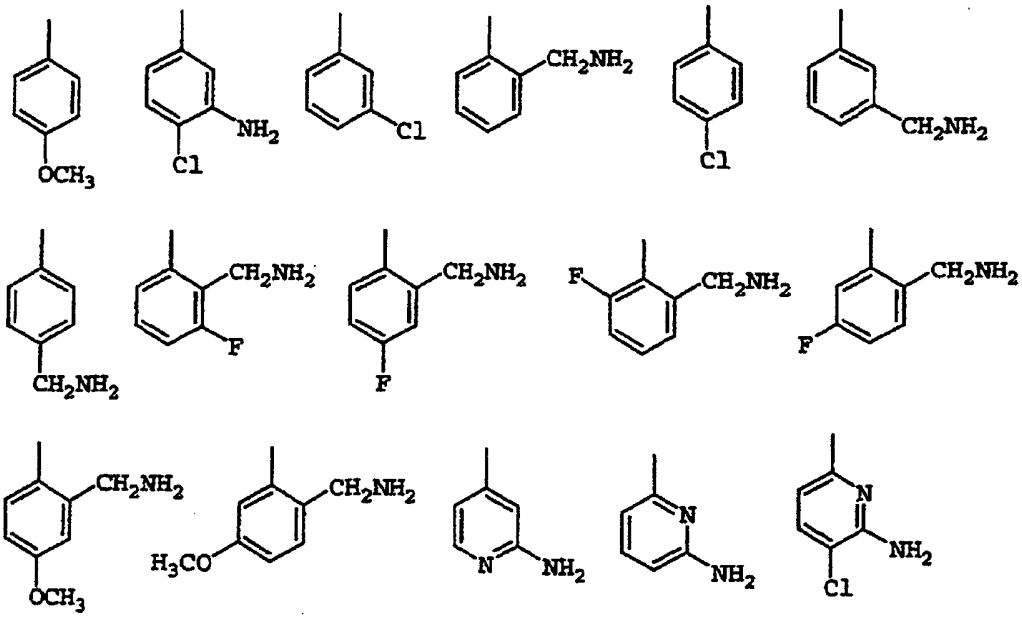


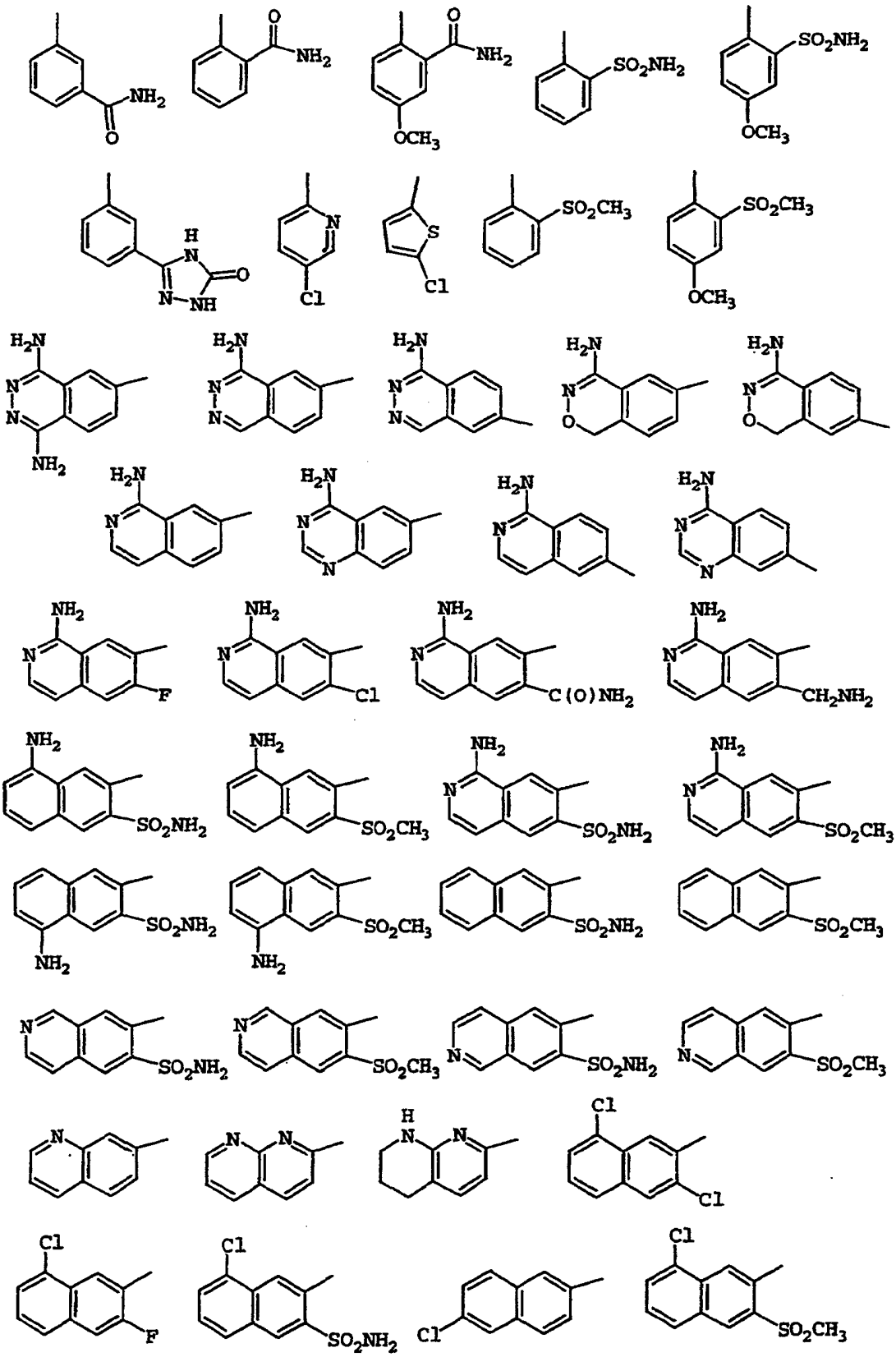


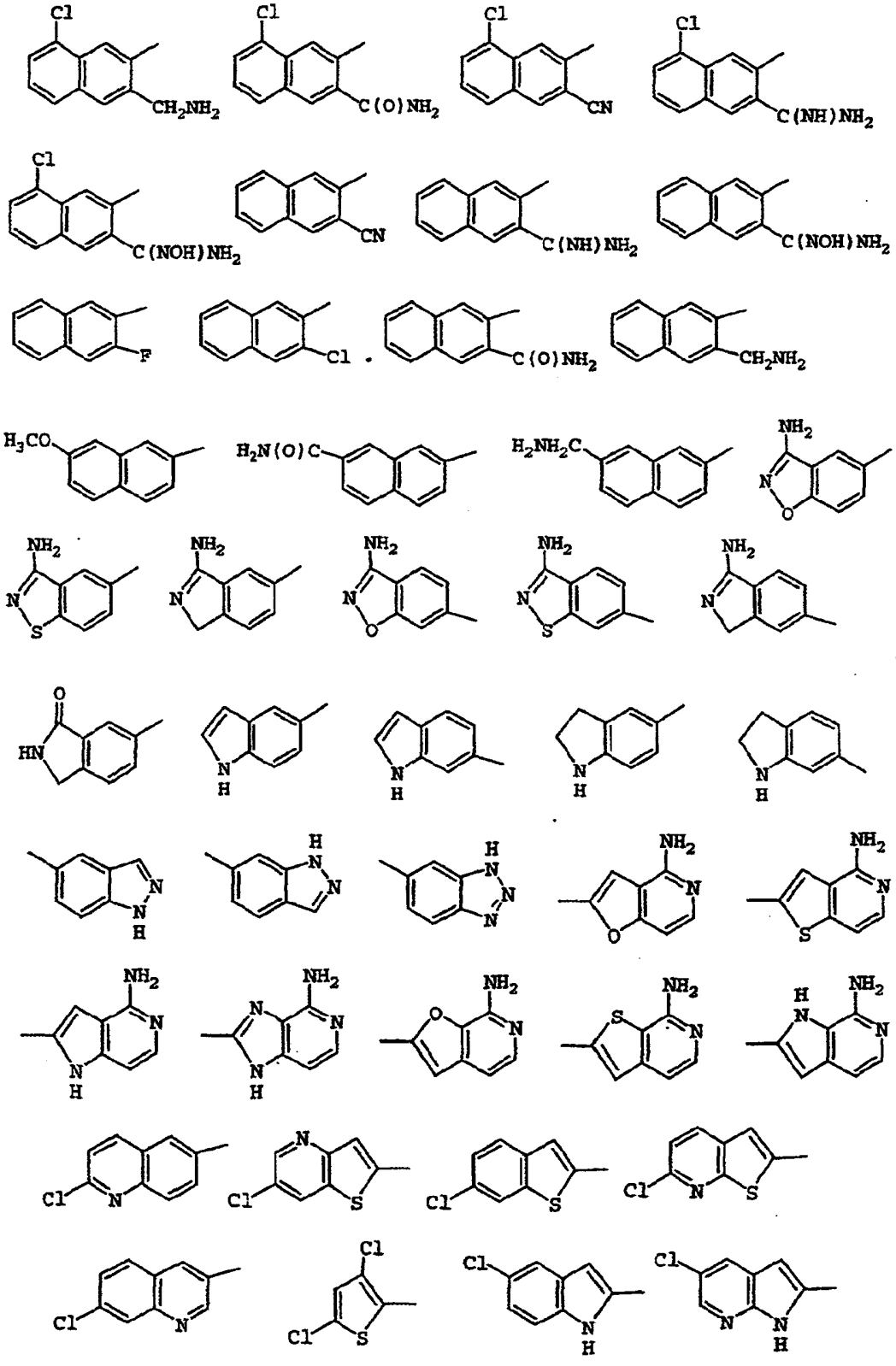
;

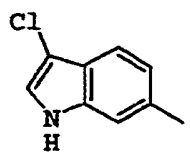
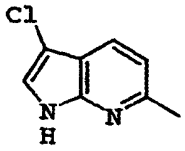
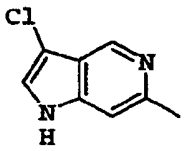
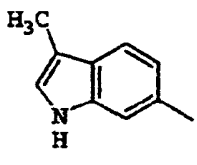
J é selecionado entre O, S, NH e NR^{1a};

G é selecionado no grupo:



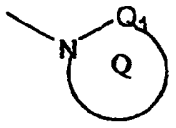








;

G_1 está ausente ou é selecionado entre CH_2, CH_2CH_2, CH_2O, OCH_2, NH, CH_2NH, $NHCH_2$, $CH_2C(O)$, $C(O)CH_2$, C(O)NH, NHC(O), NHC(O)NH, $CH_2S(O)_2$, $S(O)_2(CH_2)$, SO_2NH, e $NHSO_2$, desde que G_1 não forme uma ligação N-S, NCH_2N, NCH_2O, ou NCH_2S com qualquer grupo ao qual ele está anexado;

A é selecionado entre indolinila, fenila, piridila e pirimidila, e é substituído com 0 a 2 R^4;

B é ; desde que Z e B estejam anexados a átomos diferentes em A;

desde que B seja diferente de triazolona, quinolona ou isoquinolona, onde os grupos triazolona, quinolona e isoquinolona são substituídos ou não-substituídos;

Q_1 é selecionado entre C=O e SO_2;

o anel Q é um anel com 6 a 7 membros, consistindo de, além do grupo N-Q_1 indicado, átomos de carbono e 0 a 1 heteroátomo selecionado entre NR^{4c}, O, S, S(O) e $S(O)_2$, onde:

0 a 2 ligações duplas estão presentes dentro do anel e o anel é substituído com 0 a 2 R^{4a};

alternativamente, o anel Q é um anel com 5 a 7 membros, ao qual outro anel está fundido, onde:

o anel com 5 a 7 membros consiste de, além do

grupo amida indicado, átomos de carbono e 0 a 1 heteroátomo selecionado entre NR^{4c}, O, S, S(O) e $S(O)_2$, e 0 a 1 ligação dupla está presente dentro do anel;

o anel da fusão é fenila;

o anel Q, que inclui o anel de 5 a 7 membros e o anel da fusão, é substituído com 0 a 2 R^{4a};

R^{1a} é selecionado entre H, R^{1b}, $C(CH_3)_2$-R^{1b}, e CH_2-R^{1b}, desde que R^{1a} forme algo diferente de uma ligação N-halo, N-S ou N-CN;

R^{1b} é selecionado entre CH_3, CH_2CH_3, F, Cl, Br, -CN, CF_3, OR^2, NR^2R^{2a}, $C(O)R^{2b}$, CO_2R^{2b}, CO_2R^{2a}, $S(O)_pR^2$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, $NR^2SO_2R^2$, e heterociclo aromático com 5 a 6 membros, consistindo de átomos de carbono e entre 1 e 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 2 R^{4b}, desde que R^{1b} forme algo diferente de uma ligação O-O, N-halo, N-S ou N-CN;

R^2, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, fenila substituída com 0 a 1 R^{4b}, benzila substituída com 0 a 1 R^{4b}, e um heterociclo aromático com 5 a 6 membros consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^{4b};

R^{2a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, benzila, fenila substituída com 0 a 1 R^{4b}, e heterociclo aromático com 5 a 6 membros consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^{4b};

alternativamente, R^2 e R^{2a}, juntos com o átomo ao qual eles estão anexados, combinam-se para formar um anel com 5 ou 6 membros, saturado, parcialmente saturado ou insaturado, substituído com 0 a 1 R^{4b} e consistindo de: 0 a 1 heteroátomo adicional selecionado no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$;

R^{2b}, em cada ocorrência, é selecionado entre OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, benzila, fenila substituída com 0 a 1 R^{4b}, e heterociclo aromático com 5 a 6 membros consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^{4b};

R^{2c}, em cada ocorrência, é selecionado entre OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH_2CH_2CH_3$, $OCH(CH_3)_2$, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, benzila, fenila substituída com 0 a 1 R^{4b}, e heterociclo aromático com 5 a 6 membros contendo entre 1 e 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^{4b};

R^4, em cada ocorrência, é selecionado entre OH, OR^2, CH_2OR^2, $(CH_2)_2OR^2$, F, Cl, Br, I, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$, $(CH_2)_2NR^2R^{2a}$, CF_3, CF_2CF_3;

R^{4a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, CH_2OR^2, OR^2, F, Br, Cl, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$, $CH_2NR^2R^{2a}$, NR^2R^{2a}, $C(O)R^{2c}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, $C(O)NR^2R^{2a}$, $SO_2NR^2R^{2a}$, e CF_3;

R^{4b}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, OR^3, CH_2OR^3, F, Cl, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, -CN, NO_2,

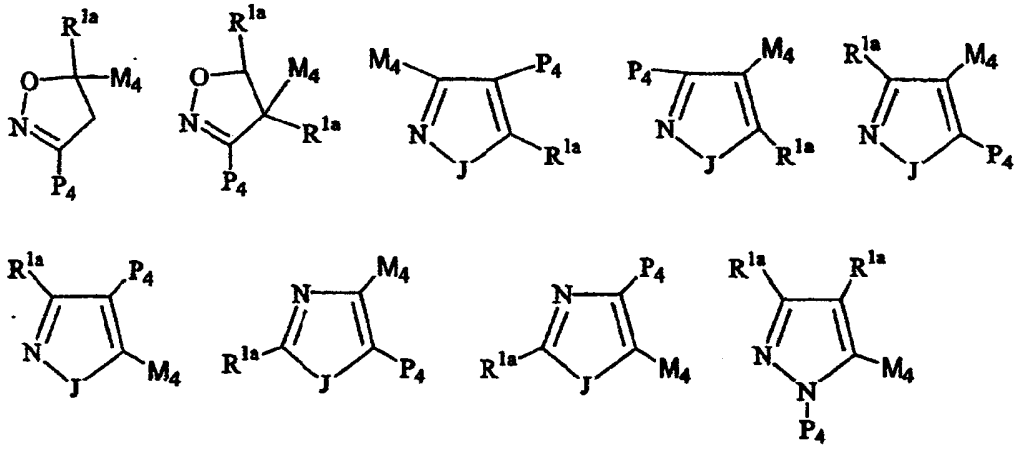
NR^3R^{3a}, $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2-alquila de C_{1-4}, NR^3SO_2-fenila, $S(O)_p$-alquila de C_{1-4}, $S(O)_p$-fenila, e CF_3;

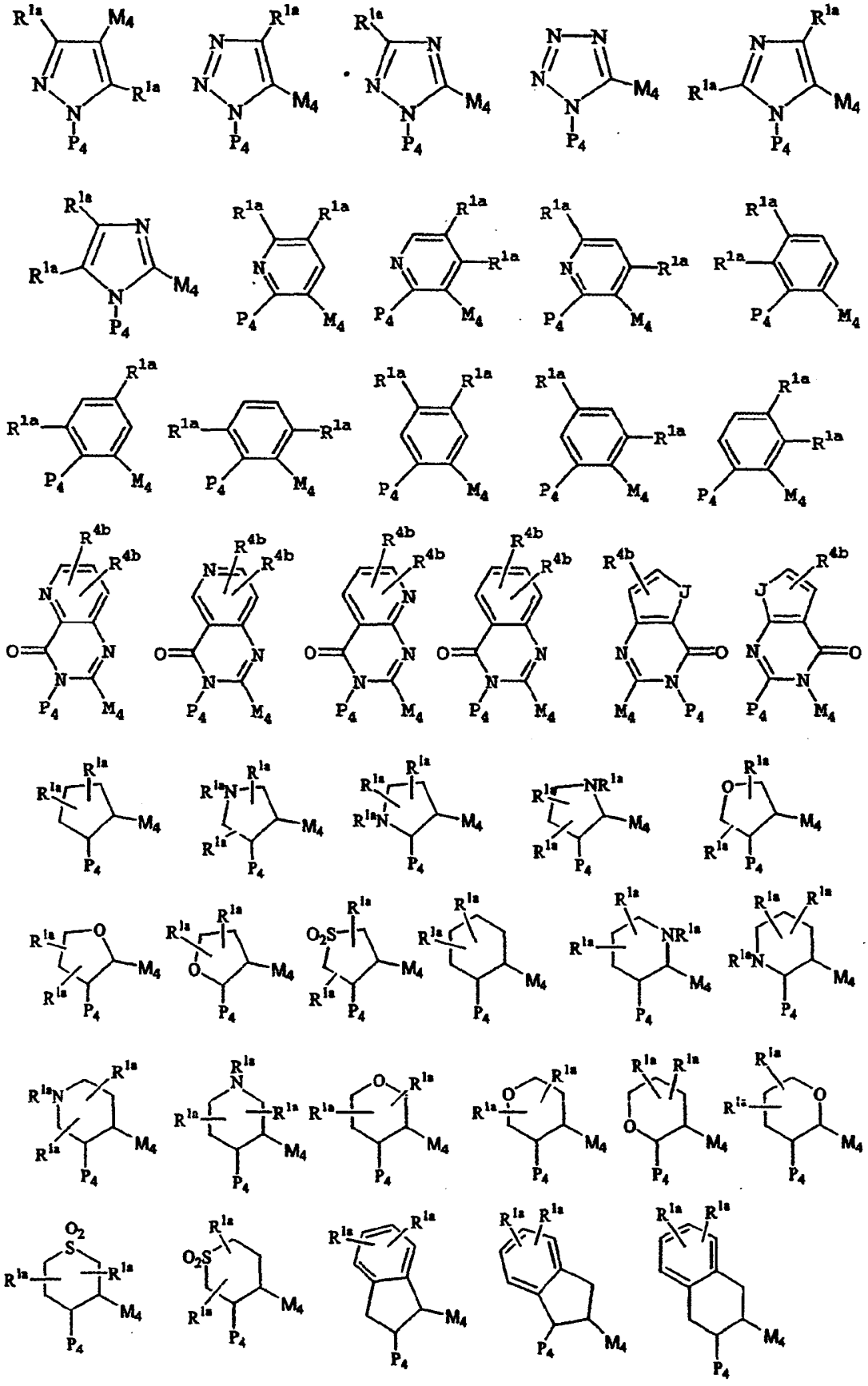
R^{4c}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, fenila substituída com 0 a 1 R^5, e benzila substituída com 0 a 1 R^5;

R^5, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, OR^3, CH_2OR^3, F, Cl, -CN, NO_2, NR^3R^{3a}, $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2-alquila de C_{1-4}, NR^3SO_2-fenila, $S(O)_p$-alquila de C_{1-4}, $S(O)_p$-fenila, CF_3, fenila substituída com 0 a 2 R^6, naftila substituída com 0 a 2 R^2, e benzila substituída com 0 a 2 R^6; e

R^6, em cada ocorrência, é selecionado entre H, OH, OR^2, F, Cl, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, -CN, NO_2, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2b}$, $CH_2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, e $SO_2NR^2R^{2a}$.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um composto inusitado, onde o composto é selecionado entre:



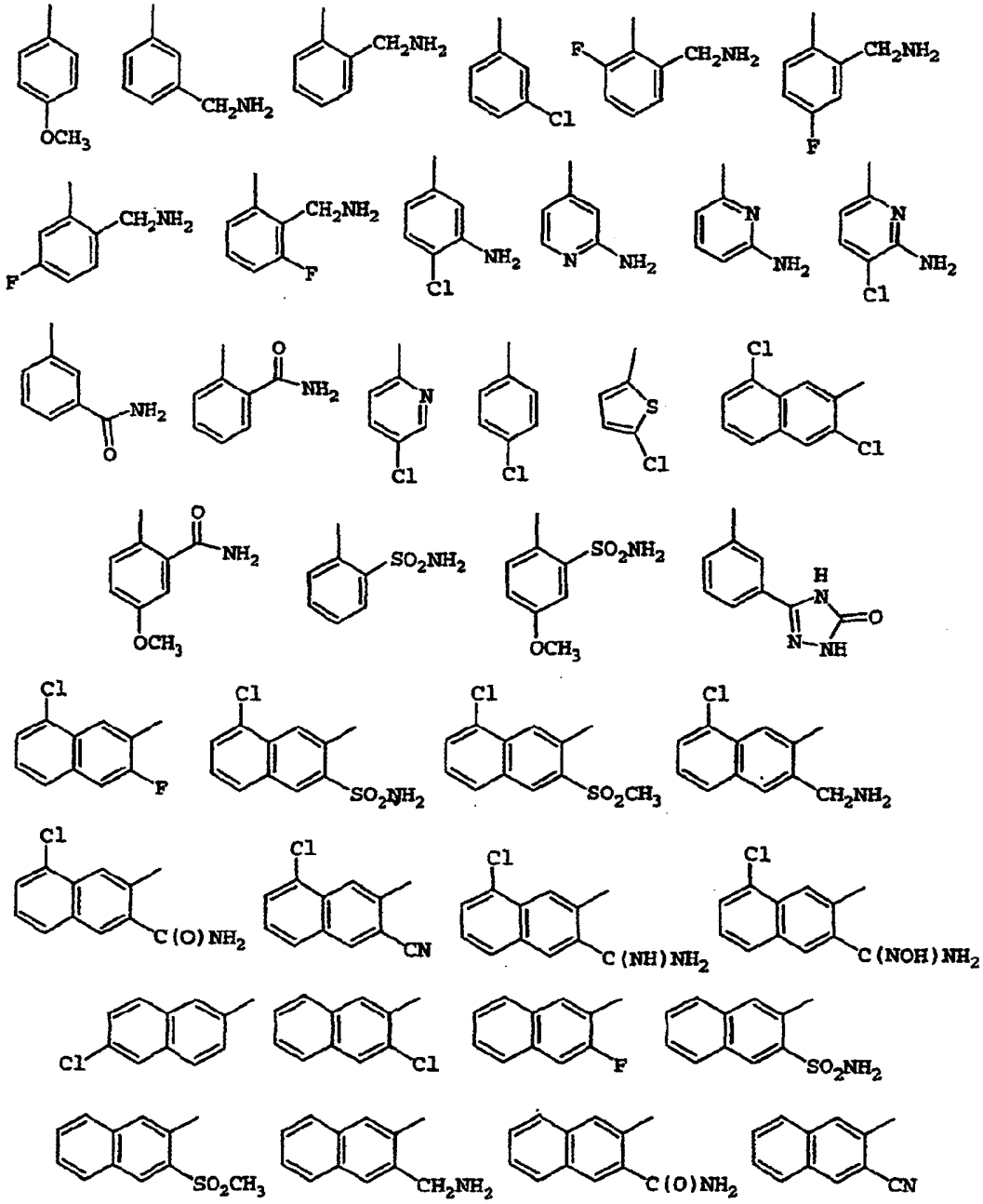


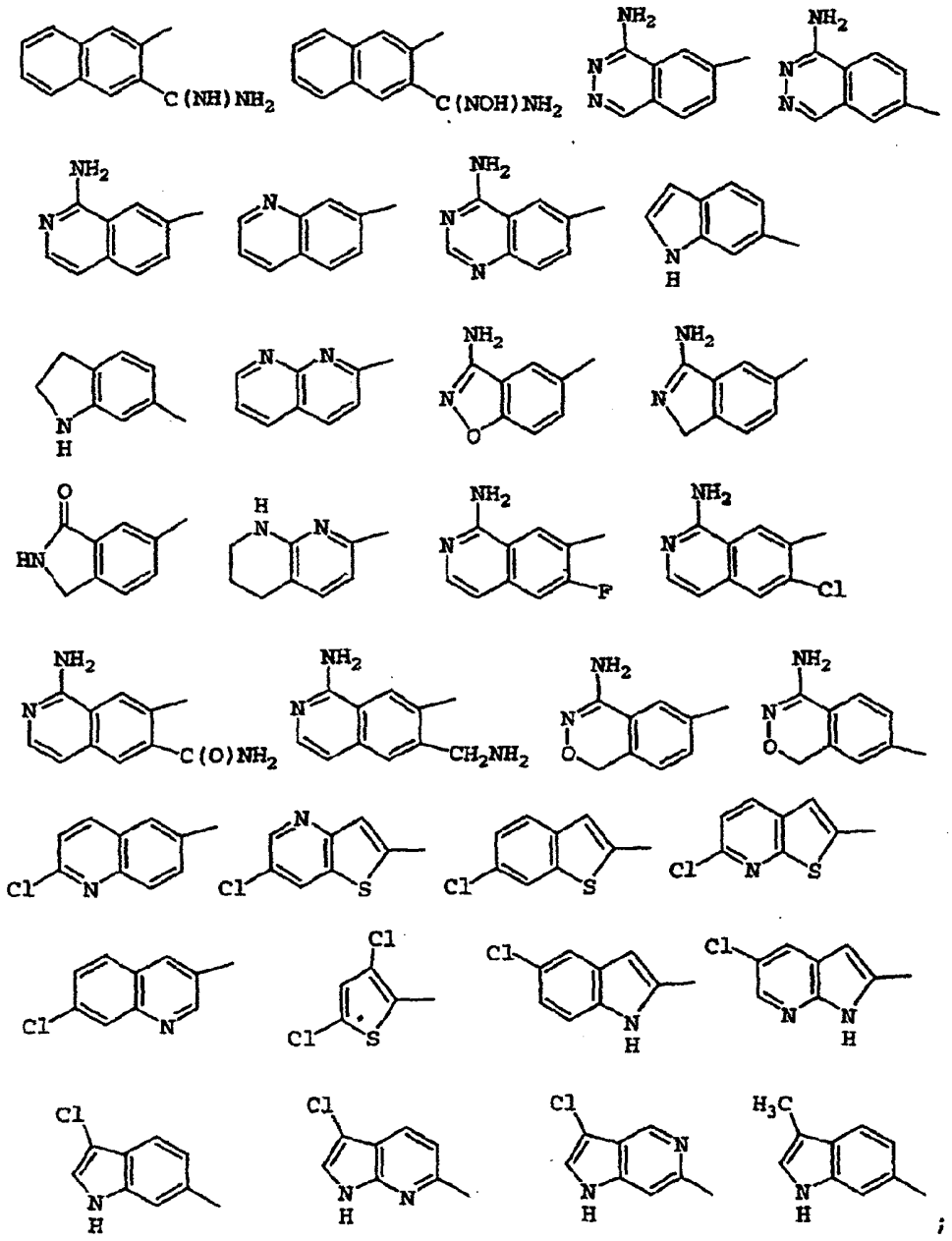
J é selecionado entre O, S, NH e NR^{1a};

P_4 é $-G_1-G$;

M_4 é -Z-A-B;

G é selecionado entre:



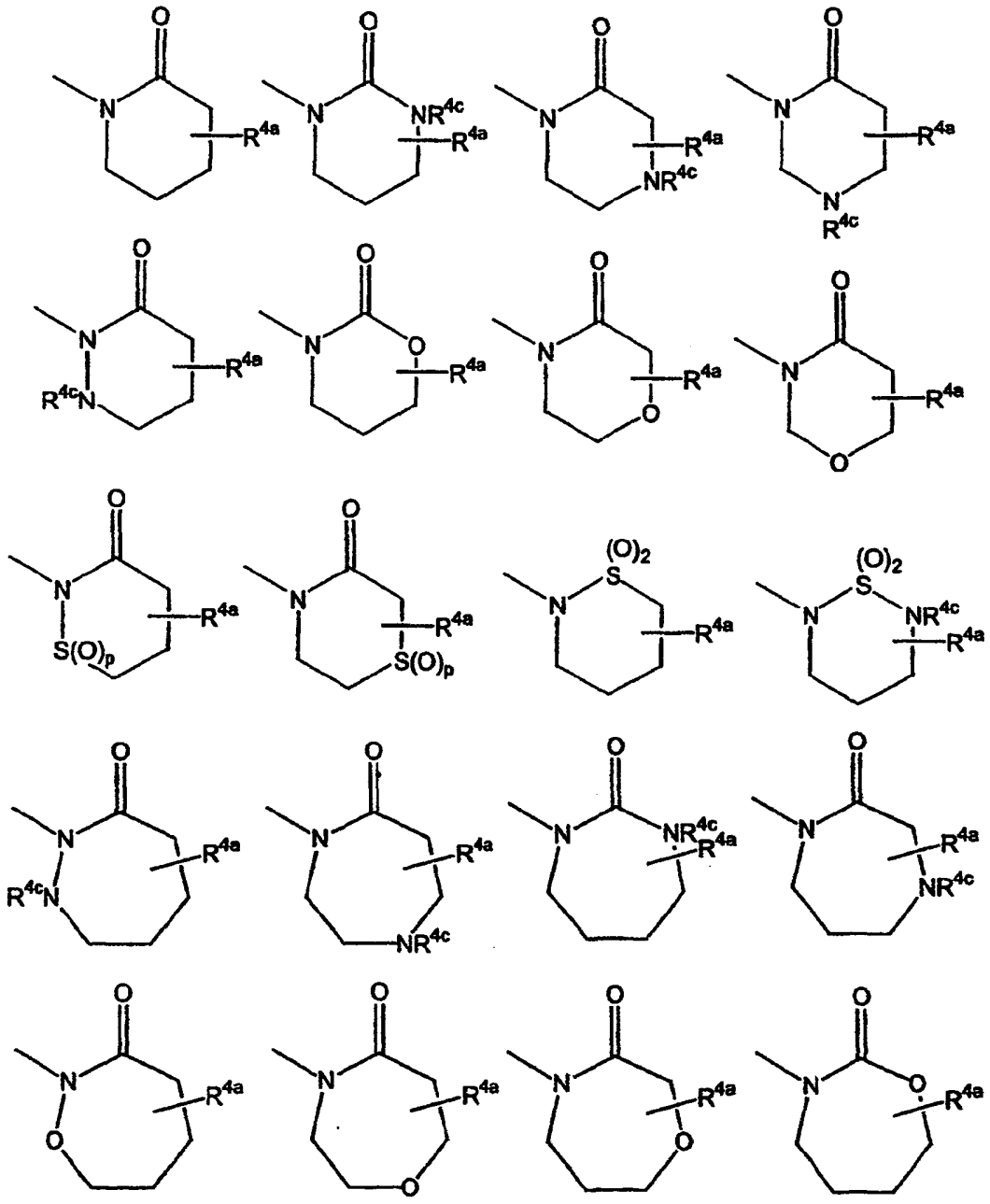


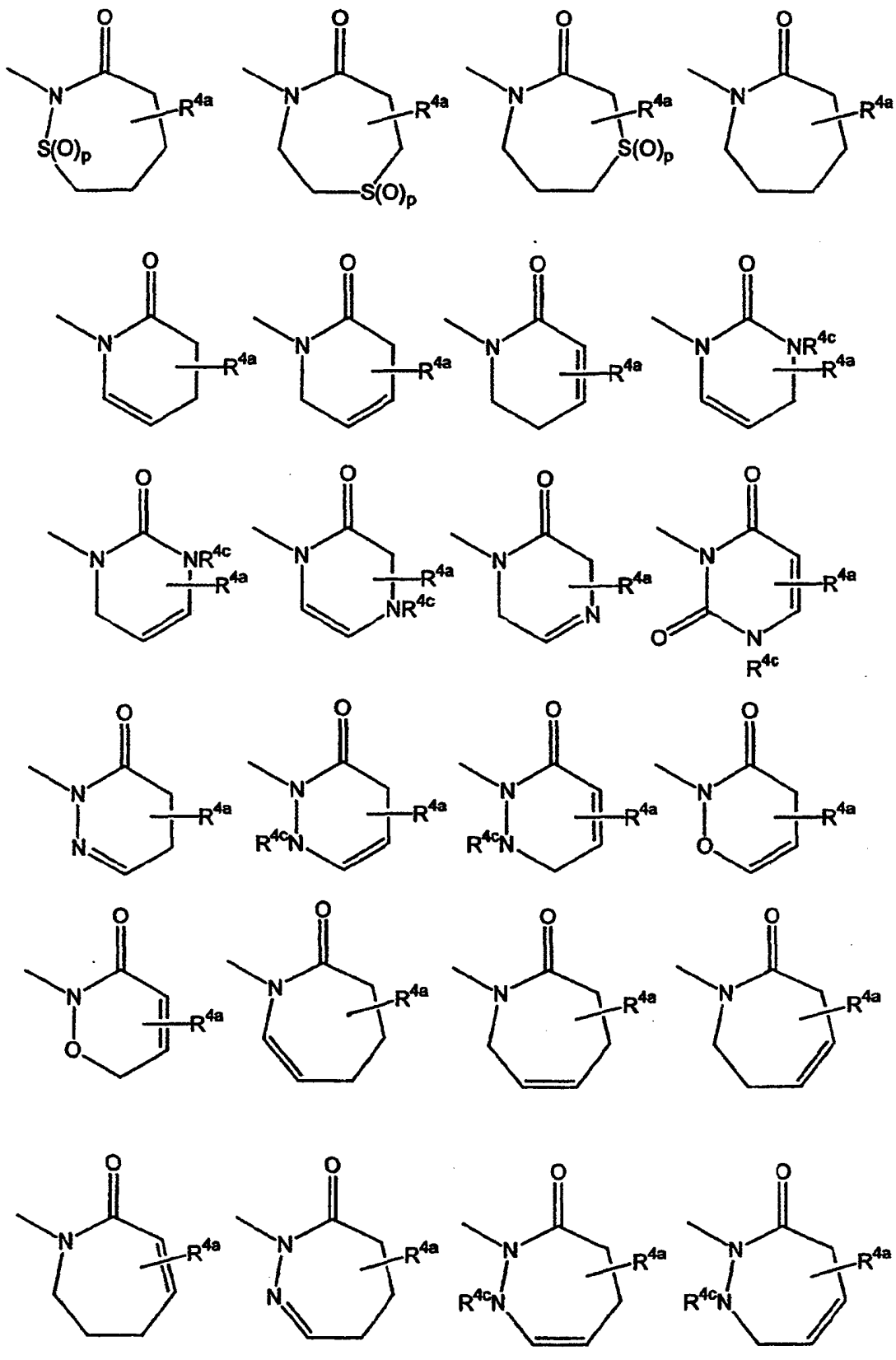
G_1 está ausente ou é selecionado entre CH_2NH, $NHCH_2$, $CH_2C(O)$, $C(O)CH_2$, $C(O)NH$, $NHC(O)$, $NHC(O)NH$, $CH_2S(O)_2$, $S(O)_2(CH_2)$, SO_2NH, e $NHSO_2$, desde que G_1 não forme uma ligação N-S, NCH_2N, NCH_2O, ou NCH_2S com qualquer grupo ao qual ele está anexado;

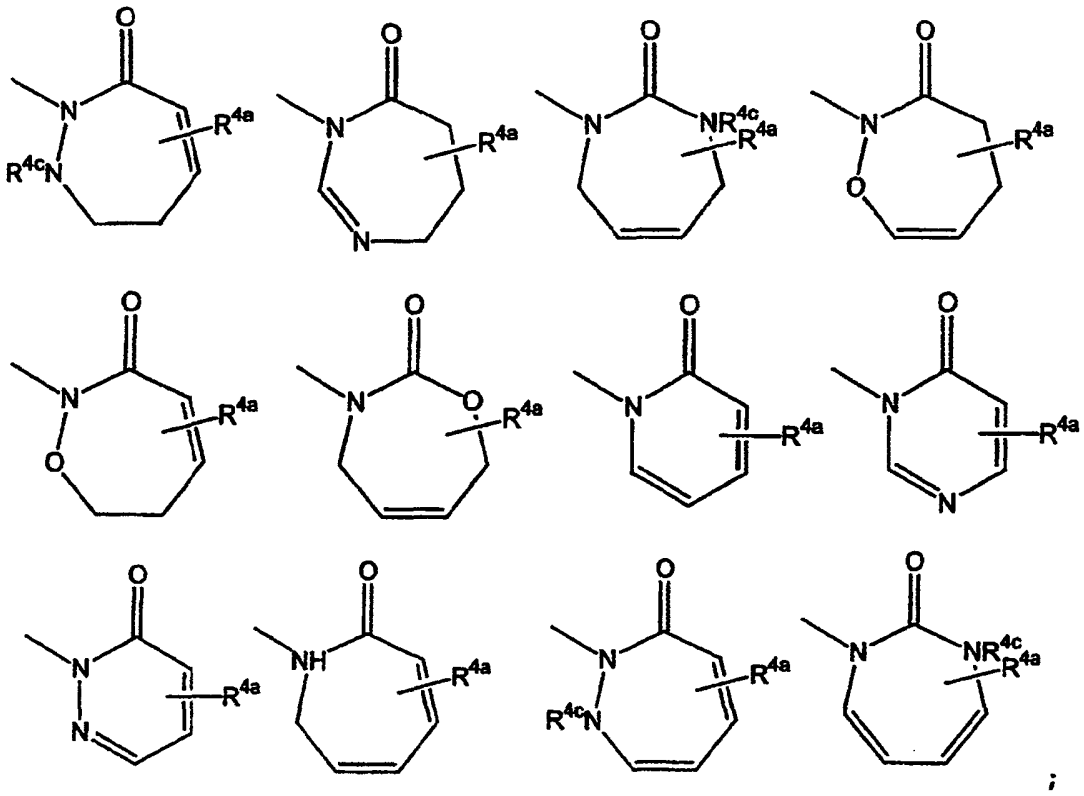
A é selecionado no grupo: indolinila, fenila, 2-

piridila, 3-piridila, 2-pirimidila, 2-Cl-fenila, 3-Cl-fenila, 2-F-fenila, 3-F-fenila, 2-metil-fenila, 2-amino-fenila, e 2-metóxi-fenila;

B está anexado a um átomo diferente em A do que M, e é selecionado entre o grupo:







;

R^{1a} é selecionado entre H, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, CH_2F, CH_2Cl, Br, CH_2Br, -CN, CH_2CN, CF_3, CH_2CF_3, OCH_3, CH_2OH, $C(CH_3)_2OH$, CH_2OCH_3, NH_2, CH_2NH_2, $NHCH_3$, CH_2NHCH_3, $N(CH_3)_2$, $CH_2N(CH_3)_2$, CO_2H, $COCH_3$, CO_2CH_3, $CH_2CO_2CH_3$, SCH_3, CH_2SCH_3, $S(O)CH_3$, $CH_2S(O)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $CH_2S(O)_2CH_3$, $C(O)NH_2$, $CH_2C(O)NH_2$, SO_2NH_2, $CH_2SO_2NH_2$, $NHSO_2CH_3$, $CH_2NHSO_2CH_3$, piridin-2-ila, piridin-3-ila, piridin-4-ila, N-óxido de piridin-2-ila, N-óxido de piridin-3-ila, N-óxido de piridin-4-ila, imidazol-1-ila, CH_2-imidazol-1-ila, 4-metil-oxazol-2-ila, 4-N,N-dimetil-amino-metil-oxazol-2-ila, 1,2,3,4-tetrazol-1-ila, 1,2,3,4-tetrazol-5-ila, CH_2-1,2,3,4-tetrazol-1-ila, e CH_2-1,2,3,4-tetrazol-5-ila, desde que R^{1a} forme algo diferente de uma ligação N-halo, N-S ou N-CN;

R^2, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3,

CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, fenila substituída com 0 a 1 R^{4b}, benzila substituída com 0 a 1 R^{4b}, e um heterociclo aromático com 5 membros, consistindo de: átomos de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$, e substituído com 0 a 1 R^{4b};

R^{2a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, CH_3, e CH_2CH_3;

alternativamente, R^2 e R^{2a}, juntos com o átomo ao qual eles estão anexados, combinam-se para formar um anel com 5 ou 6 membros, saturado, parcialmente saturado ou insaturado, substituído com 0 a 1 R^{4b} e consistindo de: 0 a 1 heteroátomo adicional selecionado no grupo que consiste de N, O e $S(O)_p$;

R^{2b}, em cada ocorrência, é selecionado entre OCH_3, OCH_2CH_3, CH_3, e CH_2CH_3;

R^{2c}, em cada ocorrência, é selecionado entre OH, OCH_3, OCH_2CH_3, CH_3, e CH_2CH_3;

R^{4a}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, CH_3, CH_2CH_3, $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $C(CH_3)_3$;

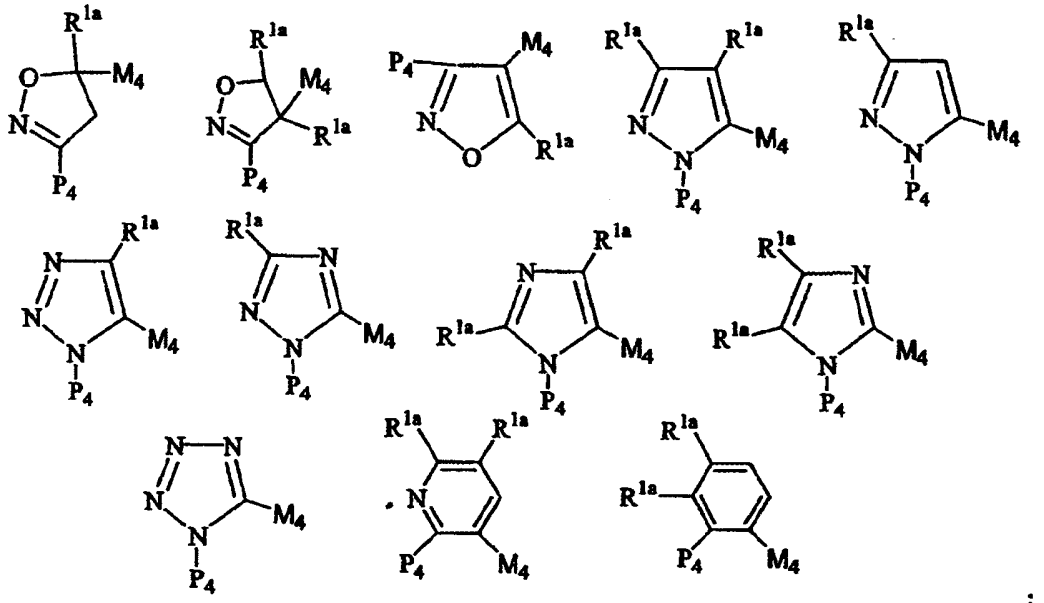
R^{4b}, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, OR^3, CH_2OR^3, F, Cl, CH_3, CH_2CH_3, NR^3R^{3a}, $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2-fenila, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2$-fenila, e CF_3;

R^5, em cada ocorrência, é selecionado entre H, =O, CH_3, CH_2CH_3, OR^3, CH_2OR^3, F, Cl, NR^3R^{3a}, $CH_2NR^3R^{3a}$, $C(O)R^3$, $C(O)OR^{3c}$, $NR^3C(O)R^{3a}$, $C(O)NR^3R^{3a}$, $SO_2NR^3R^{3a}$, NR^3SO_2-alquila de C_{1-4}, NR^3SO_2-fenila, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2$-fenila, CF_3, fenila

substituída com 0 a 2 R^6, naftila substituída com 0 a 2 R^6, e benzila substituída com 0 a 2 R^6; e

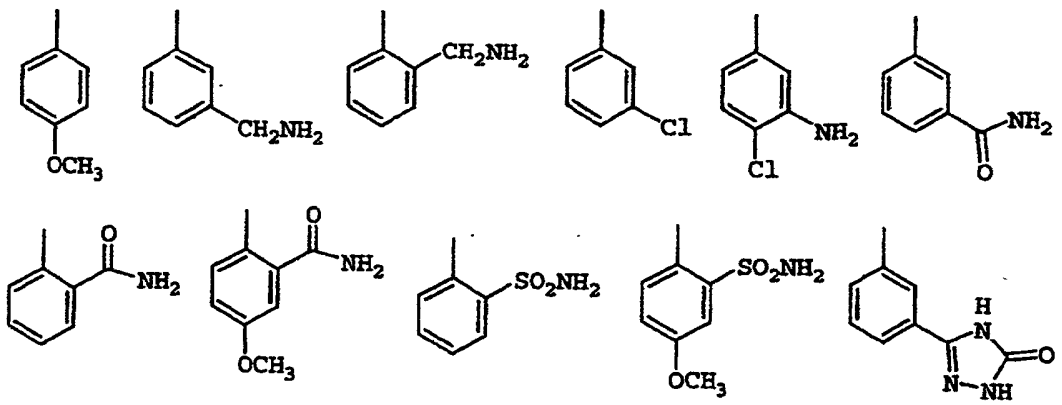
R^6, em cada ocorrência, é selecionado entre H, OH, OR^2, F, Cl, CH_3, CH_2CH_3, NR^2R^{2a}, $CH_2NR^2R^{2a}$, $C(O)R^{2b}$, $CH_2C(O)R^{2b}$, $NR^2C(O)R^{2b}$, e $SO_2NR^2R^{2a}$.

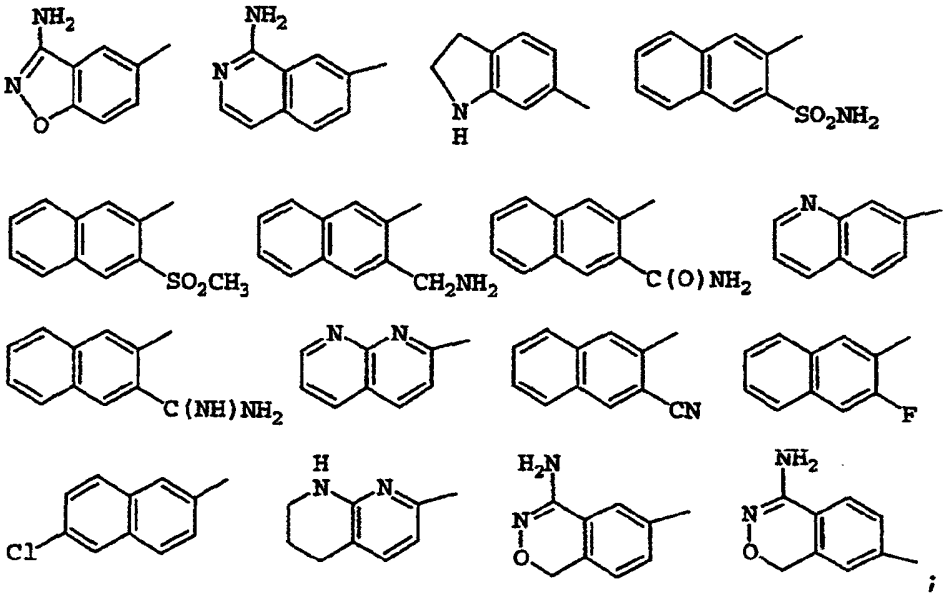
Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um composto inusitado, onde o composto é selecionado entre:



;

G é selecionado entre:

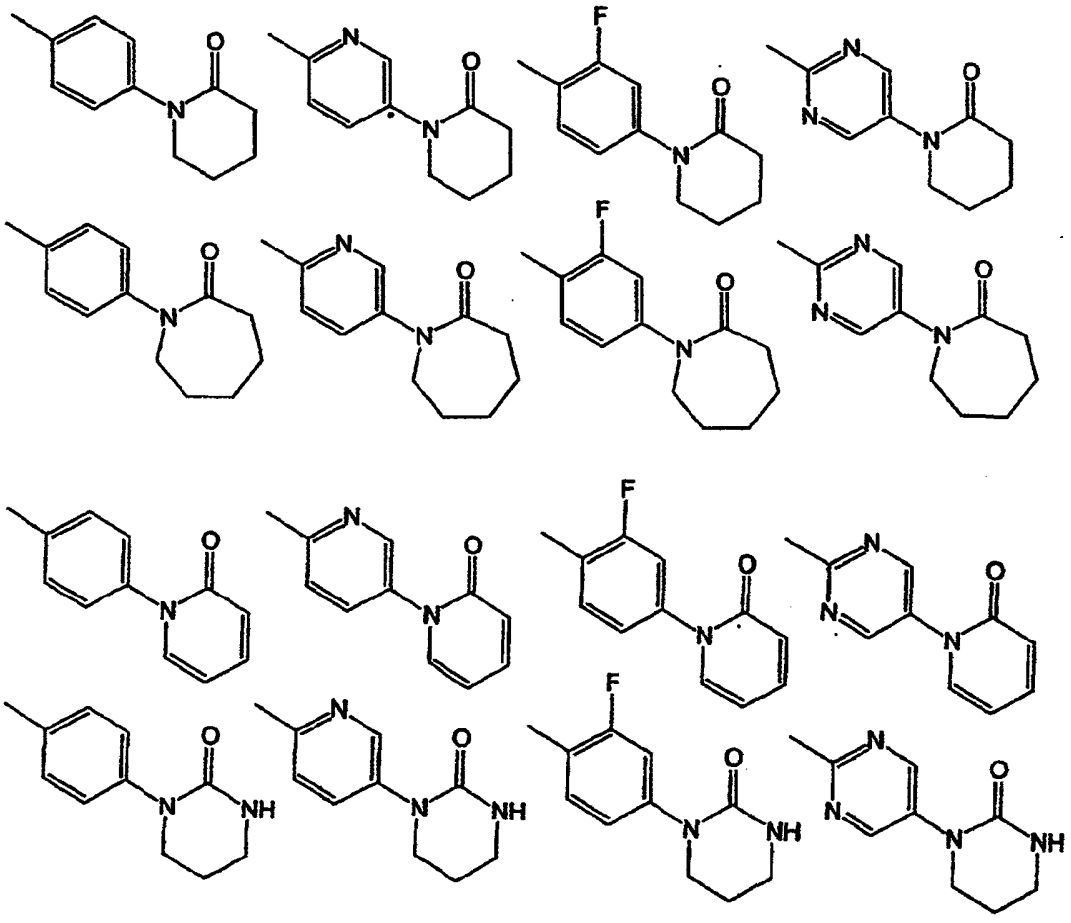


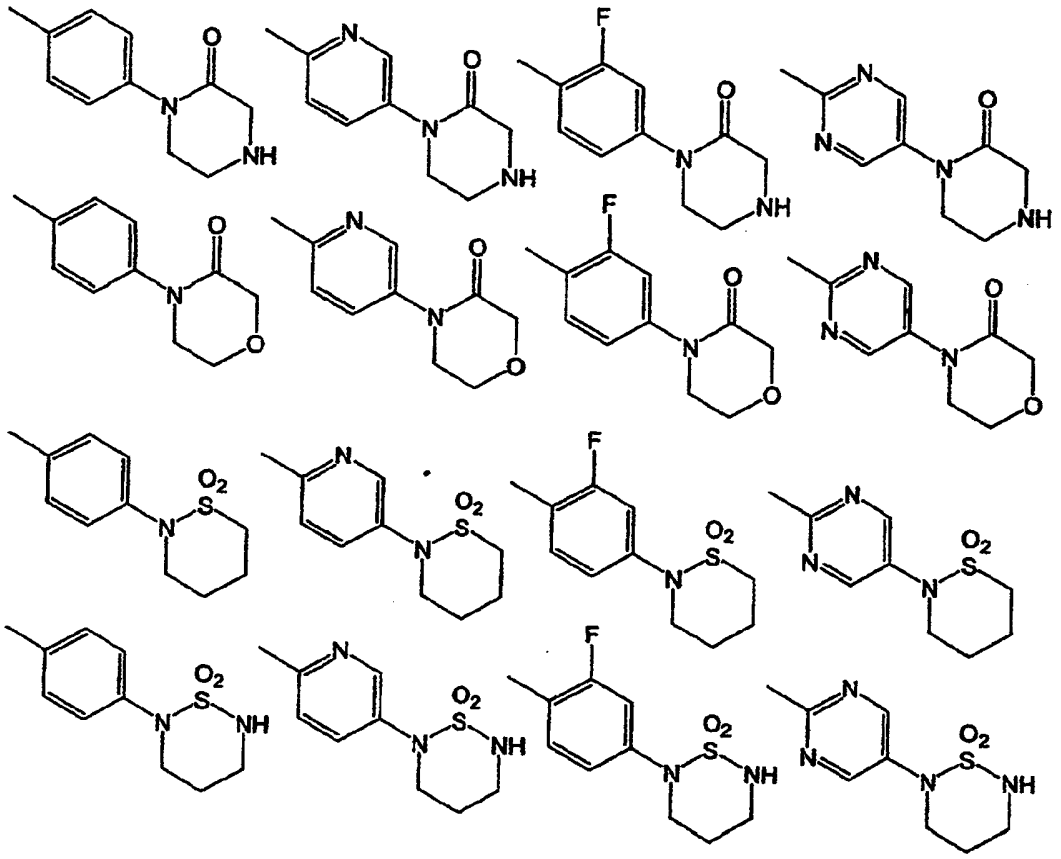


;

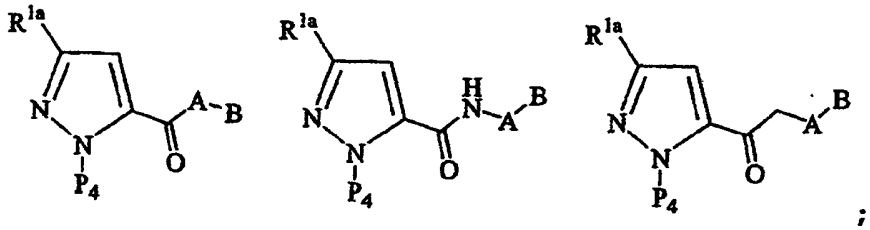
e

A-B é selecionado entre:





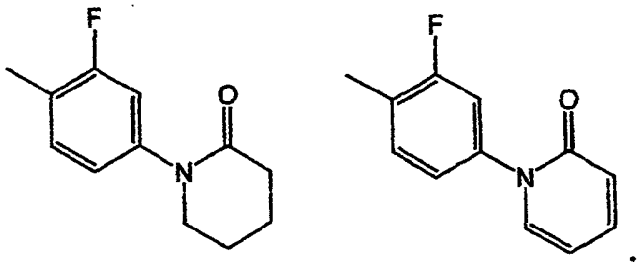
Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um composto inusitado, onde o composto é selecionado entre:



;

P_4 é -G; e

A-B é selecionado entre:



Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um composto inusitado, onde o composto é selecionado no grupo:

1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-il)-5-{[5-(2-oxo-1-piperidinil)-2,3-diidro-1H-indol-1-il]-carbonil}-1H-pirazol-3-carboxamida;

1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-il)-5-{[6-(2-oxo-1-piperidinil)-2,3-diidro-1H-indol-1-il]-carbonil}-1H-pirazol-3-carboxamida;

1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-il)-5-{[5-(2-oxo-hexaidro-1H-azepin-1-il)-2,3-diidro-1H-indol-1-il]-carbonil}-1H-pirazol-3-carboxamida;

1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-il)-5-{[6-(2-oxo-hexaidro-1H-azepin-1-il)-2,3-diidro-1H-indol-1-il]-carbonil}-1H-pirazol-3-carboxamida;

2-[(4-cloro-benzoil)-amino]-N-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-benzamida;

2-[(4-cloro-benzoil)-amino]-N-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-benzamida;

2-[(4-cloro-benzoil)-amino]-N-[4-(2-oxotetraidro-1(2H)-pirimidinil)-fenil]-benzamida;

5-cloro-N-[2-({[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-

amino}-carbonil)-fenil]-2-piridinocarboxamida;

5-cloro-N-[2-({[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-amino}-carbonil)-fenil]-2-piridinocarboxamida;

5-cloro-N-[2-({[4-(2-oxotetraidro-1(2H)-pirimidinil)-fenil]-amino}-carbonil)-fenil]-2-piridinocarboxamida;

4-cloro-2-[(4-cloro-benzoil)-amino]-N-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-benzamida;

4-cloro-2-[(4-cloro-benzoil)-amino]-N-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-benzamida;

4-cloro-2-[(4-cloro-benzoil)-amino]-N-[4-(2-oxotetraidro-1(2H)-pirimidinil)-fenil]-benzamida;

2-[(4-cloro-benzoil)-amino]-4-[(metil-sulfonil)-amino]-N-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-benzamida;

2-[(4-cloro-benzoil)-amino]-4-[(metil-sulfonil)-amino]-N-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-benzamida;

2-[(4-cloro-benzoil)-amino]-4-[(metil-sulfonil)-amino]-N-[4-(2-oxotetraidro-1(2H)-pirimidinil)-fenil]-benzamida;

5-cloro-N-[5-[(metil-sulfonil)-amino]-2-({[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-amino}-carbonil)-fenil]-2-piridinocarboxamida;

2-[(4-cloro-benzoil)-amino]-N-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-nicotinamida;

2-[(4-cloro-benzoil)-amino]-N-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-isonicotinamida;

4-[(4-cloro-benzoil)-amino]-N-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-nicotinamida;

5-cloro-N-[3-({[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-amino}-carbonil)-4-piridinil]-2-piridinocarboxamida;

5-cloro-N-[3-({[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-amino}-carbonil)-4-piridinil]-2-piridinocarboxamida;

5-cloro-N-[5-cloro-3-metóxi-2-({[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-amino}-carbonil)-fenil]-2-piridinocarboxamida;

5-cloro-N-[5-cloro-3-metóxi-2-({[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-amino}-carbonil)-fenil]-2-piridinocarboxamida;

2-[2-flúor-4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-3-[1-(4-metóxi-fenil)-3-(triflúor-metil)-1H-pirazol-5-il]-3-oxopropanoato de metila;

1-(3-flúor-4-{2-[1-(4-metóxi-fenil)-3-(triflúor-metil)-1H-pirazol-5-il]-oxoetil}-fenil)-2(1H)-piridinona;

1-(4-{2-[1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-il)-3-(triflúor-metil)-1H-pirazol-5-il]-2-oxoetil}-3-flúor-fenil)-2(1H)-piridinona;

5-{[2-flúor-4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-acetil}-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida;

1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-il)-5-{[5-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-2,3-diidro-1H-indol-1-il]-carbonil}-1H-pirazol-3-carboxamida;

5-cloro-N-(5-cloro-piridin-2-il)-2-({4-[(2-oxo-piperidino)-1-il]-benzoil}-amino)-benzamida;

5-cloro-N-(5-cloro-piridin-2-il)-2-({4-[(2-oxo-piridin)-1-il]-benzoil}-amino)-benzamida;

N-(5-cloro-piridin-2-il)-2-({4-[(2-oxo-piperidino)

-1-il]-benzoil}-amino)-5-metóxi-benzamida;

N-(5-cloro-piridin-2-il)-2-({4-[(2-oxo-piridin)-1-il]-benzoil}-amino)-5-metóxi-benzamida;

N-(5-cloro-piridin-2-il)-2-({4-[(2-oxo-piperidin)-1-il]-benzoil}-amino)-5-metil-benzamida;

N-(5-cloro-piridin-2-il)-2-({4-[(2-oxo-piridin)-1-il]-benzoil}-amino)-5-metil-benzamida;

2-(5-cloro-piridin-2-il)-7-metóxi-3-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-2H-ioquinolin-1-ona;

2-(5-cloro-piridin-2-il)-7-metóxi-3-[4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-2H-ioquinolin-1-ona;

5-cloro-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-metóxi-2-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil-amino]-benzamida;

5-cloro-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-metóxi-2-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzoil-amino]-benzamida;

3-cloro-N-(1,2-cis-2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-6-carboxamida;

5-cloro-N-(1,2-cis-2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-2-carboxamida;

5-cloro-N-(1,2-cis-2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-(1,2-cis-2-{[4-(2-oxopirazin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-(1,2-cis-2-{[4-(2-oxopirazin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-6-carboxamida;

3-cloro-N-(1,2-cis-2-{[4-(2-oxopirazin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-6-carboxamida;

5-cloro-N-(1,2-cis-2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-

benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-(1,2-cis-2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-2-carboxamida;

3-cloro-N-(1,2-cis-2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-6-carboxamida;

3-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-6-carboxamida;

3-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopirazin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-6-carboxamida;

3-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-6-carboxamida;

3-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-6-carboxamida;

3-cloro-N-(2-{[4-(2-oxomorfolin-4-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-6-carboxamida;

3-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperazin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-6-carboxamida;

3-cloro-N-(2-{[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-6-carboxamida;

3-cloro-N-(3-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-tetraidro-2H-piran-3-il)-1H-indol-6-carboxamida;

3-cloro-N-(4-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-tetraidro-2H-piran-3-il)-1H-indol-6-carboxamida;

3-cloro-N-(4-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-piperidin-3-il)-1H-indol-6-carboxamida;

3-cloro-N-(3-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-piperidin-3-il)-1H-indol-6-carboxamida;

3-cloro-N-(4-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-

amino}-pirrolidin-3-il)-1H-indol-6-carboxamida;

3-cloro-N-(4-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-tetraidrofuran-3-il)-1H-indol-6-carboxamida;

3-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-pentil)-1H-indol-6-carboxamida;

3-cloro-N-(1,1-dióxido-4-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-tetraidro-3-tienil)-1H-indol-6-carboxamida;

3-cloro-N-(1,1-dióxido-4-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-tetraidro-2H-tiopiran-3-il)-1H-indol-6-carboxamida;

3-cloro-N-(1,1-dióxido-3-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-tetraidro-2H-tiopiran-3-il)-1H-indol-6-carboxamida;

N-(2-{[(3-cloro-1H-indol-6-il)-sulfonil]-metil}-ciclo-hexil)-4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzamida;

N-(2-{[(6-cloro-2-naftil)-sulfonil]-metil}-ciclo-hexil)-4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzamida;

5-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopirazin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-(2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperazin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-(2-{[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-tiofeno-2-carboxamida;

5-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-2-carboxamida;

5-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-2-carboxamida;

5-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopirazin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-2-carboxamida;

5-cloro-N-(2-{[4-(2-oxomorfolin-4-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-2-carboxamida;

5-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperazin-4-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-2-carboxamida;

5-cloro-N-(2-{[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-2-carboxamida;

5-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-pentil)-1H-indol-2-carboxamida;

5-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-pentil)-1H-indol-2-carboxamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-2-naftamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperazin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-2-naftamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-2-naftamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-2-naftamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-2-naftamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(3-oxomorfolin-4-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-2-naftamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-pentil)-2-naftamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-pentil)-2-naftamida;

2-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-quinolino-6-carboxamida;

2-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperazin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-quinolino-6-carboxamida;

2-cloro-N-(2-{[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-quinolino-6-carboxamida;

2-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-quinolino-6-carboxamida;

2-cloro-N-(2-{[4-(2-oxomorfolin-4-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-quinolino-6-carboxamida;

2-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-pentil)-quinolino-6-carboxamida;

2-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-pentil)-quinolino-6-carboxamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperazin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxomorfolin-4-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-pentil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-pentil)-1-benzotiofeno-2-carboxamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-tieno[2,3-b]-piridino-2-carboxamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperazin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-tieno[2,3-b]-piridino-2-carboxamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-tieno[2,3-b]-piridino-2-carboxamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-tieno[2,3-b]-piridino-2-carboxamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxomorfolin-4-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-tieno[2,3-b]-piridino-2-carboxamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-pentil)-tieno[2,3-b]-piridino-2-carboxamida;

6-cloro-N-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-pentil)-tieno[2,3-b]-piridino-2-carboxamida;

5-metóxi-N-(2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-tiofeno-2-carboxamida;

5-metóxi-N-(2-{[4-(2-oxopiperazin-1-il)-benzoil]-

amino}-ciclo-hexil)-tiofeno-2-carboxamida;

5-metóxi-N-(2-{[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-tiofeno-2-carboxamida;

5-metóxi-N-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-tiofeno-2-carboxamida;

5-metóxi-N-(2-{[4-(2-oxomorfolin-4-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-tiofeno-2-carboxamida;

5-metóxi-N-(2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-pentil)-tiofeno-2-carboxamida;

5-metóxi-N-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-pentil)-tiofeno-2-carboxamida;

4-metóxi-N-(2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-benzamida;

4-metóxi-N-(2-{[4-(2-oxopiperazin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-benzamida;

4-metóxi-N-(2-{[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-benzamida;

4-metóxi-N-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-benzamida;

4-metóxi-N-(2-{[4-(2-oxomorfolin-4-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-benzamida;

4-metóxi-N-(2-{[4-(2-oxopiridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-pentil)-benzamida;

4-metóxi-N-(2-{[4-(2-oxopiperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-pentil)-benzamida;

ou um seu sal de uso farmacêutico.

Em uma modalidade preferida, quando o anel M é 1,2-substituído com M_4 e P_4, então ou G_1 ou Z está ausente.

Em outra modalidade preferida, quando o anel M é 1,2-substituído com M_4 e P_4, e G_1 é $(CR^3R^{3a})_uN^{3b}(CR^3R^{3a})_w$ e u + w é 1, 2, 3 ou 4, $(CR^3R^{3a})_uC(O)N^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uN^{3b}C(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uS(O)NR^3(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uS(O)_2NR^3(CR^3R^{3a})_w$, ou $(CR^3R^{3a})_uNR^3S(O)_2(CR^3R^{3a})_w$;

então Z é diferente de $(CH_2)NR^3$, NR^3CH_2, $(CH_2)NR^3(CH_2)$, $(CH_2)(CH_2)NR^3$, $NR^3(CH_2)(CH_2)$, $(CH_2)_qC(O)NR^3(CH_2)_{q1}$, $(CH_2)_qN^3C(O)(CH_2)_{q1}$, $(CH_2)_qSO_2NR^3(CH_2)_{q1}$, ou $(CH_2)_qNR^3SO_2(CH_2)_{q1}$.

Em outra modalidade preferida, quando o anel M é 1,2-substituído com M_4 e P_4, e Z é $(CH_2)NR^3$, NR^3CH_2, $(CH_2)NR^3(CH_2)$, $(CH_2)(CH_2)NR^3$, $NR^3(CH_2)(CH_2)$, $(CH_2)_qC(O)NR^3(CH_2)_{q1}$, $(CH_2)_qN^3C(O)(CH_2)_{q1}$, $(CH_2)_qSO_2NR^3(CH_2)_{q1}$, ou $(CH_2)_qNR^3SO_2(CH_2)_{q1}$;

então G_1 é diferente de $(CR^3R^{3a})_uN^{3b}(CR^3R^{3a})_w$ e u + w é 1, 2, 3 ou 4, $(CR^3R^{3a})_uC(O)N^{3b}(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uN^{3b}C(O)(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uS(O)NR^3(CR^3R^{3a})_w$, $(CR^3R^{3a})_uS(O)_2NR^3(CR^3R^{3a})_w$, ou $(CR^3R^{3a})_uNR^3S(O)_2(CR^3R^{3a})_w$.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica inovadora que compreende um carreador de uso farmacêutico e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção ou uma sua forma de sal de uso farmacêutico.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método inovador para tratar um distúrbio tromboembólico, compreendendo administrar a um paciente que necessita desse tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção ou uma sua forma de sal de uso

farmacêutico.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método inovador, onde o distúrbio tromboembólico é selecionado no grupo que consiste de distúrbios tromboembólicos cardiovasculares arteriais, distúrbios tromboembólicos cardiovasculares venosos, e distúrbios tromboembólicos nas cavidades do coração.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um método inovador, onde o distúrbio tromboembólico é selecionado entre angina instável, uma síndrome coronariana aguda, primeiro infarto do miocárdio, infarto do miocárdio recorrente, morte súbita isquêmica, ataque isquêmico transiente, acidente vascular cerebral, aterosclerose, doença arterial oclusiva periférica, trombose venosa, trombose de veias profundas, tromboflebite, embolia arterial, trombose arterial coronária, trombose arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, e trombose resultante de (a) válvulas protéticas ou outros implantes, (b) sondas de demora, (c) sondas, (d) desvios cardiopulmonares, (e) ou (f) outros procedimentos nos quais o sangue fica exposto a uma superfície artificial que promove trombose.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um método inovador para tratar um paciente que necessita de tratamento de distúrbios tromboembólicos, compreendendo administrar um composto da presente invenção ou uma sua forma de sal de uso farmacêutico, em uma quantidade eficaz para tratar um distúrbio tromboembólico.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um método inovador que compreende administrar um composto da presente invenção ou uma sua forma de sal de uso farmacêutico, em uma quantidade eficaz para tratar um distúrbio tromboembólico.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método inovador para tratar um distúrbio tromboembólico, compreendendo administrar a um paciente que necessita desse tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro e um segundo agente terapêutico, onde o primeiro agente terapêutico é um composto da presente invenção ou um seu sal de uso farmacêutico, e o segundo agente terapêutico é pelo menos um agente selecionado entre um segundo inibidor do fator Xa, um agente anticoagulante, um agente antiplaquetário, um agente inibidor de trombina, um agente trombolítico, e um agente fibrinolítico.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um método inovador, onde o segundo agente terapêutico é pelo menos um agente selecionado entre warfarina, heparina não-fracionada, heparina de baixo peso molecular, pentassacarídeo sintético, hirudina, argatrobanas, aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mafenamato, droxicam, diclofenaco, sulfinpriazona, piroxicam, ticlopidina, clopidrogel, tirofiban, eptifibatida, abciximab. melagatrano, dissulfatoirrudina, ativador tecidual plasminogênico, ativador tecidual plasminogênico modificado, anistreplase, urocinase, e estreptocinase.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um método inovador, onde o segundo agente terapêutico é pelo menos um agente antiplaquetário.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um método inovador, onde o agente antiplaquetário é aspirina e clopidrogel.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um método inovador, onde o agente antiplaquetário é clopidrogel.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece um artigo manufaturado inovador que compreende:

(a) um primeiro recipiente;

(b) uma composição farmacêutico localizada dentro do primeiro recipiente, onde a composição compreende um primeiro agente terapêutico que compreende um composto da presente invenção ou uma sua forma de sal de uso farmacêutico; e

(c) uma bula que afirma que a composição farmacêutica pode ser usada para o tratamento de um distúrbio tromboembólico.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um artigo manufaturado inovador que compreende ainda:

(d) um segundo recipiente;

onde os componentes (a) e (b) estão localizados dentro do segundo recipiente e o componente (c) está localizado dentro ou fora do segundo recipiente.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece

um artigo manufaturado inovador que compreende:

(a) um primeiro recipiente;

(b) uma composição farmacêutico localizada dentro do primeiro recipiente, onde a composição compreende um primeiro agente terapêutico que compreende um composto da presente invenção ou uma sua forma de sal de uso farmacêutico; e

(c) uma bula que afirma que a composição farmacêutica pode ser usada em combinação com um segundo agente terapêutico para o tratamento de um distúrbio tromboembólico.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção fornece um artigo manufaturado inovador que compreende ainda:

(d) um segundo recipiente;

onde os componentes (a) e (b) estão localizados dentro do segundo recipiente e o componente (c) está localizado dentro ou fora do segundo recipiente.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece compostos inusitados, como descritos acima, para uso em terapia.

Em outra modalidade, a presente invenção fornece o uso de compostos inusitados, como decritos acima, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio tromboembólico.

A presente invenção pode ser incorporada em outras formas específicas, sem fugir do espírito ou dos seus atributos essencais. Esta invenção engloba todas as

combinações dos aspectos preferidos da invenção aqui assinalados. Deve-se entender que qualquer uma e todas as modalidades da presente invenção podem ser tomadas em conjunto com qualquer outra modalidade ou modalidades para descrever modalidades adicionais mais preferidas. Deve-se entender também que cada elemento individual das modalidades preferidas deve ser tomado individualmente como sua própria modalidade preferida independente. Além disso, qualquer elemento de uma modalidade pretende ser combinado com qualquer um e todos os outros elementos de qualquer modalidade, para descrever uma modalidade adicional.

DEFINIÇÕES

Os compostos aqui descritos podem ter centros assimétricos. Os compostos da presente invenção, que contêm um átomo de carbono substituído de forma assimétrica, podem ser isolados em formas opticamente ativas ou racêmicas. É de pleno conhecimento nessas técnicas como preparar formas opticamente ativas, tal como por resolução de formas racêmicas ou por síntese a partir de materiais de partida opticamente ativos. Muitos isômeros geométricos de olefinas, ligações duplas C=N, e similares, também podem estar presentes nos compostos aqui descritos, e todos estes isômeros estáveis estão contemplados na presente invenção. Os isômeros "cis" e "trans" dos compostos da presente invenção são descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas separadas. Todas as formas quirais, diastereoisoméricas, racêmicas, e todas as formas isoméricas geométricas de uma estrutura estão

incluídas, a menos que a estereoquímica específica ou forma isomérica esteja especificamente indicada. Todos os processos usados para preparar os compostos da presente invenção e os intermediários produzidos neles são considerados como parte da presente invenção. Todos os tautômeros dos compostos indicados ou descritos são considerados como parte da presente invenção.

De preferência, o peso molecular dos compostos da presente invenção é menor do que cerca de 500, 550, 600, 650, 700, 750, ou 800 gramas por mol. Mais preferivelmente, o peso molecular é menor do que cerca de 800 gramas por mol. Mais preferivelmente, o peso molecular é menor do que cerca de 750 gramas por mol. Ainda mais preferivelmente, o peso molecular é menor do que cerca de 700 gramas por mol.

O termo "substituído", como aqui utilizado, significa que qualquer um ou mais hidrogênios no átomo designado é substituído (trocado) por uma seleção entre o grupo indicado, desde que a valência normal do átomo designado não seja excedida, e que a substituição resulte em um composto estável. Quando um substituinte é ceto (isto é, =O), então 2 hidrogênios no átomo são substituídos (trocados). Os substituintes ceto não estão presentes em grupamentos aromáticos. "Ligações duplas de anéis", como aqui utilizado, são ligações duplas que são formadas entre dois átomos adjacentes no anel (como por exemplo, C=C, C=N ou N=N). A presente invenção, genericamente, não cobre grupos tais como N-halo, S(O)H e SO_2H.

A presente invenção pretende incluir todos

isótopos de átomos que ocorrem nos presentes compostos. Os isótopos incluem aqueles átomos que têm o mesmo número atômico, porém números de massa diferentes. A título de exemplos genéricos e sem limitações, os isótopos de hidrogênio incluem trício e deutério. Os isótopos de carbono incluem C-13 e C-14.

Quando qualquer variável (como por exemplo, R^6) ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte ou fórmula para um composto, sua definição em cada ocorrência é independente da sua definição em cada outra ocorrência. Assim sendo, por exemplo, se um grupo é indicado para ser substituído com 0 a 2 R^6, então o dito grupo pode ser substituído com até dois grupos R^6, e R^6 em cada ocorrência é selecionado independentemente a partir da definição de R^6. Além disso, combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis somente se tais combinações resultem em compostos estáveis.

Quando uma ligação a um substituinte está indicada como cruzando uma ligação que une dois átomos em um anel, então este substituinte pode ser ligado a qualquer átomo no anel. Quando um substituinte está listado sem indicar o átomo através do qual este substituinte está ligado ao resto do composto de uma dada fórmula, então tal substituinte pode ser ligado por intermédio de qualquer átomo neste substituinte. Combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis somente se tais combinações resultem em compostos estáveis.

Nos casos em que há aminas nos compostos desta

invenção, elas podem ser convertidas a N-óxidos de aminas pelo tratamento com um agente oxidante (como por exemplo, MCPBA e/ou peróxidos de hidrogênio), para produzir outros compostos desta invenção. Assim sendo, todas as aminas indicadas e reivindicadas são consideradas como cobrindo a amina indicada e seu derivado N-óxido (N→O).

Como aqui utilizado, o termo "alquila" pretende incluir grupos hidrocarboneto, alifáticos saturados, de cadeia linear e ramificada, tendo o número especificado de átomos de carbono. Alquila de C_{1-6} pretende incluir grupos alquila de C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 e C_6. Os exemplos de alquila incluem, sem limitações, metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, s-butila, t-butila, n-pentila, e s-pentila. "Halo-alquila" pretende incluir grupos hidrocarboneto, alifáticos saturados, de cadeia linear e ramificada, tendo o número especificado de átomos de carbono, substituídos com 1 ou mais halogênios (como por exemplo, $-C_vF_w$, onde v = 1 a 3 e w = 1 a (2v+1)). Os exemplos de halo-alquilas incluem, sem limitações, triflúor-metila, tricloro-metila, pentaflúor-etila, e pentacloro-etila. "Alcóxi" represente um grupo alquila, como definido acima, com o número indicado de átomos de carbono anexados através de uma ponte de oxigênio. Alcóxi de C_{1-6} pretende incluir grupos alcóxi de C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 e C_6. Os exemplos de alcóxi incluem, sem limitações, metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, s-butóxi, t-butóxi, n-pentóxi e s-pentóxi. "Ciclo-alquila" pretende incluir grupos anelares saturados, tais como ciclo-propila, ciclo-butila ou ciclo-

pentila. Ciclo-alquila de C_{3-7} pretende incluir grupos ciclo-alquila de C_3, C_4, C_5, C_6 e C_7. "Alquenila" pretende incluir, sem limitações, cadeias de hidrocarbonetos com configuração linear ou ramificada e uma ou mais ligações carbono-carbono insaturadas que podem ocorrer em qualquer ponto estável ao longo da cadeia, tais como etenila e propenila. Alquenila de C_{2-6} pretende incluir grupos alquenila de C_2, C_3, C_4, C_5 e C_6. "Alquinila" pretende incluir, sem limitações, cadeias de hidrocarbonetos com configuração linear ou ramificada e uma ou mais ligações triplas carbono-carbono que podem ocorrer em qualquer ponto estável ao longo da cadeia, tais como etinila e propinila. Alquinila de C_{2-6} pretende incluir grupos alquinila de C_2, C_3, C_4, C_5 e C_6.

"Halo" ou "halogênio", como aqui utilizado, refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo; e "contra-íon" é usado para representar uma espécie pequena com carga negativa, tal como cloreto, brometo, hidróxido, acetato e sulfato.

Como aqui utilizado, "carbociclo" ou "resíduo carbocíclico" pretende significar qualquer anel estável, monocíclico ou bicíclico com 3, 4, 5, 6 ou 7 membros, ou bicíclico ou tricíclico com 7, 8, 9, 10, 11, 12 ou 13 membros, cada um deles podendo ser saturado, parcialmente insaturado ou insaturado (aromático). Os exemplos de tais carbociclos incluem, sem limitações, ciclo-propila, ciclo-butila, ciclo-butenila, ciclo-pentila, ciclo-pentenila, ciclo-hexila, ciclo-heptenila, ciclo-heptila, ciclo-

heptenila, adamantila, ciclo-octila, ciclo-octenila, ciclo-octadienila, [3.3.0]biciclo-octano, [4.3.0]biciclo-nonano, [4.4.0]biciclo-decano, [2.2.2]biciclo-octano, fluorenila, fenila, naftila, indanila, adamantila e tetraidronaftila. Como indicado acima, os anéis com pontes também estão incluídos na definição de carbociclo (como por exemplo, [2.2.2]biciclo-octano). Um anel com ponte ocorre quando um ou mais átomos de carbono ligam dois átomos de carbono não adjacentes. As pontes preferidas são um ou dois átomos de carbono. Assinala-se que uma ponte sempre um anel monocíclico em um anel tricíclico. Quando um anel tem ponte, os substituintes enunciados para o anel podem estar presentes também na ponte.

Como aqui utilizado, o termo "heterociclo" ou "grupo heterocíclico" pretende significar um anel heterocíclico estável monocíclico ou bicíclico com 5, 6 ou 7 membros, ou bicíclico com 7, 8, 9 ou 10 membros, que é saturado, parcialmente insaturado ou insaturado (aromático), e que consiste de átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos no anel selecionados independentemente no grupo que consiste de N, O e S, e incluindo qualquer grupo bicíclico no qual qualquer um dos anéis heterocíclicos supradefinidos está fundido a um anel benzeno. Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados (isto é, N→O e $S(O)_p$). O átomo de nitrogênio pode ser substituído ou não-substituído (isto é, N ou NR, onde R é H ou outro substituinte, caso definido). O anel heterocíclico pode estar anexado ao seu grupo pendente em

qualquer heteroátomo ou átomo de carbono, que resulte em uma estrutura estável. Os anéis heterocíclicos aqui descritos podem ser substituídos no carbono ou em um átomo de nitrogênio, se o composto resultante for estável. Um nitrogênio no heterociclo pode ser opcionalmente quaternizado. Prefere-se que, quando o número total de átomos de S e O no heterociclo exceder 1, então estes heteroátomos não são adjacentes entre si. Prefere-se que o número total de átomos de S e O no heterociclo não seja maior do que 1. Como aqui utilizado, o termo "grupo heterocíclico aromático" ou "heteroarila" pretende significar um anel aromático heterocíclico estável, monocíclico ou bicíclico com 5, 6 ou 7 membros, ou bicíclico com 7, 8, 9 ou 10 membros, que consiste de átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados independentemente no grupo que consiste de N, O e S. O átomo de nitrogênio pode ser substituído ou não-substituído (isto é, N ou NR, onde R é H ou outro substituinte, caso definido). Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem ser opcionalmente oxidados (isto é, $N\rightarrow O$ e $S(O)_p$). Prefere-se que o número total de átomos de S e O no heterociclo aromático não seja maior do que 1. Os anéis com pontes também estão incluídos na definição de heterociclo. Um anel com ponte ocorre quando um ou mais átomos (isto é, C, O, N ou S) ligam dois átomos de carbono ou nitrogênio não-adjacentes. As pontes preferidas incluem, sem limitações, um átomo de carbono, dois átomos de carbono, um átomo de nitrogênio, dois átomos de nitrogênio, e um grupo carbono-nitrogênio. Assinala-se

que uma ponte sempre converte um anel monocíclico em um anel tricíclico. Quando um anel tem ponte, os substituintes enunciados para o anel podem estar presentes também na ponte.

Os exemplos de heterociclos incluem, sem limitações, acridinila, azocinila, benzimidazolila, benzofuranila, benzotiofuranila, benzotiofenila, benzoxazolila, benzoxazolinila, benzotiazolila, benzotriazolila, benzotetrazolila, benzoisoxazolila, benzoisotiazolila, benzimidazolinila, carbazolila, 4H-carbazolila, carbolinila, cromanila, cromenila, cinolinila, decaidroquinolinila, 2H,6H-1,5,2-ditiazinila, diidrofuro[2,3-b]tetraidrofurano, furanila, furazanila, imidazolidinila, imidazolinila, imidazolila, 1H-indazolila, indolenila, indolinila, indolizinila, indolila, 3H-indolila, isatinoíla, isobenzofuranila, isocromanila, isoindazolila, isoindolinila, isoindolila, isoquinolinila, isotiazolila, isoxazolila, metilenodioxifenila, morfolinila, naftiridinila, octaidroisoquinolinila, oxadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, oxazolidinila, oxazolila, oxindolila, pirimidinila, fenantridinila, fenantrolinila, fenazinila, fenotiazinila, fenoxatinila, fenoxazinila, ftalazinila, piperazinila, piperidinila, piperidonila, 4-piperidonila, piperonila, pteridinila, purinila, piranila, pirazinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirazolila, piridazinila, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinila, piridila, pirimidinila, pirrolidinila, pirrolinila, 2H-

pirrolila, pirrolila, quinazolinila, quinolinila, 4H-quinolizinila, quinoxalinila, quinuclidinila, tetraidrofuranila, tetraidroisoquinolinila, tetraidroquinolinila, tetrazolila, 6H-1,2,5-tiadiazinila, 1,2,3-tiadiazolila, 1,2,4-tiadiazolila, 1,2,5-tiadiazolila, 1,3,4-tiadiazolila, tiantrenila, tiazolila, tienila, tienotiazolila, tienooxazolila, tienoimidazolila, tiofenila, triazinila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, 1,2,5-triazolila, 1,3,4-triazolila, e xantenila. Estão incluídos também compostos com anéis fundidos e espiro, contendo, por exemplo, os heterociclos acima.

A expressão "de uso farmacêutico" em aqui empregada para referir-se aos compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que são, dentro do âmbito de um julgamento médico criterioso, apropriadas para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais, sem excessiva toxicidade, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, proporcional a uma razoável relação de risco/benefício.

Como aqui utilizado, o termo "sais de uso farmacêutico" refere-se a derivados dos compostos descritos, onde o composto originário é modificado pela fabricação de seus sais ácidos ou básicos. Os exemplos de sais de uso farmacêutico incluem, sem limitações, sais de ácidos minerais ou orgânicos de resíduos básicos, tais como aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos, tais como ácidos carboxílicos; e similares. Os sais de uso farmacêutico incluem os sais atóxicos convencionais ou os

sais de amônio quaternário do composto originário, formados, por exemplo, a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos atóxicos. Por exemplo, tais sais atóxicos convencionais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos, tais como os ácidos clorídrico, bromídrico, sulfúrico, sulfâmico, fosfórico, nítrico, e similares; e os sais preparados a partir de ácidos orgânicos, tais como os ácidos acético, propiônico, succínico, glicólico, esteárico, lático, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamóico, maléico, hidróxi-maléico, fenil-acético, glutâmico, benzóico, salicílico, sulfanílico, 2-acetóxi-benzóico, fumárico, tolueno-sulfônico, metano-sulfônico, etano-dissulfônico, oxálico, isetiônico, e similares.

Os sais de uso farmacêutico da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto originário que contém um grupamento ácido ou básico, por métodos químicos convencionais. Genericamente, estes sais podem ser preparados reagindo as formas de ácido ou base livre destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriado, em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois; genericamente, meios não-aquosos, tais como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol, ou acetonitrila, são preferidos. As listas de sais apropriados podem ser encontradas em "Remington´s Pharmaceutical Sciences", 17ª edição, Mack Publishing Company, Easton, PA, E.U.A., 1985, página 1418, cujo teor é aqui incorporado como referência.

Como pró-medicamentos são conhecidos por

intensificar inúmeras qualidades desejáveis de produtos farmacêuticos (como por exemplo, solubilidade, biodisponibilidade, fabricação, etc.), os compostos da presente invneção podem ser distribuídos na forma de pró-medicamentos. Assim sendo, a presente invenção pretende cobrir pró-medicamentos dos compostos presentemente reivindicados, métodos para distribuir os mesmos e composições que os contêm. "Pró-medicamentos" pretendem incluir quaisquer carreadores ligados de forma covalente, que liberam um fármaco ativo originário da presente invenção *in vivo*, quando este pró-medicamento é administrado a um indivíduo mamífero. Os pró-medicamentos da presente invenção são preparados modificando grupos funcionais presentes no composto, da tal modo que as modificações sejam clivadas, seja em manipulação rotineira ou *in vivo*, para o composto originário. Os pró-medicamentos incluem compostos da presente invenção nos quais um grupo hidróxi, amino ou sulfidrila está ligado a qualquer grupo que, quando o pró-medicamento da presente invenção é administrado a um indivíduo mamífero, ele cliva para formar um grupo hidroxila livre, amino livre ou sulfidrila livre, respectivamente. Os exemplos de pró-medicamentos incluem, sem limitações, os derivados acetato, formiato e benzoato de grupos funcionais alcoólicos ou amínicos nos compostos da presente invenção.

"Composto estável" ou "estrutura estável" pretendem indicar um composto que é suficientemente resistente para suportar isolamento até um grau útil de pureza a partir de uma mistura reativa, e transformação em

um agente terapêutico eficaz. Prefere-se que os compostos presentemente enunciados não contenham um grupo N-halo, $S(O)_2H$ ou S(O)H.

"Substituído" pretende indicar que um ou mais hidrogênios no átomo indicado na expressão que usa "substituído" é trocado por uma seleção entre o(s) grupo(s) indicado(s), desde que a valência normal do átomo indicado não seja excedida, e que a substituição resulte em um composto estável. Quando um substituinte é um grupo ceto (isto é, =O), então 2 hidrogênios no átomo são substituídos (trocados).

Como aqui utilizado, "tratar" ou "tratamento" cobrem o tratamento de um estado doentio em um mamífero, particularmente em um humano, e incluem: (a) prevenir a ocorrência do estado doentio em um mamífero, particularmente quando este mamífero está predisposto ao estado doentio mas ainda não foi diagnosticado como o tendo; (b) inibir o destado doentio, isto é, deter seu desenvolvimento; e/ou (c) aliviar o estado doentio, isto é, causar a regressão do estado doentio.

"Quantidade terapeuticamente eficaz" pretende incluir uma quantidade de um composto da presente invenção, que é eficaz quando administrada isoladamente ou em combinação para inibir o fator Xa. "Quantidade terapeuticamente eficaz" pretende incluir também uma quantidade da combinação de compostos reivindicados, que é eficaz para inibir o fator Xa. A combinação de compostos é, de preferência, uma combinação sinérgica. "Sinergia", como

descrito, por exemplo, por Chou e Talalay , *Adv. Enzyme Regul.* 22:27-55, 1984, ocorre quando o efeito (neste caso, inibição do fator Xa) dos compostos quando administrados em combinação é maior do que o efeito aditivo dos compostos quando administrados individualmente ou como um único agente. Genericamente, um efeito sinérgico fica mais claramente demonstrado em concentrações abaixo das ideais. A sinergia pode ser em termos de menor toxicidade, maior efeito antitrombótico, ou algum outro efeito benéfico da combinação, comparado com os componentes individuais.

SÍNTESE

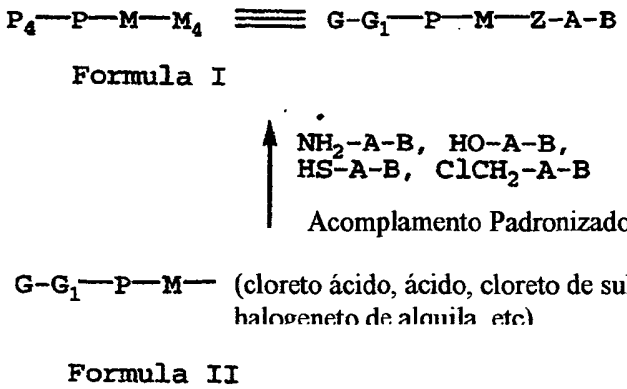
Os compostos da presente invenção podem ser preparados de inúmeras maneiras conhecidas elos versados nessas técnicas de síntese orgânica. Os compostos da presente invenção podem ser sintetizados usando os métodos descritos abaixo, junto com outros métodos de síntese conhecidos nessa área de química orgânica sintética, ou por variações deles, conforme avaliado pelos versados nessas técnicas. Os métodos preferidos incluem, sem limitações, aqueles descritos abaixo. As reações são realizadas em um solvente apropriado para os reagentes e materiais empregados, e apropriados para as transformações que estão sendo efetuadas. Os versados nessas técnicas de síntese orgânica devem entender que a funcionalidade presente na molécula deve ser consistente com as transformações propostas. Isto alguma vezes exigirá um julgamento para modificar a ordem das etapas da síntese ou selecionar um esquema de processo específico em detrimento de outro, para

obter um composto desejado da invenção.

Deve-se avaliar também que outra consideração importante no planejamento de qualquer rota de síntese neste campo é a escolha criteriosa do grupo protetor usado para a proteção dos grupos funcionais reativos presentes nos compostos descritos nesta invenção. Uma referência fundamentada que descreve as muitas alternativas para os versados nessas técnicas é Greene e Wuts ("Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley &Sons, 1991). Todas as referências aqui citadas são aqui incorporados em sua totalidade como referência.

A síntese de compostos da presente invenção, que envolve o uso do intermediário A-B, é realizada por intermédio de métodos padronizados conhecidos pelos versados nessas técnicas. A rota genérica, que envolve este tipo de metodologia, está delineada no Esquema 1.

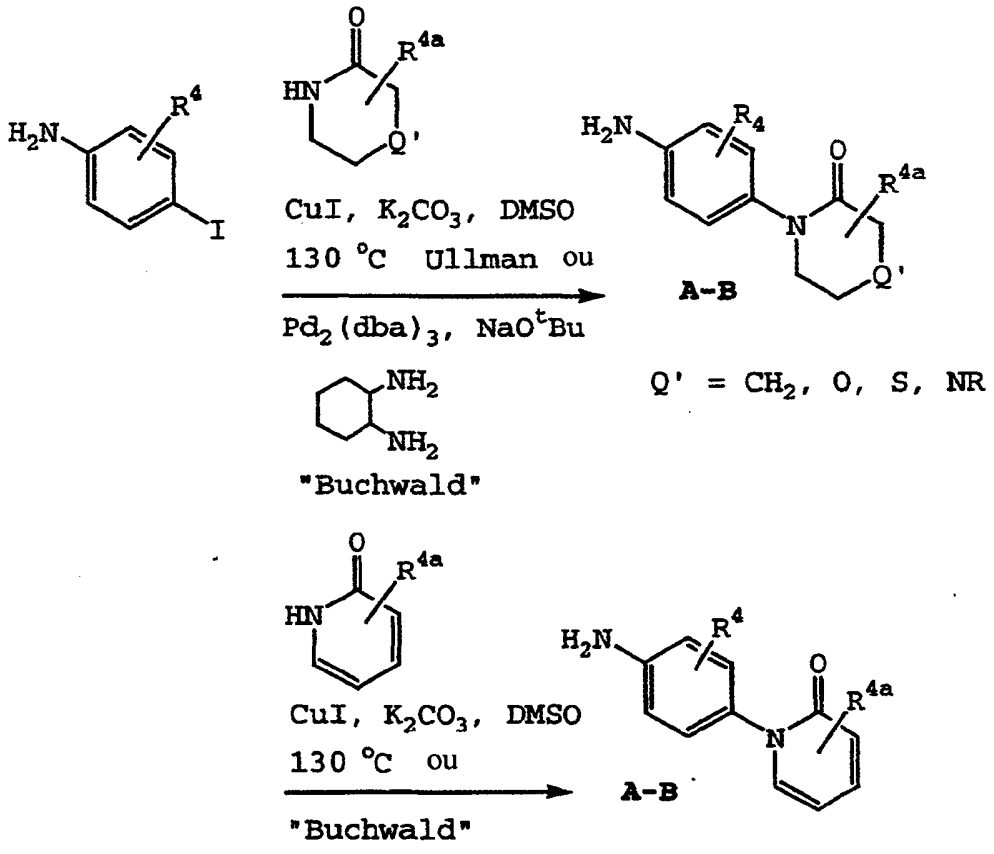
ESQUEMA 1



Os intermediários A-B podem ser obtidos por

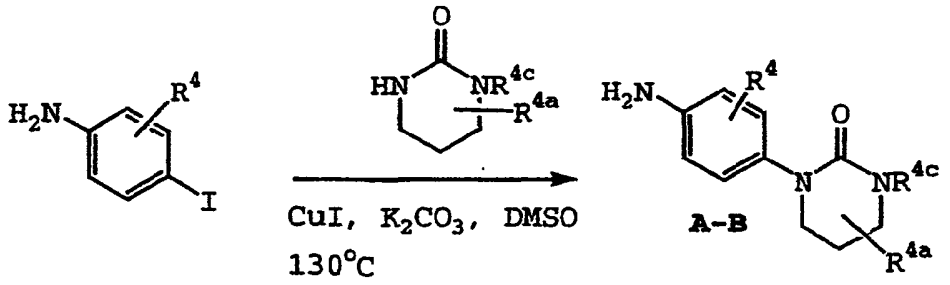
intermédio de metodologias de Ullman ou Buchwald que estão delineadas nos esquemas abaixo.

ESQUEMA 2



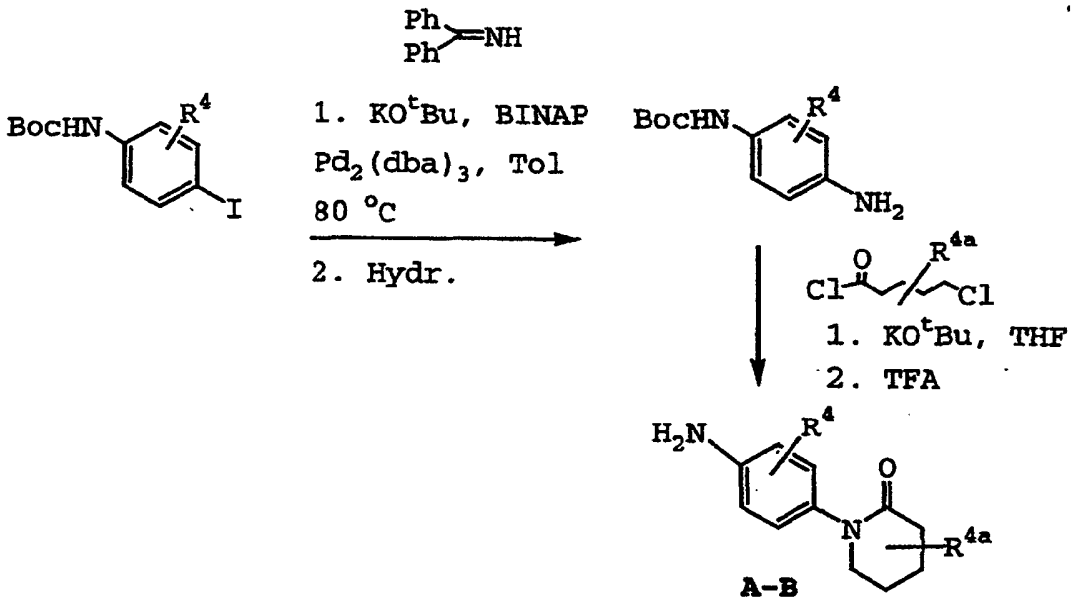
Os intermediários A-B nos quais o grupo B contém um grupo oxidável podem ser obtidos por oxidação, como por exemplo, para SO e SO_2. Os análogos de piridona também podem ser preparados por intermédio da metodologia de Ullman. O acoplamento de Ullman pode ser aplicado também para preparar os análogos de uréia indicados no Esquema 3.

ESQUEMA 3

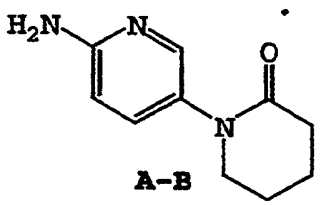


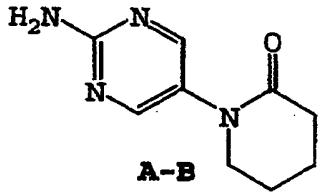
Os análogos A-B d piperidona podem ser preparados por intermédio do método delineado no Esquema 4.

ESQUEMA 4



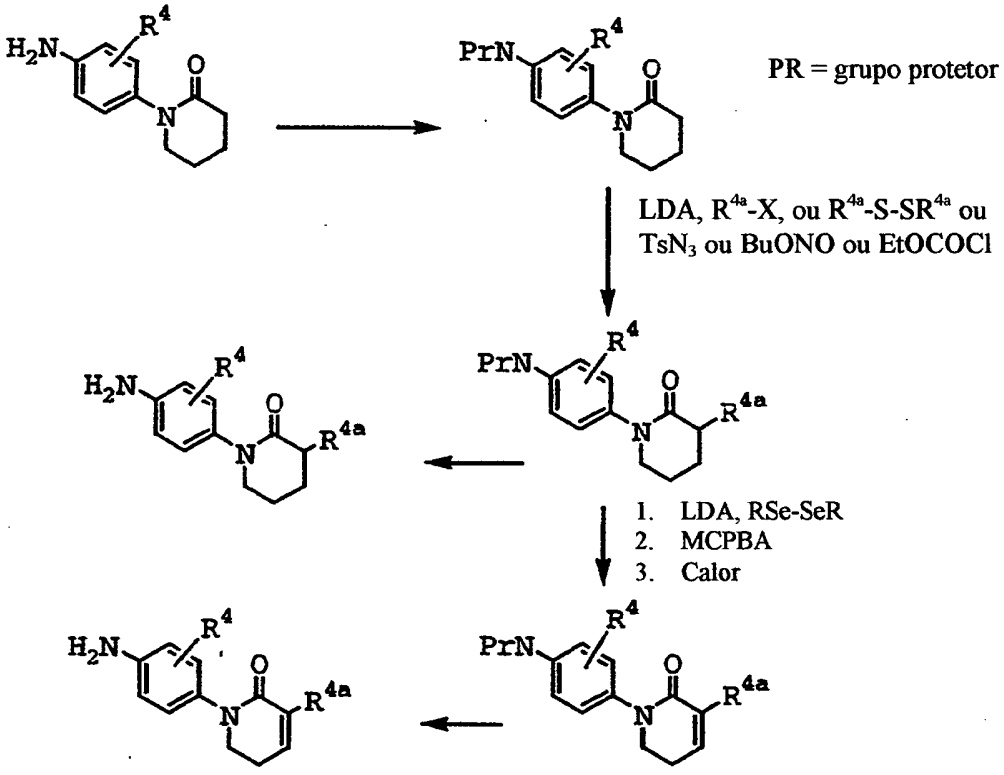
Os análogos A-B de aminopiridila e aminopirimidila (vide estruturas abaixo) também podem ser preparados usando rotas similares àquelas dos Esquemas 2-4.





Os intermediários A-B de piperidona indicados acima podem ser também elaborados adicionalmente para produzir outros compostos da presente invenção por inúmeros métodos conhecidos pelos versados nessas técnicas (vide, por exemplo, Esquema 5).

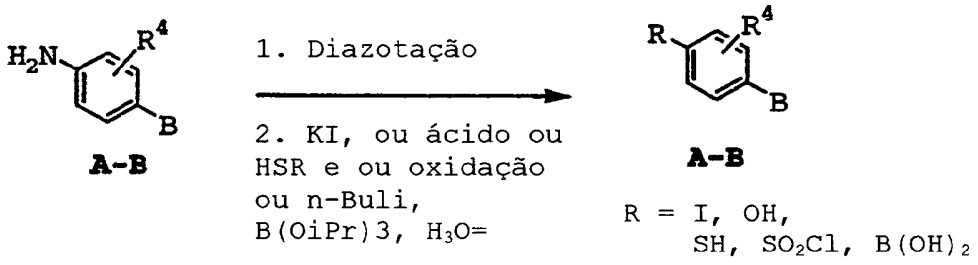
ESQUEMA 5



Intermediários A-B adicionais podem ser sintetizados pela manipulação química da funcionalidade

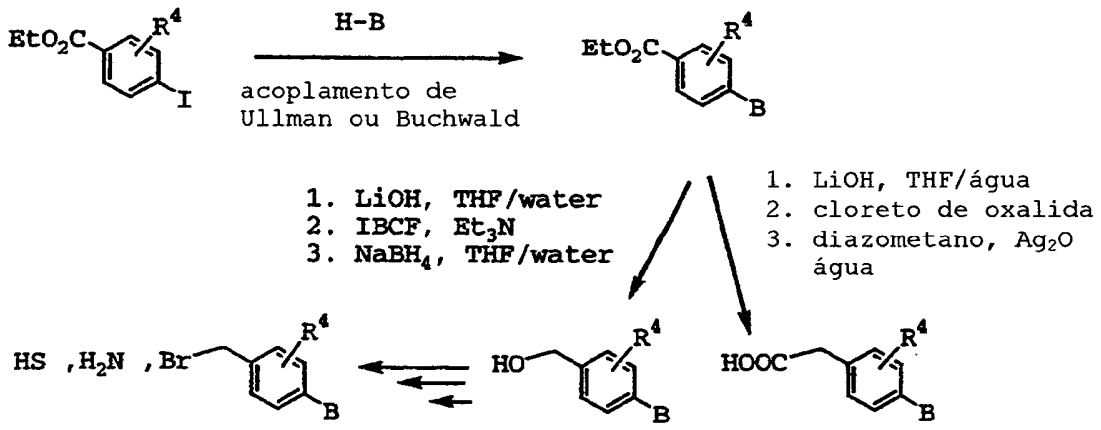
amino dos compostos descritos acima (vide Esquema 6).

ESQUEMA 6



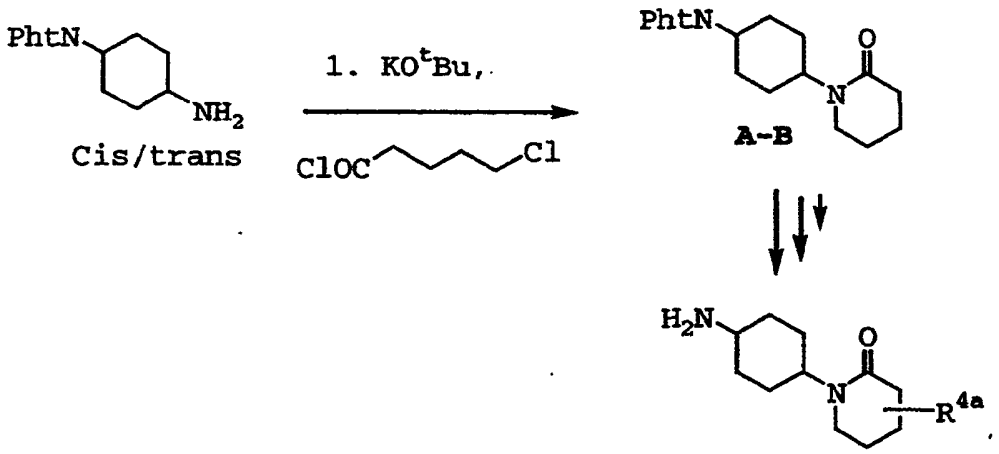
Outros intermediários A-B possíveis podem ser sintetizados pelos métodos indicados no Esquema 7. O intermediário ido-éster pode ser submetido às metodologias de acoplamento de Ullman e/ou Buchwald, para produzir intermediários A-B. Estes intermediários, por sua vez, podem ser transformados em homólogos por intermédio da metodologia de Arndt Eistert, para produzir outros intermediários A-B. Alternativamente, a funcionalidade éster pode ser reduzida para o álcool, o qual, por sua vez, pode ser convertido em uma série de intermediários A-B por procedimentos conhecidos pelos versados nessas técnicas.

ESQUEMA 7



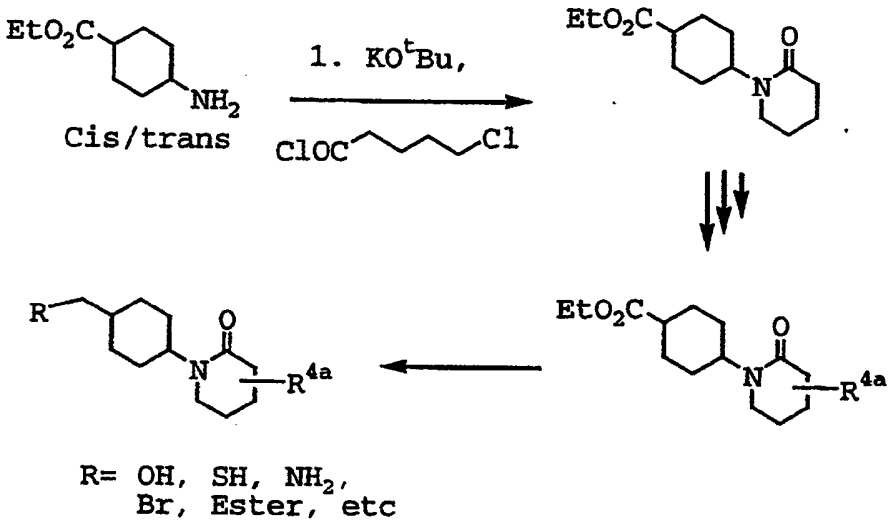
Os intermediários não-aromáticos indicados no Esquema 8 podem ser sintetizados por intermédio de procedimentos conhecidos pelos versados nessas técnicas. Estes intermediários podem ser manipulados adicionalmente para incorporar R^{4a} por intermédio de procedimentos descritos anteriormente.

ESQUEMA 8



Os intermediários não-aromáticos alternativos podem ser sintetizados por intermédio de procedimentos conhecidos pelos versados nessas técnicas (vide, por exemplo, Esquema 9). Estes intermediários podem ser também manipulados adicionalmente para incorporar R^{4a} por intermédio de procedimentos descritos anteriormente. Modificações adicionais da funcionalidade éster podem ser feitas por intermédio de procedimentos descritos acima.

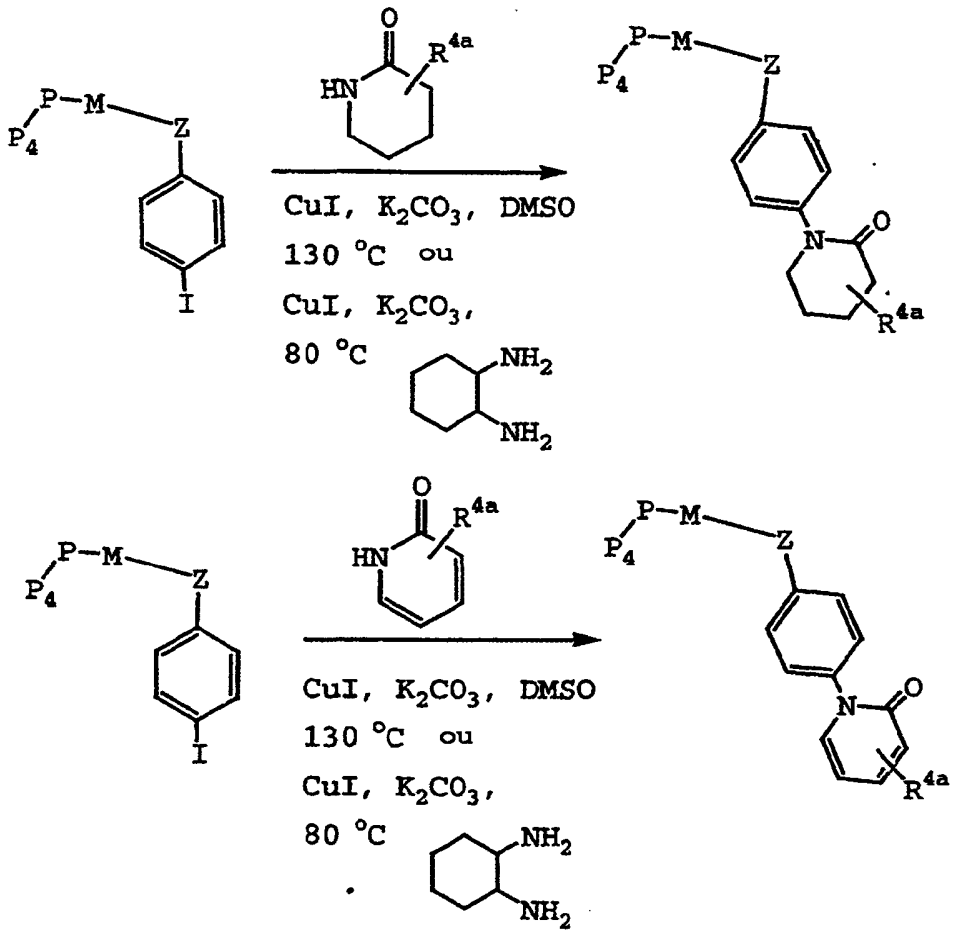
ESQUEMA 9



Os Esquemas 2-9 descrevem métodos para preparar intermediários A-B que podem ser então acoplados a outros intermediários apropriados, para formar compostos da presente invenção. Os intermediários halogenados ilustrados nos esquemas indicados acima quando submetidos às metodologias de acoplamento de Ullman ou Buchwald-Goldman produzem compostos da invenção.

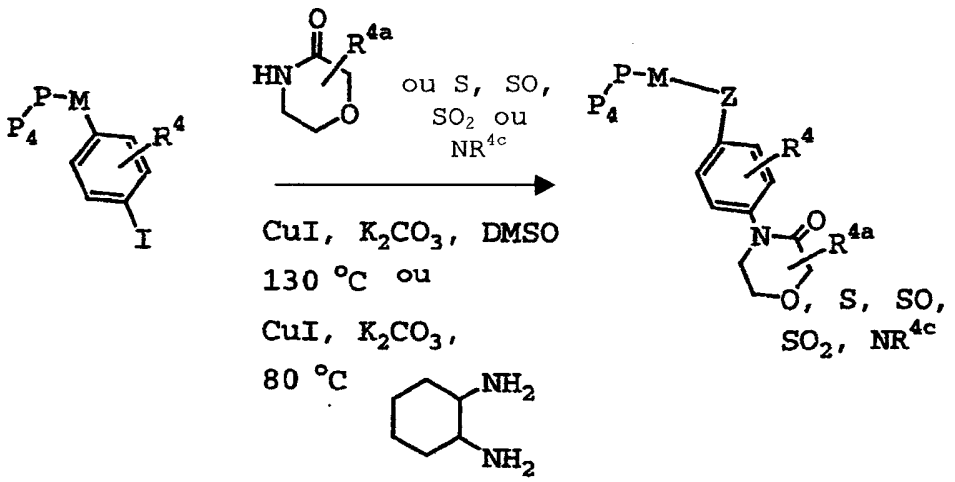
Nos casos em que um intermediário da presente invenção tem um grupo reativo, os acoplamentos de Ullman ou Buchwald-Goldman são usualmente realizados em um estágio anterior da síntese. Este intermediário pode ser modificado posteriormente pelos versados nessas técnicas, para produzir compostos da presente invenção (vide Esquema 10).

ESQUEMA 10



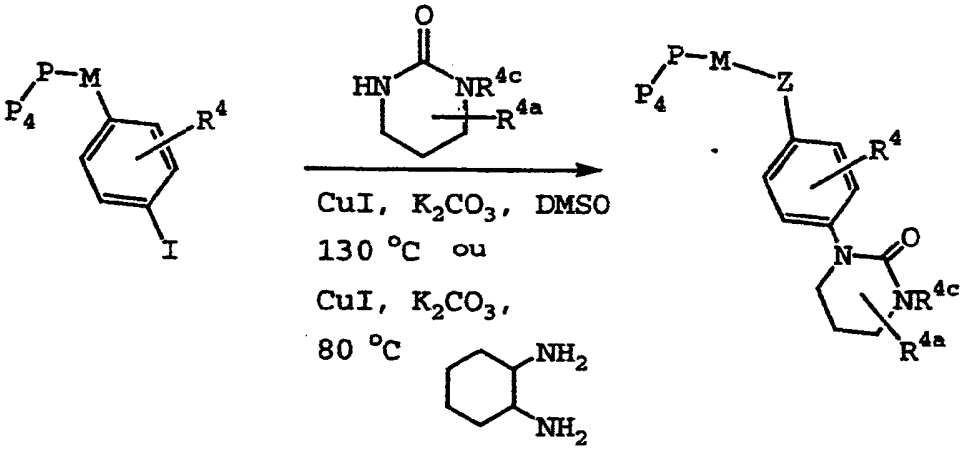
Os compostos da presente invenção, nos quais a subunidade B do substituinte A-B é um uma amida cíclica hetero-substituída, também podem sofrer um acoplamento de Ullman ou Buchwald, para produzir compostos da presente invenção.

ESQUEMA 11



Da mesma forma, compostos da presente invenção nos quais B é uma uréia cíclica também podem ser preparados por intermédio da metodologia de Ullman ou Buchwald descrita no Esquema 12. Uma elaboração adicional pelos versados nessas técnicas produziria compostos da presente invenção.

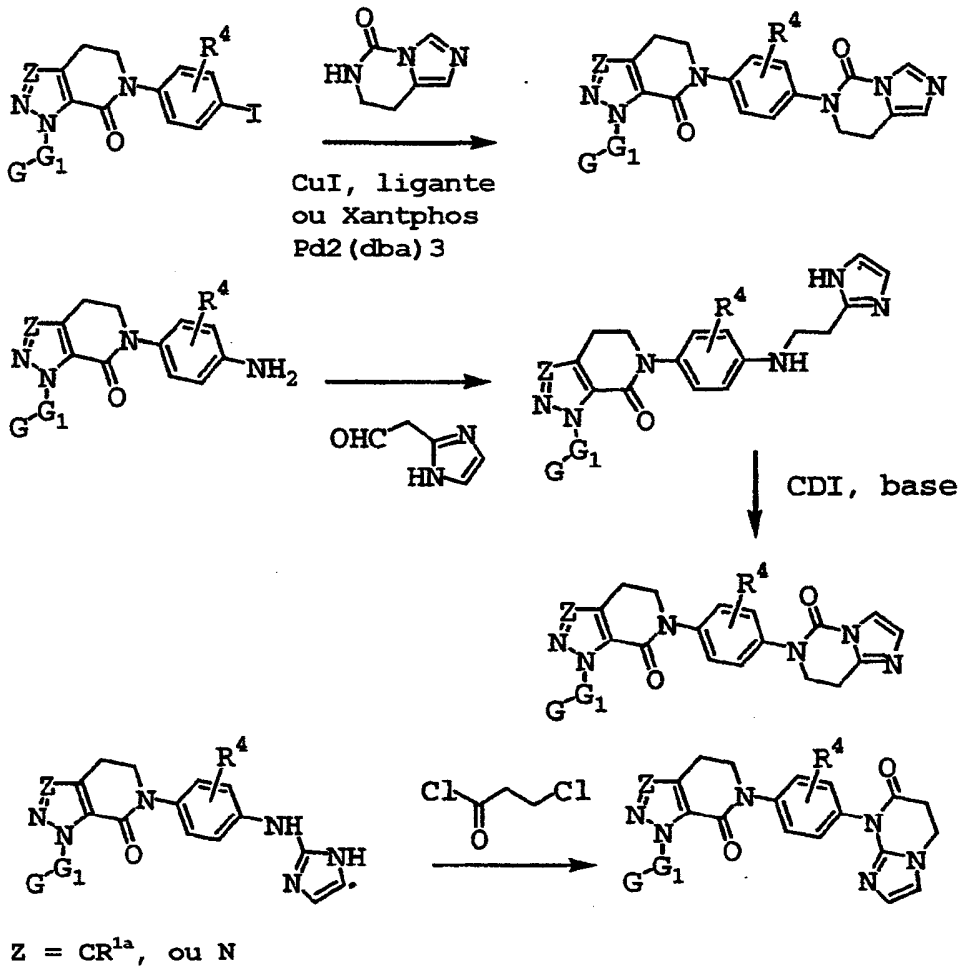
ESQUEMA 12



Uma abordagem alternativa para os compostos da presente invenção, onde a subunidade B do grupo A-B da

fórmula I é um biciclo, está ilustrada no Esquema 13. Uma elaboração adicional pelos versados nessas técnicas produziria compostos da presente invenção.

ESQUEMA 13



Os Esquemas 2-13 descrevem como produzir os grupamentos A-B da presente invenção e como acoplá-los para preparar compostos da presente invenção. Nos esquemas acima, o grupo Z pode ou não estar presente, dependendo de como o grupo A-B é acoplado. A parte acopladora do grupo A-B poderia ser (a) deslocada pelo grupo entrante Z ou M, (b)

tornar-se o grupo Z, ou (c) incorporada dentro do anel M.

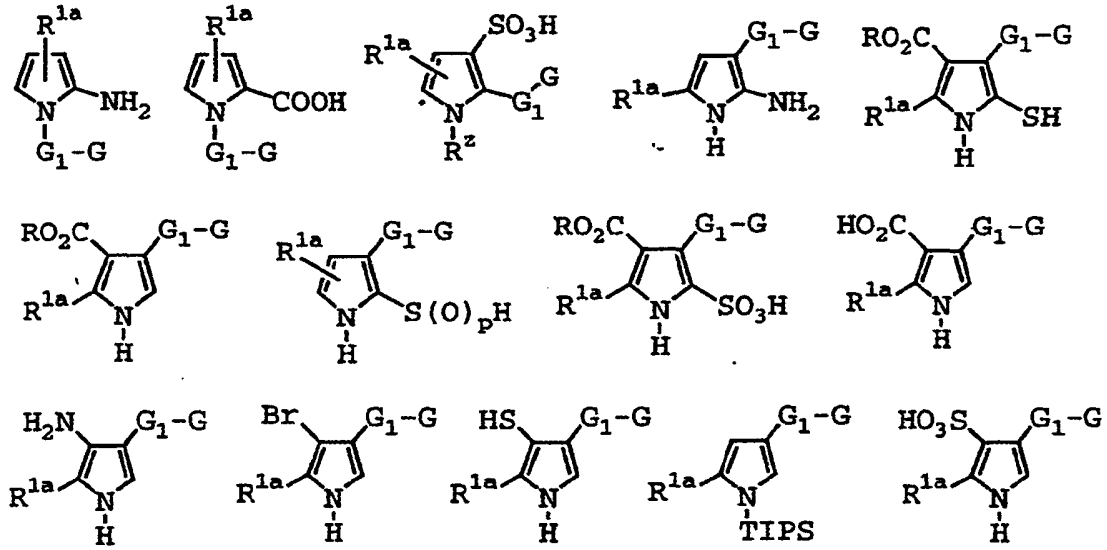
As partes remanescentes dos compostos da presente invenção, G-G_1-P-M-Z, G-G_1-M-P-Z, G-G_1-P-M, G-G_1-M-P, G-G_1-M-Z e G-G_1-M, podem ser preparadas usando métodos conhecidos pelos versados nessas técnicas. Todas as patentes e publicações que se seguem são aqui incorporadas como referência. Para compostos nos quais o anel P está ausente e o anel M é um anel de 5, 6 ou 7 membros, os versados nessas técnicas podem consultar os documentos n^{os} US 5.939.418, US 5.925.635, US 6.057.342, US 6.187.797, US 6.020.357, US 6.060.491, US 5.998.424, US 6.191.159, WO 98/57951, WO 99/32454, WO 00/039108, WO 00/059902, WO 01/32628, WO 01/005785, USSN 09/892.319, USSN 60/313.552, USSN 60/246.108, e USSN 09/887.936, quanto aos materiais de partida e intermediários aos quais os presentes grupos B e/ou A-B podem ser acoplados. Para compostos nos quais o anel P está fundido ao anel M (isto é, um grupamento bicíclico está presente), os versados nessas técnicas podem consultar os documentos n^{os} WO 00/39131, USSN 60/246.125, USSN 60/292.665, USSN 60/278.173, USSN 60/278.165, e USSN 09/887.850, quanto aos materiais de partida e intermediários aos quais os presentes grupos B e/ou A-B podem ser acoplados.

Para compostos nos quais G é um anel substituído com um grupamento básico, os versados nessas técnicas podem consultar os documentos n^{os} US 5.939.418, US 5.925.635, US 6.057.342, US 6.187.797, US 6.020.357, US 6.060.491, US 6.191.159, WO 98/57951, WO 99/32454, WO 00/059902, WO

01/32628, WO 00/39131, USSN 09/892.319, USSN 60/313.552, USSN 60/246.108, USSN 60/246.125, USSN 60/292.665, USSN 60/278.173, e USSN 60/278.165, quanto aos materiais de partida e intermediários para formar os presentes grupos G-G_1-P-M-Z, G-G_1-M-P-Z, G-G_1-P-M-Z-A, e/ou G-G_1-M-P-Z-A, aos quais os presentes grupos B e/ou A-B podem ser acoplados. Para compostos nos quais G é um anel substituído com um grupamento não-básico, os versados nessas técnicas podem consultar os documentos nºs US 5.998.424, WO 00/39131, WO 00/059902, WO 01/32628, USSN 09/892.319, USSN 60/313.552, USSN 60/246.108, USSN 60/246.125, USSN 60/292.665, USSN 60/278.173, e USSN 60/278.165, quanto aos materiais de partida e intermediários para formar os presentes grupos G-G_1-P-M-Z, G-G_1-M-P-Z, G-G_1-P-M-Z-A, e/ou G-G_1-M-P-Z-A, aos quais os presentes grupos B e/ou A-B podem ser acoplados. Para compostos nos quais G é um grupamento bicíclico, os versados nessas técnicas podem consultar os documentos nºs WO 98/57951, WO 00/039108, WO 00/39131, USSN 09/892.319, USSN 60/313.552, USSN 60/246.108, USSN 60/246.125, USSN 60/292.665, USSN 60/278.173, e USSN 60/278.165, , quanto aos materiais de partida e intermediários para formar os presentes grupos G-G_1-P-M-Z, G-G_1-M-P-Z, G-G_1-P-M-Z-A, e/ou G-G_1-M-P-Z-A, aos quais os presentes grupos B e/ou A-B podem ser acoplados. Para compostos nos quais A é uma indolina ou biciclo similar, os versados nessas técnicas podem consultar o documento nº WO 01/005785 quanto aos materiais de partida e intermediários aos quais o presente grupo B pode ser acoplado ou a partir dos quais os presentes grupos A-B podem

ser formados. O Esquema 14 ilustra alguns dos inúmeros pirróis intermediários que podem ser usados para preparar compostos da presente invenção (R^z é o ponto de anexação para Z-A-B e pode ser H, um grupo protetor, um grupo modificável para Z ou Z-A, Z, Z-A ou A). Estes intermediários estão descritos nas patentes e publicações supracitadas.

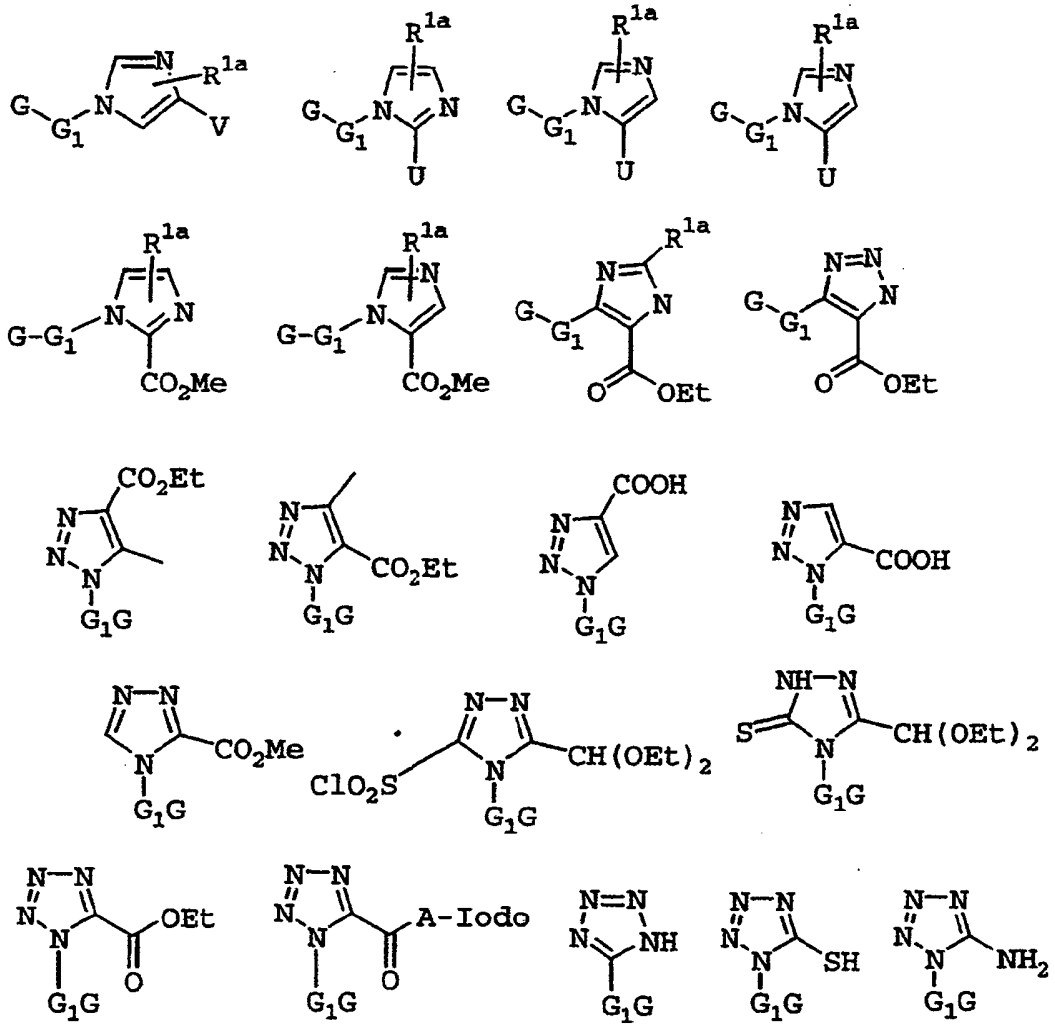
ESQUEMA 14



O Esquema 15 ilustra alguns dos inúmeros imidazóis, triazóis e tetrazóis intermediários que podem ser usados para preparar compostos da presente invenção. Estes intermediários estão descritos nas patentes e publicações supracitadas. No Esquema 15, V é nitro, amino, tio, hidróxi, ácido sulfônico, éster sulfônico, cloreto de sulfonila, éster, ácido ou halogeneto. No Esquema 15, U é um aldeído, éster, ácido, amida, amino, tio, hidróxi, ácido sulfônico, éster sulfônico, cloreto de sulfonila ou

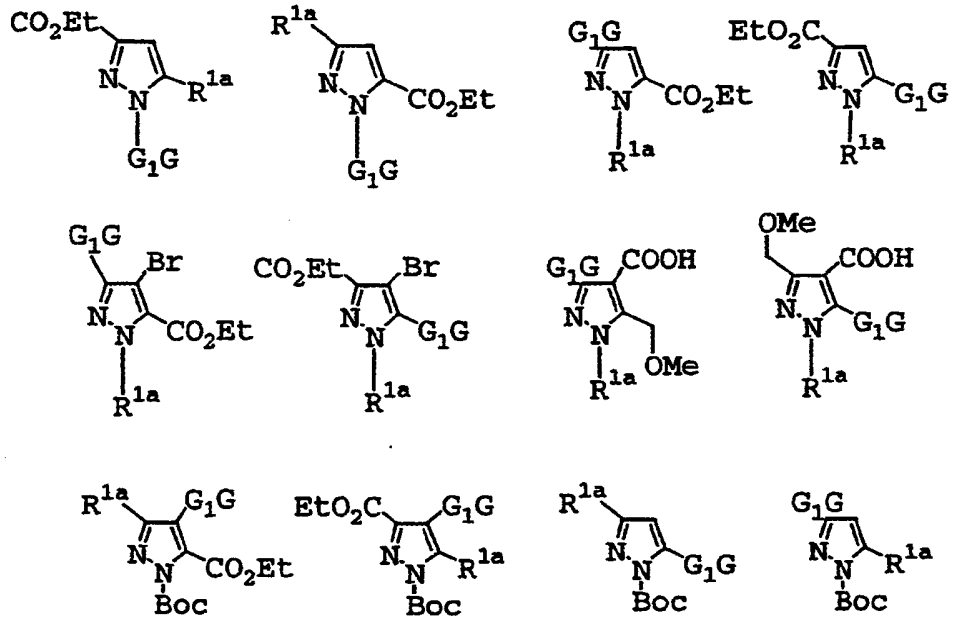
halogeneto de metileno.

ESQUEMA 15



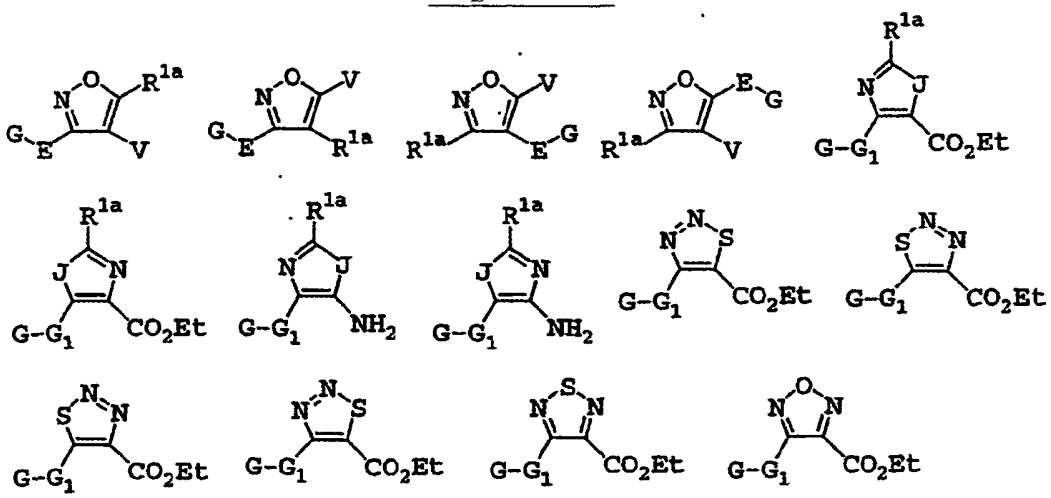
O Esquema 16 indica alguns dos inúmeros pirazóis intermediários que podem ser usados para preparar compostos da presente invenção. Estes intermediários estão descritos nas patentes e publicações supracitadas.

ESQUEMA 16



O Esquema 17 representa alguns dos inúmeros oxazóis, tiazóis, isoxazóis, oxadiazóis e tiadiazóis intermediários que podem ser usados para preparar compostos da presente invenção. Estes intermediários estão descritos nas patentes e publicações supracitadas. No Esquema 17, V é nitro, amino, éster ou ácido.

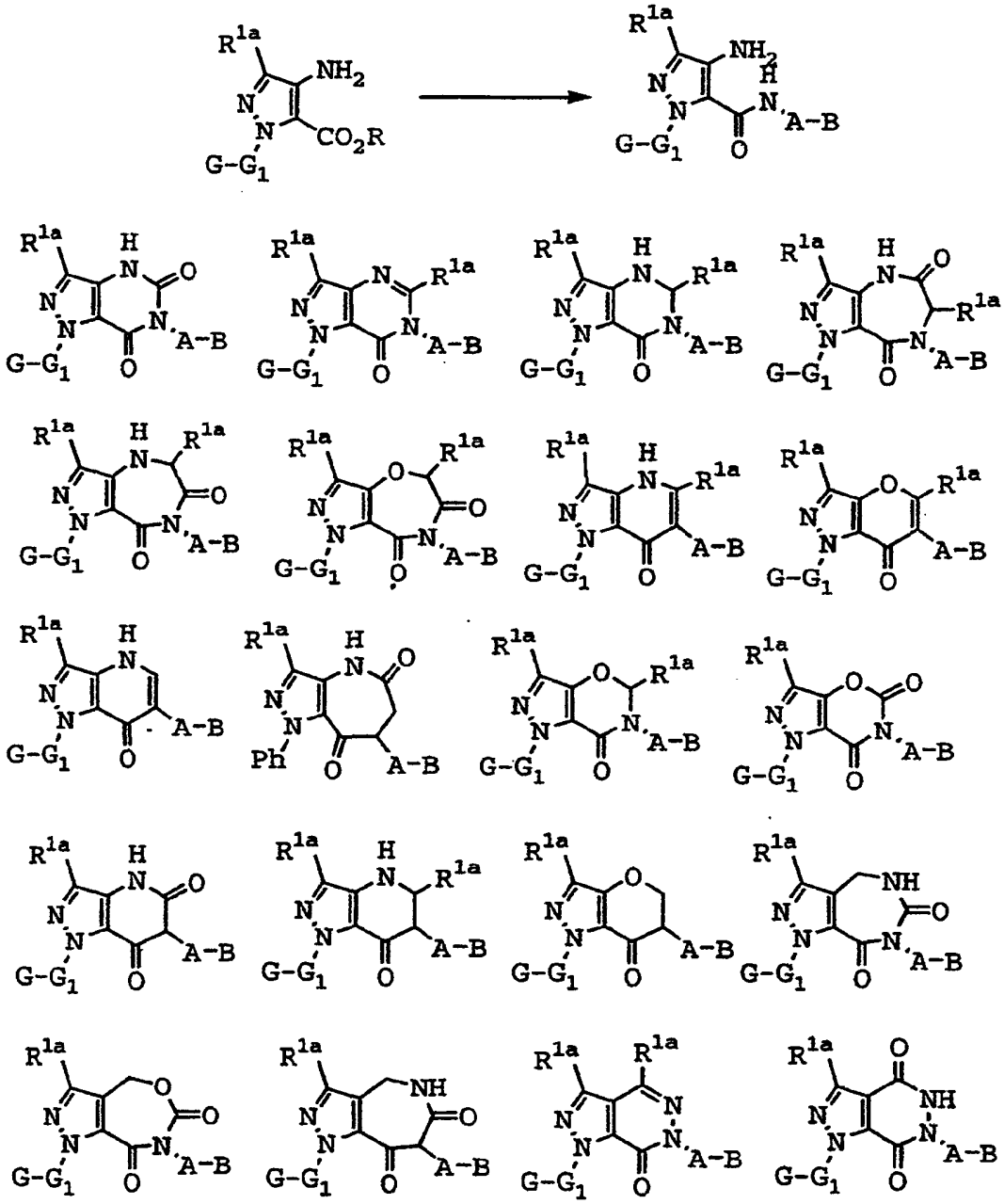
ESQUEMA 17



O Esquema 18 ilustra dois intermediários úteis

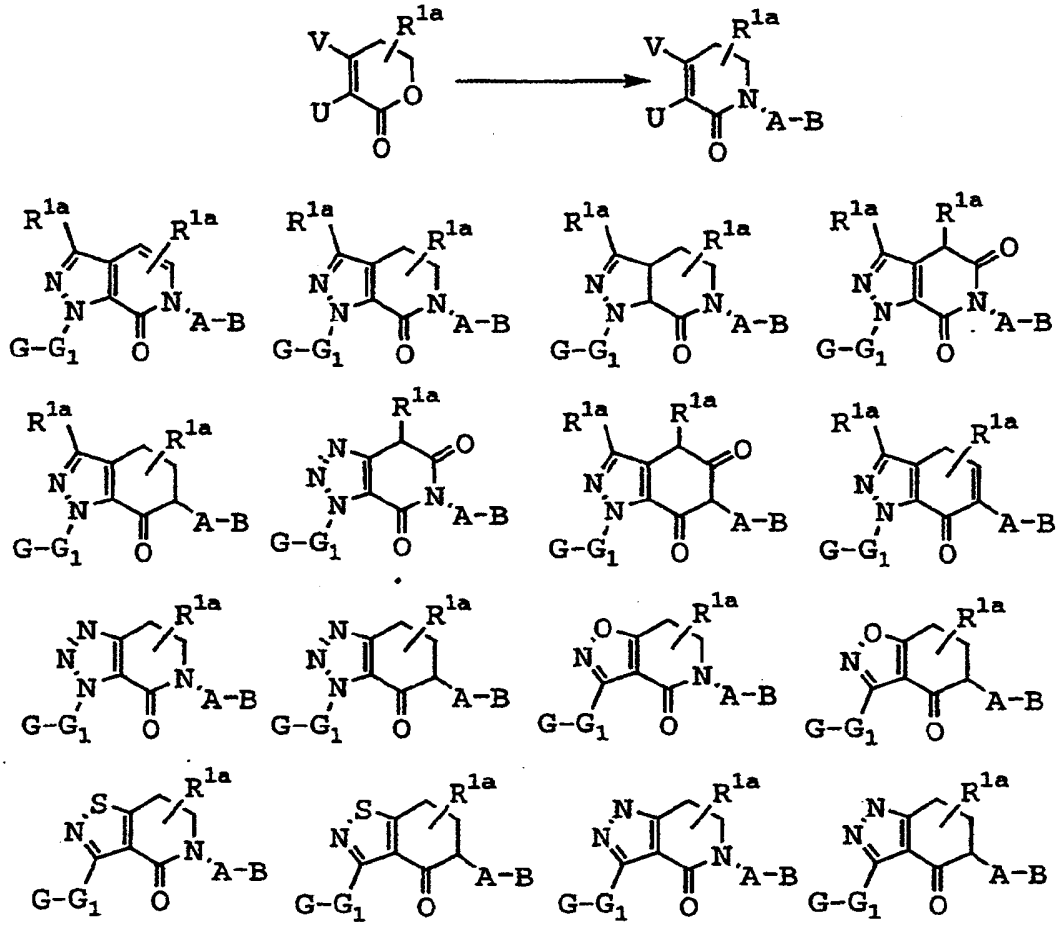
para preparar um composto da presente invenção no qual o anel P está fundido ao anel M. O Esquema 18 ilustra também inúmeros compostos bicíclicos que podem ser produzidos a partir destes intermediários ou derivados deles. Estes intermediários, e sua modificação, estão descritos nas patentes e publicações supracitadas.

ESQUEMA 18



O Esquema 19 representa outro intermediário útil para preparar um composto da presente invenção, onde o anel P está fundido ao anel M. O Esquema 18 ilustra também inúmeros compostos bicíclicos que podem ser produzidos a partir deste intermediário ou derivados dele (como por exemplo, a ciclo-hexenona correspondente). No Esquema 19, U é OH ou morfolina e V é H ou $C(O)R^{1a}$. Estes intermediários, seus derivados, e sua modificação, estão descritos nas patentes e publicações supracitadas.

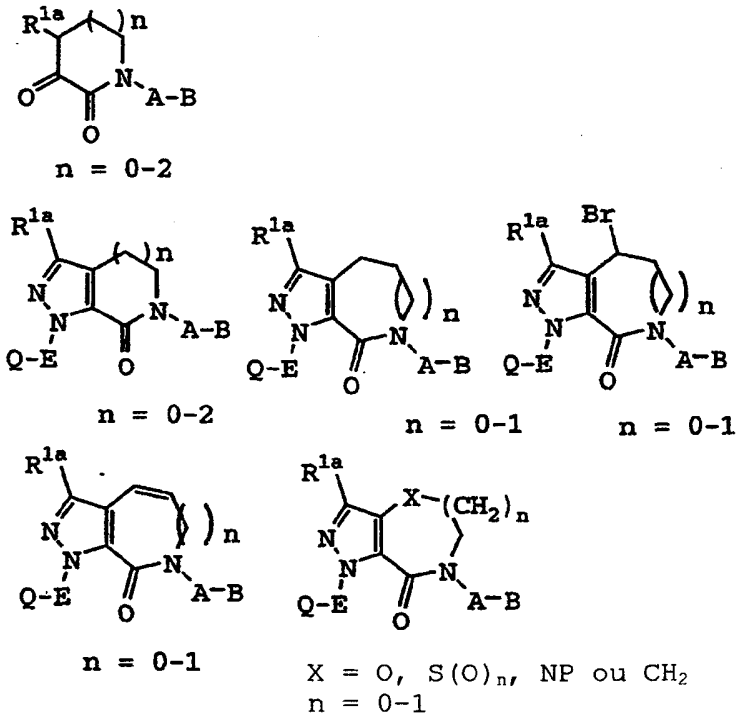
ESQUEMA 19



O Esquema 20 indica outro intermediário útil para

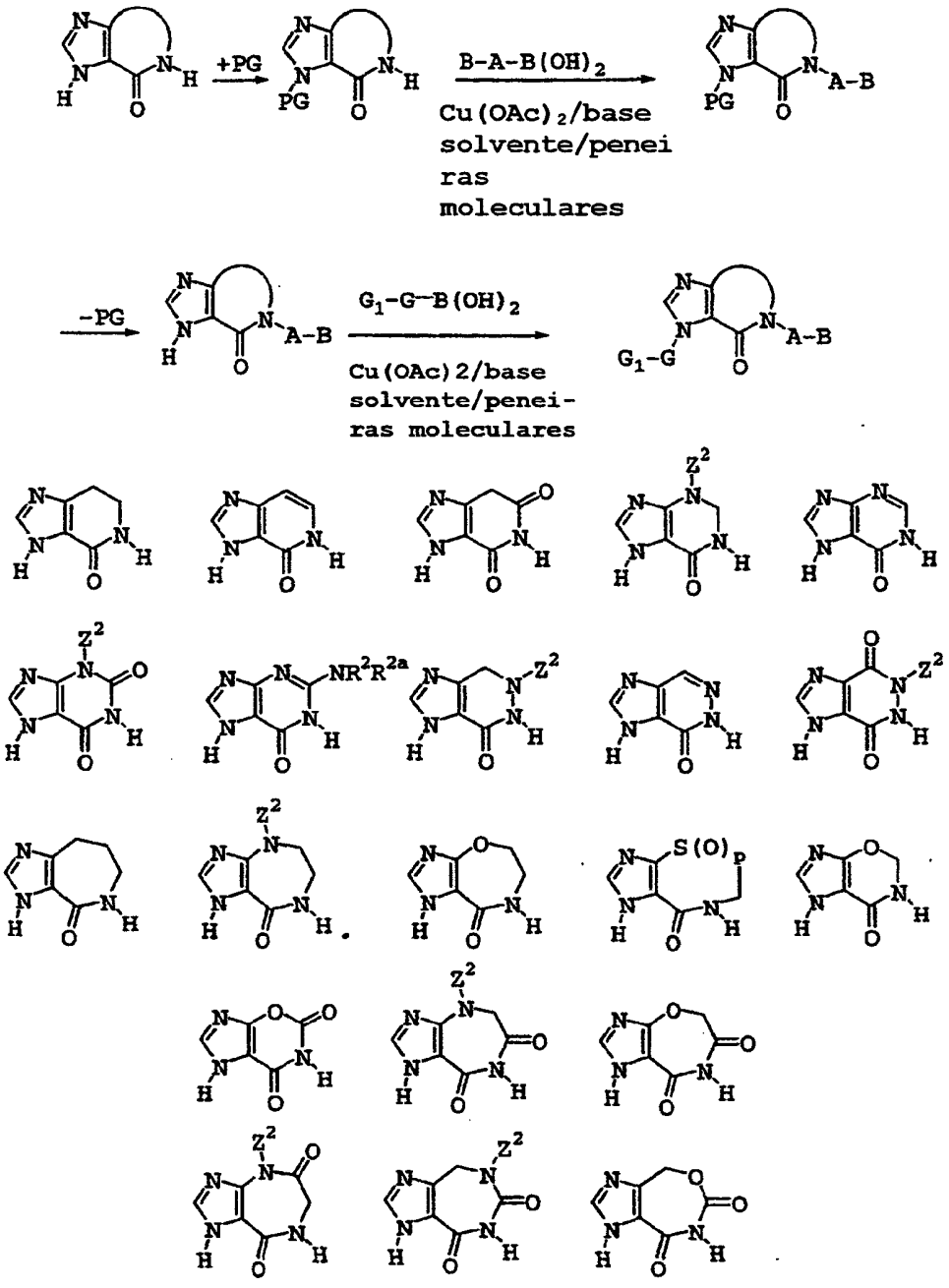
produzir um composto da presente invenção, onde o anel P está fundido ao anel M. O Esquema 20 ilustra também inúmeros compostos bicíclicos que podem ser produzidos a partir deste intermediário ou derivados dele. Este intermediário, seus derivados, e sua modificação, estão descritos nas patentes e publicações supracitadas.

ESQUEMA 20



O Esquema 21 ilustra inúmeros outros anéis bicíclicos que são considerados parte do presente grupo bicíclico, os anéis P-M. O Esquema 21 descreve também um método para converter os anéis indicados em compostos da presente invenção. Como os versados nessas técnicas devem avaliar, este método seria aplicável a outros heterobiciclos são ilustrados.

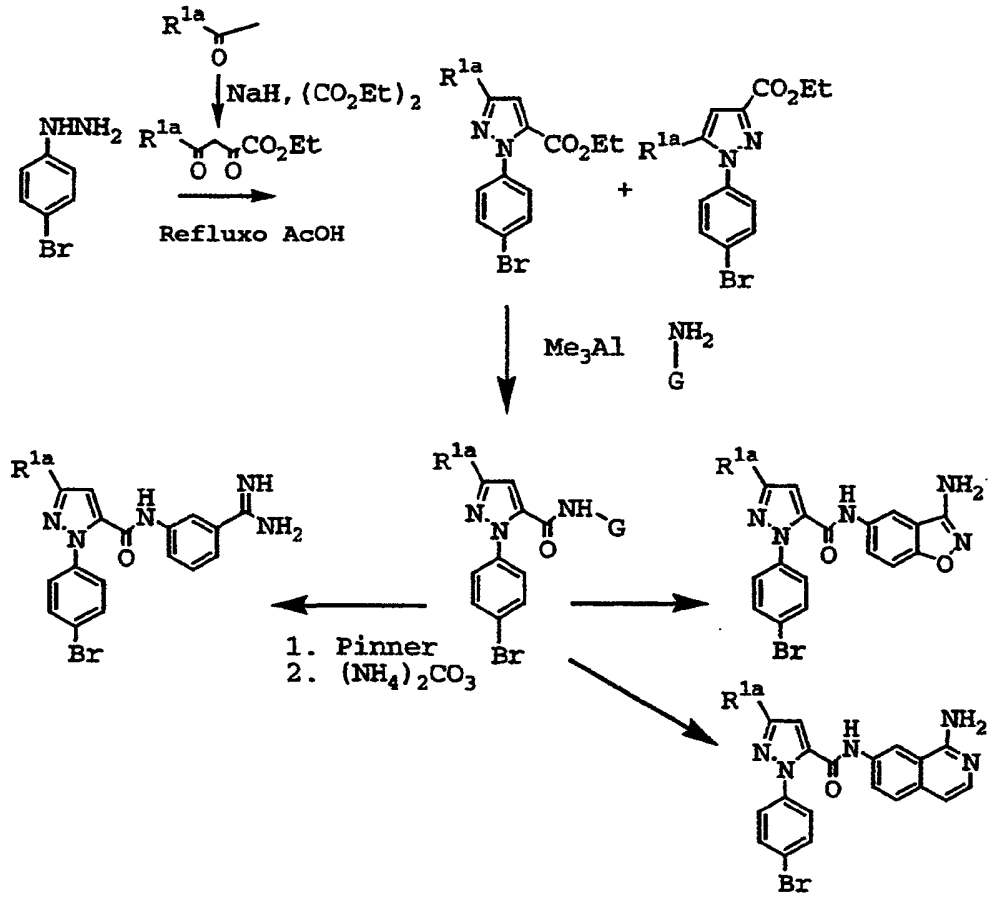
ESQUEMA 21



Outros pirazóis intermediários úteis nos quais G1 é uma amida estão exemplificados no Esquema 22. Os compostos da presente invenção nos quais o grupo G1 é diferente de uma amida podem ser manipulados facilmente para outras funcionalidades ligantes, de acordo com metodologias

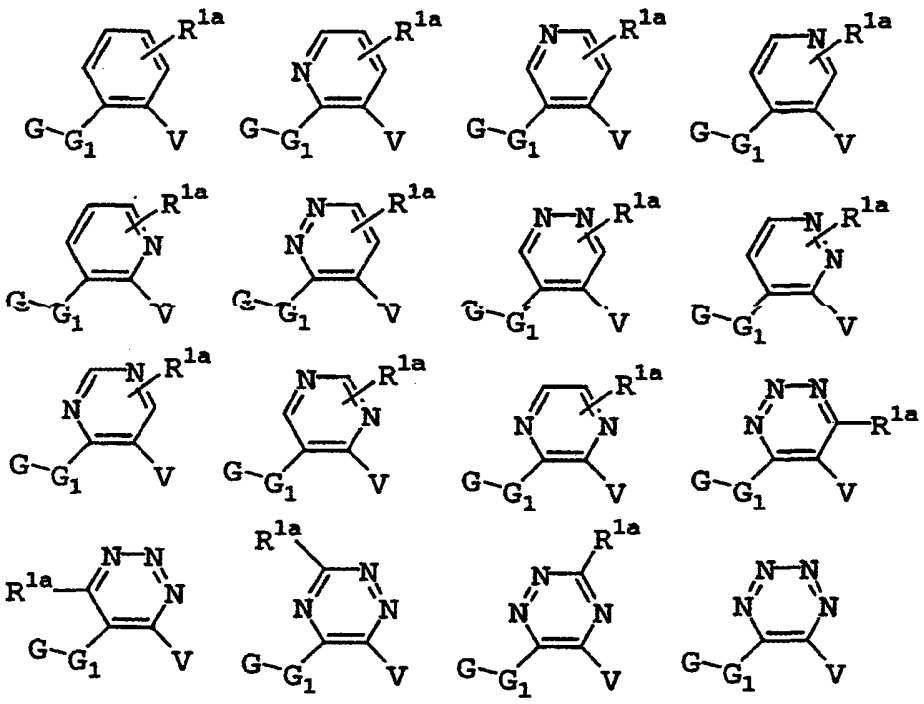
conhecidas nessas técnicas, inclusive as metodologias delineadas nos documentos nos WO 98/28269 e WO 98/28282, cujos teores são ambos aqui incorporados como referência.

Esquema 22



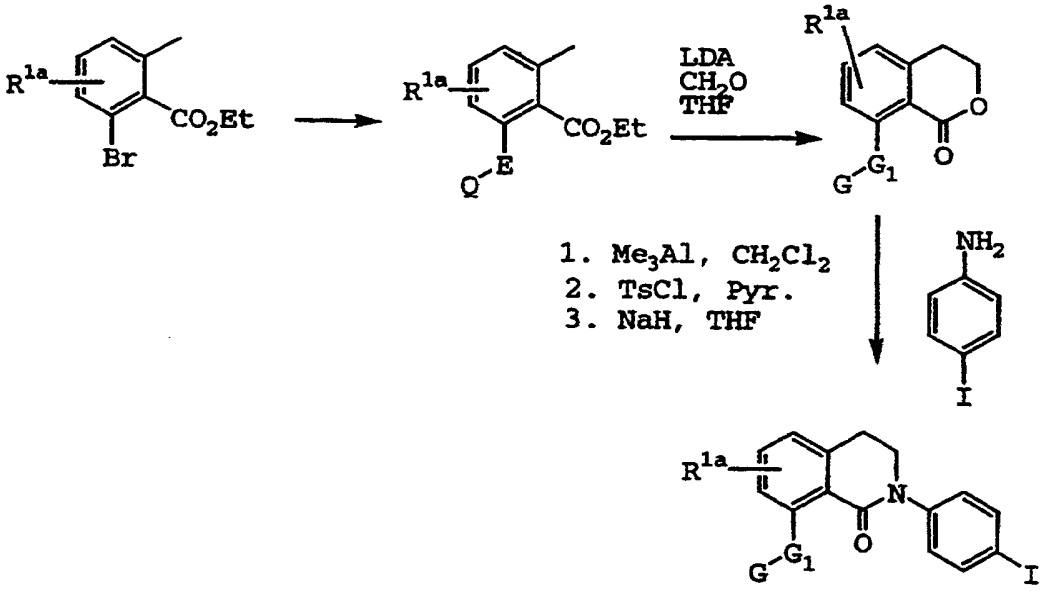
O Esquema 23 representa alguns dos inúmeros anéis intermediários aromáticos com 6 membros, que podem ser usados para preparar compostos da presente invenção. Estes intermediários estão descritos nas patentes e publicações supracitadas. No Esquema 23, V é nitro, sulfonamida protegida, ou grupo éster e é um precursor do grupo Z da presente invenção.

ESQUEMA 23



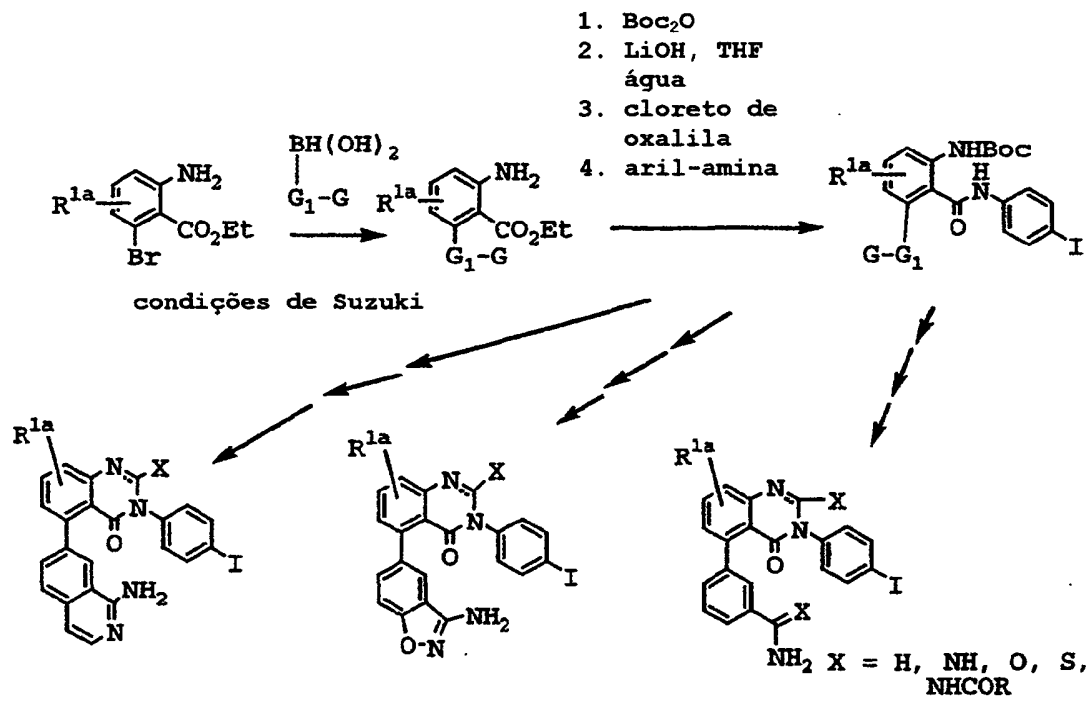
As diidropiridonas benzofundidas intermediárias da presente invenção podem ser preparadas a partir de materiais de partida facilmente disponíveis, como indicado no Esquema 24.

ESQUEMA 24

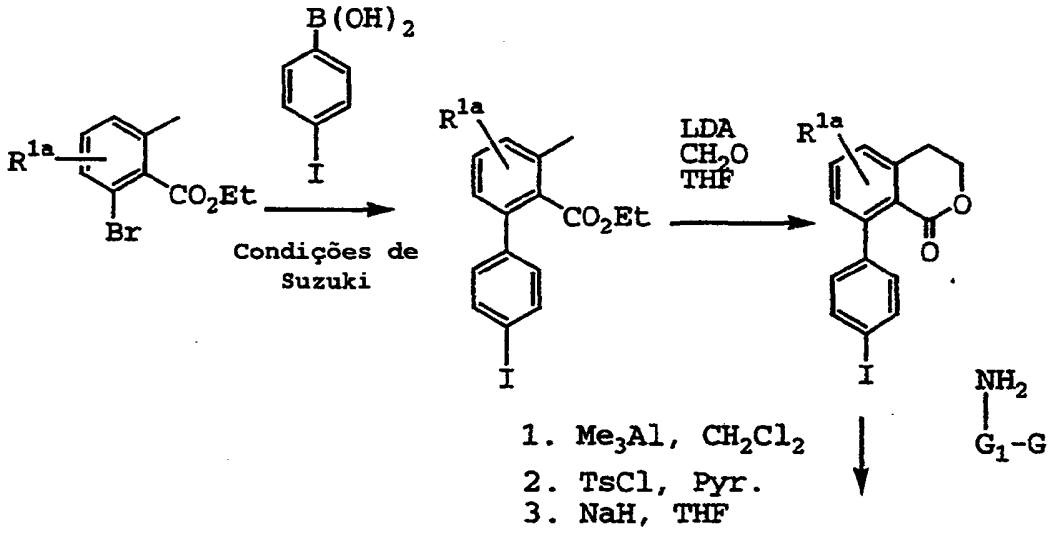


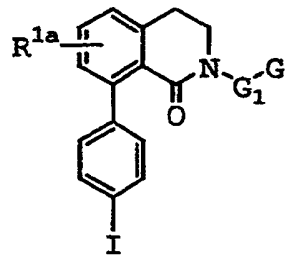
Outros compostos benzobicíclicos podem ser obtidos como indicado nos Esquemas 25 e 26.

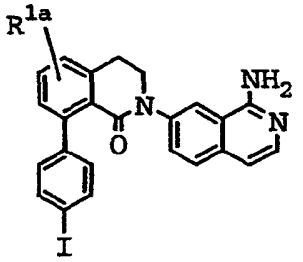
ESQUEMA 25

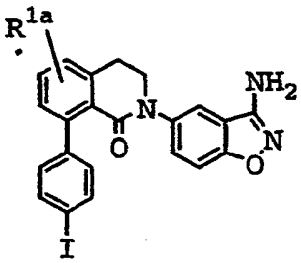


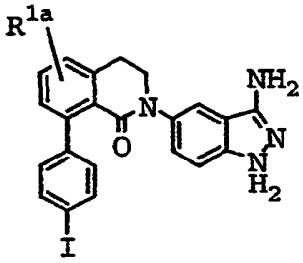
ESQUEMA 26





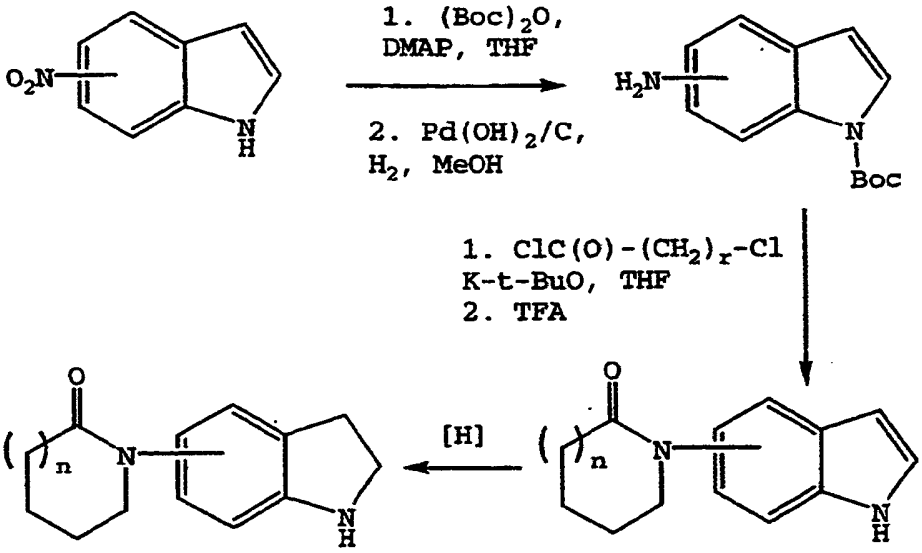






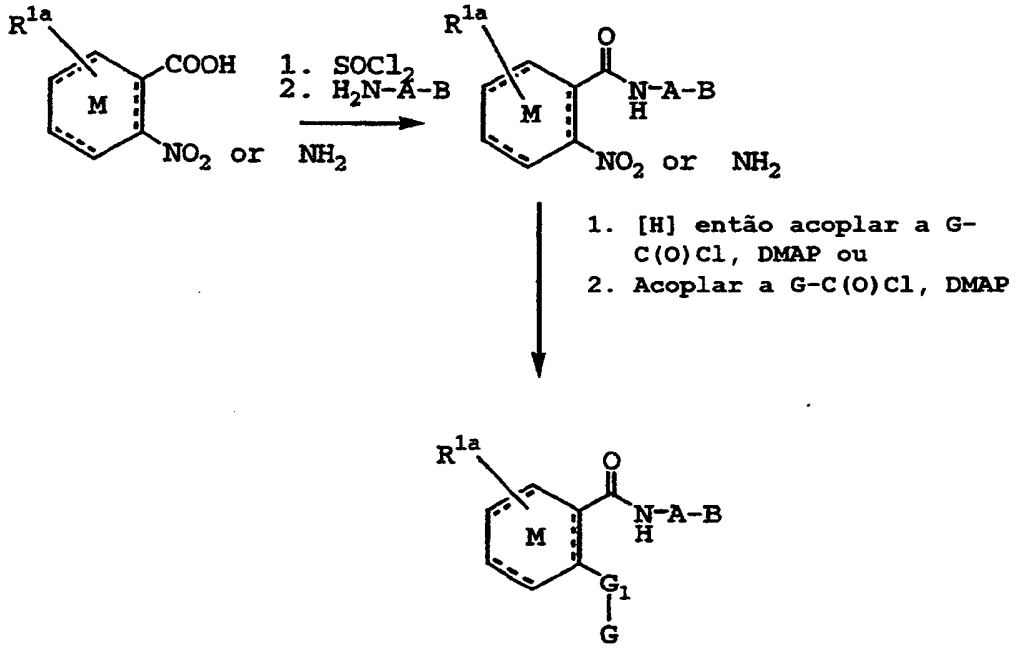
Os intermediários A-B da presente invenção, nos quais A é indolina, podem ser preparados como indicado no Esquema 27. Este tipo de intermediário pode ser então anexado ao restante do composto desejado, como descrito anteriormente. Alternativamente, a indolina pode ser anexada à outra metade do composto desejado, antes da formação do anel lactama.

ESQUEMA 27



Os compostos da presente invenção, nos quais o anel P está ausente e o anel M é um anel com 6 membros, podem ser obtidos como indicado no Esquema 28. Estes tipos de compostos podem ser obtidos a partir de ácidos antranílicos ou seus antranilatos disponíveis no mercado. Os ácidos antranílicos ou seus precursores nitro podem ser acoplados a um B-A-V (onde V é uma funcionalidade amino) apropriado, na presença de uma base tal como trietil-amina, piridina ou DMAP. O acoplamento subseqüente a um cloreto ácido apropriado ou anilina ou amino-piridila deve produzir compostos da presente invenção.

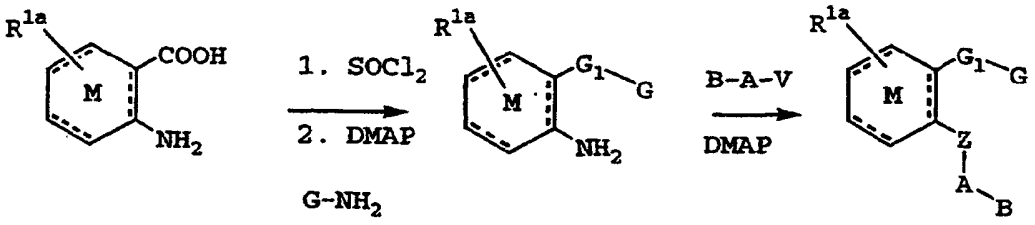
ESQUEMA 28



De uma maneira análoga, os antranilatos podem ser acoplados a uma amina, anilina ou aminopirimidila apropriada, para produzir a benzamida correspondente. As

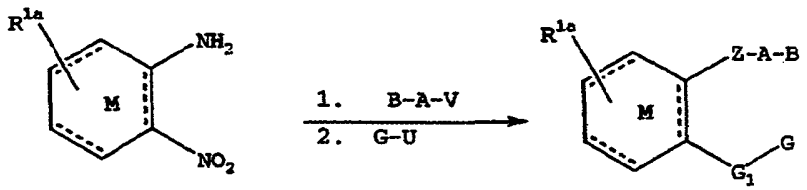
benzamidas podem ser então acopladas a um B-A-V apropriado (onde V é um derivado de cloreto ácido, um halogeneto de alquila, ou um cloreto de sulfonila), para produzir compostos adicionais da presente invenção (vide Esquema 29).

Esquema 29



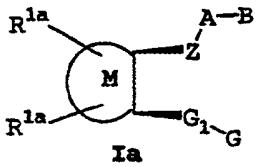
Os derivados do anel M disponíveis no mercado, que portam uma funcionalidade nitro e amino, podem ser obtidos também como indicado acima, para produzir análogos de bis-amidas. Neste caso, o acoplamento da anilina com B-A-V (onde V é um cloreto ácido, um cloreto de sulfonila ou um halogeneto de alquila) produz um intermediário que pode ser submetido ao tratamento com um G-U apropriado (onde U é um cloreto ácido ou um halogeneto de alquila), na presença de uma base apropriada, tal como DMAP. Deve-se assinalar que a ordem de adição de B-A-V e G-U pode ser invertida, para obter outros compostos da presente invenção (vide Esquema 30).

ESQUEMA 30

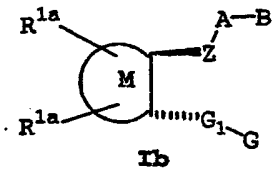


Deve-se assinalar que as sínteses indicadas acima podem ser modificadas para usar intermediários acopladores, tais como iodo-A-V, onde V é um cloreto ácido, amino, halogeneto de alquila ou cloreto de sulfonila. Estes, por sua vez, poderiam ser acoplados a um grupo G-U. O intermediário iodado poderia ser então submetido a um acoplamento de Ullman ou Buchwald, como descrito anteriormente, para produzir compostos da presente invenção. O intermediário iodado poderia ser também convertido em uma amina por intermédio de condições padrões de Buchwald, para produzir o intermediário anilino correspondente. Este, por sua vez, poderia ser acoplado, como descrito anteriormente, para produzir compostos da presente invenção.

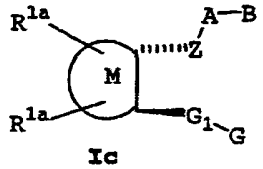
Quando M é um anel não-aromático, os compostos desta invenção com a estrutura genérica da Fórmula I podem ser sintetizados usando métodos similares aos descritos anteriormente e pelos versados nessas técnicas. Um diastereosiômero de um composto da Fórmula I pode apresentar melhor atividade, comparado com os outros. Assim sendo, as estereoquímicas que se seguem são consideradas parte da presente invenção.



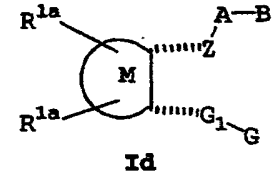
Ia



Ib



Ic



Id

Quando necessário, a separação do material racêmico pode ser realizada por HPLC, usando uma coluna quiral ou por uma resolução usando um agente de resolução, tal como o cloreto canfônico, como em Wilen, S.H. "Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions", 1972, página 308, ou usando ácidos e bases enancioméricas puras. Um composto quiral da Fórmula I pode ser também sintetizado diretamente usando um catalisador quiral ou um ligante quiral, como por exemplo, em Jacobsen, E., Acc. Chem. Res. 33:421-431, 2000, ou usando outras reações e reagentes seletivos para enanciômeros e diastereoisômeros, conhecidos pelos versados nessas técnicas de síntese assimétrica.

UTILIDADE

Os compostos desta invenção são inibidores do fator Xa e são úteis como anticoagulantes para o tratamento ou prevenção de distúrbios tromboembólicos em mamíferos (isto é, distúrbios associados ao fator Xa). Genericamente, um distúrbio tromboembólico é uma doença circulatória causada por coágulos sangüíneos (isto é, doenças que envolvem formação de fibrina, ativação plaquetária, e/ou agregação plaquetária). O termo "distúrbios tromboembólicos", como aqui utilizado, inclui distúrbios tromboembólicos cardiovasculares arteriais, distúrbios tromboembólicos cardiovasculares venosos, e distúrbios tromboembólicos nas cavidades do coração. O termo "distúrbios tromboembólicos", como aqui utilizado, inclui também distúrbios específicos selecionados, sem limitações, entre angina instável ou outras síndromes coronarianas

agudas, primeiro infarto do miocárdio ou infarto do miocárdio recorrente, morte súbita isquêmica, ataque isquêmico transiente, acidente vascular cerebral, aterosclerose, doença arterial oclusiva periférica, trombose venosa, trombose de veias profundas, tromboflebite, embolia arterial, trombose arterial coronária, trombose arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, e trombose resultante de (a) válvulas protéticas ou outros implantes, (b) sondas de demora, (c) sondas, (d) desvio cardiopulmonar, (e) hemodiálise, ou (f) outros procedimentos nos quais o sangue fica exposto a uma superfície artificial que promove trombose. Assinala-se que trombose inclui oclusão (como por exemplo, após um desvio) e reoclusão (como por exemplo, durante ou após angioplastia coronariana transluminal percutânea). Os distúrbios tromboembólicos podem resultar de condições que incluem, sem limitações, aterosclerose, cirurgia ou complicações cirúrgicas, imobilização prolongada, fibrilação arterial, trombofilia congênita, câncer, diabetes, efeitos de medicações ou hormônios, e complicações da gravidez. Acredita-se que o efeito anticoagulante dos compostos da presente invenção deve-se à inibição do fator Xa ou trombina.

A eficácia dos compostos da presente invenção como inibidores do fator Xa foi determinada usando o fator Xa humano purificado e substrato sintético. A taxa de hidrólise do fator Xa do substrato cromogênico S2222 (Diapharma/Chromogenix, West Chester, OH, E.U.A.) foi medida na ausência e presença de compostos da presente invenção. A

hidrólise do substrato resultou na liberação de pNA, que foi monitorada de forma espectrofotométrica, medindo o aumento na absorbância a 405 nm. Um decréscimo na taxa de mudança da absorbância a 405 nm na presença de inibidor é indicativo de inibição de enzima. Os resultados deste ensaio são expressos como constante inibitória, K_i.

As determinações do fator Xa foram feitas em tampão de fosfato de sódio 0,10 M, pH 7,5, contendo NaCl 0,10 M e 0,5% de PEG 8000. A constante de Michaelis, Km, para a hidrólise do substrato, foi determinada a 25 oC, usando o método de Lineweaver e Burk. Os valores de Ki foram determinados deixando 0,2-0,5 nM de fator Xa humano (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN, E.U.A.) reagir com o substrato (0,20 mM - 1 mM) na presença de inibidor. As reações foram deixadas prosseguir por 30 min e as velocidades (taxa de mudança de absorbância versus tempo) foram medidas no quadro de tempo de 25-30 min. A seguinte relação foi usada para calcular os valores de Ki:

$$(v_o - v_s)/v_s = I/(K_i\ (1 + S/K_m))$$

onde:

Os compostos desta invenção são inibidores do fator Xa e são úteis como anticoagulantes para o tratamento ou prevenção de distúrbios tromboembólicos em mamíferos (isto é, distúrbios associados ao fator Xa). Genericamente, um distúrbio tromboembólico é uma doença circulatória causada por coágulos sangüíneos (isto é, doenças que envolvem formação de fibrina, ativação plaquetária, e/ou agregação plaquetária). O termo "distúrbios

tromboembólicos", como aqui utilizado, inclui distúrbios tromboembólicos cardiovasculares arteriais, distúrbios tromboembólicos cardiovasculares venosos, e distúrbios tromboembólicos nas cavidades do coração. O termo "distúrbios tromboembólicos", como aqui utilizado, inclui também distúrbios específicos selecionados, sem limitações, entre angina instável ou outras síndromes coronarianas agudas, primeiro infarto do miocárdio ou infarto do miocárdio recorrente, morte súbita isquêmica, ataque isquêmico transiente, acidente vascular cerebral, aterosclerose, doença arterial oclusiva periférica, trombose venosa, trombose de veias profundas, tromboflebite, embolia arterial, trombose arterial coronária, trombose arterial cerebral, embolia cerebral, embolia renal, embolia pulmonar, e trombose resultante de (a) válvulas protéticas ou outros implantes, (b) sondas de demora, (c) sondas, (d) desvio cardiopulmonar, (e) hemodiálise, ou (f) outros procedimentos nos quais o sangue fica exposto a uma superfície artificial que promove trombose. Assinala-se que trombose inclui oclusão (como por exemplo, após um desvio) e reoclusão (como por exemplo, durante ou após angioplastia coronariana transluminal percutânea). Os distúrbios tromboembólicos podem resultar de condições que incluem, sem limitações, aterosclerose, cirurgia ou complicações cirúrgicas, imobilização prolongada, fibrilação arterial, trombofilia congênita, câncer, diabetes, efeitos de medicações ou hormônios, e complicações da gravidez. Acredita-se que o efeito anticoagulante dos compostos da presente invenção

deve-se à inibição do fator Xa ou trombina.

A eficácia dos compostos da presente invenção como inibidores do fator Xa foi determinada usando o fator Xa humano purificado e substrato sintético. A taxa de hidrólise do fator Xa do substrato cromogênico S2222 (Diapharma/Chromogenix, West Chester, OH, E.U.A.) foi medida na ausência e presença de compostos da presente invenção. A hidrólise do substrato resultou na liberação de pNA, que foi monitorada de forma espectrofotométrica, medindo o aumento na absorbância a 405 nm. Um decréscimo na taxa de mudança da absorbância a 405 nm na presença de inibidor é indicativo de inibição de enzima. Os resultados deste ensaio são expressos como constante inibitória, K_i.

As determinações do fator Xa foram feitas em tampão de fosfato de sódio 0,10 M, pH 7,5, contendo NaCl 0,10 M e 0,5% de PEG 8000. A constante de Michaelis, K_m, para a hidrólise do substrato, foi determinada a 25 °C, usando o método de Lineweaver e Burk. Os valores de K_i foram determinados deixando 0,2-0,5 nM de fator Xa humano (Enzyme Research Laboratories, South Bend, IN, E.U.A.) reagir com o substrato (0,20 mM - 1 mM) na presença de inibidor. As reações foram deixadas prosseguir por 30 min e as velocidades (taxa de mudança de absorbância versus tempo) foram medidas no quadro de tempo de 25-30 min. A seguinte relação foi usada para calcular os valores de K_i:

$$(v_o - v_s)/v_s = I/(K_i\ (1 + S/K_m))$$

onde:

v_o é a velocidade do controle na ausência de

inibidor;

v_s é a velocidade na presença de inibidor;

I é a concentração do inibidor;

K_i é a constante de dissociação do complexo enzima:inibidor;

S é a concentração do substrato;

K_m é a constante de Michaelis.

Os compostos testados no ensaio acima são considerados ativos se eles apresentam uma $K_i \leq 10$ μM. Os compostos preferidos da presente invenção têm K_i´s ≤ 1 μM. Os compostos mais preferidos da presente invenção têm K_i´s $\leq$ 0,1 μM. Os compostos ainda mais preferidos da presente invenção têm K_i´s $\leq 0,01$ μM. Os compostos muito ainda mais preferidos da presente invenção têm K_i´s $\leq 0,001$ μM. Usando a metodologia descrita acima, inúmeros compostos da presente invenção apresentaram K_i´s ≤ 10 μM, confirmando desta forma a utilidade dos compostos da presente invenção como inibidores eficazes de Xa.

O efeito antitrombótico dos compostos da presente invenção pode ser demonstrado em um modelo de trombose com desvio arteriovenoso (AV) em coelhos. Neste modelo, são usados coelhos com peso de 2-3 kg, anestesiados com uma mistura de xilazina (10 mg/kg, intramuscular) e cetamina (50 mg/kg, intramuscular). Um dispositivo de desvio arteriovenoso preenchido com solução salina é conectado entre as cânulas femoral arterial e femoral venosa. O dispositivo de desvio arteriovenoso consiste de um pedaço de 6 cm de tubo de Tygon que contém um pedaço de linha de seda.

O sangue fluirá da artéria femoral, por intermédio do desvio arteriovenoso, para dentro da veia femoral. A exposição do sangue circulante a uma linha de seda induzirá a formação de um trombo significativo. Depois de 40 min, o desvio é desconectado e a linha de seda coberta com o trombo é pesada. Os agentes do teste ou o veículo serão dados (por via intravenosa, intraperitoneal, subcutânea ou oral) antes da abertura do desvio arteriovenoso. A inibição percentual da formação de trombo é determinada para cada grupo de tratamento. Os valores de ID_{50} (dose que produz 50% de inibição da formação de trombo) são estimados por regressão linear.

Os compostos da presente invenção podem ser úteis também como inibidores de serina proteases, especialmente trombina, Fator VIIa, Fator IXa, Fator XIa, urocinase, calicreína plasmática, e plasmina, humanas. Por causa da sua ação inibitória, esses compostos são indicados para uso na prevenção ou tratamento de reações fisiológicas, coagulação sangüínea e inflamação, catalisadas pela classe supramencionada de enzimas. Especificamente, os compostos têm utilidade como fármacos para o tratamento de doenças advindas da atividade elevada de trombina, tal como infarto do miocárdio, e como reagentes usados como anticoagulantes no processamento de sangue para plasma, com propósitos diagnósticos ou outros propósitos comerciais.

Alguns compostos da presente invenção demonstraram ser inibidores de atuação direta da trombina serina protease pela sua capacidade de inibir a clivagem de substratos de

moléculas pequenas. As constantes de inibição *in vitro* foram determinadas pelo método descrito por Kettner *et al.*, *in J. Biol. Chem.* 265:18289-18297 (1990), aqui incorporado como referência. Nestes ensaios, a hidrólise mediada por trombina do substrato cromogênico S2238 (Helena Laboratories, Beaumont, TX, E.U.A.) foi monitorada por espectrometria. A adição de um inibidor à mistura do ensaio resulta em absorbância diminuída e é indicativo de inibição de trombina. Trombina humana (Enzyme Research Laboratories, Inc., South Bend, IN, E.U.A.) em uma concentração 0,2 nM em tampão de fosfato de sódio 0,10 M, pH 7,5, NaCl 0,20 M e 0,5% de PEG 6000, foi incubada com várias concentrações de substrato na faixa entre 0,20 e 0,02 mM. Depois de 25 a 30 min de incubação, a atividade da trombina foi testada monitorando a taxa de aumento na absorbância a 405 nm, que advém devido à hidrólise do substrato. As constantes de inibição foram derivadas a partir de plotagens recíprocas da velocidade da reação em função da concentração do substrato, usando o método padronizado de Lineweaver e Burk. Usando a metodologia descrita acima, alguns compostos desta invenção foram avaliados e demonstraram apresentar uma K_i menor do que 10 μM, confirmando desta forma a utilidade dos compostos da presente invenção como inibidores eficazes de trombina.

Os compostos são administrados a um mamífero em uma quantidade terapeuticamente eficaz. O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade de um composto da presente invenção, que, quando administrada isoladamente ou em combinação com um agente terapêutico

adicional, a um mamífero, é eficaz para tratar uma condição ou doença tromboembólica.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais. O termo "administrado em combinação" ou "terapia combinada" significa que um composto da presente invenção e um ou mais agentes terapêuticos adicionais são administrados concomitantemente a um mamífero que está sendo tratado. Quando administrados em combinação, cada componente pode ser administrado na mesma hora ou seqüencialmente em qualquer ordem em diferentes pontos no tempo. Assim sendo, cada componente pode ser administrado separadamente, porém suficientemente próximo no tempo, de modo a proporcionar o efeito terapêutico desejado.

Os agentes terapêuticos adicionais incluem outros agentes anticoagulantes ou inibidores de coagulação, agentes antiplaquetários ou inibidores de plaquetas, inibidores de trombina, agentes trombolíticos ou fibrinolíticos, agentes antiarrítmicos, agentes anti-hipertensivos, bloqueadores do canal de cálcio (tipo L e tipo T), glicosídeos cardíacos, diuréticos, antagonistas de receptor mineralocorticóide, inibidores de fosfodiesterase, agentes redutores de colesterol e lipídeos e terapias de perfil lipídico, agentes antidiabéticos, antidepressivos, agentes antiinflamatórios (esteróides e não-esteróides), agentes antiosteoporose, terapias de reposição hormonal, contraceptivos orais, agentes antiobesidade, agentes ansiolíticos, agentes antiproliferativos, agentes antitumorais, agentes contra

úlceras e doença do refluxo gastroesofágico, hormônio do crescimento e/ou secretagogos do hormônio do crescimento, miméticos tiereóideos (inclusive antagonista de receptor tireóideo), agentes antiinfecciosos, agentes antivirais, agentes antibacterianos, e agentes antifúngicos.

Outros agentes anticoagulantes (ou agentes inibitórios de coagulação) que podem ser usados em combinação com os compostos desta invenção incluem warfarina e heparina (seja heparina não-fracionada ou qualquer heparina de baixo peso molecular disponível no mercado), pentassacarídeos sintéticos, inibidores de trombina com ação direta, inclusive hirudina e argatrobanas, bem como outros inibidores do fator Xa, tais como aqueles descritos nas publicações identificadas acima sob Antecedentes da Invenção.

O termo "agentes antiplaquetários" (ou agentes inibidores de plaquetas), como aqui utilizado, denota agentes que inibem a função plaquetária, como por exemplo, inibindo a agregação, adesão ou secreção granular de plaquetas. Os agentes incluem, sem limitações, os vários fármacos antiinflamatórios não-esteróides (NSAIDS) conhecidos, tais como aspirina, ibuprofeno, naproxeno, sulindac, indometacina, mefenamato, droxicam, diclofenaco, sulfinpirazona, piroxicam, e seus sais ou pró-medicamentos de uso farmacêutico. Dentre os NSAIDS, a aspirina (ácido acetil-salicílico ou AAS) e piroxicam são preferidos. Outros agentes inibidores de plaquetas apropriados incluem antagonistas de IIb/IIIa (como por exemplo, tirofiban,

eptifibatida, e abciximab), antagonistas de receptor de tromboxano A2 (como por exemplo, ifetrobano), inibidores de tromboxano A2 sintetase, inibidores de PDE-III (como por exemplo, dipiridamol), e seus sais ou pró-medicamentos de uso farmacêutico.

O termo "agentes antiplaquetários" (ou "agentes inibidores de plaquetas"), como aqui utilizado, também pretende incluir antagonistas de receptor de ADP (difosfato de adenosina), de preferência antagonistas dos receptores purinérgicos P_2Y e P_2Y_{12}, sendo P_2Y_{12} ainda mais preferido. Os antagonistas do receptor P_2Y_{12} preferidos incluem ticlopidina e clopidogrel, inclusive seus sais ou pró-medicamentos de uso farmacêutico. Clopidogrel é um agente ainda mais preferido. Ticlopidina e clopidogrel também são compostos preferidos, pois eles são conhecidos por serem amenos para o trato gastrointestinal em uso.

O termo "inibidores de trombina" (ou agentes antitrombina), como aqui utilizado, denota inibidores da trombina serina protease. Ao inibir a trombina, vários processos mediados por trombina, como a ativação de plaquetas mediada por trombina (isto é, por exemplo, a agregação de plaquetas e/ou a secreção granular do inibidor do ativador de plasminogênio e/ou serotonina) e/ou a formação de fibrina, são rompidas. Inúmeros inibidores de trombina são conhecidos pelos versados nessas técnicas e estes inibidores estão contemplados para uso em combinação com os presentes compostos. Tais inibidores incluem, sem limitações, derivados de boroarginina, boropeptídeos,

heparinas, hirudina, argatroban, e melagatran, inclusive seus sais e pró-medicamentos de uso farmacêutico. Os derivados de boroarginina e boropeptídeos incluem derivados N-acetílicos e peptídicos do ácido borônico, tais como os derivados do ácido α-amino-borônico do terminal C de lisina, ornitina, arginina, homoarginina e seus análogos de isotiourônio correspondentes. O termo hirudina, como aqui utilizado, inclui derivados ou análogos apropriados de hirudina, aqui referidos como "hirúlogos", como a dissulfato-hirudina.

O termo "agentes trombolíticos ou fibrinolíticos" (trombolíticos ou fibrinolíticos), como aqui utilizado, denota agentes que lisam (rompem) coágulos sangüíneos (trombos). Estes agentes incluem o ativador de plasminogênio tecidual (natural ou recombinante) e suas formas modificadas, anistreplase, urocinase, estreptocinase, tenecteplase (TNK), lanoteplase (nPA), inibidores do fator VIIa, inibidores de PAI-1 (isto é, inativadores de inibidores do ativador de plasminogênio tecidual), inibidores antiplasmina alfa-2, e o complexo ativador de estreptocinase do plasminogênio anisoisolado, inclusive seus sais ou pró-medicamentos de uso farmacêutico. O termo "anistreplase", como aqui utilizado, refere-se ao complexo ativador de estreptocinase do plasminogênio anisoisolado, como descrito, por exemplo, no documento nº EP 028.489, cujo teor é aqui incorporado como referência. O termo "urocinase", como aqui utilizado, pretende denotar urocinase de cadeia dupla e única, sendo esta última aqui referida

como pró-urocinase.

Os exemplos de agentes antiarrítmicos apropriados para uso em combinação com os presentes compostos incluem: agentes Classe I (tal como propafenona); agentes Classe II (tais como carvadiol e propanolol); agentes Classe III (tais como sotalol, dofetilida, amiodarona, azimilida e ibutilida); agentes Classe IV (tais como ditiazem e verapamil); abridores do canal de K^+, tais como inibidores de I_{Ach} e inibidores de I_{Kur} (como por exemplo, compostos tais como aqueles descritos no documento nº WO 01/40231).

Os exemplos de agentes anti-hipertensivos apropriados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem: bloqueadores alfa-adrenérgicos; bloqueadores beta-adrenérgicos; bloqueadores do canal de cálcio (como por exemplo, diltiazem, verapamil, nifedipina, anlodipina e mibefradil); diuréticos (como por exemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metil-cloro-tiazida, tricloro-metiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico tricrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triantreneno, amilorida, espironolactona); inibidores de renina; inibidores de ACE (como por exemplo, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril); antagonistas do receptor de A-1 (como por exemplo, losartano, irbesartano, valsartano); antagonistas do receptor de ET (como por exemplo, sitaxsentano, atrsentano e os compostos descritos

nas patentes nºs US 5.612.359 e US 6.043.265); antagonista duplo de ET/AII (como por exemplo, os compostos descritos no documento nº WO 00/01389); inibidores de endopeptidase neutra (NEP); inibidores de vasopeptidase (inibidores duplos de NEP-ACE) (como por exemplo, omapatrilat, gemopatrilat e nitratos).

Os exemplos de bloqueadores do canal de cálcio apropriados (tipo L ou tipo T) para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem diltiazem, verapamil, nifedipina, anlodipina e mibefradil.

Os exemplos de glicosídeos cardíacos apropriados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem digitalina e ouabaína.

Os exemplos de diuréticos apropriados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetazida, metil-cloro-tiazida, tricloro-metiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico tricrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triantreneno, amilorida, espironolactona.

Os exemplos de antagonistas de receptor mineralocorticóide apropriados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem espironolactona e eplirinona.

Os exemplos de inibidores de fosfodiesterases para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem: inibidores de PDE III (tal como cilostazol); e

inibidores de PDE V (tal como sildenafil).

Os exemplos de agentes redutores de colesterol e lipídeos apropriados e terapias de perfil lipídico apropriadas para uso em combinação com os compostos da presente invneção incluem: inibidores de HMG-CoA redutase (como por exemplo, pravastatina, lovastatina, atorvastatina, sinvastatina, fluvastatina, NK-104 (a.k.a itavastatina, ou nisvastatina ou nisbastatina) e ZD-4522 (a.k.a. rosuvastatina, ou atavastatina ou visastatina)); inibidores de esqualeno sintetase; fibratos; seqüestrantes de ácidos biliares (tal como questrano); inibidores de ACAT; inibidores de MTP; inibidores de lipooxigenase; inibidores da absorção de colesterol; e inibidores de proteínas de transferência de ésteres de colesterol (como por exemplo, CP-529414).

Os exemplos de agentes antidiabéticos apropriados para uso em combinação com os compostos da presente invneção incluem: biguanidas (como por exemplo, metformina); inibidores de glicosidase (como por exemplo, acarbose); insulinas (inclusive secretagogos de insulina ou sensibilizadores de insulina); meglitinidas (como por exemplo, repaglinida); sulfonil-uréias (como por exemplo, glimepirida, gliburida e glipizida); combinações de biguanidas/gliburidas (como por exemplo, glucovance), tiozolidinodionas (como por exemplo, troglitazona, rosiglitazona e pioglitazona); agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gama, agonistas duplos de PPAR-alfa/gama, inibidores de SGLT2, inibidores de protéina ligante de

ácidos graxos (aP2), tais como aqueles descritos no documento nº WO 00/59506, peptídeo 1 similar a glucagon (GLP-1), e inibidores de dipeptidil peptidase IV (DP4).

Os exemplos de agentes antidepressivos apropriados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem nefazodona e sertralina.

Os exemplos de agentes antiinflamatórios apropriados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem: prednisona; dexametasona; enbrel; inibidores de proteína tirosina cinase (PTK); inibidores de ciclooxigenase (inclusive NSAIDs, e inibidores de COX-1 e/ou COX-2); aspirina; indometacina; ibuprofeno; piroxicam; naproxeno; celecoxib; e/ou rofecoxib.

Os exemplos de agentes contra osteoporose apropriados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem alendronato e raloxifeno.

Os exemplos apropriados de terapias de reposição hormonal para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem estrogênio (como por exemplo, estrogênios conjugados) e estradiol.

Os exemplos de anticoagulantes apropriados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem heparinas (como por exemplo heparinas não-fracionadas e de baixo peso molecular, tais como enoxaparina e dalteparina).

Os exemplos apropriados contra obesidade para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem orlistat e inibidores de aP2 (tais como aqueles descritos no

documento nº WO 00/59506).

Os exemplos de agentes ansiolíticos apropriados para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem diazepam, lorazepam, buspirona, e pamoato de hidroxizina.

Os exemplos apropriados de agentes antiproliferativos para uso em combinação com os compostos da presente invenção incluem ciclosporina A, paclitaxel, adriamicina; epitilonas, cisplatina e carboplatina.

Os exemplos de agentes contra úlceras e doença do refluxo gastroesofágico, para uso em combinação com os compostos da presente invenção, incluem famotidina, ranitidina e omeprazol.

A administração dos compostos da presente invenção (isto é, um primeiro agente terapêutico) em combinação com pelo menos um agente terapêutico adicional (isto é, um segundo agente terapêutico), produz, de preferência, uma vantagem em eficácia sobre os compostos e agentes isoladamente, de preferência permitindo ao mesmo tempo o uso de doses menores de cada um deles (isto é, uma combinação sinérgica). Uma dosagem menor minimiza o potencial de efeitos colaterais, proporcionando desta forma uma margem maior de segurança. Prefere-se que pelo menos um dos agentes terapêuticos seja administrado em uma dose subterapêutica. O termo "subterapêutico" pretende significar uma quantidade de um agente terapêutico, que por si só não dá o efeito terapêutico desejado para a condição ou doença que está sendo tratada. O termo "combinação

sinérgica" pretende significar que o efeito observado da combinação é maior do que a soma dos agentes individuais administrados isoladamente.

Os compostos da presente invenção são úteis também como padrões ou compostos referenciais, por exemplo, como um padrão de qualidade ou controle, em testes ou ensaios que envolvem a inibição do fator Xa. Tais compostos podem ser fornecidos em um kit comercial, por exemplo, para uso em pesquisas farmacêuticas que envolvem o fator Xa. Por exemplo, um composto da presente invenção poderia ser usado como uma referência em um ensaio para comparar sua atividade conhecida com um composto com uma atividade desconhecida. Isto asseguraria ao experimentador que o ensaio estava sendo realizado adequadamente e proporcionaria uma base para comparação, especialmente se o composto que está sendo testado fosse um derivado do composto referencial. Quando se está desenvolvendo novos ensaios ou protocolos, os compostos de acordo com a presente invenção poderiam ser usados para testar sua eficácia.

Os compostos da presente invenção podem ser usados também em ensaios diagnósticos que envolvem o fator Xa. Por exemplo, a presença do fator Xa em uma amostra desconhecida poderia ser determinada pela adição de substrato cromogênico S2222 a uma série de soluções que contêm a amostra do teste e opcionalmente um dos compostos da presente invenção. Se a produção de pNA for observada nas soluções que contêm a amostra do teste, porém não na presença de um composto da presente invenção, então poder-se-ia concluir que o fator Xa

estava presente.

Os compostos da presente invenção podem ser úteis ainda como agentes e adjuntos diagnósticos. Por exemplo, os presentes compostos podem ser úteis para manter o sangue integral e fracionado na fase fluida, como é necessário para testes analíticos e biológicos.

A presente invenção engloba também um artigo manufaturado. Como aqui utilizado, o termo "artigo manufaturado" pretende incluir, porém sem limitações, kits e embalagens. O artigo manufaturado da presente invenção compreende: (a) um primeiro recipiente; (b) uma composição farmacêutica localizada dentro do primeiro recipiente, onde a composição farmacêutica compreende: um primeiro agente terapêutico que compreende: um composto da presente invenção ou uma sua forma de sal de uso farmacêutico; e (c) uma bula afirmando que a composição farmacêutica pode ser usada no tratamento de um distúrbio tromboembólico (como definido anteriormente). Em outra modalidade, a bula afirma que a composição farmacêutica pode ser usada em combinação (como definido anteriormente) com um segundo agente terapêutico, para tratar um distúrbio tromboembólico. O artigo manufaturado pode compreender ainda: (d) um segundo recipiente, onde os componentes (a) e (b) estão localizados dentro ou fora do segundo recipiente, e o componente (c) está localizado dentro ou fora do segundo recipiente. "Localizado dentro do primeiro e segundo recipientes" significa que o respectivo recipiente encerra o item dentro de seus limites.

O primeiro recipiente é um receptáculo usado para encerrar uma composição farmacêutica. Este recipiente pode ser para fabricação, estocagem, transporte e/ou venda individual ou a granel. O primeiro recipiente pretende incluir uma garrafa, pote, vidro, frasco, seringa, tubo (como por exemplo, para uma preparação de creme), ou qualquer outro recipiente usado para fabricar, manter, estocar ou distribuir um produto farmacêutico.

O segundo recipiente é um usado para encerrar o primeiro recipiente e, opcionalmente, a bula. Os exemplos do segundo recipiente incluem, porém sem limitações, caixas (como por exemplo, de papelão ou plástico), engradados, cartões, sacos (como por exemplo, de papel ou plástico), bolsas e sacolas. A bula pode estar fisicamente afixa à parte externa do primeiro recipiente por intermédio de fita adesiva, cola, grampo, ou outro método de fixação, ou ela pode ficar dentro do segundo recipiente sem qualquer meio físico de fixação ao primeiro recipiente. Alternativamente, a bula fica localizada sobre o lado externo do segundo recipiente. Quando localizada sobre o lado de forma do segundo recipiente, é preferível que a bula esteja afixada fisicamente por intermédio de fita adesiva, cola, grampo, ou outro método de fixação. Alternativamente, ela pode ficar adjacente ou tocando o lado de forma do segundo recipiente, sem estar fisicamente afixada.

A bula pe um rótulo, etiqueta, carimbo, etc., que enuncia as informações referentes à composição farmacêutica localizada dentro do primeiro recipiente. As informações

enunciadas devem ser usualmente determinadas pela agência regulatória que regula a área na qual o artigo manufaturado vai ser comercializado (como por exemplo, a United States Food and Drug Administration, FDA). De preferência, a bula enuncia especificamente as indicações para as quais a composição farmacêutica foi aprovada. A bula pode ser feita de qualquer material sobre o qual uma pessoa pode ler as informações contidas dentro dela ou sobre ela. De preferência, a bula é um material imprimível (como por exemplo, papel, plástico, papelão, folha metálica, papel ou plástico com forro adesivo, etc.) sobre o qual as informações desejadas foram colocadas (como por exemplo, impressas ou aplicadas).

Dosagem e Formulação

Os compostos desta invenção podem ser administrados em formas de dosagem oral, como comprimidos, cápsulas (cada uma incluindo formulações de liberação controlada ou liberação retardada), pílulas, pós, grânulos, elixires, tinturas, suspensões, xaropes e emulsões. Eles podem ser administrados também na forma intravenosa (maciça ou infusão), intraperitoneal, subcutânea ou intramuscular, todas usando formas de dosagem bem conhecidas pelos versados nessas técnicas da ciência farmacêutica. Eles podem ser administrados isoladamente, porém genericamente devem ser administrados com um carreador farmacêutico selecionado na base da via de administração escolhida e da prática-padrão farmacêutica.

O esquema de dosagem para os compostos da presente

invenção, evidentemente, variará dependendo de fatores conhecidos, tais como as características farmacodinâmicas do agente específico e de seu modo e via de administração; da espécie, idade, sexo, saúde, condição médica e peso do recebedor; natureza e extensão dos sintomas; tipo de tratamento concomitante; freqüência do tratamento; via de administração, função renal e hepática do paciente, e efeito desejado. Um médico ou veterinário pode determinar e prescrever a quantidade eficaz do fármaco, necessária para prevenir, combater ou deter o progresso do distúrbio tomboembólico.

A título de orientação genérica, a dosagem oral diária de cada ingrediente ativo, quando usado para os efeitos indicados, deve ficar na faixa entre cerca de 0,001 e 1.000 mg/kg de peso corporal, de preferência entre cerca de 0,01 e 100 mg/kg de peso corporal por dia, e mais preferivelmente, entre cerca de 1,0 e 20 mg/kg/dia. Por via intravenosa, as doses mais preferidas ficam na faixa entre cerca de 1 e cerca de 10 mg/kg/min durante uma infusão com vazão constante. Os compostos desta invenção podem ser administrados em uma única dose diária, ou a dosagem diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes ao dia.

Os compostos desta invenção podem ser administrados na forma intranasal por intermédio de uso tópico de veículos intranasais apropriados, ou por intermédio de via transdérmica, usando emplastros transdérmicos para a pele. Quando administrada na forma de

um sistema de distribuição transdérmica, a administração da dosagem será, evidentemente, contínua ao invés de intermitente durante todo o esquema de dosagem.

Os compostos são administrados tipicamente em mistura com diluentes, excipientes ou carreadores farmacêuticos apropriados (aqui referidos coletivamente como carreadores farmacêuticos) selecionados adequadamente com relação à forma de administração pretendida, isto é, comprimidos, cápsulas, elixires, xaropes, e similares, orais, e consistentemente com as práticas farmacêuticas convencionais.

Por exemplo, para administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente fármaco ativo pode ser combinado com um carreador inerte oral atóxico, de uso farmacêutico, tal como lactose, amido, sacarose, glicose, metil-celulose, estearato de magnésio, fosfato dicálcico, sulfato de cálcio, manitol, sorbitol, e similares; para administração oral na forma líquida, os componentes farmacológicos orais podem ser combinados com qualquer carreador inerte oral atóxico, de uso farmacêutico, tal como etanol, glicerina, água e similares. Além disso, quando desejado ou necessário, ligantes, lubrificantes, agentes desintegradores, e agentes colorantes, apropriados, também podem ser incorporados na mistura. Os ligantes apropriados incluem amido, gelatina, açúcares naturais, tais como glicose e beta-lactose, edulcorantes de milho, gomas naturais e sintéticas, tais como acácia, tragacanto, ou alginato de sódio, carbóxi-metil-celulose,

polietilenoglicol, ceras, e similares. Os lubrificantes usados nestas formas de dosagem incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio, e similares. Os desintegradores incluem, sem limitações, amido, metil-celulose, ágar, bentonita, goma xantan, e similares.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados também na forma de sistemas de distribuição em lipossomas, tais como pequenas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares, e vesículas multilamelares. Os lipossomas podem ser formados a partir de uma série de fosfolipídeos, tais como colesterol, estearil-amina ou fosfatidilcolinas.

Os compostos da presente invneção podem ser também acoplados a polímeros solúveis como carreadores de fármacos almejáveis. Tais polímeros incluem poli(vinil-pirrolidona), copolímero de pirano, poli(hidróxi-propil-metacril-amida)-fenol, poli(hidróxi-etil-aspartamida)-fenol, ou poli(óxido de etileno)polilisina substituída com resíduos de palmitoíla. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser acoplados a uma classe de polímeros biodegradáveis úteis para atingir liberação controlada de um fármaco, como por exemplo, ácido polilático, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido polilático e ácido poliglicólico, poli(ε-caprolactona), ácido poli(hidróxi-butírico), poli(o-ésteres), poliacetais, poli(hidróxi-piranos), poli(cianoacilatos), e copolímeros em bloco reticulados ou anfipáticos de hidrogéis.

As formas de dosagem (composições farmacêuticas) apropriadas para administração podem conter entre cerca de 1 mg e cerca de 100 mg de ingrediente ativo por dosagem unitária. Nestas composições farmacêuticas, o ingrediente ativo deve estar comumente presente em uma quantidade de cerca de 0,5-95% em peso, baseado no peso total da composição.

As cápsulas de gelatina podem conter o ingrediente ativo e carreadores em pó, tais como lactose, amido, derivados de celulose, estearato de magnésio, ácido esteárico, e similares. Diluentes similares podem ser usados para fabricar comprimidos prensados. Tanto os comprimidos como as cápsulas podem ser fabricadas como produtos de liberação controlada, para proporcionar uma liberação contínua da medicação por um período de horas. Os comprimidos prensados podem revestidos com açúcar ou revestidos com película, para mascarar qualquer sabor desagradável e proteger o comprimido da atmosfera, ou cobertos com revestimento entérico para desintegração seletiva no trato gastrointestinal.

As formas de dosagem líquidas para administração oral podem conter colorantes e sabores para aumentar a aceitação pelo paciente.

Genericamente, água, um óleo apropriado, solução salina, solução aquosa de dextrose (glicose), e soluções de açúcares afins, e glicóis, tais como propilenoglicol ou polietilenoglicóis, são carreadores apropriados para soluções parenterais. As soluções para administração

parenteral contêm, de preferência, um sal solúvel em água do ingrediente ativo, agentes estabilizadores apropriados, e caso necessário, substâncias tamponadoras. Agentes antioxidantes, tais como bisulfito de sódio, sulfito de sódio, ou ácido ascórbico, seja isoladamente ou combinados, são agentes estabilizadores apropriados. São usados também ácido cítrico e seus sais, e EDTA sódico. Além disso, as soluções parenterais podem conter conservantes, tais como cloreto de benzalcônio, metil- ou propil-paraben, e cloro-butanol.

Os carreadores farmacêuticos apropriados estão descritos em "Remington´s Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Company, um texto para referência neste campo.

As formas de dosagem farmacêuticas úteis, representativas, para administração dos compostos desta invenção podem ser ilustradas da seguinte maneira:

Cápsulas

Um grande número de cápsulas unitárias pode ser preparado enchendo cápsulas de gelatina rígida em dois pedaços, padronizadas, cada uma com 100 mg do ingrediente ativo em pó, 150 mg de lactose, 50 mg de celulose, e 6 mg de estearato de magnésio.

Cápsulas de Gelatina Macia

Uma mistura de ingrediente ativo em um óleo digerível, tal como óleo de soja, óleo de algodão ou óleo de oliva, pode ser preparada e injetada por meio de uma bomba de deslocamento positivo para dentro de gelatina, para formar cápsulas de gelatina macia, contendo 100 mg de

ingrediente ativo. As cápsulas devem ser lavadas e secadas.

Comprimidos

Os comprimidos podem ser preparados por procedimentos convencionais, de tal modo que a dosagem unitária seja de 100 mg de ingrediente ativo, 0,2 mg de dióxido de silício coloidal, 5 mg de estearato de magnésio, 275 mg de celulose microcristalina, 11 mg de amido e 98,8 mg de lactose. Revestimentos apropriados podem ser aplicados para aumentar a palatabilidade ou retardar a absorção.

Injetável

Uma composição parenteral apropriada para administração por injeção pode ser preparada agitando 1,5% em peso de ingrediente ativo em 10% em volume de propilenoglicol e água. A solução deve ser tornada isotônica com cloreto de sódio e esterilizada.

Suspensão

Uma suspensão aquosa pode ser preparada para administração oral de tal modo que cada 5 ml contenham 100 mg de ingrediente ativo finamente dividido, 200 mg de carbóxi-metil-celulose sódica, 5 mg de benzoato de sódio, 1,0 g de solução de sorbitol USP, e 0,025 ml de vanilina.

Quando os compostos desta invenção são combinados com outros agentes anticoagulantes, por exemplo, uma dosagem diária pode ser entre cerca de 0,1 e cerca de 100 mg do composto da Fórmula I e cerca de 1 a 7,5 mg do segundo anticoagulante, por quilograma de peso corporal do paciente. Para uma forma de dosagem em comprimido, os compostos desta invenção podem estar presentes genericamente em uma

quantidade entre cerca de 5 e 10 mg por dosagem unitária, e o segundo anticoagulante em uma quantidade entre cerca de 1 e 5 mg por dosagem unitária.

Quando os compostos da presente invenção são administrados em combinação com um agente antiplaquetário, a título de orientação genérica, tipicamente uma dosagem diária pode ser entre cerca de 0,01 e 25 mg do composto da Fórmula I e cerca de 50 a 150 mg do agente antiplaquetário, de preferência entre cerca de 0,1 e 1 mg do composto da Fórmula I e cerca de 1 a 3 mg do agente antiplaquetário, por quilograma do peso corporal do paciente.

Quando os compostos da Fórmula I são administrados em combinação com agente trombolítico, tipicamente uma dosagem diária pode ser entre cerca de 0,1 e 1 mg do composto da Fórmula I, por quilograma de peso corporal do paciente, e, no caso dos agentes trombolíticos, a dosagem usual do agente trombolítico quando administrado sozinho pode ser reduzida em cerca de 70-80% quando administrado com um composto da Fórmula I.

Quando dois ou mais dos segundos agentes terapêuticos precedentes são administrados com o composto da Fórmula I, genericamente a quantidade de cada componente em uma dosagem diária típica e forma de dosagem típica pode ser reduzida em relação à dosagem usual do agente quando administrado sozinho, tendo em vista o efeito aditivo ou sinérgico dos agentes terapêuticos quando administrados em combinação.

Particularmente quando fornecidos como uma única

dosagem unitária, existe um potencial para uma interação química entre os ingredientes ativos combinados. Por esta razão, quando o composto da Fórmula I e um segundo agente terapêutico são combinados em uma única dosagem unitária, eles são formulados de tal modo que, embora os ingredientes ativos estejam combinados em uma única dosagem unitária, o contato físico entre os ingredientes ativos combinados seja minimizado (isto é, reduzido). Por exemplo, um ingrediente ativo pode ter um revestimento entérico. Ao aplicar um revestimento entérico sobre os ingredientes ativos, é possível não somente minimizar o contato entre os ingredientes ativos combinados, mas é possível também controlar a liberação de um destes componentes no trato gastrointestinal, de tal modo que um destes componentes não seja liberado no estômago, mas seja liberado nos intestinos. Um dos ingredientes ativos pode ser revestido também com um material que efetue uma liberação controlada por todo o trato gastrointestinal e sirva também para minimizar o contato físico entre os ingredientes ativos combinados. Além disso, o componente com liberação controlada pode ser adicionalmente revestido com revestimento entérico, de tal modo que a liberação deste componente ocorra somente no intestino. Ainda outra abordagem envolveria a formulação de um produto de combinação no qual um componente é revestido com um polímero de liberação controlada e/ou entérica, e o outro componente também é revestido com um polímero, tal como uma hidróxi-propil-metil-celulose (HPMC) de baixa viscosidade, ou outros materiais apropriados conhecidos

nessas técnicas, para separar ainda mais os componentes ativos. O revestimento polimérico serve para formar uma barreira adicional para a interação com o outro componente.

Estas e outras maneiras para minimizar o contato entre os componentes de produtos combinados da presente invenção, sejam eles administrados em uma única forma de dosagem ou administrados em formas de dosagem separadas ao mesmo tempo da mesma maneira, devem ficar evidentes para os versados nessas técnicas, uma vez fundamentadas com o presente relatório descritivo.

Outras características da invenção ficarão evidentes no curso das descrições de modalidades exemplificativas que se seguem, que são fornecidas a título ilustrativo da invenção e não pretendem ser limitativos da invenção.

EXEMPLOS

Exemplo 1

3-metóxi-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Parte A

Adicionou-se 1,45 ml de cloreto de tricloro-acetila a uma solução de 1,91 g de DMAP em 10 ml de cloreto de metileno a 0 oC. Depois de agitar à temperatura ambiente por 30 min, adicionou-se 1,0 g de 1-(4-iodo-fenil)-3-(4-morfolinil)-5,6-diidro-2(1H)-piridinona. A mistura da reação foi refluxada por toda a noite, interrompida rapidamente com água, e extraída com éter. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de sódio e

concentradas até secar, para produzir o produto bruto que foi usado na próxima etapa sem purificação adicional.

Parte B

O material bruto acima, em uma mistura de 20 ml de éter, 1 ml de água e 1 ml de HCL concentrado, foi aquecido até o refluxo (banho de óleo a 65 oC) por 3 h. A mistura foi então deixada resfriar até a temperatura ambiente e filtrada, para coletar o produto como um sólido (0,97 g, 81% em 2 etapas).

RMN-1H(d6-DMSO,300MHz) δ 7,29(2H,d,J=8,7Hz), 7,25(2H,d,J=8,7Hz), 3,89(2H,t,J=6,2Hz), 2,92(2H,t,J=6,2Hz) ppm.

Parte C

Uma mistura da "triona" preparada acima (0,5 g, 1,09 mmol), cloridrato de p-metóxi-fenil-hidrazina (0,152 g, 1,09 mmol) em 20 ml de THF foi tratada com 0,30 ml de trietil-amina à temperatura ambiente pela noite inteira. Adicionou-se 20 ml de HCl 1 N à mistura da reação. A mistura resultante foi refluxada por 2 h. Depois de resfriar até a temperatura ambiente, o composto foi coletado por filtração (0,42 g, 84%).

RMN-1H(d6-DMSO,300MHz) δ 8,78(1H,s), 8,26(2H,m0, 7,92(2H,m), 7,72(2H,m), 7,46(2H,m), 4,59(2H,m), 4,09(3H,s), 3,42(2H,m) ppm. LRMS(AP^+) 462 (M^++1).

Parte D

Adicionou-se hidreto de sódio (232 mg, 60%, 5,79 mmol) a uma solução do composto hidroxilado (1,78 g, 3,86 mmol) em 20 ml de THF a 0 oC. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 min. Adicionou-se MeI (0,36 ml,

5,79 mmol) à mistura da reação. A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente pela noite inteira, interrompida rapidamente com água, e extraída com éter. As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de sódio, e concentradas até secar. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna, para produzir 6-(4-iodo-fenil)-3-metóxi-1-(4-metóxi-fenil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona (1,67 g, 91%).

RMN-1H(d6-DMSO,300MHz) δ 7,67(2H,d,J=8,8Hz), 7,43(2H,d,J=9,1Hz), 7,07(2H,d,J=8,8Hz), 6,90(2H,d,J=9,1Hz), 4,02(5H,m, com um singleto de três prótons), 3,80(3H,s), 2,90(2H,d,J=6,6Hz) ppm.

Parte E

Um frasco secado na estufa foi carregado com 0,28 g de 6-(4-iodo-fenil)-3-metóxi-1-(4-metóxi-fenil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona, 90 mg de δ-valerolactama, e 70 mg de carbonato de potássio anidro em pó. Os sólidos foram dissolvidos em 3 ml de DMSO desgaseificado, após o que adicionou-se 20 mg de iodeto de cobre (I). O frasco foi equipado com um condensador de refluxo e aquecido até 120 oC, sob agitação, por 12 h. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente, e depois interrompida rapidamente pela adição de água. O produto foi extraído com acetato de etila, secado sobre sulfato de sódio, e concentrado, para produzir um sólido amarelo. O resíduo foi purificado por HPLC, para produzir 50 mg do composto do título, como um sal de TFA (15% de rendimento).

RMN-1H(MeOH-d4,300MHz) δ 7,38(2H,d,J=1,5Hz), 7,35(2H,d,J=

1,5Hz), 7,28(2H,d,J=10Hz), 6,92(2H,d,J=10Hz), 4,06(2H,t,J=7,0Hz), 3,96(3H,s), 3,79(3H,s), 3,64(2H,t,J=5,9Hz), 2,89(3H,t,J=7,0Hz), 2,49(3H,t,J=5,9Hz), 1,94(4H,m) ppm.

EXEMPLO 2

1-(4-metóxi-fenil)-3-[(metil-amino)-metil]-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Parte A

Um frasco secado em estufa, equipado com barra de agitação, foi carregado com cloreto de lítio (1,6 g, 38 mmol), secado em estufa a vácuo, e boro-hidreto de potássio (2,1 g, 38 mmol). Os sólidos foram dissolvidos em 60 ml de THF anidro, enquanto o sistema era purgado com N2. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 30 min antes de resfriar até 0 oC. Uma solução de 6-(4-iodo-fenil)-1-(4-metóxi-fenil) - 7 -oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxilato de etila (9 g, 17 mmol) dissolvido em 40 ml de THF anidro foi adicionada lentamente à suspensão sob agitação, e a reação foi continuada por 12 h, começando em 0 oC e aquecendo gradualmente até a temperatura ambiente. A reação foi interrompida rapidamente pela adição de água e uma pequena quantidade de solução aquosa 1 N de HCl, até que o pH atingisse 7,0. O produto foi espatifado para fora da solução e removido por filtração, e secado a vácuo, para produzir 6,9 g do álcool correspondente (83% de rendimento). LRMS (ES^+) 476 $(M+H)^+$.

Parte B

Um frasco secado a vácuo, equipado com barra de

agitação, contendo o álcool (850 mg, 1,8 mmol) sintetizado acima, foi carregado com 10 ml de dicloro-metano e purgado com nitrogênio antes de resfriar até 0 oC. Adicionou-se tribrometo de fósforo (0,170 ml, 1,8 mmol) em gotas à solução, sob agitação. A reação foi agitada por 12 h começando em 0 oC e depois aquecida gradualmente até a temperatura ambiente. A reação foi diluída com dicloro-metano, e depois interrompida rapidamente com solução aquosa de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio, antes de concentrar, para produzir 1 g do brometo correspondente (rendimento quantitativo). LRMS (ES^+) 538, 540 476 (M, $M+2)^+$.

Parte C

O brometo (1 g, 2 mmol) da reação acima foi adicionado a um frasco secado em estufa como uma solução em 10 ml de THF anidro. Adicionou-se uma barra de agitação e adicionou-se uma solução de metil-amina (5 ml, 10 ml em THF). A reação foi agitada pela noite inteira à temperatura ambiente. Adicionou-se água à solução da reação e o produto foi extraído com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram concentrados, para produzir 850 mg (85% de rendimento) do composto desejado, como um óleo. LRMS (ES^+) 489 $(M+H)^+$.

Parte D

Um frasco secado a vácuo, com barra de agitação, contendo 850 mg (1,7 mmol) da amina da reação acima, foi carregado com dicarbonato de di-t-butila (860 mg, 3,5 mmol), 4-DMAP (10 mg, 0,09 mmol), trietil-amina (1,2 ml, 8,7 mmol),

e 10 ml de dicloro-metano. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 10 min, e adicionou-se mais 1,2 ml de trietil-amina à reação, antes de agitar por 12 h. A reação foi interrompida rapidamente pela adição de dicloro-metano e solução aquosa 1 N de HCl. As camadas orgânicas foram separadas e lavadas com salmoura, e depois secadas sobre sulfato de sódio. A solução foi filtrada e concentrada por evaporação rotativa, para produzir 490 mg (48% de rendimento) da amina protegida com Boc.

RMN-1H(CDCl3,300MHz) δ 7,66(2H,d,J=8,8Hz), 7,45(2H,d,J=8,8Hz), 7,08(2H,d,J=8,7Hz), 6,91(2H,d,J=8,7Hz), 4,56(2H,s), 4,05(2H,t,J=6,6Hz), 3,81(3H,s), 2,88(2H,t,J=6,6Hz), 2,85(3H,s), 1,49(9H,s) ppm.

Parte E

Um frasco secado em estufa, com barra de agitação, foi carregado com o composto amínico sintetizado acima protegido com Boc (100 mg, 0,17 mmol), δ-valerolactama (20 mg, 20 mmol), 4,5-bis-(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (30 mg, 50 mmol), acetato de paládio (II) (8 mg, 30 mmol) e carbonato de césio (80 mg, 30 mmol). Os sólidos foram dissolvidos em 1,4-dioxano previamente desgaseificado (6 ml). O frasco foi equipado com um condensador de refluxo e aquecido até 80 oC, sob agitação por 12 h. A reação foi interrompida rapidamente pela adição de água, e extraída com acetato de etila. A solução orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio, antes de concentrar sob vácuo, para produzir 45 mg da lactama correspondente (47% de rendimento). LRMS (ES^+) 560 $(M+H)^+$.

Parte F

Uma solução da lactama (45 mg, 80 mmol) dissolvida em clorofórmio (4 ml) foi transferida para dentro de um frasco secado em estufa, equipado com barra de agitação, e purgado com nitrogênio, antes da adição de TFA (1 ml, 13 mmol) em gotas por intermédio de uma seringa. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 12 h, de pois diluída com dicloro-metano e solução aquosa de bicarbonato de sódio. A solução orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio, antes de concentrar e purificar por HPLC, para produzir 13 mg, como um sal de TFA (26% de rendimento). RMN-^{1}H($CDCl_3$,300MHz) δ 7,43(2H,d,J=8,8Hz), 7,38(2H,d,J=8,8Hz), 7,30(2H,d,J=8,8Hz), 6,95(2H,t,J=8,8Hz), 4,82(2H,s), 4,32(2H,s), 4,12(2H,t,J=6,6Hz), 3,81(3H,s), 3,65(2H,t,J=5,4Hz), 3,06(2H,t,J=6,6Hz), 2,81(3H,s), 2,49(2H,t,J=6,2Hz), 1,94(4H,t,J=3,3Hz) ppm.

EXEMPLO 3

1-(3-cloro-4-flúor-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Parte A

Adicionou-se 3-cloro-4-flúor-fenil-hidrazina (5,00 g, 31,14 mmol) e 1-(4-iodo-fenil)-4-(triflúor-acetil)-2,3-piperidinodiona (12,8 g, 31,14 mmol), junto com 120 ml de etanol e 4 ml de ácido clorídrico (12 M). A mistura foi agitada sob refluxo e nitrogênio pela noite inteira. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente. Os solventes foram removidos, e o resíduo foi dissolvido em

EtOAc (200 ml) e lavados com água (2 x 100 ml) e salmoura (50 ml). Ele foi depois secado sobre sulfato de sódio e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel, usando hexano:acetato de etila 4:1, para dar 1-(3-cloro-4-flúor-fenil)-6-[4-iodo-fenil]-3-(triflúor-metil) - 1,4,5,6 - tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona, como um sólido marrom (12,5 g, 75% de rendimento).

LRMS(AP^+) 536,1 $(M+H)^+$. RMN-$^1H(CDCl_3)$ δ 7,72(d,2H), 7,67-7,64 (m,1H), 7,49-7,44(m,1H), 7,19(t,3H), 7,06(d,2H), 4,12(t,2H), 3,17(t,2H).

Parte B

Adicionou-se 1-(3-cloro-4-flúor-fenil)-6-[4-iodo-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona (0,54 g, 1,0 mmol), δ-valerolactama (0,12 g, 1,2 mmol), 1,2-diamino-ciclo-hexano (11,4 mg, 0,1 mmol), K3PO4 (0,42 g, 2 mmol) e CuI (2 mg, 0,01 mmol), a 5 ml de 1,4-dioxano. A mistura foi desgaseificada sob argônio e agitada a 110 oC sob nitrogênio por 48 h. A mistura foi então resfriada até a temperatura ambiente. O dioxano foi removido. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (100 ml), lavado com HCl (1 N, 30 ml), água (2 x 50 ml), e salmoura (50 ml), secado sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel, usando hexano:acetato de etila 1:2, para dar o produto desejado (0,41 g, 80% de rendimento).

LRMS(ES^+) 507,1 $(M+H)^+$. RMN-$^1H(CDCl_3)$ δ 7,68-7,65(m,1H), 7,50-7,45(m,1H), 7,36-7,16(m,5H), 4,16(t,2H), 3,64-3,62

(m,2H), 3,47(br,3H), 3,17(t,2H), 2,62(t,2H), 1,98-1,96 (m,3H).

EXEMPLO 4

1-[3-(amino-metil)-4-flúor-fenil]-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Parte A

Adicionou-se 1-(3-cloro-4-flúor-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona (0,35 g, 0,69 mmol), Zn(CN)2 (81 mg, 0,69 mmol), Pd2(dba)3 (63 mg, 0,07 mmol), dppf (77 mg, 0,14 mmol) e Zn (9 mg, 0,14 mmol), a 15 ml de DMAC. A mistura foi desgaseificada sob argônio e agitada a 140 oC sob nitrogênio por 12 h. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente, adicionou-se acetato de etila (75 ml) e a mistura foi filtrada através de Celite®. O filtrado foi lavado com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (30 ml), água (3 x 30 ml) e salmoura (20 ml). Ele foi então secado sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel, usando 10% de metanol em dicloro-metano, para dar 2-flúor-5-[7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil) - 4,5,6,7 - tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridin-1-il]-benzonitrila (0,17 g, 50% de rendimento).

LRMS(AP^+) 498,2 $(M+H)^+$. RMN-^1H($CDCl_3$) δ 7,91-7,85(m,2H), 7,31 (s,4H), 7,28-7,25(m,1H), 4,16(t,2H), 3,63-3,61(m,2H), 3,18 (t,2H), 2,56(t,2H), 1,96-1,93(m,4H).

Parte B

O produto da Parte A (50 mg) foi dissolvido em 20 ml de MeOH em um reator de hidrogenação. Adicionou-se 5% de Pd/C (20 mg) e uma gota de TFA à solução. A mistura da reação foi colocada em um vascolejador Parr de hidrogenação à temperatura ambiente sob 3,4 atm (50 psi) por 5 h. A mistura da reação foi filtrada através de Celite®. O filtrado foi concentrado e purificado por HPLC (C18 RP., 0,5% de TFA, gradiente de H2O/MeCN), para dar 40 mg do composto do título, como sal de TFA (65%).

LRMS(ESI^+) 502,4 $(M+H)^+$. RMN-^1H($CDCl_3$) δ 7,61(s,1H), 7,52 (d, 1H), 7,38(d,2H), 7,25(d,2H), 7,16-7,09(m,1H), 4,13(t,2H), 3,76(s,2H), 3,58(br,2H), 3,14(t,2H), 2,48(br,2H), 1,93(br, 4H).

EXEMPLO 5

1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-il)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Adicionou-se ácido aceto-hidroxâmico (54 mg, 0,72 mmol) e K2CO3 (0,2 g, 1,45 mmol) a 8 ml de DMF e 4 ml de água. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 15 min, e em seguida adicionou-se uma solução de 2-flúor-5-[7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil] - 3 -(triflúor-metil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridin-1-il]-benzoni - trila (0,12 g, 0,24 mmol) em DMF (2 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente pela noite inteira. A mistura foi então fracionada entre acetato de etila (40 ml) e água (20 ml), lavada com água (3 x 20 ml) e salmoura (20

ml), secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. A purificação por HPLC (C18 RP., 0,5% de TFA, gradiente de H_2O/MeCN) deu 100 mg (67% de rendimento) do composto do título, como seu sal de TFA.

LRMS(ESI$^-$) 623,4 $(M+TFA-H)^-$. RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,80(s,1H), 7,72(d,1H), 7,74(d,1H), 7,34-7,24(m,4H), 4,16(t,2H), 3,98 (br,2H), 3,61(br,2H), 3,20(t,2H), 2,60(br,2H), 1,98-1,89 (m,4H).

EXEMPLO 6

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Parte A

Dissolveu-se 4-iodo-anilina (45,82 g, 209,2 mmol) e trietil-amina (65,61 ml, 470,7 mmol) em THF (800 ml), e resfriou-se até 0 oC. Adicionou-se cloreto de 5-bromo-valerila (50,0 g, 251,1 mmol) dissolvido em THF (200 ml) em gotas à reação. A reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada pela noite inteira. A reação foi resfriada até 0 oC e adicionou-se lentamente t-butóxido de potássio (70,43 g, 627,6 mmol). A reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por toda a noite. A reação foi concentrada e depois redissolvida em acetato de etila (500 ml) e HCl 3 N (500 ml), extraída com acetato de etila (2 x 250 ml), lavada com HCl 1 N (3 x 250 ml), lavada com salmoura (1 x 250 ml), e secada sobre sulfato de sódio. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando um gradiente de 0%-100% de acetato de etila em hexano como

eluente, produziu 51,03 g (81%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,70(d,J=8,4Hz,2H), 7,03(d,J=8,8Hz,2H), 3,62 (t,J=5,9Hz,2H), 2,56(t,J=5,7Hz,2H), 2,50-1,88(m,4H) ppm.

Parte B

O produto da Parte A (85,17 g, 282,8 mmol) e pentacloreto de fósforo (205,91 g, 990,0 mmol) foram dissolvidos em CHCl3 (750 ml) e refluxados por 3,5 h. A reação foi vertida sobre gelo e depois interrompida rapidamente com água, extraída com CHCl3 (3 x 400 ml), lavada com salmoura (1 x 400 ml), secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada. Este resíduo foi dissolvido em morfolina (400 ml) e refluxado por toda a noite. A reação foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica-gel, usando um gradiente de 0%-100% de acetato de etila em hexano como eluente, para produzir 68 g (63%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,68(d,J=8,8Hz,2H), 7,11(d,J=8,8Hz,2H), 5,66 (t,J=4,8Hz,1H), 3,82(t,J=4,8Hz,4H), 3,77(t,J=6,8Hz,2H), 2,89 (t,J=4,8Hz,4H), 2,53-2,47(m,2H) ppm.

Parte C

Dissolveu-se 4-dimetil-amino-piridina (3,92 g, 32,01 mmol) em dicloro-metano (130 ml), e resfriou-se até 0 oC. Adicionou-se anidrido triflúor-acético (4,54 g, 32,01 mmol) e a mistura foi agitada a 0 oC por 30 min. A morfolinoenamina da Parte B (10,25 g, 26,68 mmol) dissolvida em dicloro-metano (370 ml) foi adicionada lentamente e a reação foi aquecida até a temperatura ambiente por toda a noite. A reação foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica-gel, usando um gradiente de 0%-50%

de acetato de etila em hexano como eluente, para isolar o intermediário. O intermediário foi dissolvido em HCl a 20% (50 ml) e dietil-éter (200 ml), e agitado à temperatura ambiente por toda a noite. A reação foi interrompida rapidamente com água, extraída com éter (3 x 100 ml), lavada com salmoura (1 x 100 ml), e secada sobre sulfato de sódio. O resíduo foi redissolvido em éter de petróleo e os sólidos foram filtrados. O filtrado foi concentrado, para produzir 9,99 g (78%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,77(d,J=8,8Hz,2H), 7,11(d,J=8,8Hz,2H), 3,93 (t,J=6,8Hz,2H), 2,92(t,J=6,8Hz,2H) ppm.

Parte D

O produto da Parte C (10,0 g, 24,3 mmol) e cloridrato de 4-metóxi-hidrazina (4,28 g, 24,3 mmol) foram dissolvidos em HCl 1 N (200 ml) e metanol (400 ml), e refluxados por toda a noite. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e interrompida rapidamente com água, extraída com acetato de etila (3 x 250 ml), lavada com salmoura (1 x 250 ml), e secada sobre sulfato de sódio. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando um gradiente de 0%-100% de acetato de etila em hexano como eluente, produziu 9,28 g (74%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,69(d,J=9,4Hz,2H), 7,45(d,J=8,8Hz,2H), 7,06(d,J=8,8Hz,2H), 6,92(d,J=9,2Hz,2H), 4,11(t,J=6,8Hz,2H), 3,81(s,3H), 3,15(t,J=6,5Hz,2H) ppm; Espectrometria de massa (M+H)+ 514,3.

Parte E

Um frasco foi carregado com δ-valerolactama (0,023

g, 0,214 mmol), carbonato de césio (0,095 g, 0,292 mmol), acetato de paládio (II) (0,004 g, 0,019 mmol) e 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfino)-xanteno (0,015 g, 0,029 mmol), sob purga de nitrogênio. O intermediário triflúor-metila acima (0,100 g, 0,195 mmol) dissolvido em 1,4-dioxano (2 ml) foi adicionado por intermédio de uma seringa e o frasco foi purgado com nitrogênio. A reação foi aquecida até 100 oC pela noite inteira. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (25 ml) e água (25 ml), extraída com acetato de etila (3 x 25 ml), lavada com salmoura (1 x 25 ml), e secada sobre sulfato de sódio. A purificação por HPLC e a secagem por congelamento produziram 32,4 mg (34%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,46(d,J=8,8Hz,2H), 7,35(d,J=7,9Hz,2H), 7,24(d,J=8,7Hz,2H), 6,93(d,J=9,1Hz,2H), 4,15(t,J=6,8Hz,2H), 3,82(s,3H), 3,63-3,60(m,2H), 3,17(t,J=6,6Hz,2H), 2,64(t,J=5,7Hz,2H), 1,98-1,94(m,4H) ppm; Espectrometria de massa $(M+H)^+$ 485,5.

EXEMPLO 7

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-hexaidro-1H-azepin-1-il)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

O composto do título foi sintetizado seguindo o procedimento descrito no Exemplo 6.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,46(d,J=9,2Hz,2H), 7,32(d,J=8,5Hz,2H), 7,21(d,J=8,8Hz,2H), 6,92(d,J=9,1Hz,2H), 4,14(t,J=6,6Hz,2H), 3,81(s,3H), 3,76-3,72(m,2H), 3,16(t,J=6,6Hz,2H), 2,74-2,72(m,2H), 1,90-1,78(m,6H) ppm; Espectrometria de massa $(M+H)^+$

499,4.

EXEMPLO 8

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperazinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Parte A

Dissolveu-se 4-iodo-anilina (45,82 g, 209,2 mmol) e trietil-amina (65,61 ml, 470,7 mmol) em THF (800 ml), e resfriou-se até 0 oC. Adicionou-se cloreto de 5-bromo-valerila (50,0 g, 251,1 mmol) dissolvido em THF (200 ml) em gotas à reação. A reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada pela noite inteira. A reação foi resfriada até 0 oC e adicionou-se lentamente t-butóxido de potássio (70,43 g, 627,6 mmol). A reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por toda a noite. A reação foi concentrada e depois redissolvida em acetato de etila (500 ml) e HCl 3 N (500 ml), extraída com acetato de etila (2 x 250 ml), lavada com HCl 1 N (3 x 250 ml), lavada com salmoura (1 x 250 ml), e secada sobre sulfato de sódio. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando um gradiente de 0%-100% de acetato de etila em hexano como eluente, produziu 51,03 g (81%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,70(d,J=8,4Hz,2H), 7,03(d,J=8,8Hz,2H), 3,62 (t,J=5,9Hz,2H), 2,56(t,J=5,7Hz,2H), 2,50-1,88(m,4H) ppm.

Parte B

O produto da Parte A (85,17 g, 282,8 mmol) e pentacloreto de fósforo (205,91 g, 990,0 mmol) foram dissolvidos em $CHCl_3$ (750 ml) e refluxados por 3,5 h. A

reação foi vertida sobre gelo e depois interrompida rapidamente com água, extraída com CHCl3 (3 x 400 ml), lavada com salmoura (1 x 400 ml), secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada. Este resíduo foi dissolvido em morfolina (400 ml) e refluxado por toda a noite. A reação foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica-gel, usando um gradiente de 0%-100% de acetato de etila em hexano como eluente, para produzir 68 g (63%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,68(d,J=8,8Hz,2H), 7,11(d,J=8,8Hz,2H), 5,66 (t,J=4,8Hz,1H), 3,82(t,J=4,8Hz,4H), 3,77(t,J=6,8Hz,2H), 2,89 (t,J=4,8Hz,4H), 2,53-2,47(m,2H) ppm.

Parte C

Dissolveu-se 4-dimetil-amino-piridina (3,92 g, 32,01 mmol) em dicloro-metano (130 ml), e resfriou-se até 0 oC. Adicionou-se anidrido triflúor-acético (4,54 g, 32,01 mmol) e a mistura foi agitada a 0 oC por 30 min. A morfolinoenamina da Parte B (10,25 g, 26,68 mmol) dissolvida em dicloro-metano (370 ml) foi adicionada lentamente e a reação foi aquecida até a temperatura ambiente por toda a noite. A reação foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica-gel, usando um gradiente de 0%-50% de acetato de etila em hexano como eluente, para isolar o intermediário. O intermediário foi dissolvido em HCl a 20% (50 ml) e dietil-éter (200 ml), e agitado à temperatura ambiente por toda a noite. A reação foi interrompida rapidamente com água, extraída com éter (3 x 100 ml), lavada com salmoura (1 x 100 ml), e secada sobre sulfato de sódio. O resíduo foi redissolvido em éter de petróleo e os sólidos

foram filtrados. O filtrado foi concentrado, para produzir 9,99 g (78%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,77(d,J=8,8Hz,2H), 7,11(d,J=8,8Hz,2H), 3,93 (t,J=6,8Hz,2H), 2,92(t,J=6,8Hz,2H) ppm.

Parte D

O produto da Parte C (10,0 g, 24,3 mmol) e cloridrato de 4-metóxi-hidrazina (4,28 g, 24,3 mmol) foram dissolvidos em HCl 1 N (200 ml) e metanol (400 ml), e refluxados por toda a noite. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e interrompida rapidamente com água, extraída com acetato de etila (3 x 250 ml), lavada com salmoura (1 x 250 ml), e secada sobre sulfato de sódio. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando um gradiente de 0%-100% de acetato de etila em hexano como eluente, produziu 9,28 g (74%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,69(d,J=9,4Hz,2H), 7,45(d,J=8,8Hz,2H), 7,06 (d,J=8,8Hz,2H), 6,92(d,J=9,2Hz,2H), 4,11(t,J=6,8Hz,2H), 3,81 (s,3H), 3,15(t,J=6,5Hz,2H) ppm; Espectrometria de massa $(M+H)^+$ 514,3.

Parte E

Um frasco foi carregado com 4-benziloxi-carbonil-piperazin-2-ona (0,050 g, 0,214 mmol), carbonato de césio (0,095 g, 0,292 mmol), acetato de paládio (II) (0,004 g, 0,019 mmol) e 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfino)-xanteno (0,015 g, 0,029 mmol), sob purga de nitrogênio. O intermediário triflúor-metila acima (0,100 g, 0,195 mmol) dissolvido em 1,4-dioxano (2 ml) foi adicionado por intermédio de uma seringa e o frasco foi purgado com

nitrogênio. A reação foi aquecida até 100 oC pela noite inteira. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (25 ml) e água (25 ml), extraída com acetato de etila (3 x 25 ml), lavada com salmoura (1 x 25 ml), e secada sobre sulfato de sódio. A lactama (0,091 g, 0,146 mmol) foi dissolvida em HCl 6 N (20 ml) e MeOH (5 ml) e refluxada por 2 h. A reação foi interrompida rapidamente com água (20 ml) e lavada com éter (3 x 20 ml), basificada até pH 12 com NaOH 1 N, extraída novamente com éter (3 x 20 ml), lavada com salmoura (1 x 20 ml), e secada sobre sulfato de sódio. A purificação por HPLC e a secagem por congelamento produziram 1 mg (1% global).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,37(d,J=9,0Hz,2H), 7,32(d,J=8,3Hz,2H), 7,24-7,18(m,2H), 6,84(d,J=8,8Hz,2H), 4,05(t,J=6,6Hz,2H), 3,79-3,60(m,5H), 3,73(s,3H), 3,32(bs,2H), 3,16(t,J=6,5Hz,2H) ppm; Espectrometria de massa $(M+H)^+$ 486,4.

EXEMPLO 9

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-imidazolidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Carregou-se um frasco com o intermediário triflúor-metila preparado anteriormente (Parte D, Exemplo 6, 0,120 g, 0,234 mmol), 2-imidazolidona (0,025 g, 0,281 mmol), carbonato de potássio (0,081 g, 0,257 mmol), 1,10-fenantralina (0,006 g, 0,012 mmol) e DMSO (6 ml), e desgaseificou-se por 15 min. Adicionou-se iodeto de cobre (I) (0,007 g, 0,012 mmol) e a reação foi aquecida até 130 oC

por toda a noite. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e interrompida rapidamente com água (20 ml) e acetato de etila (20 ml), lavada com água (3 x 20 ml), lavada com salmoura (1 x 30 ml), e secada sobre sulfato de sódio. A purificação por HPLC e secagem por congelamento produziram 29,1 mg (26%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,53-7,45(m,4H), 7,28(d,J=11,0Hz,2H), 6,92 (d,J=9,1Hz,2H), 4,12(t,J=6,8Hz,2H), 3,96(t,J=8,1Hz,2H), 3,81 (s,3H), 3,63(t,J=8,2Hz,2H), 3,16(t,J=6,6Hz,2H) ppm; Espectrometria de massa $(M+H)^+$ 472,5.

EXEMPLO 10

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxotetraidro-1(2H)-pirimidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

O composto do título foi sintetizado seguindo o procedimento do Exemplo 6.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,46(d,J=8,8Hz,4H), 7,34-7,24(m,2H), 6,93 (d,J=9,1Hz,2H), 4,15(t,J=6,8Hz,2H), 3,82(s,3H), 3,68(t, J=5,7Hz,2H), 3,63(t,J=5,7Hz,2H), 3,17(t,J=6,4Hz,2H), 2,18-2,09(m,2H) ppm; Espectrometria de massa $(M+H)^+$ 486,5.

EXEMPLO 11

6-[4-(3-etil-2-oxo-2,3-diidro-1H-benzimidazol-1-il)-fenil]-1-(4-metóxi-fenil)-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

O composto do título foi sintetizado seguindo o procedimento do Exemplo 6.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,58-7,47(m,5H), 7,28(d,J=7,3Hz,1H), 7,16-7,08(m,1H), 7,04-6,98(m,4H), 6,52(t,J=2,4Hz,1H), 4,14(t,J=

6,6Hz,2H), 3,91(q,J=7,6Hz,2H), 3,78(s,3H), 3,18(t,J=6,6Hz, 2H), 1,23(t,J=7,2Hz,3H) ppm; Espectrometria de massa $(M+H)^+$ 548,5.

EXEMPLO 12

1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carbonitrila

Parte A

Dissolveu-se 4-iodo-anilina (45,82 g, 209,2 mmol) e trietil-amina (65,61 ml, 470,7 mmol) em THF (800 ml), e resfriou-se até 0 oC. Adicionou-se cloreto de 5-bromo-valerila (50,0 g, 251,1 mmol) dissolvido em THF (200 ml) em gotas à reação. A reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada pela noite inteira. A reação foi resfriada até 0 oC e adicionou-se lentamente t-butóxido de potássio (70,43 g, 627,6 mmol). A reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por toda a noite. A reação foi concentrada e depois redissolvida em acetato de etila (500 ml) e HCl 3 N (500 ml), extraída com acetato de etila (2 x 250 ml), lavada com HCl 1 N (3 x 250 ml), lavada com salmoura (1 x 250 ml), e secada sobre sulfato de sódio. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando um gradiente de 0%-100% de acetato de etila em hexano como eluente, produziu 51,03 g (81%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,70(d,J=8,4Hz,2H), 7,03(d,J=8,8Hz,2H), 3,62 (t,J=5,9Hz,2H), 2,56(t,J=5,7Hz,2H), 2,50-1,88(m,4H) ppm.

Parte B

O produto da Parte A (85,17 g, 282,8 mmol) e pentacloreto de fósforo (205,91 g, 990,0 mmol) foram

dissolvidos em CHCl3 (750 ml) e refluxados por 3,5 h. A reação foi vertida sobre gelo e depois interrompida rapidamente com água, extraída com CHCl3 (3 x 400 ml), lavada com salmoura (1 x 400 ml), secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada. Este resíduo foi dissolvido em morfolina (400 ml) e refluxado por toda a noite. A reação foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica-gel, usando um gradiente de 0%-100% de acetato de etila em hexano como eluente, para produzir 68 g (63%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,68(d,J=8,8Hz,2H), 7,11(d,J=8,8Hz,2H), 5,66 (t,J=4,8Hz,1H), 3,82(t,J=4,8Hz,4H), 3,77(t,J=6,8Hz,2H), 2,89 (t,J=4,8Hz,4H), 2,53-2,47(m,2H) ppm.

Parte C

Adicionou-se 100 ml de água a p-anisidina (16 g, 0,129 mol) em HCl concentrado (40 ml), resfriou-se até -5 oC, e adicionou-se nitrito de sódio (9,4 g, 0,136 mol) em água (60 ml). A diazotação foi agitada a frio por 20 min, e uma mistura de cloro-acetato de etila (22 g, 0,133 mol), etanol (100 ml), acetato de sódio (32 g, 0,389 mol) e água (400 ml), foi adicionada. A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 2 h. O produto precipitou como um sólido preto (30 g) que foi coletado e secado sob vácuo.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 8,28(s,1H), 7,18(d,J=9,1Hz,2H), 6,90(d,J= 9,2 Hz,2H), 4,41(q,J=7Hz,2H), 3,80(s,3H), 1,42(t,J=7,3Hz,3H) ppm.

Parte D

A hidrazona do cloro-éster bruta da Parte C (30 g,

0,117 mol), iodo-morfolinoenamina do Exemplo 6 (29,9 g, 0,078 mol), e trietil-amina (74 ml, 0,53 mol), foram aquecidas sob refluxo em tolueno (400 ml) por 24 h. A reação foi resfriada, lavada com água, e secada sobre sulfato de sódio. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando hexano:acetato de etila 1:1 como eluente, produziu a morfolina intermediária. O tratamento do intermediário de morfolina com ácido triflúor-acético (50 ml) em dicloro-metano (500 ml) por 24 h, e em seguida, a lavagem com água e secagem sobre sulfato de sódio, produziram 28,8 g (71%) do éster/iodo. Espectrometria de Massas $(M+H)^+$ 517,9.

Parte E

Adicionou-se trimetil-alumínio (solução 2 M em heptanos, 19,3 ml, 38 mmol) a cloreto de amônio (1 g, 19 mmol) em xilenos, e agitou-se por 20 min. O éster da Parte D acima (9,1 g, 17,6 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida sob refluxo por 3 h. A reação foi resfriada até 0 oC, interrompida rapidamente com HCl e extraída com acetato de etila, lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio. A mistura amida/nitrila obtida foi tratada com peróxido de hidrogênio a 30% (70 ml), NaOH a 10% (150 ml) em dicloro-metano (400 ml) por 24 h. A extração da camada aquosa com dicloro-metano, lavagem com água e secagem sobre sulfato de sódio, produziram 6,18 g da amida (72%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,68(d,J=8,5Hz,2H), 7,47(d,J=8,8Hz,2H), 7,09 (d,J=8,8Hz,2H), 6,95(d,J=8,8Hz,2H), 6,86(s,1H), 5,70 (s,1H), 4,10(t,J=6,6Hz,2H), 3,82(s,3H), 3,17(t,J=6,6Hz,2H) ppm.

Parte F

Adicionou-se cloreto de oxalila (3,99 ml, 46,1 mmol) a DMF (4,28 ml, 55,3 mmol) dissolvida em 150 ml de acetonitrila a 0 oC, e agitou-se até que toda evolução de gás cessasse. A amida da Parte E acima (9,0 g, 18,4 mmol) foi adicionado e agitou-se até que uma mistura homogênea se formasse. Adicionou-se piridina (7,45 ml, 92,2 mmol) e a reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 2 h. A reação foi interrompida rapidamente com HCl 1 N, extraída com éter, lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio, para produzir 6,54 g (75%) da nitrila. RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,70(d,J=8,8Hz,2H), 7,45(d,J=9,2Hz,2H), 7,05 (d,J=8,8Hz,2H), 6,92(d,J=8,8Hz,2H), 4,13(t,J=6,6Hz,2H), 3,83 (s,3H), 3,17(t,J=6,6Hz,2H) ppm; Espectrometria de massa (M+H)+ 470,9.

Parte G

Um frasco foi carregado com δ-valerolactama (0,127 g, 1,276 mmol), carbonato de césio (0,520 g, 1,595 mmol), acetato de paládio (II) (0,024 g, 0,106 mmol) e 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfino)-xanteno (0,092 g, 0,159 mmol), sob purga de nitrogênio. O intermediário triflúor-metila acima da Parte F (0,500 g, 1,063 mmol) dissolvido em 1,4-dioxano (10 ml) foi adicionado por intermédio de uma seringa e o frasco foi purgado com nitrogênio. A reação foi aquecida até 100 oC pela noite inteira. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (25 ml) e água (25 ml), extraída com acetato de etila (3 x 25 ml), lavada com salmoura (1 x 25 ml), e secada sobre sulfato de

sódio. A purificação por HPLC e a secagem por congelamento produziram 104,2 mg (22%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,46(d,J=8,8Hz,2H), 7,34-7,25(m,4H), 6,93(d, J=9,2Hz,2H), 4,15(t,J=6,6Hz,2H), 3,82(s,3H), 3,64-3,56(m, 2H), 3,17(t,J=6,6Hz,2H), 2,60-2,52(m,2H), 1,98-1,90(m,4H) ppm; Espectrometria de massas $(M+H)^+$ 442,3.

EXEMPLO 13

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(1H-tetrazol-5-il)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Parte A

Dissolveu-se 4-iodo-anilina (45,82 g, 209,2 mmol) e trietil-amina (65,61 ml, 470,7 mmol) em THF (800 ml), e resfriou-se até 0 oC. Adicionou-se cloreto de 5-bromo-valerila (50,0 g, 251,1 mmol) dissolvido em THF (200 ml) em gotas à reação. A reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada pela noite inteira. A reação foi resfriada até 0 oC e adicionou-se lentamente t-butóxido de potássio (70,43 g, 627,6 mmol). A reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por toda a noite. A reação foi concentrada e depois redissolvida em acetato de etila (500 ml) e HCl 3 N (500 ml), extraída com acetato de etila (2 x 250 ml), lavada com HCl 1 N (3 x 250 ml), lavada com salmoura (1 x 250 ml), e secada sobre sulfato de sódio. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando um gradiente de 0%-100% de acetato de etila em hexano como eluente, produziu 51,03 g (81%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,70(d,J=8,4Hz,2H), 7,03(d,J=8,8Hz,2H), 3,62

(t,J=5,9Hz,2H), 2,56(t,J=5,7Hz,2H), 2,50-1,88(m,4H) ppm.

Parte B

A lactama intermediária da Parte A acima (85,17 g, 282,8 mmol) e pentacloreto de fósforo (205,91 g, 990,0 mmol) foram dissolvidos em CHCl3 (750 ml) e refluxados por 3,5 h. A reação foi vertida sobre gelo e depois interrompida rapidamente com água, extraída com CHCl3 (3 x 400 ml), lavada com salmoura (1 x 400 ml), secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada. Este resíduo foi dissolvido em morfolina (400 ml) e refluxado por toda a noite. A reação foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica-gel, usando um gradiente de 0%-100% de acetato de etila em hexano como eluente, para produzir 68 g (63%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,68(d,J=8,8Hz,2H), 7,11(d,J=8,8Hz,2H), 5,66 (t,J=4,8Hz,1H), 3,82(t,J=4,8Hz,4H), 3,77(t,J=6,8Hz,2H), 2,89 (t,J=4,8Hz,4H), 2,53-2,47(m,2H) ppm.

Parte C

Adicionou-se 100 ml de água a p-anisidina (16 g, 0,129 mol) em HCl concentrado (40 ml), resfriou-se até -5 oC, e adicionou-se nitrito de sódio (9,4 g, 0,136 mol) em água (60 ml). A diazotação foi agitada a frio por 20 min, e uma mistura de cloro-acetato de etila (22 g, 0,133 mol), etanol (100 ml), acetato de sódio (32 g, 0,389 mol) e água (400 ml), foi adicionada. A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 2 h. O produto precipitou como um sólido preto (30 g) que foi coletado e secado sob vácuo.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 8,28(s,1H), 7,18(d,J=9,1Hz,2H), 6,90(d,J=

9,2Hz,2H), 4,41(q,J=7Hz,2H), 3,80(s,3H), 1,42(t,J=7,3Hz,3H) ppm.

Parte D

A hidrazona do cloro-éster bruta da Parte C (30 g, 0,117 mol), a iodo-morfolino da Parte B (29,9 g, 0,078 mol), e trietil-amina (74 ml, 0,53 mol), foram aquecidas sob refluxo em tolueno (400 ml) por 24 h. A reação foi resfriada, lavada com água, e secada sobre sulfato de sódio. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando hexano:acetato de etila 1:1 como eluente, produziu a morfolina intermediária. O tratamento do intermediário de morfolina com ácido triflúor-acético (50 ml) em dicloro-metano (500 ml) por 24 h, e em seguida, a lavagem com água e secagem sobre sulfato de sódio, produziram 28,8 g (71%) do éster/iodo. Espectrometria de Massas $(M+H)^+$ 517,9.

Parte E

Adicionou-se trimetil-alumínio (solução 2 M em heptanos, 19,3 ml, 38 mmol) a cloreto de amônio (1 g, 19 mmol) em xilenos, e agitou-se por 20 min. O éster acima (9,1 g, 17,6 mmol) foi adicionado e a reação foi aquecida sob refluxo por 3 h. A reação foi resfriada até 0 oC, interrompida rapidamente com HCl e extraída com acetato de etila, lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio. A mistura amida/nitrila obtida foi tratada com peróxido de hidrogênio a 30% (70 ml), NaOH a 10% (150 ml) em dicloro-metano (400 ml) por 24 h. A extração da camada aquosa com dicloro-metano, lavagem com água e secagem sobre sulfato de sódio, produziram 6,18 g da amida (72%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,68(d,J=8,5Hz,2H), 7,47(d,J=8,8Hz,2H), 7,09 (d,J=8,8Hz,2H), 6,95(d,J=8,8Hz,2H), 6,86(s,1H), 5,70(s, 1H), 4,10(t,J=6,6Hz,2H), 3,82(s,3H), 3,17(t,J=6,6Hz,2H) ppm.

Parte F

Adicionou-se cloreto de oxalila (3,99 ml, 46,1 mmol) a DMF (4,28 ml, 55,3 mmol) dissolvida em 150 ml de acetonitrila a 0 oC, e agitou-se até que toda evolução de gás cessasse. A amida da Parte E acima (9,0 g, 18,4 mmol) foi adicionado e agitou-se até que uma mistura homogênea se formasse. Adicionou-se piridina (7,45 ml, 92,2 mmol) e a reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 2 h. A reação foi interrompida rapidamente com HCl 1 N, extraída com éter, lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio, para produzir 6,54 g (75%) da nitrila. RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,70(d,J=8,8Hz,2H), 7,45(d,J=9,2Hz,2H), 7,05 (d,J=8,8Hz,2H), 6,92(d,J=8,8Hz,2H), 4,13(t,J=6,6Hz,2H), 3,83 (s,3H), 3,17(t,J=6,6Hz,2H) ppm; Espectrometria de Massas $(M+H)^+$ 470,9.

Parte G

Adicionou-se cloreto de tributil-estanho (0,142 g, 1,06 mmol) em gotas a uma solução de azida de sódio (0,553 g, 8,51 mmol) em THF (2 ml) a 0 oC. A nitrila acima (0,500 g, 1,06 mmol) foi adicionada e a reação foi refluxada por toda a noite. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e interrompida lentamente com HCl 6 N (4 ml), diluída com água (20 ml) e acetato de etila (20 ml), extraída com acetato de etila (3 x 20 ml), lavada com salmoura (1 x 25 ml), e secada sobre sulfato de sódio, para

produzir 455 mg (83%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,69(d,J=8,4Hz,2H), 7,44(d,J=8,7Hz,2H), 7,18 (d,J=7,7Hz,1H), 7,08(d,J=8,4Hz,2H), 6,92(d,J=8,8Hz,2H), 4,14 (t,J=6,6Hz,2H), 3,82(s,3H), 3,48(t,J=6,4Hz,2H) ppm; Espectrometria de massas $(M+H)^+$ 514,0.

Parte H

Adicionou-se cloreto de trifenil-metila (0,230 g, 0,826 mmol) e NaOH 10 N (0,10 ml, 0,991 mmol) ao tetrazol acima (0,424 g, 0,826 mmol) dissolvido em tolueno (10 ml), e agitou-se à temperatura ambiente por toda a noite. A reação foi interrompida rapidamente com água (50 ml), extraída com acetato de etila (3 x 75 ml), lavada com salmoura (1 x 50 ml) e secada sobre sulfato de sódio. Um frasco foi carregado com δ-valerolactama (0,106 g, 1,07 mmol), carbonato de césio (0,437 g, 1,34 mmol), acetato de paládio (II) (0,020 g, 0,089 mmol) e 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfino)-xanteno (0,123 g, 0,134 mmol), sob purga de nitrogênio. O intermediário tetrazol/iodo protegido (0,676 g, 0,895 mmol) dissolvido em 1,4-dioxano (10 ml) foi adicionado por intermédio de uma seringa e o frasco foi purgado com nitrogênio. A reação foi aquecida até 60 oC pela noite inteira. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (75 ml) e água (75 ml), extraída com acetato de etila (3 x 100 ml), lavada com salmoura (1 x 75 ml), e secada sobre sulfato de sódio. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando um gradiente de 0%-100% de acetato de etila em hexano como eluente, produziu o intermediário tetrazol/lactama

protegido. O intermediário tetrazol/lactama protegido (0,249 g, 0,322 mmol), ácido triflúor-acético (5 ml), água (5 ml) e THF (30 ml) foram carregados em um frasco e agitados à temperatura ambiente por 2 h. Adicionou-se mais ácido triflúor-acético (20 ml) e água (20 ml), e a reação foi agitada por toda a noite à temperatura ambiente. A reação foi basificada até pH 10 com NaOH 10 N e lavada com dicloro-metano (3 x 75 ml). A camada aquosa foi acidificada até pH 3 com HCl 1 N, extraída com acetato de etila (3 x 75 ml), lavada com salmoura (1 x 50 ml), e secada sobre sulfato de sódio. A purificação por HPLC e secagem por congelamento produziram 13,4 mg (4% global).

RMN-^{1}H(CD_3OD) δ 7,32(d,J=8,8Hz,3H), 7,43(d,J=8,8Hz,2H), 7,32 (d,J=8,8Hz,2H), 7,00(d,J=9,2Hz,2H), 4,20(t,J=6,8Hz,2H), 3,84 (s,3H), 3,67(t,J=5,3Hz,2H), 3,42(t,J=6,6Hz,2H), 2,51(t,J= 6,1Hz,2H), 1,98-1,94(m,4H) ppm; Espectrometria de massas $(M+H)^+$ 485,3.

EXEMPLO 14

1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-il)-5-{[5-(2-oxo-1-piperidinil)-2,3-diidro-1H-indol-1-il]-carbonil}-1H-pirazol-3-carboxamida

Parte A

Um frasco de 1 litro flambado foi carregado com 130 ml de LiHMDS (130 mmol; 1,0 M em THF) e 410 ml de etil-éter. A solução resultante foi resfriada até -78 oC e adicionou-se 2-acetil-furano (14 g, 12 mmol) em uma parcela. Depois de 5 min, adicionou-se oxalato de di-t-butila em gotas por 1 h como uma solução em 100 ml de éter. A mistura

resultante foi aquecida até 23 oC por um período de 3 h e foi mantida à temperatura ambiente por 20 h. A mistura foi então filtrada, e o precipitado bege resultante foi lavado com 100 ml de éter. A torta do filtro foi então secada em uma estufa a vácuo por 1 h, para produzir 1-t-butóxi-4-(2-furil)-1,4-dioxo-2-buten-2-olato de lítio (25 g, 83%) como um sólido cor creme.

RMN-^{1}H(DMSO-d_6) δ 7,75(t,1H), 6,96(m,1H), 6,56(m,1H), 3,34(s, 2H), 1,46(s,9H).

Parte B

Ao produto da Parte A (13 g, 54 mmol) adicionou-se cloridrato de 2-flúor-5-hidrazinobenzonitrila (10 g, 54 mmol) e 250 ml de ácido acético. A mistura laranja resultante foi mantida à temperatura ambiente por 20 h e depois concentrada até secar. O resíduo resultante foi captado em CHCl3 a 30% em hexanos e filtrado, para produzir 1-(3-ciano-4-flúor-fenil)-5-(2-furil) - 1H - pirazol - 3 - carboxilato de t-butila (18 g, 95%), como um sólido marrom-claro.

LC/MS(ESI$^+$): 354,2$(M+H)^+$. RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,64-7,78(m,3H), 7,42(s,1H), 7,05(s,1H), 6,45 (s,1H), 6,30(s,1H), 1,61(s,9H).

Parte C

Ao produto da Parte B (10 g, 28 mmol) adicionou-se 125 ml de dicloro-metano e 125 ml de ácido triflúor-acético. A solução negra resultante foi mantida à temperatura ambiente sob nitrogênio por 2 h e depois concentrada até secar. O sólido resultante foi secado em uma estufa a vácuo por 4 h, para produzir 1-(3-ciano-4-flúor-fenil)-5-(2-

furil)-1H-pirazol-3-carboxilato de (8,4 g, 99%) como um sólido marrom.

LC/MS(ESI$^+$): 298,1(M+H)$^+$. RMN-^{1}H(CD_3OD) δ 7,90(m,1H), 7,75(m, 1H), 7,51(m,1H), 7,46(t, 1H), 6,98(s,1H), 6,47(m,1H), 6,35 (m,1H).

Parte D

Ao produto da Parte C (4,1 g, 14 mmol) adicionou-se 23 ml de dicloro-metano e cloreto de oxalila 2,0 M (10 ml, 21 mmol) em dicloro-metano. Após a adição de DMF em gotas (10 gotas) à mistura marrom, todos os sólidos foram dissolvidos em um período de 30 min. Quando a evolução de gás cessou, a solução marrom foi concentrada. O resíduo resultante foi redissolvido em 100 ml de dicloro-metano e adicionou-se amônia 0,5 M em dioxano (110 ml, 55 mmol) por meio de uma cânula. Depois de 30 min, a suspensão resultante foi concentrada e vertida sobre água. A camada aquosa foi lavada com acetato de etila (3 x 70 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi dissolvido em 10 ml de dicloro-metano e adicionou-se 50 ml de hexanos. A suspensão resultante foi filtrada, e a torta do filtro foi lavada com 50 ml de hexanos. A torta do filtro foi secada em uma estufa a vácuo, para produzir 1-(3-ciano-4-flúor-fenil)-5-(2-furil)-1H-pirazol-3-carboxamida (2,5 g, 62%)m como um sólido marrom.

LC/MS(ESI$^+$): 297,1(M+H)$^+$. RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,75(m,1H), 7,64(m, 1H), 7,42(s,1H), 7,33(t, 1H), 7,16(s,1H), 6,79(br s,1H),

6,46(m,1H), 6,36(m,1H), 5,50 (br s,1H).

Parte E

Ao produto da Parte D (2,5 g, 8,3 mmol) adicionou-se água (51 ml) solução aquosa de NaH2PO4 a 5% (35 ml) e t-butanol (51 ml). A mistura resultante foi aquecida até 60 oC, e adicionou-se KMnO4 (8,0 g, 51 mmol) em um período de 10 min. Depois de mais 10 min, a lama púrpura resultante foi resfriada até 0 oC, e a reação foi interrompida pela adição de 200 ml de solução aquosa saturada de bissulfito de sódio. A mistura resultante foi filtrada, lavada com 300 ml de água, e o filtrado foi acidificado com HCl concentrado. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (6 x 100 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e filtradas. A concentração produziu o ácido 3-(amino-carbonil)-1-(3-ciano-4-flúor-fenil)-1H-pirazol-5-carboxílico (1,6 g, 71%), como um sólido amarelo.

LC/MS(ESI$^+$): 275,1$(M+H)^+$. RMN-^{1}H(CD_3OD) δ 8,03(m,1H), 7,90(m, 1H), 7,5(t,1H), 7,44(s, 1H).

Parte F

Dissolveu-se 5-nitro-1H-indol (2,5 g, 15 mmol), dicarbonato de di-t-butila (3,6 g, 17 mmol) e DMAP (190 mg, 1,5 mmol) em 150 ml de THF. A solução foi agitada por 12 h à temperatura ambiente sob nitrogênio e foi depois concentrada. O resíduo foi captado em acetato de etila e a mistura foi filtrada. O sólido filtrado foi lavado com 100 ml de hexanos e secado, para dar 5-nitro-1H-indol-1-carboxilato de t-butila, como um sólido esbranquiçado (3,1

g, 78%).

LRMS(AP^+): 304,2$(M+H+ACN)^+$. RMN-$^1H(CDCl_3)$ δ 8,51(d,1H), 8,23-8,29(m,2H), 7,75(d,1H), 6,73(d,1H), 1,71(s,9H).

Parte G

O produto da Parte F (1,0 g, 4,3 mmol) foi dissolvido em 100 ml de MeOH. Adicionou-se hidróxido de paládio, 20% em peso de Pd, tipo Degussa (100 mg), e a mistura resultante foi submetida a uma atmosfera de hidrogênio 3,4 atm (50 psi) e vascolejada intensamente. Depois de 5 h, a mistura negra foi filtrada e concentrada, para produzir 5-amino-1-indolinocarboxilato de t-butila, como um óleo marrom (0,98 g, 98%).

LRMS(ESI^+): 235,2$(M+H)^+$. RMN-$^1H(CDCl_3)$ δ 6,88(br m,3H), 3,96 (m,2H), 3,04(m,2H), 1,55(br s,9H).

Parte H

Ao 5-amino-1-indolinocarboxilato de t-butila (1,90 g, 8,2 mmol) adicionou-se cloreto de 5-bromo-valerila (1,4 ml, 9,0 mmol) e 18 ml de THF. Depois de agitar por 5 min à temperatura ambiente sob nitrogênio, adicionou-se t-butóxido de potássio (9 ml, 9 mmol; 1,0 M em THF) em uma parcela, e a solução marrom resultante foi agitada sob nitrogênio por 30 min. Uma segunda parcela de t-butóxido de potássio (9 ml) foi adicionada, e a suspensão marrom resultante foi agitada por 15 min. Mias uma parcela de 0,10 ml de cloreto de 5-bromo-valerila foi adicionada, e a mistura foi agitada por 30 min. A reação foi então vertida sobre água (80 ml). A camada aquosa foi lavada com acetato de etila (3 x 50 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura,

secadas sobre sulfato de sódio, e filtradas. O filtrado foi concentrado e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia radial (50% de EtOAc em hexanos), para produzir 5-(2-oxo-1-piperidinil)-1-indolinocarboxilato de t-butila, como um sólido rosa (1,30 g, 50%).

LRMS(AP^+): 317,2$(M+H)^+$. RMN-$^1H(CDCl_3)$ δ 7,40-7,80(br m,1H), 7,01(s,1H), 6,97(d,1H), 3,94(t,2H), 3,55(br m,2H), 3,09(t, 2H), 2,49(br m,2H), 1,91(br m,4H), 1,52(s,9H).

Parte I

O produto da Parte H (1,30 g, 4,2 mmol) foi dissolvido em 30 ml de dicloro-metano e agitado à temperatura ambiente sob nitrogênio. Adicionou-se ácido triflúor-acético (30 ml) e a reação foi agitada por 2 h. A solução amarela foi concentrada, e o resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etila (50 ml) e lavado com solução aquosa saturada de bicarbonato de potássio. A camada aquosa foi lavada com acetato de etila (2 x 50 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e concentradas, para produzir 1-(2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2-piperidinona (740 mg, 81%) como um sólido bege (LC/MS (ESI+): 217,2 (M+H)+). A este sólido adicionou-se ácido 3-(amino-carbonil) - 1 - (3-ciano-4-flúor-fenil)-1H-pirazol-5-carboxílico (1,00 g, 3,8 mmol) (vide Parte E acima), e em seguida, 28 ml de piridina e 6,8 ml de DMF. Adicionou-se 1,3-diisopropil-carbodiimida (0,59 ml, 3,8 mmol), e a solução resultante foi agitada por 14 h. A reação foi então vertida sobre solução aquosa q N de HCl (70 ml) e lavada com acetato de etila (3 x 50 ml). As camadas orgânicas

combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e filtradas. A concentração do filtrado produziu 1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-il)-5-{[5-(2-oxo-1-piperidinil)-2,3-diidro-1H-indol-1-il]-carbonil}-1H-pirazol-3-carboxamida, como um sólido branco (150 mg, 7,3% para 2 etapas). LC/MS(ESI$^+$): 486,2(M+H)$^+$. RMN-^{1}H(DMSO-d_6) δ 8,08(s,1H), 7,91(d,1H), 7,85(s,1H), 7,67(m,1H), 7,51-7,57(br m,2H), 7,37(s,1H), 7,2(s,1H), 7,04(s,1H), 6,58(s,2H), 4,28(br m,2H), 3,55(br s,2H), 3,15(br m,2H), 2,36(br s,2H), 1,82(br s,4H).

EXEMPLO 15

Triflúor-acetato de 1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-il)-5-{[5-(2-oxo-1-piperidinil)-2,3-diidro-1H-indol-1-il]-carbonil}-1H-pirazol-3-carboxamida

O composto do título foi preparado da mesma maneira que usando 6-nitro-1H-indol e seguindo os procedimentos genéricos descritos anteriormente. LC/MS (ESI$^+$): 486,2 (M+H-TFA)$^+$.

EXEMPLO 16

1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-il)-5-{[5-(2-oxo-hexaidro-1H-azepin-1-il)-2,3-diidro-1H-indol-1-il]-carbonil}-1H-pirazol-3-carboxamida

Parte A

Ao 5-(2-oxo-hexaidro-1H-azepin-1-il)-1-indolinocarboxilato de t-butila (140 mg, 0,42 mmol) que tinha sido preparado na Parte C do Exemplo 15, usando cloreto de 6-bromo-hexanoíla ao invés de cloreto de 5-bromo-valerila, adicionou-se 10 ml de solução 4,0 M de HCl em dioxano. A solução resultante foi mantida à temperatura ambiente sob

nitrogênio por 2 h e depois, concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em 25 ml de acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada aquosa foi lavada com acetato de etila (2 x 50 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas, para produzir 1-(2,3-diidro-1H-indol-5-il)-hexaidro-2H-azepin-2-ona (96 mg, 100%), como um óleo marrom.

LC/MS(ESI$^+$): 231,2(M+H)$^+$. RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 6,9(s,1H), 6,79(d, 1H), 6,76(d,1H), 3,98(br s,1H), 3,66(br m,2H), 3,52(t,2H), 3,01(t,2H), 2,65(br s,2H), 1,78(br s,6H).

Parte B

Ao produto da Parte A (95 mg, 0,41 mmol) adicionou-se ácido 3-(amino-carbonil)-1-(3-ciano-4-flúor-fenil)-1H-pirazol-5-carboxílico (94 mg, 0,34 mmol), 3,3 ml de piridina, e 0,70 ml de DMF. Adicionou-se 1,3-diisopropil-carbodiimida (0,059 ml, 0,38 mmol) e a solução resultante foi agitada por 1 h. A mistura vermelha foi então vertida sobre solução aquosa 1 N de HCl (70 ml) e lavada com acetato de etila (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, e filtradas. A concentração do filtrado e purificação do resíduo resultante por cromatografia radial (1-5% de MeOH em CH2Cl2) deram a 1-(3-ciano-4-flúor-fenil)-5-{[5-(2-oxo-hexaidro-1H-azepin-1-il) -2,3-diidro-1H-indol-1-il]-carbonil}-1H-pirazol-3-carboxamida (98 mg, 49%), como um resíduo marrom.

LC/MS(ESI$^+$): 487,1(M+H)$^+$. RMN-^{1}H(CD_3OD) δ 8,08(br m,1H), 7,97 (br d,1H), 7,87(br s,1H), 7,43(br t,1H), 7,28(s,1H), 7,12(br s,1H), 7,00(br d,1H), 4,24(br m,2H), 3,73(br s,2H), 3,16(br m,2H), 2,66(br s,2H), 1,79(br s,6H).

Parte C

Ao produto da Parte B (92 mg, 0,19 mmol) adicionou-se 8,8 ml de DMF e 3,4 ml de água. Adicionou-se carbonato de potássio (130 g, 0,95 mmol) e ácido aceto-hidroxâmico (36 mg, 0,47 mmol), e a mistura resultante foi aquecida até 50 oC sob uma atmosfera de nitrogênio. Depois de 2 h, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e vertida sobre acetato de etila (50 ml). A camada orgânica foi lavada com água (2 x 15 ml) e salmoura, e secada sobre sulfato de sódio. A filtração e concentração produziram um resíduo oleoso marrom que foi purificado por cromatografia radial (10% de MeOH em CH2Cl2 contendo 2% de NH4OH), para produzir 1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-il)-5-{[5-(2-oxo-hexaidro-1H-azepin-1-il)-2,3-diidro-1H-indol-1-il]-carbonil}-1H-pirazol-3-carboxamida (11 mg, 12%), como um sólido branco. LC/MS (ESI$^+$): 500,1 (M+H)$^+$.

EXEMPLO 17

1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-il)-5-{[6-(2-oxo-hexaidro-1H-azepin-1-il)-2,3-diidro-1H-indol-1-il]-carbonil}-1H-pirazol-3-carboxamida

Parte A

Ao 6-nitro-1H-indol-1-carboxilato de t-butila (3,80 g, 14 mmol), preparado de acordo com a Parte F do Exemplo 14, usando 6-nitro-1H-indol como material de

partida, adicionou-se 150 ml de MeOH e 150 ml de acetato de etila. A solução foi coberta com uma corrente de nitrogênio e adicionou-se 10% em peso de Pd/C (100 mg) em uma parcela. A mistura foi submetida a uma atmosfera de nitrogênio 3,4 atm (50 psi) por 14 h e foi depois filtrada e concentrada. A análise (LC/MS) do resíduo marrom resultante (3,34 g, 100%) indicou que ela era uma mistura 20:80 de 6-amino-1-indolinocarboxilato de t-butila:6-amino-1H-indol-1-carboxilato de t-butila. LC/MS (ESI^+): 233,1 (indol $M+H)^+$, 235,1 (indolino $M+H)^+$.

Parte B

À mistura da Parte A (400 mg, 1,7 mmol) adicionou-se cloreto de 6-bromo-hexanoíla (0,26 ml, 1,7 mmol) e 15 ml de THF. Adicionou-se t-butóxido de potássio (1,90 ml, 1,9 mmol; 1,0 M em THF), a mistura turva foi agitada por 10 min. Uma segunda parcela de 1,90 ml de t-butóxido de potássio foi adicionada e a reação foi mantida à temperatura ambiente por 1 h. A reação foi então vertida sobre HCl 1 N (70 ml), e a camada aquosa foi lavada com acetato de etila (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sólido, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia radial, para dar uma mistura de 6-(2-oxo-hexaidro-1H-azepin-1-il)-1-indolino-carboxilato de t-butila e 6-(2-oxo-hexaidro-1H-azepin-1-il)-1H-indol-1-carboxilato de t-butila (340 mg, 60%) como um óleo vermelho. LC/MS (ESI^+): 329,3 (indol $M+H)^+$, 331,2 (indolino $M+H)^+$.

Parte C

Ao produto da Parte B adicionou-se 5 ml de ácido triflúor-acético e NaBH3CN (260 mg, 4,1 mmol). depois de 2 h, adicionou-se mais uma parcela de 100 mg de boro-hidreto. A mistura foi agitada por 14 h, e outra parcela de 100 mg foi adicionada. Depois de manter a reação à temperatura ambiente sob nitrogênio por 24 h, a mistura foi concentrada e vertida sobre NaOH 1 N (25 ml). A camada aquosa foi lavada com acetato de etila (3 x 25 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia radial (5% de metanol em dicloro-metano), para produzir unicamente 1-(2,3-diidro-1H-indol-5-il)-hexaidro-2H-azepin-2-ona, como uma espuma amarela (90 mg, 38%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,24(d,1H), 7,17(s,1H), 7,06(m,1H), 3,60-3,85 (m,2H), 3,45(m,1H), 3,18(M,2H), 2,97(m,1H), 2,69(br s,2H), 1,82(br s,6H).

Parte D

Ao produto da Parte C (90 mg, 0,39 mmol) adicionou-se ácido 3-(amino-carbonil)-1-(3-ciano-4-flúor-fenil)-1H-pirazol-5-carboxílico (89 mg, 0,33 mmol), 3,0 ml de piridina, e 1,0 ml de DMF. Adicionou-se 1,3-diisopropil-carbodiimida (0,056 ml, 0,36 mmol) e a solução resultante foi agitada por 14 h. A mistura vermelha foi vertida sobre solução aquosa 1 N de HCl (70 ml) e lavada com acetato de etila (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, e

filtradas. A concentração do filtrado e purificação do resíduo resultante por LC/MS preparatória (C18 fase reversa, eluída com 0,05% de TFA em CH3CN/H2O) deram 1-(3-ciano-4-flúor-fenil)-5-{[6-(2-oxo-hexaidro-1H-azepin-1-il)-2,3-diidro-1H-indol-1-il]-carbonil}-1H-pirazol-3-carboxamida (67 mg, 29%), como uma espuma branca. LC/MS (ESI^+): 487,2 $(M+H)^+$.

Parte E

Ao produto da Parte D (67 mg, 0,11 mmol) adicionou-se 6,3 ml de DMF e 2,5 ml de água. Adicionou-se carbonato de potássio (95 g, 0,69 mmol) e ácido aceto-hidroxâmico (26 mg, 0,34 mmol), e a mistura resultante foi aquecida até 50 oC sob uma atmosfera de nitrogênio. Depois de 2 h, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e vertida sobre acetato de etila (50 ml). A camada orgânica foi lavada com água (2 x 15 ml) e salmoura, e secada sobre sulfato de sódio. A filtração e concentração produziram um resíduo oleoso marrom que foi purificado por LC/MS preparatória (C18 fase reversa, eluída com 0,05% de TFA em CH3CN/H2O), para produzir o triflúor-aceato de 1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-il) -5- {[6-(2-oxo-hexaidro-1H-azepin-1-il)-2,3-diidro-1H-indol-1-il]-carbonil}-1H-pirazol-3-carbo - xamida (33 mg, 40%), como um sólido branco. LC/MS (ESI^+): 500,2 $(M+H-TFA)^+$.

EXEMPLO 18

1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo-o[3,4-c]-piridino-3-carboxamida

Parte A

Dissolveu-se 4-iodo-anilina (45,82 g, 209,2 mmol) e trietil-amina (65,61 ml, 470,7 mmol) em THF (800 ml), e resfriou-se até 0 oC. Adicionou-se cloreto de 5-bromo-valerila (50,0 g, 251,1 mmol) dissolvido em THF (200 ml) em gotas à reação. A reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada pela noite inteira. A reação foi resfriada até 0 oC e adicionou-se lentamente t-butóxido de potássio (70,43 g, 627,6 mmol). A reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por toda a noite. A reação foi concentrada e depois redissolvida em acetato de etila (500 ml) e HCl 3 N (500 ml), extraída com acetato de etila (2 x 250 ml), lavada com HCl 1 N (3 x 250 ml), lavada com salmoura (1 x 250 ml), e secada sobre sulfato de sódio. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando um gradiente de 0%-100% de acetato de etila em hexano como eluente, produziu 51,03 g (81%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,70(d,J=8,4Hz,2H), 7,03(d,J=8,8Hz,2H), 3,62 (t,J=5,9Hz,2H), 2,56(t,J=5,7Hz,2H), 2,50-1,88(m,4H) ppm.

Parte B

A lactama intermediária da Parte A (85,17 g, 282,8 mmol) e pentacloreto de fósforo (205,91 g, 990,0 mmol) foram dissolvidos em CHCl3 (750 ml) e refluxados por 3,5 h. A reação foi vertida sobre gelo e depois interrompida rapidamente com água, extraída com CHCl3 (3 x 400 ml), lavada com salmoura (1 x 400 ml), secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada. Este resíduo foi dissolvido em morfolina (400 ml) e refluxado por toda a noite. A reação

foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica-gel, usando um gradiente de 0%-100% de acetato de etila em hexano como eluente, para produzir 68 g (63%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,68(d,J=8,8Hz,2H), 7,11(d,J=8,8Hz,2H), 5,66 (t,J=4,8Hz,1H), 3,82(t,J=4,8Hz,4H), 3,77(t,J=6,8Hz,2H), 2,89 (t,J=4,8Hz,4H), 2,53-2,47(m,2H) ppm.

Parte C

Adicionou-se lentamente nitrito de sódio (9,4 g, 0,136 mmol) em água (60 ml) à p-anisidina (16 g, 0,129 mmol) em HCl concentrado (40 ml) e água (100 ml) a 0 oC. A reação foi agitada a frio por 0,5 h. Verteu-se uma mistura de cloro-aceto-acetato de etila (22 g, 0,133 mmol), etanol (100 ml), acetato de sódio (32 g, 0,389 mmol) e água (400 ml) à reação acima. A reação foi agitada por 2 h à temperatura ambiente. O precipitado foi removido por filtração e secado, para produzir a hidrazona como uma goma vermelha (30,3 g, 91%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 8,28(s,1H), 7,18(d,J=9,1Hz,2H), 6,90(d,J= 9,2Hz,2H), 4,41(q,J=8Hz,2H), 3,80(s,3H), 1,42(t,J=6,9Hz,3H) ppm.

Parte D

Adicionou-se trietil-amina (2 ml, 14,2 mmol) à hidrazona da Parte C (0,7 g, 2,7 mmol) e ao composto de morfolina da Parte B (0,7 g, 1,8 mmol) em tolueno (25 ml), e a reação foi aquecida sob refluxo por 6 h. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e adicionou-se água. A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com água, HCl 1 N e solução saturada de bicarbonato de sódio, e secada

sobre sulfato de sódio. A purificação em sílica-gel, usando hexanos:acetato de etila 3:2, produziu um intermediário de morlina que foi dissolvido em dicloro-metano (50 ml) e TFA (2 ml). Depois de 24 h, a reação foi diluída com dicloro-metano, lavada com água e solução saturada de bicarbonato de sódio, e secada sobre sulfato de sódio, para produzir 0,17 g (18%) de uma espuma.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,70(d,J=8,5Hz,2H), 7,47(d,J=9,1Hz,2H), 7,09 (d,J=8,8Hz,2H), 6,93(d,J=9,2Hz,2H), 4,49(q,J=6,9Hz,2H), 4,12 (t,J=6,5Hz,2H), 3,81(s,3H), 3,34(t,J=6,6Hz,2H), 1,45(t, J= 6,9Hz,3H) ppm; Espectrometria de massas $(M+H)^+$ 517,9.

Parte E

Ao composto iodado da Parte D (25 g, 0,048 mol) adicionou-se γ-valerolactama (6,7 g, 0,067 mol), K2CO3 (8 g, 0,058 mol), DMSO desgaseificado (100 ml) e CuI (1,84 g, 0,009 mol). A reação foi aquecida até 130 oC por 24 h. A reação foi resfriada, fracionada entre acetato de etila e água, extraída e secada sobre sulfato de magnésio. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando 0-10% de metanol em dicloro-metano como eluente, produziu 5 g (21%) de 1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro - 1H - pirazolo [3,4-c]-piridino-3-carboxilato de etila, como uma espuma bronzeada.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,49(d,J=9,2Hz,2H), 7,35(d,J=8,8Hz,2H), 7,26 (d,J=8,1Hz,2H), 6,92(d,J=8,8Hz,2H), 4,49(q,J=7,3Hz,2H), 4,13 (t,J=6,6Hz,2H), 3,81(s,3H), 3,59(t,J=6,6Hz,2H), 2,55(m, 2H), 1,91(m,4H), 1,45(t,J=7,3Hz,3H) ppm.

Parte F

Ao éster da Parte E (4,8 g, 0,009 mol) adicionou-se NH3 a 5% em etilenoglicol (40 ml) e a mistura foi aquecida até 120 oC por 4 h em um vaso vedado. Adicionou-se água e o sólido resultante foi coletado. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando 0-10% de metanol em dicloro-metano como eluente, produziu 3,5 g de um sólido branco. Uma parte do sólido foi recristalizada em CH2Cl2/EtOAc, para produzir 2,5 g do composto do título. O sólido remanescente e o material do filtrado foram recristalizados em álcool isopropílico, para produzir um adicional de 0,57 g para um total de 3,07 g (68%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,49(d,J=8,8Hz,2H), 7,37(d,J=9,1Hz,2H), 7,26 (d,J=8,8Hz,2H), 6,98(s,1H), 6,95(d,J=9,2Hz,2H), 6,28(s, 1H), 4,14(t,J=6,6Hz,2H), 3,81(s,3H), 3,61(m,2H), 3,39(t,J= 6,6Hz, 2H), 2,63(t,J=6,2Hz,2H), 1,96(m,4H) ppm.

EXEMPLO 19

3-bromo-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil] -1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Parte A

O cloridrato de 4-metóxi-fenil-hidrazina (3 g, 17 mmol) foi tratado com ácido glicólico monoidratado (1,6 g, 17 mmol) em água com HCl concentrado (1 ml). Depois de 3 h, um precipitado vermelho foi removido por filtração e secado, para produzir 3,13 g (3%) de hidrazona.

Parte B

A hidrazona da Parte A (3,13 g, 16,1 mmol) foi colocada em DMF (20 ml), resfriada até -5 oC e adicionou-se

lentamente NBS (5,7 g, 32 mmol) em DMF (20 ml). A reação foi mantida à temperatura ambiente por 15 min e depois adicionou-se 3-(4-morfolinil)-1-(4-nitro-fenil)-5,6-diidro-2(1H)-piridinona (Exemplo 1, Parte A) (4,8 g, 16 mmol). Adicionou-se TEA (4,5 ml, 32 mmol) em tolueno (50 ml) em gotas, e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 h. O intermediário de morfolina foi extraído com acetato de etila, lavado com água, secado sobre sulfato de sódio, e depois purificado por cromatografia em sílica-gel, usando hexanos:acetato de etila 1:1 como eluente, para produzir uma espuma.

Parte C

A morfolina intermdiária da Parte B foi tratada com TFA (5 ml) em dicloro-metano (30 ml) por 24 h. A diluição com dicloro-metano, lavando com água e solução saturada de NaCl, e a secagem sobre sulfato de sódio, produziram 2,29 g (32%) de uma espuma bronzeada.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 8,25(d,J=9,1Hz,2H), 7,51(d,J=8,8Hz,2H), 7,46 (d,J=9,1Hz,2H), 6,94(d,J=9,2Hz,2H), 4,22(t,J=6,6Hz,2H), 3,82 (s,3H), 3,04(t,J=6,6Hz,2H) ppm.

Parte D

O composto nitro da Parte C (0,67 g, 1,5 mmol) foi aquecido sob refluxo em metanol (25 ml) contendo 5% de Pt/C (0,1 g) e formiato de amônio (0,25 g) por 24 h. A reação foi resfriada, filtrada e concentrada, para produzir 0,61 g (98%) de anilina. Espectrometria de Massas $(M+H)^+$ (413-415).

Parte E

A anilina da Parte D foi convertida na lactama, como descrito para a anilina no Exemplo 1, Parte D, acima, para produzir o composto do título.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,46(d,J=9,1Hz,2H), 7,34(d,J=8,8Hz,2H), 7,26 (d,J=8,8Hz,2H), 6,91(d,J=9,1Hz,2H), 4,14(t,J=6,6Hz,2H), 3,8 (s,3H), 3,59(m,2H), 2,98(t,J=6,6Hz,2H), 2,55(m,2H), 1,95(m, 4H) ppm. HRMS para $C_{24}H_{24}Br_1N_4O_3$ $(M+H)^+$ 495,1032.

EXEMPLO 20

Sal do ácido triflúor-acético de 1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(4-piridinil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

À 3-bromo - 1 - (4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil] - 1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona bruta (Exemplo 19) (0,19 g, 0,4 mmol) adicionou-se tolueno (25 ml), etanol (10 ml), carbonato de sódio 2 M (1 ml) e ácido piridino-4-borônico (60 mg, 0,48 mmol). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio, e adicionou-se tetrakis-trifenilfosfina-paládio (25 mg), e a reação foi aquecida sob refluxo por 24 h. A reação foi filtrada, concentrada e extraída com acetato de etila, e secada sobre sulfato de magnésio. A purificação por HPLC e secagem por congelamento produziram 10 mg (4%) do composto do título.

HRMS $(M+H)^+$ para $C_{29}H_{28}N_5O_3$ foi 494,2183; RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 8,88(d,J=6,6Hz,1H), 8,22(d,J=6,6Hz,1H), 7,30-7,06(m,6H), 6,74(d,J=8,7Hz,2H), 3,98(t,J=6,6Hz,2H), 3,60(s,3H), 3,12(t, J=6,6Hz,2H), 2,36(m,4H), 1,73(m,4H) ppm.

EXEMPLO 21

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(4-piridinil-N-óxido)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

O sal de TFA do composto de piridina do Exemplo 20 (40 mg, 0,065 mmol) foi convertido na base livre com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e extraído com acetato de etila e secado sobre sulfato de magnésio. O composto de piridina foi dissolvido em dicloro-metano e adicionou-se um excesso de 50% de ácido 3-cloro-perbenzóico (50 mg). A reação foi agitada por 3 h, lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e secada sobre sulfato de sódio. A purificação por HPLC e secagem por congelamento produziram 16 mg (48%) do composto do título. HRMS $(M+H)^+$ para $C_{29}H_{28}N_5O_4$ foi 510,2145; RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 8,49(d,J=6,9Hz,H), 7,93(d,J=7Hz,2H), 7,51(d,J=8,8Hz,2H), 7,37(d,J=8,8Hz,2H), 7,28(d,J=8,8Hz,2H), 6,97(d,J=8,8Hz,2H), 4,22(t,J=6,6Hz,2H), 3,83(s,3H), 3,61(m,2H), 3,30(t,J=6,6Hz, 2H), 2,58(m,2H), 1,96(m,4H) ppm.

EXEMPLO 22

Sal do ácido triflúor-acético de 1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(4-piridinil-N-óxido)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

À 3-bromo-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-7H- pirazolo[3,4-c] -piridin-7-ona bruta (Exemplo 19) (0,23 g, 0,46 mmol) adicionou-se 3-tributil-estanil-piridina (0,222 g, 0,61 mmol) e tolueno (25 ml). A mistura foi desgaseificada com

nitrogênio por 10 min, e depois adicionou-se tetrakis-trifenilfosfina-paládio (10 mg). A reação foi aquecida sob refluxo por 3 h. A reação resfriada foi diluída com acetato de etila, lavada seqüencialmente com solução aquosa saturada de KF e salmoura, e secada sobre sulfato de magnésio. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando 0-5% de MeOH/CH2Cl2 (1% de NH3) como eluente, e a conversão ao sal de TFA antes da secagem por congelamento produziram 0,28 g (81%) do composto do título.

HRMS $(M+H)^+$ para $C_{29}H_{28}N_5O_3$ foi 494,2191; RMN-^{1}H(DMSO-d_6) δ 9,09(d,J=1,8Hz,1H), 8,76(dd,J=5,2, 1,5Hz,1H), 8,47(d,J=8Hz, 1H), 7,81(dd,J=5,2, 7,7Hz,1H), 7,55(d,J=8,8Hz,2H), 7,39(d, J=8,8Hz,2H), 7,31(d,J=8,8Hz,2H), 7,03(d,J=9,2Hz,2H), 4,15(t, J=6,6Hz,2H), 3,81(s,3H), 3,62(t,J=5,5Hz,2H), 3,30(t,J= 6,6Hz,2H), 2,41(t,J=6,2Hz,2H), 1,85(m,4H) ppm.

EXEMPLO 23

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(3-piridinil-N-óxido)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Este composto foi preparado pelo mesmo procedimento descrito no Exemplo 21.

HRMS $(M+H)^+$ para $C_{29}H_{28}N_5O_4$ foi 510,2121; RMN-^{1}H(DMSO-d_6) δ 8,57(s,1H), 8,25(d,J=7Hz,1H), 7,91(m,1H), 7,71(m,1H), 7,54 (d,J=9,2Hz,2H), 7,38(d,J=8,8Hz,2H), 7,31(d,J=8,8Hz,2H), 7,02 (d,J=8,8Hz,2H), 4,11(t,J=6,6Hz,2H), 3,80(s,3H), 3,58(t, J= 5,5Hz,2H), 3,25(m,2H), 2,40(t,J=6Hz,2H), 1,86(m,4H) ppm.

EXEMPLO 24

Sal do ácido triflúor-acético de 1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-

oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(3-piridinil-N-óxido)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

À 3-bromo-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-7H- pirazolo[3,4-c] - piridin-7-ona (Exemplo 21) (0,21 g, 0,43 mmol) adicionou-se 3-tributil-estanil-piridina (0,26 g, 0,55 mmol) e tolueno (25 ml). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 10 min, e depois adicionou-se tetrakis-trifenilfosfina-paládio (10 mg). A reação foi aquecida sob refluxo por 24 h. A reação resfriada foi diluída com acetato de etila, lavada seqüencialmente com solução aquosa saturada de KF e salmoura, e secada sobre sulfato de magnésio. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando 0-5% de MeOH/CH2Cl2 (1% de NH3) como eluente, e depois por HPLC, e secagem por congelamento, produziram 0,26 g (58%) do composto do título. HRMS $(M+H)^+$ para $C_{29}H_{28}N_5O_3$ foi 494,2192; RMN-^{1}H(DMSO-d_6) δ 8,68(d,J=4Hz,1H), 8,05(d,J=8,1Hz,1H), 7,95(dt,J=1,8, 7,7Hz, 1H), 7,55(d,J=8,8Hz,2H), 7,43(m,1H), 7,39(d,J=8,8Hz, 2H), 4,13(t,J=6,6Hz,2H), 3,81(s,3H), 3,61(t,J=4,8Hz,2H), 3,43(t, J=6,6Hz,2H), 2,41(t,J=6Hz,2H), 1,86(m,4H) ppm.

EXEMPLO 25

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

À 3-bromo-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-7H- pirazolo[3,4-c] - piridin-7-ona (Exemplo 21) (0,15 g, 0,3 mmol), dimetil-amina (2 M em THF, 1,5 ml, 3 mmol), t-butóxido de sódio (88 mg, 0,9 mmol) e 2-ciclo-hexil-fosfino-2'-(N,N-dimetil-amino)-

bifenila (7 mg), adicionou-se tolueno/dioxano (1:1) (15 ml), e a mistura foi desgaseificada com nitrogênio. Adicionou-se Pd2(dba)3 e a reação foi aquecida até 85 oC por 24 h. A reação foi resfriada, diluída com acetato de etila e filtrada através de Celite®. A purificação por HPLC e a secagem por congelamento produziram 25 mg (18%) do composto do título.

HRMS $(M+Na)^+$ para $C_{24}H_{24}NaN_4O_3$ foi 439,1726; RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,59(s,1H), 7,47(d,J=8,8Hz,2H), 7,36(d,J=8,8Hz,2H), 7,26(d, J=9,1Hz,2H), 6,92(d,J=9,2Hz,2H), 4,10(t,J=6,6Hz,2H), 3,60(m, 2H), 3,81(s,3H), 3,03(t,J=6,6Hz,2H), 2,57(m,2H), 1,94(m,4H) ppm.

EXEMPLO 26

Sal do ácido triflúor-acético de 1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[5-(2-oxo-1-piperidinil)-2-piridinil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida

Parte A

Adicionou-se PCl5 (34,6 g, 166 mmol) à valerolactama (5,6 g, 55 mmol) em CHCl3, e a reação foi aquecida sob refluxo por 24 h. A reação foi resfriada, interrompida rapidamente com água, extraída com CHCl3 e secada sobre sulfato de magnésio, para produzir 3,3-dicloro-2-piperidinona bruta.

Parte B

À 3,3-dicloro-2-piperidinona (55 mmol) da Parte A adicionou-se tetracloreto de carbono (250 ml) e cloreto de alumínio (22 g, 166 mmol), e a reação foi aquecida sob refluxo por 24 h. A reação foi resfriada e adicionada a

NaOH 3 N (200 ml) e cloreto de amônio (40 g). A emulsão resultante foi filtrada através de Celite® e a camada aquosa foi extraída com dicloro-metano e secada sobre sulfato de magnésio, para produzir 3,4 g (46%) de 3-cloro-5,6-diidro-2(1H)-piridinona.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 6,80(t,J=4,7Hz,1H), 6,60(s,1H), 3,51(m,2H), 2,51(m,2H) ppm.

Parte C

A 3-cloro-5,6-diidro-2(1H)-piridinona (1,5 g, 11,4 mmol) foi aquecida sob refluxo em tolueno (50 ml), com TEA (5 ml, 34 mmol) e (2Z)-cloro[(4-metóxi-fenil)-hidrazono]-etanoato de etila (Exemplo 19, Parte B) (4 g, 15,6 mmol) por 24 h. Um precipitado bronzeado foi removido por filtração e o filtrado foi purificado através de sílica-gel, usando hexano:acetato de etila 1:1 como eluente, para produzir um total de 1,4 g (38%) de 1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxilato de etila.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,51(d,J=9,2Hz,2H), 6,96(d,J=9,2Hz,2H), 5,59 (s,1H), 4,48(q,J=7,3Hz,2H), 3,85(s,3H), 3,66(dt,J=3Hz,2H), 3,22(t,J=6,9Hz,2H), 1,44(t,J=7Hz,3H) ppm.

Parte D

Ao 1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxilato de etila (0,49 g, 1,55 mmol) adicionou-se CsCO3 (0,76 g, 2,3 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfino)-xanteno (70 mg, 0,11 mmol) e acetato de paládio (II) (18 mg, 0,08 mmol), e a mistura foi purgada com nitrogênio. Adicionou-se dioxano (15 ml) e

2-bromo-5-nitro-piridina (0,315 g, 1,55 mmol) e a reação foi aquecida até 75 oC por 24 h. A reação foi filtrada, fracionada entre acetato de etila e água, e extraída. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando hexano:acetato de etila 2:1 como eluente, produziu 0,62 g (92%) do composto nitro. Espectrometria de Massas $(M+H)^+$ 438,1.

Parte E

O composto nitro da Parte D (0,61 g, 1,4 mmol) foi reduzido com fero em pó (0,9 g, 16 mmol) em ácido acético (15 ml) a 90 oC por 1,5 h. A reação foi resfriada, filtrada, concentrada, dissolvida em dicloro-metano e lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, e secada sobre sulfato de magnésio, para produzir 0,46 g (81%) da anilina, como um sólido amarelo. Espectrometria de Massas $(M+H)^+$ 408,1.

Parte F

À anilina da Parte E (0,27 g, 0,66 mmol) adicionou-se cloreto de 5-bromo-valerila (0,16 g, 0,8 mmol) e TEA (0,23 ml, 1,65 mmol) em THF (20 ml), e a reação foi agitada por 24 h. Adicionou-se t-butóxido de potássio (0,24 g, 1,99 mmol) e a reação foi agitada por 72 h. A reação foi interrompida rapidamente com água e extraída com acetato de etila, secada sobre sulfato de magnésio e cromatografada em sílica-gel, eluindo com hexanos:acetato de etila 1:1, para produzir 0,17 g (53%) da lactama como um sólido branco. Espectrometria de Massas $(M+H)^+$ 490,2.

Parte G

À lactama da Parte F (0,17 g, 0,34 mmol) em DMF (2,5 ml) adicionou-se formamida (0,14 ml, 3,5 mmol) e 25% de NaOH/MeOH (0,5 ml). A reação foi agitada por 24 h, concentrada, e purificada por HPLC e secagem por congelamento, produzindo 10 mg (5%) do composto do título. HRMS $(M+H)^+$ para $C_{24}H_{25}N_6O_4$ foi 461,1918.

EXEMPLO 27

1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida

Parte A

Combinou-se 6-(4-iodo-fenil)-1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxilato de etila (0,57 g, 1,1 mmol), 2-hidróxi-piridina (0,125 g, 1,3 mmol) e carbonato de potássio (0,18 g, 1,3 mmol) em DMSO (5 ml), e desgaseificou-se com nitrogênio. Adicionou-se iodeto de cobre (I) (41 mg, 0,21 mmol) e a reação foi aquecida até 130 oC por 24 h. A reação foi interrompida rapidamente com solução diluída de amônia, e filtrada. O filtrado foi extraído com acetato de etila e secado sobre sulfato de magnésio. A purificação em sílica-gel, usando 0-5% de MeOH/CH2Cl2 como eluente, produziu 70 mg (13%) do éster. Espectrometria de Massas $(M+H)^+$ 485,2.

Parte B

Ao éster da Parte A (0,07 g, 0,144 mmol) em formamida (4 ml) DMF (3 ml) adicionou-se 1 gota de 25% de NaOMe/MeOH. A reação foi agitada por 48 h, e depois

fracionada entre acetato de etila e água. A extração com acetato de etila, secagem sobre sulfato de magnésio e purificação por HPLC produziram 25 mg (38%) do composto do título.

RMN-^{1}H(DMSO-d_6) δ 7,49(d,J=9,2Hz,2H), 7,48(m,2H), 7,41(d,J= 8,8Hz,2H), 7,40(m,1H), 7,28(m,1H), 6,96(d,J=9,2Hz,2H), 6,90 (s,1H), 6,69(d,J=8,8Hz,1H), 6,27(d,J=6Hz,1H), 5,55(t,J= 6,6 Hz,1H), 4,19(t,J=6,6Hz,2H), 3,83(s,3H), 3,43(t,J=6,6Hz, 2H) ppm.

EXEMPLO 28

1-(4-metóxi-fenil)-3-(metil-sulfonil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Parte A

Adicionou-se lentamente nitrito de sódio (2,58 g, 3,7 mmol) em água (20 ml) à p-anisidina (4,39 g, 3,6 mmol) em HCl concentrado (9,2 ml) e água (20 ml). A reação foi agitada a frio por 0,5 h. A mistura acima foi vertida sobre uma mistura de 3-cloro-metano-sulfonil-acetona (Grossert et al., Can. J. Chem. 62:798, 1984) (6,1 g, 3,5 mmol), acetona (50 ml), acetato de sódio (6,7 g, 8,2 mmol) e água (100 ml). A reação foi agitada por 4 h à temperatura ambiente. O precipitado foi removido por filtração e secado, para produzir a hidrazona como um sólido vermelho (5,28 g, 57%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 8,05(s,1H), 7,12(d,J=9,2Hz,2H), 6,91(d,J= 8,8Hz,2H), 8,05(s,3H), 3,23(s,3H) ppm.

Parte B

Adicionou-se trietil-amina (1 ml, 7,2 mmol) à

hidrazona da Parte A (0,78 g, 2,9 mmol) e se 3-(4-morfolinil) -1- (4-nitro-fenil)-5,6-diidro-2(1H)-piridinona (0,9 g, 2,9 mmol) em tolueno (30 ml), e a reação foi aquecida sob refluxo por 18 h. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e adicionou-se excesso de TFA. Depois de 24 h, a reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água e solução saturada de bicarbonato de sódio, e secada sobre sulfato de magnésio. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando hexano:acetato de etila 1:1 como eluente, produziu 0,63 g (48%) de uma espuma bronzeada.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 8,26(d,J=9,1Hz,2H), 7,52(d,J=9,2Hz,2H), 7,46 (d,J=8,8Hz,2H), 6,97(d,J=8,8Hz,2H), 4,24(t,J=6,6Hz,2H), 3,83 (s,3H), 3,41(t,J=6,6Hz,2H), 3,32(s,3H) ppm; Espectrometria de massas ESI $(M+H)^+$ 556,1.

Parte C

O composto nitro da Parte B (0,63 g) foi hidrogenado em etanol/acetato de etila/HCl e 20 mg de 10% de Pd/C a 3,06 atm (45 psi) por 3 h. A reação foi filtrada e concentrada, para produzir a amina. À amina acima (400 mg) em THF (20 ml) adicionou-se cloreto de 5-bromo-valerila (0,14 ml, 1,0 mmol) e trietil-amina (0,32 ml, 2,2 mmol), e agitou-se por 24 h. Adicionou-se t-butóxido de potássio (0,33 g, 2,6 mmol), e a reação foi agitada por 72 h. A reação foi interrompida rapidamente com água, extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, e secada sobre sulfato de magnésio. A purificação em sílica-gel, usando hexanos:acetato de etila 1:2 até 2% de MeOH/acetato de

etila, e recristalização em álcool isopropílico, produziram 0,1 g (23%). Ponto de fusão: 243-245 oC.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,49(d,J=8,8Hz,2H), 7,34(d,J=9,1Hz,2H), 7,27 (d,J=8,7Hz,2H), 6,95(d,J=8,8Hz,1H), 4,16(t,J=6,6Hz,2H), 3,82 (s,3H), 3,61(t,J=5,9Hz,2H), 3,57(t,J=6,6Hz,2H), 3,31(s,3H), 2,57(t,J=5,5Hz,2H), 1,95(m,4H) ppm.

EXEMPLO 29

Sal do ácido triflúor-acético de 1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-3-(2-piridinil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Parte A

O cloridrato de 4-metóxi-fenil-hidrazina (3 g, 17 mmol) em água (28 ml) foi tratado com ácido glioxílico monoidratado (1,6 g, 17 mmol) em água (20 ml) com HCl concentrado (1,8 ml). Depois de 2 h, um precipitado vermelho foi removido por filtração e secado, para produzir 3 g (89%) da hidrazona.

Parte B

A hidrazona da Parte A (1 g, 5,0 mmol) foi colocada em DMF (10 ml), resfriada até -5 oC e adicionou-se lentamente NBS (1,8 g, 10 mmol) em DMF (10 ml). A reação foi mantida à temperatura ambiente por 15 min e depois adicionou-se 3-(4-morfolinil)-1-(4-iodo-fenil)-5,6-diidro-2(1H)-piridinona (1,97 g, 5,0 mmol). Adicionou-se TEA (1,4 ml, 32 mmol) em tolueno (25 ml) em gotas, e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 h. O intermediário de morfolina foi extraído com acetato de etila, lavado com água, secado sobre sulfato de sódio. O intermediário de

morfolina foi tratado com TFA (5 ml) em dicloro-metano (30 ml) por 24 h. A diluição com dicloro-metano, lavagem com água e solução saturada de NaCl, e secagem sobre sulfato de sódio, produziram uma espuma. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando hexanos:acetato de etila 2:1 como eluente, e recristalização em dicloro-metano/ hexanos produziram 1,4 g (55%). Espectrometria de Massas $(M+H)^+$ 524-526.

Parte C

O composto da Parte B (0,32 g, 0,6 mmol), 2-hidróxi-piridina (35 mg, 0,36 mmol), e carbonato de potássio (0,135 g, 0,97 mmol) foram combinados em DMSO (5 ml) e desgaseificados com nitrogênio. Adicionou-se iodeto de cobre (I) (23 mg, 0,12 mmol) e a reação foi aquecida até 130 oC por 24 h. A reação foi interrompida rapidamente com solução diluída de amônia e filtrada. O filtrado foi extraído com acetato de etila e secado sobre sulfato de sódio. A purificação em sílica-gel, usando 0-2% de MeOH/CH2Cl2 como eluente, produziu 130 mg (43%) do composto bromado. Espectrometria de Massas $(M+H)^+$ 513,3-515,2.

Parte D

Ao composto da Parte C (0,13 g, 0,26 mmol) adicionou-se 3-tributil-estanil-piridina (0,16 g, 0,34 mmol) e tolueno (25 ml). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 10 min, e depois adicionou-se tetrakis-trifenilfosfina-paládio (10 mg). A reação foi aquecida sob refluxo por 24 h. A reação resfriada foi diluída com acetato de etila, lavada seqüencialmente com solução aquosa

saturada de KF e salmoura, e secada sobre sulfato de magnésio. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando 0-5% de MeOH/CH2Cl2 (1% de NH3) como eluente, e depois por HPLC e secagem por congelamento produziram 0,20 g (12%) do composto do título.

HRMS $(M+H)^+$ para $C_{29}H_{24}N_5O_3$ foi 490,1880; RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 8,85(m,1H), 8,11(m,2H), 7,57(d,J=9,2Hz,2H), 7,55(m,2H), 7,51 (d,J=9,1Hz,2H), 7,42(d,J=8,8Hz,2H), 7,41(m,1H), 6,97(d,J= 8,8Hz,2H), 6,84(d,J=8,8Hz,2H), 6,42(m,1H), 4,24(t,J=6,6Hz, 2H), 3,83(s,3H), 3,47(t,J=6,6Hz,2H) ppm.

EXEMPLO 30

Sal do ácido triflúor-acético de 1-(3-amino-metil-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

O precursor nitrílico foi preparado seguindo o procedimento genérico [3+2] com o grupamento triflúor-metil-hidrazona correspondente e a morfolinoenamina descrita no Exemplo 3. O acoplamento de Ullman com δ-valerolactama produziu o precursor nitrílico desejado. A redução da benzonitrila como no Exemplo 4, e em seguida purificação por HPLC preparatória, produziram o análogo de benzil-amina desejado. LRMS 484 (M+H).

EXEMPLO 31

3-[7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridin-1-il]-benzamida

O precursor benzonitrila do Exemplo 30 foi hidrolisado com peróxido de hidrogênio em hidróxido de

sódio, para fornecer o composto do título, o qual, após purificação por HPLC preparatória, produziu o composto puro. LRMS 498 (M+H).

EXEMPLO 32

1-(3-cloro-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento genérico descrito anteriormente.

HRMS (ESI^+): 464,1497 $(M+H)^+$. RMN-$^1H(CDCl_3)$ δ 7,60(s,1H), 7,50(d,1H), 7,39-7,25(m,6H), 6,96(s,1H), 5,96(s,1H), 4,13(t, 2H), 3,62(t,2H), 3,37(t,2H), 2,57(t,2H), 1,96-1,93(m,4H).

EXEMPLO 33

1-(3-cloro-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento genérico descrito anteriormente.

HRMS (ESI^+) 460,1156 $(M+H)^+$. RMN-$^1H(CDCl_3)$ δ 7,85(s,1H), 7,72(s,1H), 7,71-7,44(m,8H), 6,64(d,1H), 6,48(t,1H), 4,20(t, 2H), 3,37(t,2H).

EXEMPLO 34

1-(3-cloro-fenil)-N,N-dimetil-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento genérico descrito anteriormente.

HRMS (ESI^+) 492,1807 $(M+H)^+$. RMN-$^1H(CDCl_3)$ δ 7,67(s,1H), 7,57-7,53(m,1H), 7,47-7,40(m,4H), 7,32(d,2H), 4,14(t,2H), 3,67(t,2H), 3,39(s,3H), 3,19(t,2H), 3,14(s,3H), 2,53(t,2H),

1,97-1,95(m,4H).

EXEMPLO 35

1-(3-cloro-4-flúor-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento genérico descrito anteriormente.

LRMS (ESI^+) 482,3 $(M+H)^+$. RMN-$^1H(CDCl_3)$ δ 7,68-7,65(m,1H), 7,52-7,46(m,1H), 7,34(d,2H), 7,28(d,2H), 7,17(t,1H), 6,86(s, 1H), 5,74(s,1H), 4,13(t,2H), 3,62(t,2H), 3,38(t,2H), 2,58(t, 2H), 1,96-1,94(m,4H).

EXEMPLO 36

1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carbonitrila

Adicionou-se cloreto de oxalila (0,23 ml, 2,6 mmol) à dimetil-formamida (0,2 ml, 2,6 mmol) em CH3CN (20 ml) a 0 oC, e a reação foi agitada por 0,5 h. A amida do Exemplo 27 foi adicionada e a reação foi agitada a frio por 0,5 h. Adicionou-se piridina (0,37 ml, 4,6 mmol) e a reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada por 24 h. O solvente foi removido por lavagem, o resíduo foi fracionado entre dicloro-metano e HCl 1 N, e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi basificada com NaOH 1 N e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando 3% de MeOH em dicloro-metano e a recristalização em dicloro-

metano/hexanos produziram 117 mg (89%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,50(d,J=8,8Hz,2H), 7,44(m,5H), 7,31(m,1H), 6,97(d,J=9,2Hz,2H), 6,71(d,J=9,5Hz,2H), 6,28(m,1H), 4,24(t, J=6,6Hz,2H), 3,85(s,3H), 3,24(t,J=6,6Hz,2H) ppm; LRMS (M+H)+ 438,4.

EXEMPLO 37

1-(3-amino-1H-indazol-5-il)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil) -fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida

A 1-(3-ciano-4-flúor-fenil)-6-[4-iodo-fenil]-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida (58 mg, preparada eguindo o procedimento genérico descrito nos Exemplos 3-5) foi dissolvida em 1-butanol (5 ml). Adicionou-se hidrazina monoidratada (0,5 ml) à solução. A mistura da reação foi levada ao refluxo por 4 h, resfriada até a temperatura ambiente, e o solvente foi removido. O resíduo foi purificado por HPLC (gradiente RP), para dar o composto do título como seu sal de TFA (25 mg, 42%).

HRMS (ESI^+): 485,2050 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H(CD_3OD) δ 8,06(s,1H), 7,78(d,2H), 7,74(d,1H), 7,44-7,40(m,3H), 7,30(d,2H), 4,18(t, 2H), 3,65(t,2H), 3,38(t,2H), 2,52(t,2H), 1,98-1,96(m,4H).

EXEMPLO 38

1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-il)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida

O composto do título foi preparado a partir do seu intermediário 4-flúor-3-ciano correspondente (descrito

anteriormente nos Exemplos 3-5).

HRMS (ESI^+): 486,1885 $(M+H)^+$. RMN-^1H(CD_3OD) δ 7,99(s,1H), 7,78(d,1H), 7,48-7,40(m,4H), 7,30(d,2H), 4,16(t,2H), 3,65(t, 2H), 3,31(t,2H), 2,50(t,2H), 1,96-1,94(m,4H).

EXEMPLO 39

5-cloro-N-[5-cloro-3-metóxi-2-({[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-amino}-carbonil)-fenil]-2-piridinocarboxamida

Parte A

A uma solução de benzoato de 4-iodo-metila adicionou-se δ-valerolactama (1 eq), carbonato de césio (1,5 eq), e em seguida uma quantidade catalítica de CuI. A mistura da reação foi aquecida até 100 oC por toda a noite, resfriada, e interrompida rapidamente com água. As camadas orgânicas são extraídas com acetato de etila, secadas (sulfato de magnésio), e evaporadas, para produzir o produto bruto que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila), para produzir o produto acoplado.

Parte B

Ao produto da Parte A em THF adicionou-se LiOH (excesso de 1 eq) e água. A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite e interrompida rapidamente com HCl diluído. O intermediário ácido carboxílico desejado foi extraído com acetato de etila, secado e evaporado, para produzir o produto.

Parte C

Ao produto da Parte B em dicloro-metano adicionou-se 1 equivalente de cloreto de tionila junto com DMF

catalítica. A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente pela noite inteira e concentrada, para produzir cloreto de 4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoíla.

Parte D

Adicionou-se 2-amino-5-cloro-piridina (1 eq) e DMAP (excesso de 2 eq) a uma solução de cloreto de 2-nitro-5-cloro-benzoíla em dicloro-metano. A mistura da reação é agitada à temperatura ambiente pela noite inteira, interrompida rapidamente com água, e as frações orgânicas são extraídas com acetato de etila e secadas sobre sulfato de magnésio. A evaporação produz o produto acoplado.

Parte E

O produto da Parte A é dissolvido em acetato de etila. Adicionou-se a esta solução 3 equivalentes de cloreto de estanho, e a mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. A mistura da reação é interrompida rapidamente com solução saturada de hidróxido de amônio, e as frações orgânicas foram extraídas com acetato de etila, secadas, e vaporadas, para produzir o derivado anilino.

Parte F

O produto da Parte B foi dissolvido em dicloro-metano e a esta solução adicionou-se cloreto de 4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoíla (1 eq) e DMAP (excesso de 2 eq). A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente pela noite inteira, concentrada e purificada por HPLC preparatória em fase reversa (acetonitrila/água/TFA), para

EXEMPLO 40

5-cloro-N-[5-cloro-3-metóxi-2-({[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-amino}-carbonil)-fenil]-2-piridinocarboxamida

Parte A

A uma solução de benzoato de 4-iodo-metila adicionou-se 2-hidróxi-piridina (1 eq), carbonato de césio (1,5 eq), e em seguida uma quantidade catalítica de CuI. A mistura da reação foi aquecida até 100 oC por toda a noite, resfriada, e interrompida rapidamente com água. As camadas orgânicas são extraídas com acetato de etila, secadas, e evaporadas, para produzir o produto bruto que foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano:acetato de etila), para produzir o produto acoplado.

Parte B

Ao produto da Parte A em THF adicionou-se LiOH (excesso de 1 eq) e água. A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite e interrompida rapidamente com HCl diluído. O intermediário ácido carboxílico desejado foi extraído com acetato de etila, secado e evaporado, para produzir o produto.

Parte C

Ao produto da Parte B em dicloro-metano adicionou-se 1 equivalente de cloreto de tionila junto com DMF catalítica. A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente pela noite inteira e concentrada, para produzir cloreto de 4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoíla.

Parte D

Adicionou-se 2-amino-5-cloro-piridina (1 eq) e

DMAP (excesso de 2 eq) a uma solução de cloreto de 2-nitro-5-cloro-benzoíla em dicloro-metano. A mistura da reação é agitada à temperatura ambiente pela noite inteira, interrompida rapidamente com água, e as frações orgânicas são extraídas com acetato de etila e secadas sobre sulfato de magnésio. A evaporação produz o produto acoplado.

Parte E

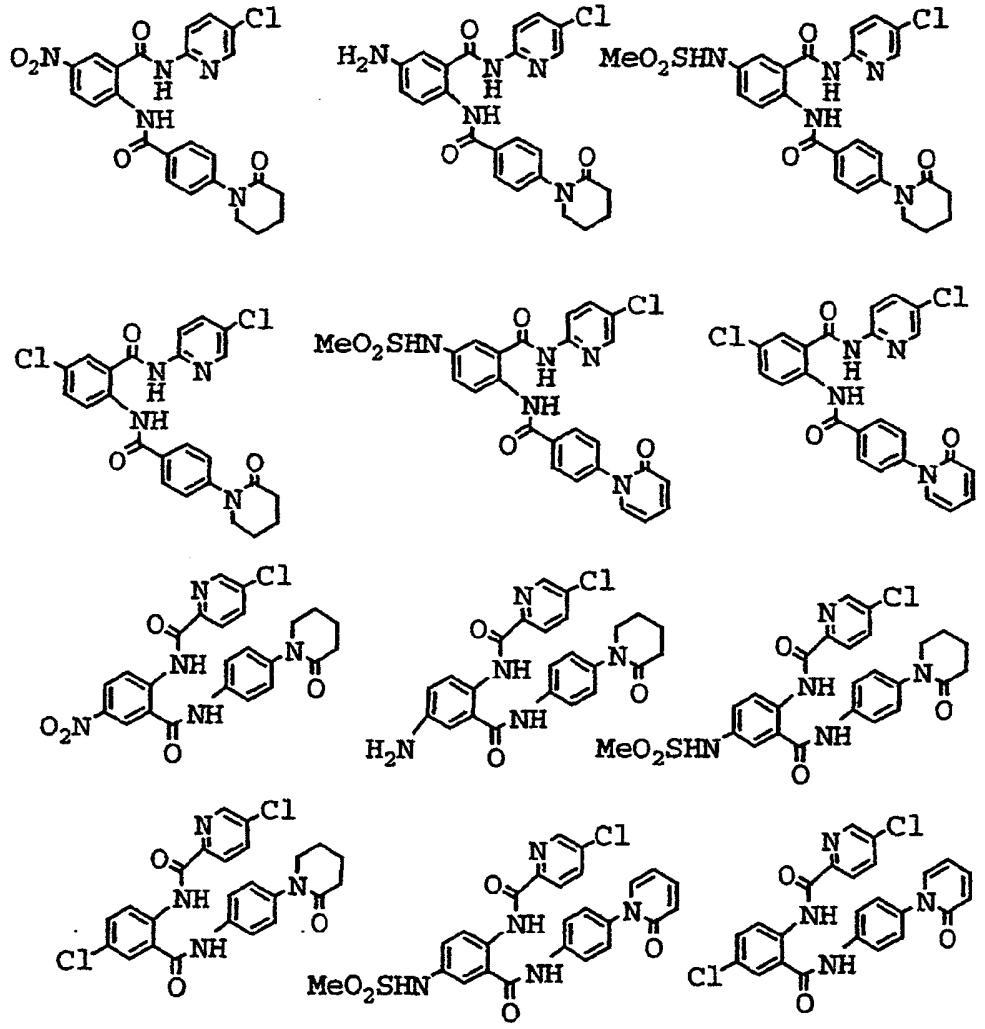
O produto da Parte A foi dissolvido em acetato de etila. Adicionou-se a esta solução 3 equivalentes de cloreto de estanho, e a mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por 4 h. A mistura da reação é interrompida rapidamente com solução saturada de hidróxido de amônio, e as frações orgânicas foram extraídas com acetato de etila, secadas, e vaporadas, para produzir o derivado anilino.

Parte F

O produto da Parte B foi dissolvido em dicloro-metano e a esta solução adicionou-se cloreto de 4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoíla (1 eq) e DMAP (excesso de 2 eq). A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente pela noite inteira, concentrada e purificada por HPLC preparatória em fase reversa (acetonitrila/água/TFA), para produzir o composto do título.

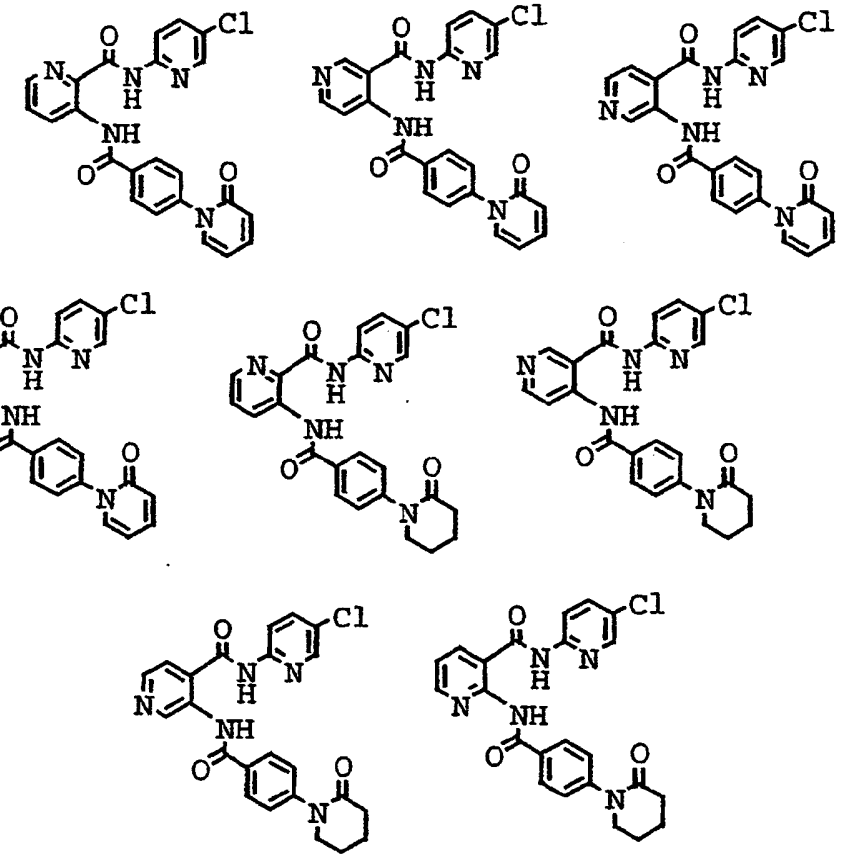
EXEMPLOS 41-53

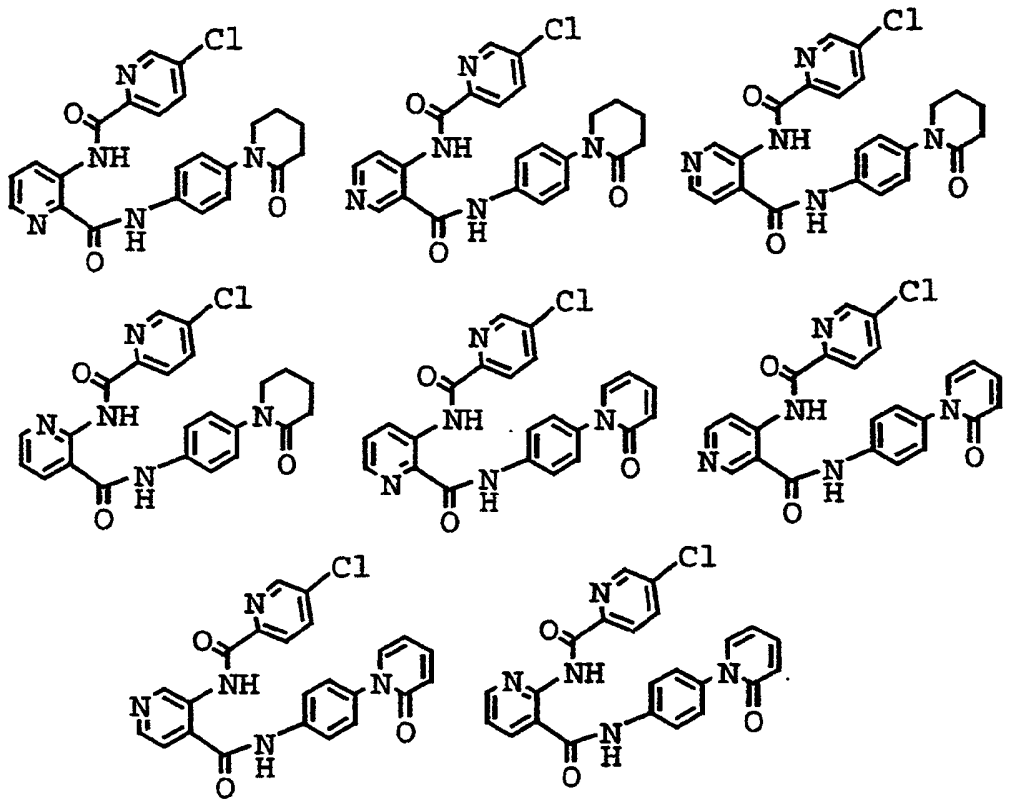
Os Exemplos 41-53, ilustrados abaixo, podem ser preparados seguindo os procedimentos dos Exemplos 37-38.



EXEMPLOS 54-70

Os Exemplos 54-70, ilustrados abaixo, podem ser preparados seguindo os procedimentos dos Exemplos 37-38, e usando ácidos amino-nicotínicos disponíveis no mercado.





EXEMPLO 71

2-[2-flúor-4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-3-[1-(4-metóxi-fenil)-3-(triflúor-metil)-1H-pirazol-5-il]-3-oxopropanoato de metila

Parte A

Em um frasco de 1 litro flambado combinou-se álcool metílico anidro (1,4 litro), cloridrato de 4-metóxi-fenil-hidrazina (25 g, 140 mmol), 4,4,4-triflúor-1-(2-furil)-1,3-butanodiona (30 g, 140 mmol) e ácido triflúor-acético (1,1 ml, 14 mmol). A lama vermelha resultante foi mantida à temperatura ambiente por 14 h. Uma solução de álcool isopropílico a 50% em água (500 ml) foi então adicionada, e a mistura foi agitada intensamente por 5 min. A mistura foi filtrada; mais material precipitou do filtrado

após descansar, e a nova mistura foi filtrada. Depois de mais 3 h, o filtrado resultante foi filtrado pela terceira vez, e o sólido bege combinado foi secado em estufa sob vácuo, para produzir 5-(2-furil)-1-(4-metóxi-fenil)-3-(triflúor-metil)-1H-pirazol (42 g, 96%), como um sólido marrom-claro.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,42(m,1H), 7,35(d,2H), 6,98(d,2H), 6,89(s, 1H), 6,33(dd,1H), 5,90(d,1H), 3,88(s,3H).

Parte B

Ao produto da Parte A (20 g, 65 mmol) adicionou-se água (410 ml), solução aquosa de fosfato diácido de sódio a 5% (270 ml) e t-butanol (410 ml). A mistura resultante foi aquecida até 60 oC, e adicionou-se permanganato de potássio (63 g, 400 mmol) em um período de 1,5 h. Depois de mais 10 min, a lama púrpura resultante foi resfriada até 0 oC, e a reação foi interrompida rapidamente pela adição de 400 ml de solução aquosa saturada de bissulfito de sódio. A pasta marrom resultante foi filtrada, lavada com 500 ml de água, e o filtrado foi acidificado até pH 1 com solução aquosa concentrada de HCl. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (6 x 150 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secadas sobre sulfato de sódio e filtradas. A concentração produziu o ácido 1-(4-metóxi-fenil)-3-(triflúor-metil)-1H-pirazol-5-carboxílico (16 g, 85%), como um sólido amarelo-claro.

MS (APCI$^+$): 328,2 $(M+H+CH_3CN)^+$. RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,37(d,2H), 7,32(s,1H), 6,97(d,2H), 3,88(s,3H).

Parte C

Adicionou-se N-bromo-succinimida (42 g, 230 mmol) e 2,2'-azo-bis-isobutironitrila (100 mg, 0,60 mmol) a uma solução de 2-flúor-4-iodo-1-metil-benzeno (50 g, 210 mmol) em acetona anidra (490 ml). A solução resultante foi aquecida até o refluxo e mantida sob condições de refluxo por 5 h. A reação foi então resfriada, concentrada e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo vermelho-escuro resultante foi purificado por cromatografia de coluna (10% de acetato de etila em hexanos), para produzir uma mistura 4:1 (58 g) de 1-(bromo-metil)-2-flúor-4-iodo-benzeno (49 g, 73%) e 2-flúor-4-iodo-1-metil-benzeno (9 g, 17%), como um sólido vermelho.

RMN-^{1}H(produto)($CDCl_3$) δ 7,40-7,49(m,2H), 7,13(t,1H), 4,45 (s,2H).

Parte D

Adicionou-se cianeto de sódio (34 g, 700 mmol) e brometo de tetrabutil-amônio (23 g, 70 mmol) ao produto da Parte C (58 g, 140 mmol) em tolueno (500 ml) e água (500 ml). A mistura resultante foi aquecida até o refluxo e mantida sob condições de refluxo por 14 h. A mistura marrom-escura foi então resfriada, e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi lavada com acetato de etila (200 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secadas sobre sulfato de sódio. As camadas orgânicas foram concentradas, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna (10% de acetato de etila em hexanos), para dar (2-

flúor-4-iodo-fenil)-acetonitrila (20 g, 54%), como um sólido amarelo.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,54(dd,1H), 7,49(dd,1H), 7,18(t,1H), 3,72 (s,2H).

Parte E

Ao produto da Parte D (20 g, 77 mmol) adicionou-se álcool etílico (470 ml), água (230 ml) e hidróxido de sódio (31 g, 770 mmol). A mistura resultante foi aquecida até o refluxo e mantida sob condições de refluxo por 2 h. A reação foi então resfriada, concentrada, e acidificada até pH 1 com solução aquosa concentrada de ácido clorídrico. A mistura resultante foi filtrada, e a torta do filtro foi secada em uma estufa a vácuo, para produzir ácido (2-flúor-4-iodo-fenil)-acético (21 g, 96%), como um sólido amarelo.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,43-7,48(m,2H), 7,00(t,1H), 3,67(s,2H).

Parte F

Ao produto da Parte E (10 g, 36 mmol) adicionou-se álcool metílico (25 ml) e benzeno (250 ml). A solução resultante foi resfriada até 0 oC, e adicionou-se (trimetil-silil)-diazometano (9 ml, 38 mmol; 2,0 M em hexanos) em gotas por 15 min. Depois de 1 h, a reação foi concentrada e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna (10-20% de acetato de etila em hexanos), para produzir (2-flúor-4-iodo-fenil)-acetato de metila (6,9 g, 66%), como um óleo amarelo.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,42-7,47(m,2H), 7,00(t,1H), 3,71(s,3H), 3,63(s,2H).

Parte G

Ao (2-flúor-4-iodo-fenil)-acetato de metila (1,0 g, 3,4 mmol) em sulfóxido de dimetila (68 ml) adicionou-se carbonato de potássio (1,9 g, 14 mmol) e 2-hidróxi-piridina (650 mg, 6,8 mmol). A mistura foi desgaseificada (três vezes, alternando vácuo/nitrogênio) e adicionou-se iodeto de cobre (I) (650 mg, 3,4 mmol) em uma parcela. A mistura verde-clara foi desgaseificada novamente (vácuo/N2) e aquecida até 125 oC. Depois de 14 h, a mistura preto-amarronzada foi resfriada e vertida sobre solução aquosa saturada de hidróxido de amônio (50 ml) e acetato de etila (100 ml). As camadas foram separadas e as camadas orgânicas foram lavadas com água (2 x 50 ml) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. As camadas orgânicas foram concentradas e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia radial (20-100% de acetato de etila em hexanos), para produzir [2-flúor-4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-acetato de metila (340 mg, 39%), como um sólido marrom-esverdeado.

LC/MS(ESI$^+$): 262,2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,22-7,36(m,3H), 7,08(t,2H), 6,54(d,1H), 6,18(t,1H), 3,63(s,5H).

Parte H

Adicionou-se o ácido 1-(4-metóxi-fenil)-3-(triflúor-metil)-1H-pirazol-5-carboxílico (60 mg, 0,21 mmol) a uma solução de cloreto de trimetil-acetila (0,026 ml, 0,21 mmol), trietil-amina (0,058 ml, 0,42 mmol) e dietil-éter (2,6 ml) em um frasco flambado, sob agitação. A lama branca resultante foi aquecida até 23 oC e agitada por 1,5 h. A

mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado. O resíduo resultante foi redissolvido parcialmente em dietil-éter (2 ml) e filtrado novamente. O filtrado foi concentrado, para dar o anidrido 2,2-dimetil-propanóico do ácido 1-(4-metóxi-fenil)-3-(triflúor-metil)-1H-pirazol-5-carboxílico, como um óleo viscoso.

Em um frasco flambado separado combinou-se tetraidrofurano (0,80 ml), hexametil-fosforamida (0,80 ml) e diisopropil-amina (0,050 ml, 0,36 mmol). A solução foi resfriada até -78 oC, e adicionou-se n-butil-lítio (0,176 ml, 0,44 mmol) em uma parcela. Depois de 20 min, adicionou-se (2-flúor-4-iodo-fenil)-acetato de metila (110 mg, 0,42 mmol; Parte F) em tetridrofurano (1,0 ml) por intermédio de uma cânula, e a mistura vermelha resultante foi mantida a -78 oC por 20 min. O anidrido 2,2-dimetil-propanóico do ácido 1-(4-metóxi-fenil)-3-(triflúor-metil)-1H-pirazol-5-carboxílico preparado anteriormente foi então adicionado por intermédio de uma cânula, como uma solução em tetraidrofurano (1,5 ml), e a mistura amarelo-clara resultante foi aquecida até 23 oC. Depois de 2 h, a reação foi vertida sobre solução aquosa 1 N de ácido ácido clorídrico (50 ml), lavada com acetato de etila (3 x 50 ml), e as camadas orgânicas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secadas sobre sulfato de sódio, e concentradas. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia radial (1-5% de álcool metílico em dicloro-metano), para produzir 2-[2-flúor-4-(2-oxo-1(2H)-piridinil) -fenil]-3-[1-(4-metóxi-fenil)-3-(triflúor-metil)-

1H-pirazol-5-il]-3-oxopropanoato de metila (54 mg, 49%), como um sólido branco. LC/MS (ESI^+): 530,1 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 72

1-(3-flúor-4-{2-[1-(4-metóxi-fenil)-3-(triflúor-metil)-1H-pirazol-5-il]-oxoetil}-fenil)-2(1H)-piridinona

Parte A

Ao 2-[2-flúor-4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-3-[1-(4-metóxi-fenil) -3- (triflúor-metil)-1H-pirazol-5-il]-3-oxopropanoato de metila (Parte H, Exemplo 71) (24 mg, 0,045 mmol) adicionou-se metanol (2,3 ml) e solução aquosa concentrada de ácido sulfúrico (0,048 ml). A reação foi então aquecida até o refluxo. Depois de 48 h, o monitoramento por LC/MS (C18 fase reversa, eluído com 0,05% de TFA em acetonitrila/água) indicou 90% do material de partida remanescentes. Uma parcela adicional de 0,80 ml de solução aquosa 4 M de ácido sulfúrico foi adicionada, e a reação foi mantida sob condições de refluxo por 6 h. A reação foi resfriada até 0 oC, e o precipitado branco resultante foi filtrado, para produzir 1-(3-flúor-4-{2-[1-(4-metóxi-fenil) - 3 - (triflúor-metil)-1H-pirazol-5-il]-oxoetil}-fenil)-2(1H)-piridinona (11 mg, 52%), como um sólido branco.

LC/MS(ESI^+): 472,1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H(forma de enol) (CD_3OD) δ 7,70(s,1H), 7,60(m,6H), 7,43(t,1H), 7,28(m,3H), 7,20(m,1H), 6,98(m,2H), 6,62(d,1H), 6,44(t,1H), 4,42(s, 0,5H), 4,39(br s, 0,5H), 3,81(s,3H).

EXEMPLO 73

Triflúor-acetato de 1-(4-{2-[1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-

il)-3-(triflúor-metil)-1H-pirazol-5-il]-2-oxoetil}-3-flúor-fenil)-2(1H)-piridinona

Parte A

Adicionou-se o ácido 1-(3-ciano-4-flúor-fenil)-3-(triflúor-metil)-1H-pirazol-5-carboxílico (51 mg, 0,17 mmol) a uma solução de cloreto de trimetil-acetila (0,021 ml, 0,17 mmol), trietil-amina (0,071 ml, 0,51 mmol) e dietil-éter (3,4 ml) em um frasco flambado, sob agitação. A lama branca resultante foi aquecida até 23 oC e agitada por 1,5 h. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado. O resíduo resultante foi redissolvido parcialmente em dietil-éter (5 ml) e filtrado novamente. O filtrado foi concentrado, para dar o anidrido 2,2-dimetil-propanóico do ácido 1-(3-ciano4-flúor-fenil)-3-(triflúor-metil)-1H-pirazol-5-carboxílico.

Em um frasco flambado separado combinou-se tetraidrofurano (2,0 ml), hexametil-fosforamida (1,4 ml) e diisopropil-amina (0,052 ml, 0,37 mmol). A solução foi resfriada até -78 oC, e adicionou-se n-butil-lítio (0,142 ml, 0,35 mmol) em uma parcela. Depois de 20 min, adicionou-se [2-flúor-4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-acetato de metila (88 mg, 0,34 mmol; Parte G, Exemplo 71) em tetridrofurano (1,5 ml) por intermédio de uma cânula, e a mistura vermelha resultante foi mantida a -78 oC por 20 min. O anidrido 2,2-dimetil-propanóico do ácido 1-(3-ciano-4-flúor-fenil)-3-(triflúor-metil)-1H-pirazol-5-carboxílico foi então adicionado por intermédio de uma cânula, como uma solução em tetraidrofurano (1,5 ml), e a mistura amarelo-

clara resultante foi aquecida até 23 oC. Depois de 1 h, a reação foi vertida sobre água (50 ml) e acetato de etila, e a camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de sódio, e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia radial (15-40% de acetato de etila em hexanos), para produzir 3-[1-(3-ciano-4-flúor-fenil)-3-(triflúor-metil)-1H-pirazol-5-il]-3-oxopropanoato de metila (22 mg, 23%), como um óleo límpido. LC/MS (ESI+): 543,0 (M+H)+.

Parte B

Ao produto da Parte A (22 mg, 0,040 mmol) adicionou-se metanol (0,72 ml) e solução aquosa 4 M de ácido sulfúrico (0,24 ml). A reação foi então aquecida até o refluxo. Depois de 24 h, a reação foi resfriada até 0 oC, e o precipitado branco resultante foi filtrado, para produzir 2-flúor - 5 - [5-{[2-flúor-4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil] acetil}-3-(triflúor-metil-1H-pirazol-1-il]-benzonitrila (12 mg, 61%), como um sólido branco.

LC/MS(ESI$^+$): 485,1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,62-7,71(m,2H), 7,46(s,1H), 7,35(m,1H), 7,33(m,3H), 7,22(m,2H), 6,57(d,1H), 6,27(t,1H), 4,30(s,2H).

Parte C

Ao produto da Parte B (10 mg, 0,040 mmol) adicionou-se N,N-dimetil-formamida (0,50 ml), água (0,50 ml) e carbonato de potássio (29 mg, 0,20 mmol). Adicionou-se ácido aceto-hidroxâmico (3,5 mg, 0,046 mmol) em uma parcela, e a mistura amarela resultante foi aquecida até 50 oC.

Depois de 2 h, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e a mistura da reação foi purificada por LC/MS preparatória (C18 fase reversa, eluído com 0,05% de TFA em CH3CN/H2O), para dar triflúor-acetato de 1-(4-{2-[1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-il)-3-(triflúor-metil)-1H-pirazol-5-il]-2-oxoetil}-3-flúor-fenil)-2(1H)-piridinona (8,0 mg, 67%), como um sólido bege.

LC/MS(ESI$^+$): 498,0 $(M+H-TFA)^+$. RMN-^{1}H(CD_3OD) δ 7,83(d,1H), 7,80(s,1H), 7,52-7,62(m,3H), 7,40-7,48(m,2H), 7,16-7,26(m, 2H), 6,60(d,1H), 6,40(t,1H), 4,46(s,2H).

EXEMPLO 74

5-{[2-flúor-4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-acetil}-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

Um frasco de 1 litro flambado foi carregado com 130 ml de LiHMDS (130 mmol; 1,0 M em THF) e 410 ml de etil-éter. A solução resultante foi resfriada até -78 oC e adicionou-se 2-acetil-furano (14 g, 12 mmol) em uma parcela. Depois de 5 min, adicionou-se oxalato de di-t-butila em gotas por 1 h como uma solução em 100 ml de éter. A mistura resultante foi aquecida até 23 oC por um período de 3 h e foi mantida à temperatura ambiente por 20 h. A mistura foi então filtrada, e o precipitado bege resultante foi lavado com 100 ml de éter. A torta do filtro foi então secada em uma estufa a vácuo por 1 h, para produzir 1-t-butóxi-4-(2-furil)-1,4-dioxo-2-buten-2-olato de lítio (25 g, 83%) como um sólido cor creme.

RMN-^{1}H(DMSO-d_6) δ 7,75(t,1H), 6,96(m,1H), 6,56(m,1H), 3,34 (s,2H), 1,46(s,9H).

Parte B

Ao produto da Parte A (1,0 g, 4,6 mmol) adicionou-se cloridrato de 4-metóxi-fenil-hidrazina (480 mg, 2,8 mmol) e ácido acético glacial (15 ml). A mistura laranja resultante foi aquecida até 40 oC e depois resfriada até a temperatura ambiente após 1,5 h. A reação foi vertida sobre sobre solução aquosa satura de bicarbonato de sódio (100 ml), e a camada aquosa foi lavada com acetato de etila (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secadas sobre sulfato de sódio, e concentradas até secar. O resíduo preto-avermelhado resultante foi recristalizado em hexanos, para produzir 5-(2-furil)-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de t-butila (870 mg, 93%), como um sólido amarelo-alaranjado.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,40(br s,1H), 7,35(d,2H), 7,07(s,1H), 6,96 (d,2H), 6,30(m,1H), 5,86(d,9H), 3,86(s,3H), 1,62(s,9H).

Parte C

Ao 5-(2-furil)-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de t-butila (1,0 g, 3,0 mmol) adicionou-se dicloro-metano (7 ml) e ácido triflúor-acético (7 ml). A solução negra resultante foi mantida à temperatura ambiente sob nitrogênio por 2 h, e foi depois concentrada até secar. A mistura resultante foi triturada com clorofórmio, e o sólido resultante foi lavado com 50% de hexanos em clorofórmio, para produzir o ácido 5-(2-furil)-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (800 mg, 96%), como um sólido marrom.

RMN-^{1}H(d_6-DMSO) δ 7,75(b m,1H), 7,41(d,2H), 7,10(d,2H), 7,09 (s,1H), 6,51(br m,1H), 6,09(d,1H), 3,84(s,3H).

Parte D

Ao produto da Parte C (800 mg, 2,8 mmol) adicionou-se dicloro-metano (50 ml) e solução 2 M de cloreto de oxalila em dicloro-metano (2,1 ml, 4,2 mmol). Depois de adicionar N,N-dimetil-formamida em gotas (2 gotas) à mistura marrom, houve evolução de gás e a mistura ficou límpida em um período de 30 min. A solução marrom foi concentrada; o resíduo resultante foi redissolvido em dicloro-metano (50 ml), e adicionou-se solução de amônea 0,5 M em dioxano (23 ml, 11 mmol) por intermédio de uma cânula. Depois de 30 min, a suspensão bege resultante foi vertida sobre água (80 ml). A camada aquosa foi lavada com dicloro-metano (3 x 50 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e concentradas, para produzir 5-(2-furil)-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (650 mg, 82%) como um sólido bege.

LC/MS(ESI$^+$): 284,1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H(CD_3OD) δ 7,52(s,1H), 7,35 (d,2H), 7,07(s,1H), 7,05(d,2H), 6,39(br m,1H), 5,96(d,1H), 4,88(s,3H).

Parte E

À 5-(2-furil)-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (2,0 g, 6,6 mmol) adicionou-se piridina (1,6 ml, 20 mmol) e dioxano (66 ml). Adicionou-se anidrido triflúor-acético (1,9 ml, 13 mmol) em gotas em 2 min, e a suspensão resultante foi agitada por 40 min. A solução vermelha agora límpida foi vertida sobre água (70 ml) e acetato de etila

(70 ml). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com solução aquosa 1 N de ácido clorídrico (2 x 50 ml) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de sódio. As camadas orgânicas foram concentradas, e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia radial (20-80% de acetato de etila em hexanos), para produzir 5-(2-furil)-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrila (1,4 g, 74%), como um sólido laranja. LC/MS(ESI$^+$): 266,0 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,44(br m,1H), 7,34(d,2H), 7,01(s,1H), 7,00(d,2H), 6,34(m,1H), 5,92(d,1H), 3,85(s,3H).

Parte F

Ao produto da Parte E (1,4 g, 4,9 mmol) adicionou-se água (30 ml), solução aquosa de fosfato diácido de sódio a 5% (21 ml) e t-butanol (30 ml). A mistura resultante foi aquecida até 60 oC, e adicionou-se permanganato de potássio (4,7 g, 29 mmol) em um período de 5 min. Depois de mais 5 min, a lama púrpura resultante foi resfriada até 0 oC, e a reação foi interrompida rapidamente pela adição de 50 ml de solução aquosa saturada de bissulfito de sódio. A mistura marrom resultante foi filtrada, lavada com 100 ml de água, e o filtrado foi acidificado com solução aquosa 6 N de HCl. A mistura resultante foi filtrada, para produzir o ácido 3-ciano-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirazol-5-carboxílico (300 mg, 25%), como um sólido amarelo. A extração da camada aquosa com acetato de etila (2 x 50 ml) produziu mais 215 mg (18%) do ácido 3-ciano-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirazol-5-carboxílico impuro, como um óleo amarelo.

LC/MS(ESI$^+$): 244,1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H(precipitado) ($CDCl_3$) δ 7,42(s,1H), 7,35(d,2H), 6,98(d,2H), 3,87(s,3H).

Parte G

Adicionou-se o ácido 3-ciano-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirazol-5-carboxílico (170 mg, 0,70 mmol) a uma solução de cloreto de trimetil-acetila (0,087 ml, 0,70 mmol), trietil-amina (0,290 ml, 2,1 mmol) e dietil-éter (14 ml) em um frasco flambado, sob agitação. A lama branca resultante foi aquecida até 23 oC e agitada por 1,5 h. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado. O resíduo resultante foi redissolvido parcialmente em dietil-éter (15 ml) e filtrado novamente. O filtrado foi concentrado, para dar o anidrido 2,2-dimetil-propanóico do ácido 3-ciano-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirazol-5-carboxílico, como um óleo viscoso.

Em um frasco flambado separado combinou-se tetraidrofurano (8,0 ml), hexametil-fosforamida (6,0 ml) e diisopropil-amina (0,200 ml, 1,5 mmol). A solução foi resfriada até -78 oC, e adicionou-se n-butil-lítio (0,560 ml, 1,4 mmol) em uma parcela. Depois de 20 min, adicionou-se [2-flúor-4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-acetato de metila (360 mg, 1,4 ml; Parte G, Exemplo 71) em tetridrofurano (5 ml) por intermédio de uma cânula, e a mistura vermelha resultante foi mantida a -78 oC por 20 min. O anidrido 2,2-dimetil-propanóico do ácido 3-ciano-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirazol-5-carboxílico foi então adicionado por intermédio de uma cânula, como uma solução em tetraidrofurano (5 ml), e a mistura amarelo-clara resultante

foi aquecida até 23 oC. Depois de 12 h, a reação foi vertida sobre água (50 ml) e acetato de etila (75 ml), e a camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de sódio, e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia radial (50-60% de acetato de etila em hexanos), para produzir 3-[3-ciano-(4-metóxi-fenil)-1H-pirazol-5-il]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-3-oxopropanoato de metila (131 mg, 40%), como um sólido espumoso. LC/MS (ESI^+): 487,1 $(M+H)^+$.

Parte H

Ao 3-[3-ciano-(4-metóxi-fenil)-1H-pirazol-5-il]-2-[2-flúor-4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-3-oxopropanoato de metila (100 mg, 0,210 mmol) adicionou-se metanol (1,5 ml) e solução aquosa 4 M de ácido sulfúrico (0,50 ml). A reação foi aquecida até o refluxo. Depois de 4 dias, a reação foi resfriada até 23 oC, e a suspensão branca resultante foi vertida sobre solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (50 ml) e acetato de etila (50 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi lavada com acetato de etila (3 x 25 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secadas sobre sulfato de sódio, e concentradas, para produzir 5-{[2-flúor-4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-acetil}-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrila (75 mg, 85%), como um óleo amarelo-pálido. LC/MS (ESI^+): 429,0 $(M+H)^+$.

Parte I

À 5-{[2-flúor-4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-

acetil}-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrila (75 mg, 0,175 mmol) adicionou-se solução aquosa concentrada de ácido sulfúrico (4,5 ml). Depois de 2 h, a reação foi vertida sobre acetato de etila (50 ml) e água (50 ml), e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secada sobre sulfato de sódio, e concentrada até secar. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia radial (2% de metanol em dicloro-metano), para produzir 5-{[2-flúor-4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-acetil}-1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (32 mg, 41%), como um sólido branco, após liofilização a partir de 10% de acetonitrila em água. LC/MS(ESI$^+$): 448,2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,70(s,1H), 7,60 (m,2H), 7,43(t,1H), 7,16-7,32(m,4H), 6,97(d,2H), 6,60(d,1H), 6,45(t,1H), 4,40(s,2H), 3,83(s,3H).

EXEMPLO 75

1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-il)-5-{[5-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-2,3-diidro-1H-indol-1-il]-carbonil}-1H-pirazol-3-carboxamida

Parte A

Ao 1-t-butóxi-4-(2-furil)-1,4-dioxo-2-buten-2-olato de lítio (13 g, 54 mmol; Exemplo 74, Parte A) adicionou-se cloridrato de 2-flúor-5-hidrazinobenzonitrila (10 g, 54 mmol) e 250 ml de ácido acético glacial. A mistura laranja resultante foi mantida à temperatura ambiente por 20 h e depois concentrada até secar. O resíduo resultante foi captado em clorofórmio a 30% em hexanos e filtrado, para produzir 1-(3-ciano-4-flúor-fenil)-5-(2-

furil)-1H-pirazol-3-carboxilato de t-butila (18 g, 95%), como um sólido marrom-claro.

LC/MS(ESI$^+$): 354,2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,64-7,78(m,3H), 7,42(s,1H), 7,05(s,1H), 6,45(s,1H), 6,30(s,1H), 1,61(s,9H).

Parte B

Ao produto da Parte A (10 g, 28 mmol) adicionou-se 125 ml de dicloro-metano e 125 ml de ácido triflúor-acético. A solução negra resultante foi mantida à temperatura ambiente sob nitrogênio por 2 h e depois concentrada até secar. O sólido resultante foi triturado com acetato de etila e depois secado em uma estufa a vácuo por 4 h, para produzir o ácido 1-(3-ciano-4-flúor-fenil)-5-(2-furil)-1H-pirazol-3-carboxílico (5,3 g, 63%) como um sólido marrom-claro.

LC/MS(ESI$^+$): 298,1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H(CD_3OD) δ 7,90(m,1H), 7,75(m,1H), 7,51(s,1H), 7,46(t,1H), 6,98(s,1H), 6,47(m,1H), 6,35(m,1H).

Parte C

Ao produto da Parte B (4,1 g, 14 mmol) adicionou-se 23 ml de dicloro-metano e cloreto de oxalila 2,0 M (10 ml, 21 mmol) em dicloro-metano. Após a adição de N,N-dimetil-formamida (10 gotas), a mistura marrom tornou-se uma solução límpida em um período de 30 min. A solução foi concentrada. O resíduo resultante foi redissolvido em 100 ml de dicloro-metano e adicionou-se amônea 0,5 M em dioxano (110 ml, 55 mmol) por meio de uma cânula. Depois de 30 min, a suspensão resultante foi concentrada e vertida sobre água. A camada aquosa foi lavada com acetato de etila (3 x 70 ml),

e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secadas sobre sulfato de sódio, e concentradas. O resíduo resultante foi dissolvido em 10 ml de dicloro-metano e adicionou-se 50 ml de hexanos. A suspensão resultante foi filtrada, e a torta do filtro foi lavada com 50 ml de hexanos. A torta do filtro foi secada em uma estufa a vácuo, para produzir 1-(3-ciano-4-flúor-fenil)-5-(2-furil)-1H-pirazol-3-carboxamida (2,5 g, 62%)m como um sólido marrom.

LC/MS(ESI$^+$): 297,1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,75(m,1H), 7,64 (m,1H), 7,42(s,1H), 7,33(t,1H), 7,16(s,1H), 6,79(br s,1H), 6,46(m,1H), 6,36(m,1H), 5,50(br s,1H).

Parte D

Ao produto da Parte C (2,5 g, 8,3 mmol) adicionou-se água (51 ml) solução aquosa de NaH2PO4 a 5% (35 ml) e t-butanol (51 ml). A mistura resultante foi aquecida até 60 oC, e adicionou-se permanganato de potássio (8,0 g, 51 mmol) em um período de 10 min. Depois de mais 10 min, a lama púrpura resultante foi resfriada até 0 oC, e a reação foi interrompida rapidamente pela adição de 200 ml de solução aquosa saturada de bissulfito de sódio. A mistura resultante foi filtrada, lavada com 300 ml de água, e o filtrado foi acidificado com ácido clorídrico concentrado. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (6 x 100 ml), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secadas sobre sulfato de sódio e filtradas. A concentração produziu o ácido 3-(amino-carbonil)-1-(3-ciano-4-flúor-fenil)-1H-

pirazol-5-carboxílico (1,6 g, 71%), como um sólido amarelo. LC/MS(ESI$^+$): 275,1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H(CD_3OD) δ 8,03(m,1H), 7,90 (m,1H), 7,5(t,1H), 7,44(s,1H).

Parte E

Adicionou-se ciano-boro-hidreto de sódio (1,54 g, 25 mmol) em uma parcela a uma solução laranja de 5-iodo-1H-indol (6,0 g, 25 mmol) em ácido acético glacial (350 ml), sob agitação. Depois de 24 h, a solução laranja foi concentrada. Ao resíduo vermelho resultante adicionou-se tetraidrofurano (250 ml) e dicarbonato de di-t-butila (16 g, 74 mmol), e em seguida, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (20 ml). A mistura resultante foi agitada por 24 h e depois vertida sobre solução aquosa de ácido clorídrico 1 N (70 ml). As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi lavada com acetato de etila (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 ml), secadas sobre sulfato de sódio e concentradas. O resíduo resultante foi dissolvido em THF (100 ml), e adicionou-se benzil-amina (6 ml, 55 mmol). A solução resultante foi agitada por 1,5 h e depois foi vertida sobre ácido clorídrico 1 N (70 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi lavada com acetato de etila (3 x 50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 ml), secadas sobre sulfato de sódio, e concentradas. A purificação do resíduo resultante por cromatografia de coluna (5% de acetato de etila em hexanos) produziu 5-iodo-1-indolinocarboxilato de t-butila (3,9 g,

45%), como um sólido branco.

LC/MS(ESI$^+$): 346,1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,43(m,1H), 7,15 (m,1H), 6,89(dt,1H), 3,96(m,2H), 3,08(t,1H), 3,05(t,1H), 1,55(s,9H).

Parte F

Ao produto da Parte E (1,65 g, 4,8 mmol) adicionou-se sulfóxido de dimetila (59 ml), 2-hidróxi-piridina (910 mg, 9,6 mmol) e carbonato de potássio (2,6 g, 19 mmol). A mistura foi desgaseificada (três vezes, alternando vácuo/nitrogênio) e adicionou-se iodeto de cobre (I) (910 mg, 4,8 mmol) em uma parcela. A mistura verde-clara foi desgaseificada novamente (vácuo/N2) e aquecida até 122 oC. Depois de 3 h, a mistura foi resfriada e vertida sobre solução aquosa saturada de hidróxido de amônio (100 ml) e acetato de etila (200 ml). As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com uma parcela de 50 ml de acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 50 ml) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secadas sobre sulfato de sódio. As camadas orgânicas foram concentradas, e o óleo resultante foi purificado por cromatografia de coluna (10-100% de acetato de etila em hexanos), para produzir 5-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-1-indolinocarboxilato de t-butila (660 mg, 44%), como um sólido amarelo.

LC/MS(ESI$^+$): 313,2 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,41(dd,1H), 7,34(dd,1H), 7,25(s,1H), 7,18(d,1H), 6,73(d,1H), 6,23(t,1H), 4,08(s,2H), 3,16(t,2H), 1,68(s,9H).

Parte G

Ao produto da Parte F (610 mg, 2,0 mmol) adicionou-se dicloro-metano (6 ml) e ácido triflúor-acético (6 ml). Depois de 20 min, a reação foi concentrada até secar e foi tratada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (15 ml). As camadas foram separadas, e a camada quosa foi lavada com dicloro-metano (2 x 50 ml). As camadas orgânicas foram secadas sobre sulfato de sódio e concentradas, para produzir 1-(2,3-diidro-1H-indol-5-il)-2(1H)-piridinona (410 mg, 99%).

LC/MS(ESI$^+$): 213,1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,55-8,09(br m,1H), 7,30-7,40(m,2H), 7,14(s,1H), 6,95(d,1H), 6,66(d,1H), 6,64(d,1H), 6,19(dt,1H), 3,62(t,2H), 3,08(t,2H).

Parte H

Ao produto da Parte G (274 mg, 1,30 mmol) adicionou-se ácido 3-(amino-carbonil)-1-(3-ciano-4-flúor-fenil)-1H-pirazol-5-carboxílico (390 mg, 1,4 mmol), piridina (11 ml) e N,N-dimetil-formamida (4,0 ml). Depois, adicionou-se 1,3-diisopropil-carbodiimida (0,242 ml, 1,6 mmol) e a solução resultante foi agitada por 14 h. A mistura vermelha foi então vertida sobre solução aquosa 1 N de ácido clorídrico (70 ml) e lavada com acetato de etila (60 ml). A camada orgânica foi lavada com solução aquosa 1 N de ácido clorídrico (3 x 25 ml) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secada sobre sulfato de sódio. A concentração das camadas orgânicas e a purificação do resíduo resultante por cromatografia radial (5% de MeOH em CH_2Cl_2) deram 1-(3-ciano-4-flúor-fenil)-5-{[5-(2-oxo-

hexaidro-1H-azepin-1-il)-2,3-diidro-1H-indol-1-il]-carbonil} -1H-pirazol-3-carboxamida parcialmente pura (620 mg, 62%), como um óleo vermelho (LC/MS (ESI+): 469,0 (M+H)+). Este material foi dissolvido em N,N-dimetil-formamida (10 ml), e adicionou-e carbonato de potássio (910 mg, 6,6 mmol) e água (3,0 ml). Adicionou-se ácido aceto-hidroxâmico (110 mg, 1,5 mmol) em uma parcela, e a mistura amarela resultante foi aquecida até 50 oC. Depois de 1,5 h, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente, concentrada, e diluída com acetato de etila (10 ml). A filtração produziu 1-(3-amino-1,2-benzoisoxazol-5-il)-5-{[5-(2-oxo-1(2H)-piridinil)- 2,3 - diidro-1H-indol-1-il] - carbonil} - 1H-pirazol-3-carboxamida (100 mg, 16%), como um sólido branco.

LC/MS(ESI$^+$): 482,1 $(M+H)^+$. RMN-^{1}H(d_3-DMSO) δ 8,09(s,1H), 8,01 (d,1H), 7,85(s,1H), 7,68(m,1H), 7,46-7,62(m,3HO, 7,38(d, 2H), 7,18(br d,1H), 6,58(s,1H), 6,46(d,1H), 6,29(t,1H), 4,34 (br t,2H), 3,22(br t,2H).

EXEMPLO 76

Sal do ácido triflúor-acético de 1-(2,3-diidro-1H-indol-6-il)-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Parte A

Agitou-se 1-benzil-6-indolinamina (2,40 g, 10,85 mmol) em HCl concentrado (25 ml) a 0 oC sob nitrogênio. Uma solução pré-resfriada de NaNO2 (0,749 g, 10,85 mmol) em água (2 ml) foi adicionada em gotas e lentamente. A mistura foi então agitada a 0 oC por 40 min após a adição. Uma solução de SnCl2·2H2O (6,10 g, 2,5 eq) em HCl concentrado (7 ml) foi

adicionada lentamente à solução sob agitação a 0 oC. A mistura resultante foi agitada intensamente a 0 oC por 30 min. Uma lama de 1-(4-iodo-fenil)-4-(2,2,2-triflúor-acetil)-piperidino-2,3-triona (4,20 g, 1,02 mmol) em MeOH (30 ml) foi adicionada parceladamente à mistura a 0 oC. A mistura resultante foi aquecida gradualmente e agitada à temperatura ambiente por 2 h, e depois a 50 oC por 5 h. A LC-MS indicou que a reação tinha sido completada. Os solventes foram evaporados. O resíduo foi basificado com solução aquosa de NaOH, extraído com acetato de etila, lavado com água e salmoura, secado sobre sulfato de magnésio, e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, dicloro-metano), para produzir 1-(1-benzil-2,3-diidro-1H-indol-6-il)-6-(4-iodo-fenil)-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona (2,05 g, 31%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,69(dd,J=8,5, 1,9Hz,2H), 7,34-7,25(m,6H), 7,08(dd,J=6,9 2,2Hz,2H), 6,76(dd,J=7,7, 1,8Hz,1H), 6,58(d,J=1,8Hz,1H), 4,26(s,2H), 4,10(t,J=6,6Hz,2H), 3,35(t,J=8,4Hz, 2H), 3,13(t,J=6,6Hz,2H), 2,97(t,J=8,4Hz,2H). ^{13}CRMN ($CDCl_3$) δ 156,4, 152,9, 141,4, 138,8, 137,9, 137,8, 132,9, 131,3, 128,6, 127,9, 127,3, 127,2, 124,0, 122,0, 115,0, 104,0, 91,0, 53,6, 53,1, 50,6, 28,3, 20,4, 14. ^{19}FRMN ($CDCl_3$) δ -61,4. LC-MS (ESI) 615,2 $(M+H)^+$.

Parte B

O produto da Parte A (0,33 g, 0,54 mmol), 2-hidróxi-piridina (0,13 g, 1,37 mmol) e carbonato de potássio (0,20 g, 1,45 mmol) foram agitados em DMSO (1,5 ml) à

temperatura ambiente sob nitrogênio. Adicionou-se CuI (44 mg, 0,23 mmol) e 1,10-fenantrolina (40 mg, 0,23 mmol). A mistura resultante foi agitada a 140 oC por 2,5 h sob nitrogênio. A LC-MS indicou o desaparecimento do material de partida da Parte A. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, e adicionou-se acetato de etila. Ela foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada. O composto bruto, 1-(1-benzil-2,3-diidro-1H-indol-6-il)-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-3-(triflúor-metil) - 1,4,5,6 - tetraidro -7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona, foi usado diretamente na próxima etapa. RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,50-1,22(m,9H), 7,09(d,J=8,4Hz,2H), 6,85 (dd,J=7,2, 1,2Hz,1H), 6,78(td,J=7,2, 1,2Hz,1H), 6,71(d, J=1,2Hz,1H), 6,37(td,J=7,2, 1,2Hz,1H), 4,29(s,2H), 4,19(t, J=6,3Hz,2H), 3,39(t,J=8,4Hz,2H), 3,17(t,J=6,3Hz,2H), 2,96(t, J=8,5Hz,2H). LC-MS(ESI$^+$): 582,2 $(M+H)^+$.

Parte C

O produto da Parte B (0,33 g, 0,57 mmol), NaI (0,17 g, 1,14 mmol) e cloro-formiato de 1-cloro-etila (0,10 ml, 1,8 eq) foram agitados em acetona (2 ml) por 1,5 h à temperatura ambiente sob nitrogênio. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em metanol (4 ml). Ele foi refluxado por 1 h. O resíduo foi purificado por LC-MS preparatória (5-98% de CH3CN em água, tR = 4,18 min em uma corrida de 10 min). As frações foram coletadas e liofilizadas, para dar 1-(2,3-diidro-1H-indol-6-il)-6-[4-(2-oxo-1(2H) - piridinil) - fenil] -3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona.

RMN-^{1}H(CD_3COCD_3) δ 7,56-7,41(m,6H), 7,07(d,J=7,8Hz,1H), 6,78-6,72(m,2H), 6,45(d,J=8,8Hz,1H), 6,28(td,J=7,0, 1,5Hz, 1H), 4,25(t,J=6,6Hz,2H), 3,55(t,J=8,1Hz,2H), 3,17(t,J= 6,6 Hz,2H), 2,98(t,J=8,1Hz,2H). LC-MS(ESI$^+$): 492,4 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 77

Sal do ácido triflúor-acético de 1-(2,3-diidro-1H-indol-6-il)-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piperidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Parte A

O produto da Parte A do Exemplo 71 (0,89 g, 1,45 mmol), δ-valerolactama (0,20 g, 2,02 mmol) e carbonato de potássio (0,41 g, 2,97 mmol) foram agitados em DMSO (5 ml) à temperatura ambiente sob nitrogênio. Adicionou-se CuI (86 mg, 0,45 mmol) e 1,10-fenantrolina (80 mg, 0,43 mmol). A mistura resultante foi agitada a 130 oC por toda a noite sob nitrogênio. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, e adicionou-se acetato de etila. Ela foi lavada com salmoura (2x), secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, dicloro-metano, e depois dicloro-metano:acetato de etila 10:3), para produzir o produto desejado, 1-(1-benzil-2,3-diidro-1H-indol-6-il)-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piperidinil) - fenil] - 3 - (triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona, (0,51 g, 68% baseado no material de partida recuperado).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,36-7,22(m,8H), 7,06(d,J=7,7Hz,1H), 6,76 (dd,J=7,7, 1,8Hz,1H), 6,59(d,J=1,8Hz,1H), 4,26(s,2H), 4,12 (m,2H), 3,59(m,2H), 3,34(t,J=8,4Hz,2H), 3,12(t,J=6,6Hz,2H),

2,96(t,J=8,4Hz,2H), 2,56(m,2H), 1,93(m,4H). LC-MS(ESI$^+$): 586,4 $(M+H)^+$.

Parte B

O produto da Parte A (0,51 g, 0,87 mmol), NaI (0,26 g, 1,74 mmol) e cloro-formiato de 1-cloro-etila (0,16 ml, 1,8 eq) foram agitados em acetona (5 ml) por 4 h à temperatura ambiente sob nitrogênio. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por purificado por cromatografia de coluna (sílica-gel, dicloro-metano, depois acetato de etila, e depois acetato de etila:MeOH 10:1), para dar o carbamato intermediário. As frações foram concentradas e secadas sob vácuo por 10 min. Elas foram dissolvidas em metanol (30 ml), e refluxadas sob nitrogênio por 1 h. O resíduo foi purificado por LC-MS preparatória (35-98% de CH3CN em água, tR = 2,24 min em uma corrida de 10 min). As frações foram coletadas e liofilizadas, para dar 1-(2,3-diidro-1H-indol-6-il)-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piperidinil)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona, como sólidos brancos.

RMN-^{1}H(CD_3COCD_3) δ 7,33(AA'BB',J=9Hz,4H), 6,82(d,J=7,7Hz, 1H), 6,79(m,2H), 4,68(t,J=6,6Hz,2H), 3,67(t,J=6,6Hz,2H), 3,58(t,J=8,4Hz,2H), 3,16(t,J=6,6Hz,2H), 3,00(t,J=8,1Hz), 2,40(t,J=6,1Hz,2H), 1,91(m,4H). LC-MS(ESI$^+$): 496,4 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 78

Sal do ácido triflúor-acético de 1-(2,3-diidro-1H-isoindol-5-il)-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-(triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidropirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Parte A

Uma solução de 4-nitro-o-xileno (38,64 g, 255,9 mmol), NBS (91,1 g, 511,8 mmol), peróxido de benzoíla (1,239 g, 5,118 mmol) e CCl4 (400 ml) foi aquecida em refluxo por 1 dia, e depois à temperatura ambiente por 2 dias. O sólido foi removido por filtração e lavado com CCl4. O filtrado foi evaporado para dar o produto dibromado bruto (80 g), uma parte do qual (20 g) foi dissolvida em acetona (170 ml) e água (45 ml), e depois adicionou-se lentamente carbonato de sódio (43,1 g, 407 mmol), e em seguida BnNH2 (7,05 ml, 64,6 mmol) em acetona (22 ml). Depois de 10 h, a solução foi concentrada até um quarto do seu volume, o sal sólido foi removido por filtração, e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com água e salmoura, secado sobre sulfato de sódio, filtrado, e evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna, para fornecer o 2-benzil-5-nitro-2,3-diidro-1H-isoindol correspondente (5,41 g, 33% de rendimento, em duas etapas).

RMN-^{1}H(300MHz,$CDCl_3$) δ 8,11(d,1H), 8,04(s,1H), 7,48-7,20(m, 6H), 4,02(m,6H), 4,02(s,4H), 3,92(s,2H).

Parte B

Adicionou-se 20% de Pd(OH)2/C (3,00 g, 4,25 mmol) a uma solução do isoindolina (5,40 g, 21,3 mmol) preparada acima em EtOH (266 ml), sob nitrogênio. A mistura da reação foi hidrogenada 3,06 atm (45 psi) por 1 h. A análise por TLC indicou que a funcionalidade nitro tinha sido reduzida e que o grupo Bn ainda estava intacto. Portanto, adicionou-se HCl concentrado (1,6 ml, 19,1 mmol) à mistura da reação e a

hidrogenação a 3,4 atm (50 psi) foi continuada por toda a noite. A mistura foi filtrada através de Celite®, lavada com MeOH, e o filtrado foi concentrado até um quarto do volume. O precipitado foi removido por filtração, para fornecer o cloridrato de 5-amino-isoindolina (1,32 g, 36% de rendimento).

RMN-^{1}H(500MHz,$CDCl_3$) δ 9,88(s, br,2H), 7,00(d,1H), 6,54(m, 2H), 5,44(s, br,2H), 4,32(s,2H), 4,28(s,2H). ESI MS m/z 135 $(M-HCl+H)^+$.

Parte C

A 5-amino-isoindolina (700 mg, 4,11 mmol) preparada acima foi dissolvida em HCl 6 M (4,6 ml) à temperatura ambiente, e depois resfriada até 0 oC. Uma solução de NaNO2 (340 mg, 4,93 mmol) em água (0,8 ml) foi adicionada em gotas, mantendo a temperatura da reação abaixo de 5 oC. Depois de 40 min, adicionou-se AcOH (1,4 ml) à mistura, e em seguida, gotejou-se SnCl2 (1,79 g, 9,44 mmol) em HCl concentrado (2,7 ml) a 0 oC. A mistura foi aquecida até 10 oC e agitada por 2 h, e depois adicionou-se uma solução de 3-hidróxi-1-(4-iodo-fenil)-4-(2,2,2-triflúor-acetil)-5,6-diidro-1H-piridin-2-ona (1,78 g, 4,31 mmol) em MeOH (16 ml), e a mistura da reação foi aquecida a 50 oC por 16 h. O metanol foi removido sob vácuo e o sólido foi coletado por filtração, para dar 1-(2,3-diidro-1H-isoindol-5-il)-6-metil-3-triflúor-metil-1,4,5,6-tetraidro - pirazolo [3,4-c]-piridin-7-ona; composto com iodo-benzeno como sal de AcOH (2,07 g, 86% de rendimento).

RMN-^{1}H(500MHz,$CDCl_3$) δ 9,82(s, br,2H), 7,75(d,2H), 7,66-7,62

(m,2H), 7,51(d,1H), 7,19(d,2H), 4,56(m,4H), 4,11(t,2H), 3,12 (t,2H); ESI MS m/z 585 $(M+H)^+$.

Parte D

O produto da Parte C (540 mg, 1,03 mmol) foi adicionado a uma solução de Et3N (143 ml, 1,03 mmol) e Boc2O (225 mg, 1,03 mmol) em THF (5,2 ml) à temperatura ambiente, sob agitação. Depois de 2,5 h, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna, para fornecer a isoindolina protegida correspondente, éster t-butílico do ácido 5-(6-metil-7-oxo-3-triflúor-metil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-1-il)-1,3-diidro-isoindol-2-carboxílico; composto com iodo-benzeno (272 mg, 42% de rendimento).

RMN-^{1}H(300MHz,$CDCl_3$) δ 7,69(d,2H), 7,45-7,26(m,3H), 7,06(d, 2H), 4,68(m,4H), 4,13(t,2H), 3,17(t,2H), 1,51(s,9H); ^{19}FRMN (282MHz,$CDCl_3$) δ -61,8.

Parte E

Uma mistura do produto da Parte D (102 mg, 163 µmol), 1,10-fenantrolina (3 mg, 18 mmol), CuI (4 mg, 20 µmol) e DMSO (0,3 ml), sob uma atmosfera de argônio, foi aquecida a 110-120 oC por 24 h. A mistura foi diluída com dicloro-metano, lavada com HCl 1 M (2x) e salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e evaporada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna, para fornecer a biaril-lactama correspondente (17 mg) que foi tratada com TFA (21 ml), para fornecer, após purificação por HPLC preparatória, o composto do título, Sal do ácido triflúor-acético de 1-(2,3-diidro-1H-isoindol-5-il)-6-[4-(2-

oxo-2H-piridin-1-il)-fenil] - 3 - (triflúor-metil)-1,4,5,6-tetraidropirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona (3,8 mg, 4% de rendimento, 3 etapas).

RMN-^{1}H(300MHz,$CDCl_3$) δ 9,77(s, br,2H), 7,63-7,34(m,8H), 7,10 (d,1H), 6,69(d,1H), 6,45(t,1H), 4,21(t,2H), 4,07(s,2H), 3,20 (t,2H), 1,31(m,2H); ^{19}FRMN (282MHz,$CDCl_3$) δ -62,0, -76,2. ESI MS m/z 492 $(M-CF_3CO_2H+H)^+$.

EXEMPLO 79

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidin-1-il)-fenil]-3-(2-pirrolidin-1-il-metil-fenil)-1,4,5,6-tetraidropirazolo [3,4-c]-piridin-7-ona

Parte A

Um frasco de 250 ml, contendo uma barra de agitação, foi carregado com cloridrato de 4-metóxi-fenil-hidrazina (3 g, 17 mmol) e 25 ml de água. Uma solução de ácido glioxílico monoidratado (1,6 g, 17 mmol) dissolvido em 15 ml de água foi preparada e adicionada à solução em gotas, sob agitação, por intermédio de um funil de adição. Conforme a solução dos reagentes era adicionada, a reação ficou marrom-avermelhada e precipitou enquanto se agitava no curso de 3 h à temperatura ambiente. O sólido foi filtrado em funil de Büchner e foi lavado três vezes com HCl 1 N e água. A hidrazona foi isolada como um sólido marrom escuro (2,7 g, 14 mmol) com rendimento de 82%.

Parte B

Um frasco de 250 ml, contendo uma barra de agitação, foi carregado com a hidrazona (1,0 g, 5,1 mmol) da Parte A e 10 ml de DMF, e depois resfriado até 0 oC. O

sistema foi purgado com nitrogênio. Uma solução de N-bromo-succinimida (1,8 g, 10 mmol) em 2 ml de DMF também foi preparada e adicionada ao frasco da reação em gotas por meio de uma seringa. A reação foi agitada por 15 min a 0 oC. Adicionou-se à reação iodo-morfolinoenamina (3 g, 7,7 mmol) e uma solução de trietil-amina (1,4 ml, 10 mmol) em 20 ml de tolueno, a 0 oC. A reação foi agitada por toda a noite, aquecendo até a temperatura ambiente. A solução foi diluída pela adição de água e acetato de etila, e transferida para um funil de adição. A fase aquosa foi separada e extraída três vezes com acetato de etila. As frações orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura, antes de secar sobre sulfato de sódio. O solvente foi removido por evaporação rotativa, para produzir a o intermediário de morfolina como um sólido laranja. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (eluente: 50% de hexano, 50% de acetato de etila em sílica-gel), para produzir o intermediário de iodo-morfolina puro (1,2 g, 2,0 mmol) com rendimento de 38%.

Parte C

Um frasco de 100 ml, com uma barra de agitação, foi carregado com o intermediário iodo-morfolina (1,2 g, 2,0 mmol) e 10 ml de cloreto de metileno, antes do gotejamento de 1 ml de TFA através de uma seringa. O sistema foi purgado com nitrogênio, mantendo a agitação por toda a noite à temperatura ambiente. A solução foi diluída com cloreto de metileno e solução saturada de bicarbonato de sódio, antes de transferir para um funil de adição. A fase aquosa

foi separada e extraída três vezes com cloreto de metileno. As frações orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura, antes de secar sobre sulfato de magnésio. A solução foi filtrada e o solvente foi removido por evaporação rotativa, para produzir o 3-bromo-pirazol como um sólido laranja. O produto bruto da reação foi purificado por cromatografia de coluna, para produzir 3-bromo-pirazol puro (560 mg, 1,1 mol) com rendimento de 53%.

Parte D

Um frasco de 100 ml secado na estufa e com barra de agitação foi carregado com 3-bromo-pirazol (860 mg, 1,6 mmol), γ-valerolactama (230 mg, 2,5 mmol), carbonato de potássio (270 mg, 2,0 mmol) e 10 ml de DMF desgaseificada. Adicionou-se iodeto de cobre (62 mg, 0,33 mmol) e um condensador de refluxo foi afixado. O sistema foi purgado com nitrogênio, enquanto a reação era aquecida até 120 oC por toda a noite. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente, antes de diluir com acetato de etila e água. Esta solução foi transferida para um funil de adição e a fase aquosa foi extraída três vezes com água e uma vez com salmoura, antes de secar sobre sulfato de sódio. A solução do produto foi filtrada e concentrada até secar por evaporação rotativa. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna, para produzir a bromo-lactama (150 ml, 0,3 mmol) com rendimento de 19%.

Parte E

Um frasco de 100 ml secado em estufa, contendo uma barra de agitação, foi carregado com bromo-lactama (90 mg,

0,18 mmol), ácido 2-formil-benzeno-borônico e carbonato de sódio (60 mg, 0,54 mmol). Os sólidos foram dissolvidos em 3 ml de uma mistura 2:1 de THF desgaseificado e água. Adicionou-se tetrakis-(trifenil-fosfina)-paládio (10 mg, 0,01 mmol), antes de equipar o frasco com um condensador de refluxo e purgar o sistema com nitrogênio. A reação foi aquecida até 110 oC sob agitação por toda a noite. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com água e acetato de etila. A solução foi transferida para um funil de adição e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila. As frações orgânicas foram combinadas e lavadas com saloura, antes de secar sobre sulfato de sódio. Os solventes foram removidos por evaporação rotativa, para produzir o 3-aril-pirazol desejado (70 mg, 0,13 mmol) com rendimento de 74%.

Parte F

Um frasco de 100 ml secado em estufa, contendo uma barra de agitação, foi carregado com o 3-aril-pirazol (70 mg, 0,13 mmol) e 30 ml de uma solução 1:1 de metanol/THF. O sistema foi purgado com nitrogênio, antes de adicionar 60 µl de pirrolidina com uma seringa. A reação foi agitada à temperatura ambiente por 15 min. Adicionou-se à solução da reação uma solução de cloreto de zinco 2 M em THF (130 µl, 0,06 mmol), e em seguida, ciano-boro-hidreto de sódio (10 mg, 0,16 mmol). A reação foi agitada à temperatura ambiente, mantendo a agitação por toda a noite. A reação foi diluída com acetato de etila e água. A fase aquosa foi separada e lavada com salmoura, antes de secar sobre sulfato de sódio. A solução foi filtrada e concentrada sob vácuo,

para produzir o produto bruto. A purificação por HPLC e em seguida secagem por congelamento produziram a amina desejada como um sal de TFA. ESI MS m/z 576 (M+H).

EXEMPLO 80

5-cloro-N-(5-cloro-piridin-2-il)-2-({4-[(2-oxo-piperidino)-1-il]-benzoil}-amino)-benzamida

Parte A

Adicionou-se KHMS (4,0 ml, solução 0,5 M em tolueno) a uma solução de 2-amino-4-cloro-piridina (129 mg, 1,0 mmol) em THF anidro a -78 oC. A mistura foi agitada a esta temperatura sob nitrogênio por 30 min, e adicionou-se uma solução de anidrido 5-cloro-isatóico (198,0 mg, 1,0 mmol) em THF à mistura acima. A mistura resultante foi aquecida gradualmente até a temperatura ambiente e agitada por 10 h. A mistura da reação foi interrompida rapidamente com solução saturada de cloreto de amônio, a maior parte do solvente foi evaporada e o resíduo foi diluído com acetato de etila, lavado com salmoura, e secado sobre sulfato de magnésio. A remoção do solvente a a cromatografia em sílica-gel (20% de acetato de etila em hexano) produziram o produto desejado, 2-amino-5-cloro-N-(5-cloro-piridin-2-il)-benzamida, como um sólido marrom-claro. MS encontrado: $(M+1)^+ = 282,2$.

Parte B

Adicionou-se cloreto de oxalila (2,0 mmol) a uma suspensão de ácido 4-[(2-oxo-piperidino)-1-il]-benzóico (219 mg, 1,0 mmol) em dicloro-metano e DMF (0,1 ml). A mistura foi agitada por 2 h sob nitrogênio. O solvente foi removido

e o resíduo foi secado sob vácuo, para dar o cloreto de acila. Adicionou-se uma solução do cloreto de acila acima em dicloro-metano a uma mistura da Parte A (124 mg, 0,44 mmol), TEA (0,25 ml) e DAMP (11,0 mg) a 0 oC. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por toda a noite sob nitrogênio. A mistura foi lavada com água e purificada por HPLC de fase reversa (20% de CH3CN/H2O, 40 ml/min), para fornecer o produto desejado, como um sólido marrom-claro. ESI MS m/z: $(M+1)^+$ = 483,0.

EXEMPLO 81

5-cloro-N-(5-cloro-piridin-2-il)-2-({4-[(2-oxo-piridin)-1-il]-benzoil}-amino)-benzamida

Seguindo um procedimento análogo àquele descrito no Exemplo 80, obteve-se a 5-cloro-N-(5-cloro-piridin-2-il)-2-({4-[(2-oxo-piridin)-1-il]-benzoil}-amino)-benzamida, como um sólido amarelo-claro. ESI MS m/z: $(M+1)^+$ = 479,0.

EXEMPLO 82

N-(5-cloro-piridin-2-il)-2-({4-[(2-oxo-piperidino)-1-il]-benzoil}-amino)-5-metóxi-benzamida

Seguindo um procedimento análogo àquele descrito no Exemplo 80, o composto do título foi obtido como um sólido marrom-claro. ESI MS m/z: $(M+1)^+$ = 479,1.

EXEMPLO 83

N-(5-cloro-piridin-2-il)-2-({4-[(2-oxo-piridin)-1-il]-benzoil}-amino)-5-metóxi-benzamida

Seguindo um procedimento análogo àquele descrito no Exemplo 80, obteve-se a N-(5-cloro-piridin-2-il)-2-({4-[(2-oxo-piridin)-1-il]-benzoil}-amino)-5-metóxi-benzamida,

como um sólido branco. ESI MS m/z: $(M+1)^+$ = 475,2.

EXEMPLO 84

N-(5-cloro-piridin-2-il)-2-({4-[(2-oxo-piperidin)-1-il]-benzoil}-amino)-5-metil-benzamida

Seguindo um procedimento análogo àquele descrito no Exemplo 80, o composto do título foi obtido como um sólido marrom-claro. ESI MS m/z: $(M+1)^+$ = 463,2.

EXEMPLO 85

N-(5-cloro-piridin-2-il)-2-({4-[(2-oxo-piridin)-1-il]-benzoil}-amino)-5-metil-benzamida

Seguindo um procedimento análogo àquele descrito no Exemplo 80, o composto do título foi obtido como um sólido marrom-claro. ESI MS m/z: $(M+1)^+$ = 459,2.

EXEMPLO 86

1-(3-cloro-fenil)-3-metano-sulfonil-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Parte A

Adicionou-se 3-cloro-anilina (5,00 g, 39,2 mmol) em gotas a uma solução de ácido clorídrico 1 N gelada, e em seguida, adicionou-se 4 ml de ácido clorídrico 12 M. A esta solução adicionou-se lentamente uma solução gelada de nitrito de sódio (3,00 g, 43,1 mmol) em 4 ml de água, mantendo a temperatura interna em menos do que 5 oC. Esta solução foi agitada por 45 min a 0 oC, em cuja hora formou-se um precipitado. Adicionou-se ácido acético glacial (1 ml) e o precipitado dissolveu-se. A esta solução adicionou-se acetato de sódio sólido (cerca de 2 g), para ajustar o pH até 4 e depois adicionou-se 10 ml de acetona gelada, e em

seguida, uma solução gelada de 1-cloro-1-metano-sulfonil-propan-2-ona em 10 ml de acetona. A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitou-se por 14 h. Uma corrente de nitrogênio foi passada sobre a solução, para reduzir ligeiramente o volume de solvente. O precipitado sólido foi coletado por filtração, lavado duas vezes com água, e secado sob vácuo a 40 oC, para dar 8,47 g (81%) de cloreto de N-(3-cloro-fenil)-1-(metil-sulfonil)-metano-hidrazonoíla, como um sólido laranja-claro.

O cloreto de metano-hidrazonoíla (8,47 g, 31,7 mmol) e 1-(4-iodo-fenil)-3-(4-morfolinil)-5,6-diidro-2(1H)-piridinona (12,17 g, 31,7 mmol) foram combinados em tolueno anidro. A solução foi aquecida até 70 oC e adicionou-se trietil-amina (13,2 ml, 95,1 mmol) em gotas. Depois de completada a adição, a reação foi aquecida até 90 oC e agitou-se a esta temperatura por 14 h. A análise por LC/MS indicou a formação de 1-(3-cloro-fenil)-6-(4-iodo-fenil)-3-metano-sulfonil - 7a - morfolin-4-il-1,3a,4,5,6,7a-hexaidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-2-ona com menos do que 5% de 1-(4-iodo-fenil) - 3 - morfolin -4-il-5,6-diidro-1H-piridin-2-ona remanescentes. O solvente foi removido sob vácuo. Ao óleo viscoso adicionou-se dicloro-metano (50 ml) e depois ácido triflúor-acético (30 ml), e aqueceu-se até o refluxo por 4 h. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna, eluindo com um gradiente de hexano até 40% de acetato de etila em hexano, para dar 10,65 g (64%) de 1-(3-cloro-fenil)-6-(4-iodo-fenil)-3-metano-sulfonil-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona.

Parte B

Em um frasco com fundo redondo combinou-se 1-(3-cloro-fenil)-6-(4-iodo-fenil)-3-metano-sulfonil-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona (1,00 g, 1,89 mmol), γ-valerolactama (0,36 g, 3,79 mmol), carbonato de potássio anidro em pó (1,05 g, 7,58 mmol), iodeto cuproso (0,072 g, 0,38 mmol) e 1,10-fenantrolina (0,068 g, 0,38 mmol). O frasco purgado com argônio, adicionou-se sulfóxido de dimetila (10 ml) desgaseificado, antes de aquecer até 120 oC. Após completada a reação, conforme confirmado por TLC ou LC/MS, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente, e adicionou-se 50 ml de hidróxido de amônio 3 M e 50 ml de dicloro-metano. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com mais 30 ml de dicloro-metano. Os extratos de dicloro-metano combinados foram lavados sucessivamente quatro vezes com água e uma vez com salmoura. A solução foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e evaporada, para dar um óleo que foi purificado por cromatografia de coluna, eluindo com acetato de etila, para dar 0,424 g (45%) de 1-(3-cloro-fenil)-3-metano-sulfonil-6-[4-(2-oxo-piperidin- 1 -il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7- ona, como um sólido incolor. O material foi recristalizado em acetonitrila.

RMN-^{1}H(DMSO-d_6) δ 7,79(t,1H,J=2Hz), 7,63-7,49(m,3H), 7,32(abq,4H,J=21,9Hz), 4,10(t,2H,J=6Hz), 3,58(t,2H,J=5Hz), 3,36(s, 3H), 3,19(t,2H,J=6Hz), 2,37(t,2H,J=5Hz), 1,83(m,4H). LC/MS (ES+): 498,9/500,9 (padrão Cl) (pureza >95% por ELSD).

EXEMPLO 87

3-(5-cloro-piridin-2-il)-6-metóxi-2-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona

Uma mistura do produto do Exemplo 82 (20 mg, 0,04 mmol) e HCl 4 N em dioxano (5 ml) foi agitada sob refluxo por 3,5 h. A mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente, e purificada por HPLC (15% de CH3CN/H2O, 20 ml/min), para fornecer o produtodesejado, como um sólido branco. ESI MS m/z: $(M+1)^+$ = 461,1.

EXEMPLO 88

3-(5-cloro-piridin-2-il)-6-metóxi-2-[4-(2-oxo-piridin-1-il)-fenil]-3H-quinazolin-4-ona

Seguindo um procedimento análogo àquele descrito no Exemplo 87, o composto do título foi obtido como um sólido branco. ESI MS m/z: $(M+1)^+$ = 457,1.

EXEMPLO 89

1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxilato de etila

O composto do título foi preparado na Parte A do Exemplo 27. Espectrometria de Massas de Alta Resolução $(M+H)^+$ para $C_{27}H_{25}N_4O_5$ 485,1827.

EXEMPLO 90

ácido 1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxílico

O 1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil) - fenil] - 4,5,6,7 -tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-

piridino-3-carboxilato de etila (0,5 g, 1,03 mmol) foi hidrolisado com hidróxido de lítio (0,13 g, 3 mmol) e uma mistura de metanol (5 ml), THF (25 ml) e água (25 ml) por 24 h. A reação foi acidificada com HCl concentrado e o sólido resultante foi removido por filtração. O produto foi colocado em suspensão em dicloro-metano:hexanos 1:1, filtrado e secado, para produzir 0,37 g (79%) de um sólido branco. Espectrometria de Massas $(M+H)^+$ 457,3.

EXEMPLO 91

1-(4-metóxi-fenil)-N,N-dimetil-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida

Adicionou-se trimetil-alumínio 2 M em hexanos (2,2 ml, 4,3 mmol) ao cloridrato de dimetil-amina (0,35 g, 4,3 mmol) em dicloro-metano (20 ml) a 0 oC. Depois de 0,5 h, adicionou-se 1-(4-metóxi-fenil) - 7 - oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro - 1H - pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxilato de etila (0,42 g, 0,86 mmol). A reação foi agitada por 24 h e depois vertida sobre HCl diluído e água gelada, extraída com dicloro-metano, lavada com salmoura, e secada sobre sulfato de magnésio. A purificação por cromatografia em sílica-gel e recristalização em dicloro-metano/hexanos produziram 340 mg (81%). Espectrometria de Massas de Alta Resolução $(M+H)^+$ para $C_{27}H_{26}N_5O_4$ 484,1980.

EXEMPLO 92

N-({1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridin-3-il}

carbonil)-metano-sulfonamida

Adicionou-se cloridrato de 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-carbodiimida (0,1 g, 0,5 mmol) e TEA (0,18 ml, 1,3 mmol) ao ácido 1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxílico (0,2 g, 0,43 mmol) em dicloro-metano (10 ml), e a reação foi agitada por 15 min. Adicionou-se 1-hidróxi-benzotriazol (71 mg, 0,5 mmol) e a reação foi agitada por 15 min. Adicionou-se metano-sulfonamida (0,125 g, 1,3 mmol) e DMF (1 ml) e a reação foi agitada por 72 h. Os solventes foram removidos e após purificação por HPLC e secagem por congelamento, obteve-se 75 mg (33%) de um sólido branco. Espectrometria de Massas de Alta Resolução $(M+H)^+$ para $C_{26}H_{24}N_5O_6S$ 534,1468.

EXEMPLO 93

amida do ácido 1-(4-hidróxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxílico

Adicionou-se BBr3 (0,05 ml, 0,5 mmol) ao 1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxilato de etila (0,2 g, 0,4 mmol) em dicloro-metano (30 ml) a 0 oC, e a mistura foi agitada por 3 h. Os solventes foram removidos e adicionou-se MeOH (20 ml) e HCl concentrado (0,1 ml), e aqueceu-se até o refluxo por 24 h, para esterificar novamente. Os solventes foram removidos e o éster bruto foi colocado em 4 ml de etilenoglicol, contendo 10% de NH3, e aqueceu-se em um recipiente vedado a 85 oC por 1,5 h. A

reação foi resfriada e vertida sobre água e extraída com acetato de etila. A purificação por HPLC e secagem por congelamento produziram 11 mg (6%) de um sólido branco. Espectrometria de Massas de Alta Resolução $(M+H)^+$ para $C_{24}H_{24}N_5O_4$ 446,1840.

EXEMPLO 94

1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-3-(1H-tetrazol-5-il)-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Adicionou-se NaN3 (19 mg, 0,29 mmol) e NH4Cl (21 mg, 0,38 mmol) à 1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil) - fenil] - 4,5,6,7 -tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carbonitrila (0,1 g, 0,23 mmol) em DMF (2 ml), e a reação foi aquecida até 105 oC por 24 h. A reação foi resfriada, adicionou-se água (1 ml), e o sólido resultante foi removido por filtração e secado. O sólido foi colocado em DMF (1 ml) e adicionou-se cloreto de tritila (60 mg, 0,2 mmol) e piridina (0,2 ml), e agitou-se por 24 h. A reação foi interrompida rapidamente com água, extraída com acetato de etila, e secada sobre sulfato de sódio. A purificação em sílica-gel não foi bem sucedida. O grupo tritila foi removido com TFA (0,5 ml) em dicloro-metano por 2 h. Os solventes foram removidos e o composto foi purificado por HPLC e secado por congelamento, para produzir 10 mg (9%) de um sólido branco. Espectrometria de Massas de Alta Resolução $(M+H)^+$ para $C_{25}H_{21}N_8O_3$ 481,1749.

EXEMPLO 95

3-{4-[(dimetil-amino)-metil]-1,3-oxazol-2-il}-1-(4-metóxi-

fenil)-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Adicionou-se exceso de 1,3-dicloro-acetona (0,5 g) à 1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil] - 4,5,6,7 - tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida (0,161 g, 0,35 mmol). A reação foi aquecida até 130 oC por 24 h. A reação foi resfriada e adicionou-se excesso de NMe2 a 40% em água, e a mistura resultante foi agitada por 48 h. Os solventes foram removidos e o resíduo foi cromatografado com 5% de MeOH em dicloro-metano com 1% de NH3, para produzir um sólido bronzeado (36 mg) que pareceu ser o intermediário clorado. O sólido foi colocado em etilenoglicol (1 ml) e 40% de Me2N/água (1,5 ml) e aquecido a 80 oC por 3 h. A reação foi resfriada e extraída com acetato de etila. A purificação por HPLC e secagem por congelamento produziram 35 mg (19%) de um sólido branco. Espectrometria de Massas de Alta Resolução $(M+H)^+$ para $C_{30}H_{28}N_6O_4$ 537,2268.

EXEMPLO 96

3-{4-[(dimetil-amino)-metil]-1,3-oxazol-2-il}-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Adicionou-se exceso de 1,3-dicloro-acetona (0,2 g) à 1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil] -4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida (0,142 g, 0,31 mmol). A reação foi aquecida até 130 oC por 24 h. A reação foi resfriada e adicionou-se excesso de NMe2 a 40% em água, e a mistura resultante foi agitada por 48 h.

A purificação repetida por HPLC e secagem por congelamento produziram 2 mg (1,2%) de um sólido branco. Espectrometria de Massas de Alta Resolução (M+H)+ para C30H33N6O4 541,2582.

EXEMPLO 97

1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperazinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida

Parte A

Adicionou-se DMSO (5 ml) à etil-6-(4-iodo-fenil)-1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida (0,52 g, 1,0 mmol), 4-benzilóxi-carbonil-piperazin-2-ona (0,32 g, 1,4 mmol) e carbonato de potássio (0,22 g, 1,6 mmol). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio. Adicionou-se CuI (38 mg, 0,2 mmol) e a reação foi aquecida até 130 oC por 18 h. A reação foi diluída com acetato de etila e água, extraída com acetato de etila, e secada sobre sulfato de magnésio. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando 5% de MeOH/CH2Cl2 produziu 0,2 g (33%) de uma espuma. Espectrometria de Massas $(M+H)^+$ 624,6.

Parte B

O produto da Parte A (0,2 g, 0,32 mmol) foi hidrogenado a 2,72 atm (40 psi), na presença de 10% de paládio sobre carvão, por 24 h. A reação foi filtrada e depois aquecida com 5% de NH3 em etilenoglicol, em um frasco selado, por 1,5 h a 80 oC. A reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A purificação por HPLC e secagem por congelamento produziram 30 mg (16%) de um sólido branco. Espectrometria de Massas de Alta Resolução $(M+H)^+$

para $C_{24}H_{25}N_6O_4$ 461,1938.

EXEMPLO 98

1-(4-metóxi-fenil)-3-(metil-sulfonil)-6-[4-(2-oxo-1-piperazinil)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Adicionou-se DMSO (5 ml) à 6-(4-iodo-fenil)-1-(4-metóxi-fenil) - (3-metil-sulfonil) - 1,4,5,6 - tetraidro-7H-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona (0,55 g, 1,0 mmol), 4-benziloxi-carbonil-piperazin-2-ona (0,35 g, 1,4 mmol) e carbonato de potássio (0,23 g, 1,6 mmol). A mistura foi desgaseificada com nitrogênio. Adicionou-se CuI (39 mg, 0,21 mmol) e a reação foi aquecida até 130 oC por 18 h. A reação foi diluída com acetato de etila e água, extraída com acetato de etila, e secada sobre sulfato de magnésio. A purificação do intermediário por cromatografia em sílica-gel, usando 5% de MeOH/CH2Cl2 foi seguida de desproteção em TFA sob refluxo. A purificação por HPLC e secagem por congelamento produziram 175 mg (27%) de um sólido branco. Espectrometria de Massas de Alta Resolução $(M+H)^+$ para $C_{24}H_{26}N_6O_5S$ 496,1650.

EXEMPLO 99

1-(4-metóxi-fenil)-3-(4-metil-oxazol-2-il)-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Parte A

Adicionou-se exceso de 1,3-dicloro-acetona (2 g) à 1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida

(1 g, 2 mmol). A reação foi aquecida até 130 oC por 24 h. A reação foi resfriada e a purificação por cromatografia, usando 0-3% de MeOH em dicloro-metano produziu 0,53 g (42%) de um sólido branco.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,75(s,1H), 7,53(d,J=8,8Hz,2H), 7,37(d,J=8,8Hz,2H), 7,27(d,J=8,8Hz,2H), 6,93(d,J=9,1Hz,2H), 4,60(s,2H), 4,19(t,J=6,6Hz,2H), 3,81(3H,s), 3,60(m,2H), 3,42(t,J=6,6Hz,2H), 2,57(m,2H), 1,95(m,4H) ppm.

Parte B

Ao produto da Parte A (73 mg, 0,13 mmol) adicionou-se 10% de paládio sobre carvão (15 mg) e EtOH (35 ml). A mistura foi hidrogenada a 2,72 atm (40 psi) por 1,5 h e depois filtrada através de Celite®. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por HPLC e secagem por congelamento, para produzir 40 mg (59%) de um sólido branco. Espectrometria de Massas de Alta Resolução $(M+H)^+$ para $C_{28}H_{28}N_5O_4$ 498,2126.

EXEMPLO 100

1-(4-metóxi-fenil)-3-(4-metil-oxazol-2-il)-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Parte A

Adicionou-se exceso de 1,3-dicloro-acetona (0,5 g) à 1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1(2H)-piridinil)-fenil] - 4,5,6,7 - tetraidro -1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida (0,1 g, 0,2 mmol). A reação foi aquecida até 130 oC por 24 h. A reação foi resfriada e a purificação por cromatografia, usando 0-3% de MeOH em dicloro-metano

produziu 0,08 g (42%) de um sólido bronzeado.

Parte B

Ao produto da Parte A (80 mg, 0,15 mmol) adicionou-se 10% de paládio sobre carvão (20 mg) e EtOH (35 ml). A mistura foi hidrogenada a 2,72 atm (40 psi) por 0,3 h e depois filtrada através de Celite®. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por HPLC e secagem por congelamento, para produzir 10 mg (13%) de um sólido branco. Espectrometria de Massas de Alta Resolução $(M+H)^+$ para $C_{28}H_{24}N_5O_3$ 494,1829.

EXEMPLO 101

3-acetil-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Adicionou-se THF (25 ml), 1-(etóxi-vinil)-tributil -estanho (0,078 ml, 0,23 mmol) e LiCl (27 mg, 0,65 mmol) à 3-bromo - 1 - (4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona (0,11 g, 0,22 mmol), e a mistura foi desgaseificada com nitrogênio por 15 min. Adicionou-se tetrakis-trifenil-fosfina-paládio (0) (12 mg, 0,01 mmol) e a reação foi aquecida foi aquecida até o refluxo por 24 h. Depois da extração com acetato de etila e secagem sobres sulfato de magnésio, o produto foi purificado por cromatografia em sílica-gel (misturada com KF), usando 0-3% de MeOH em dicloro-metano, e por HPLC, para produzir 6 mg (6%). Espectrometria de Massas de Alta Resolução $(M+H)^+$ para $C_{26}H_{23}N_4O_4$ 455,1713.

EXEMPLO 102

3-(4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-

oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Adicionou-se trimetil-alumínio 2 M em heptano (1 ml, 2 mmol) à etileno-diamina (0,4 ml, 6 mmol) em tolueno (25 ml) a 0 oC, e após agitar por por 20 min, adicionou-se o éster etílico do ácido 1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-2H-piridinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c] - piridino-3-carboxílico (0,1 g, 0,2 mmol), e a reação foi aquecida até 60 oC por 24 h. A reação foi interrompida rapidamente com água e metanol, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi colocado em suspensão em acetato de etila e filtrado. A purificação por HPLC e secagem por congelamento produziu 15 mg (12%) de um sólido branco. Espectrometria de Massas de Alta Resolução $(M+H)^+$ para $C_{27}H_{25}N_6O_3$ 481,2003.

EXEMPLO 103

1-(4-metóxi-fenil)-3-(1-metil-4,5-diidro-1H-imidazol-2-il)-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Adicionou-se trimetil-alumínio 2 M em heptano (2,7 ml, 5 mmol) à N-metil-etileno-diamina (0,47 ml, 5 mmol) em tolueno (25 ml) a 0 oC, e após agitar por por 20 min, adicionou-se o éster etílico do ácido 1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro - 1H - pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxílico (0,88 g, 1,8 mmol), e a reação foi aquecida até 100 oC por 24 h. A reação foi interrompida rapidamente com água e metanol, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O resíduo foi

colocado em suspensão em acetato de etila e filtrado. A purificação por HPLC e secagem por congelamento produziu 120 mg (11%) de um sólido branco. Espectrometria de Massas de Alta Resolução $(M+H)^+$ 499,3.

EXEMPLO 104

1-(4-metóxi-fenil)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Adicionou-se permanganato de potássio (48 mg, 0,3 mmol) ao Exemplo 103 (0,085 g, 0,14 mmol) em dioxano (15 ml), e a reação foi aquecida até 100 oC. Depois de 2 h, adicionou-se excesso de permanganato de potássio, para acelerar a reação e ela foi aquecida por 24 h. A filtração e purificação por HPLC e secagem por congelamento produziram 10 mg (11,7%) de um sólido branco. Espectrometria de Massas $(M+H)^+$ 497,3.

EXEMPLO 105

1-(4-metóxi-fenil)-3-metil-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Adicionou-se LiBH4 em THF (0,59 g, 1,2 mmol) ao éster etílico do ácido 1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxílico (0,59 g, 1,2 mmol) em THF (25 ml), e a reação foi aquecida sob refluxo por 2,5 h. Ao álcool bruto adicionou-se dicloro-metano (25 ml) e PBr3 (0,14 ml), e a reação foi agitada por 24 h. A extração com clorofórmio, lavando com água, e secando sobre sulfato de sódio, produziu um composto bromado bruto. O composto

bromado foi aquecido em AcOH (15 ml) e Zn ativado (0,39 g, 6 mmol) a 120 oC por 24 h. A purificação por HPLC e secagem por congelamento produziram 30 mg (58%) de um sólido branco. Espectrometria de Massas de Alta Resolução $(M+H)^+$ para $C_{25}H_{27}N_4O_3$ 431,2092.

EXEMPLO 106

3-hidróxi-metil-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Adicionou-se LiBH4 em THF (0,31 ml, 0,66 mmol) ao éster etílico do ácido 1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-(2H)-piridin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxílico (0,2 g, 0,4 mmol) em THF (25 ml), e a reação foi aquecida sob refluxo por 3 h. Depois de extrair com acetato de etila e lavar com água e salmoura, o produto cristalizou ao descansar. Espectrometria de Massas de Alta Resolução $(M+H)^+$ para $C_{25}H_{23}N_4O_4$ 443,1730.

EXEMPLO 107

3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Adicionou-se MeMgBr (0,21 ml, 0,6 mmol) ao éster etílico do ácido 1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxílico (0,1 g, 0,2 mmol) em THF (15 ml) a 0 oC, e a reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 h. A reação foi interrompida rapidamente com água e purificada por HPLC, para produzir 47 mg (48%) de um sólido branco. Espectrometria de Massas $(M+H)^+$ 475.

EXEMPLO 108

3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

O composto do título foi preparado seguindo o procedimento empregado no Exemplo 107 usando-se o produto da Parte A do Exemplo 27. ESI MS m/z 471 (M+H).

EXEMPLO 109

Cloridrato de 2-dimetil-amino-N-{1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridin-3-il-metil}-N-metil-acetamida

Parte A

Uma mistura do éster etílico do ácido 6-(4-iodo-fenil)-1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxílico (5 g, 9,7 mmol), carbonato de potássio (1,5 g, 110 mmol), piperidin-2-ona (1,2 g, 11,6 mmol), CuI (228 mg, 1,2 mmol) e DMSO (10 ml), foi aquecida até 140 oC por 24 h. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila, lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada, e evaporada. A purificação por cromatografia de coluna forneceu a aril-lactama correspondente (1,3 g, 28%). ESI MS m/z 489 (M+H).

Parte B

Adicionou-se LiOH (52 mg, 1,2 mmol) a uma solução do éster acima (500 mg, 1,02 mmol) em THF (5 ml), MeOH (3 ml) e água (2 ml), à temperatura ambiente. A mistura da reação foi agitada por 1 h, acidificada com a resina

trocadora de íons Dowex-50W, filtrada e evaporada, para fornecer o ácido correspondente como um sólido branco (471 mg, 99%), que foi usado sem purificação adicional. ESI MS m/z 461 $(M+H)^+$.

Parte C

Adicionou-se Et3N (0,17 ml, 1,2 mmol) a uma solução gelada (0 oC) do ácido (500 mg, 1,09 mmol) acima em THF (10 ml), e em seguida adicionou-se cloro-formiato de isobutila (0,16 ml, 1,2 mmol). A mistura da reação foi agitada por 1 h e depois adicionou-se NaBH4 (82 mg, 2,2 mmol). Depois de 30 min, um pequeno pedaço de gelo foi adicionado e a mistura da reação foi agitada por mais 2 h. A mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com HCl 0,1 N e salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. A purificação do resíduo em sílica-gel forneceu o álcool correspondente como um sólido branco (317 mg, 71%). ESI MS m/z 447 $(M+H)^+$.

Parte D

Uma solução do álcool (317 mg, 0,71 mmol) preparado acima, em dicloro-metano (7 ml), foi resfriada até 0 oC, e depois adicionou-se PBr3 1 M em dicloro-metano (0,78 ml, 0,78 mmol). O banho de resfriamento foi removido; a mistura da reação foi agitada por 3 h, e depois diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada, para fornecer o composto de bromo-metil correspondente (369 mg, >99%), que foi usado sem purificação adicional. ESI MS m/z 511 $(M+H)^+$.

Parte E

Uma solução do composto de bromo-metila (489 mg, 0,96 mmol) preparado acima e NaN3 (67 mg, 1,1 mmol) em DMF (10 ml) foi aquecida a 60 oC por toda a noite. A mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila, lavada com solução aquosa a 1% de LiCl, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada, para fornecer a azida correspondente (450 mg, 99%), como uma espuma branca. ESI MS m/z 511 $(M+H)^+$.

Parte F

A azida (213 mg, 0,45 mmol) preparada acima foi dissolvida em metanol (5 ml), e depois adicionou-se 10% de Pd/C (30 mg, 10 mol%), e a mistura da reação foi exposta a uma atmosfera de hidrogênio (balão). Depois de 3 h, a mistura da reação foi filtrada através de Celite® e concentrada. A purificação do resíduo em sílica-gel forneceu o composto de amino-metila correspondente (151 mg, 75%). ESI MS m/z 446 $(M+H)^+$.

Parte G

A amino-metila preparada acima (367 mg, 0,82 mmol) foi adicionada a uma solução que continha N,N-dimetil-glicina (127 mg, 1,2 mmol), base de Hünig (0,36 ml, 2,1 mmol), EDCI (237 mg, 1,2 mmol), HOAt (catalítico), e dicloro-metano (1,6 ml). A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite, e depois foi diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. A cromatografia do resíduo em sílica-gel,

seguido do tratamento com HCl 2 N e liofilização, forneceu o composto do título. ESI MS m/z 531 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 110

Cloridrato de 2-dimetil-amino-N-{1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridin-3-il-metil}-acetamida

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 109. ESI MS m/z 527 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 111

N-{1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridin-3-il-metil}-2-piridin-2-il-acetamida

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 109. ESI MS m/z 565 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 112

N-{1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxopiperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridin-3-il-metil}-2-(1-oxipiridin-2-il)-acetamida

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 109. ESI MS m/z 581 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 113

5-cloro-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-metóxi-2-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil-amino]-benzamida

Parte A

Adicionou-se CuI (0,87 g, 4,58 mmol) a uma mistura de 4-iodo-benzoato de metila (10,0 g, 0,038 mol), γ-valerolactama (4,53 g, 0,046 mol), PNT (0,76 g, 4,20 mmol) e carbonato de potássio (5,80 g, 0,042 mol) em DMSO (20 ml), e

a mistura da reação foi aquecida até 110 oC por 24 h. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com dicloro-metano, lavada com salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e evaporada. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna (eluindo com dicloro-metano:metanol 98:2) forneceu a lactama correspondente (3,4 g, 38%).

RMN-^{1}H(300MHz,$CDCl_3$) δ 8,05(d,2H), 7,35(d,2H), 3,91(s,3H), 3,70(m,2H), 2,58(m,2H), 1,96(m,4H); APCI MS m/z 234 $(M+H)^+$.

Parte B

A uma solução do éster preparado acima (1,0 g, 4,29 mmol) em THF (16 ml) e água (4 ml) a 0 oC adicionou-se LiOH (198 mg, 4,72 mmol). A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por 14 h, e fracionada entre acetato de etila e solução 2 M de HCl. As frações orgânicas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas, para fornecer o ácido correspondente como um sólido branco (525 mg, 56%).

RMN-^{1}H(300MHz,DMSO-d_6) δ 12,95(s,1H), 8,07(d,2H), 7,57(d,2H), 3,81(m,2H), 2,57(m,2H), 2,00(m,4H); ESI MS m/z 220 (M+H)+.

Parte C

Adicionou-se SOCl2 (0,21 ml, 2,89 mmol) a uma suspensão do ácido (0,21 g, 0,96 mmol) preparado acima em dicloro-metano (5 ml), e a mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por 3 h. A mistura da reação foi concentrada, para dar o cloridrato bruto como um sólido branco. O cloridrato bruto foi usado diretamente na próxima etapa.

Parte D

Adicionou-se uma solução do cloridrato bruto preparado acima em dicloro-metano (5 ml) a umna solução de 2-amino-5-cloro-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-metóxi-benzamida (150 mg, 0,48 mmol), DMAP (24 mg, 0,19 mmol) e piridina (95 mg, 0,48 mmol) em dicloro-metano (5 ml), e a mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por 20 h. A mistura da reação foi diluída comdicloro-metano, lavada com água, solução 0,25 M de NaOH e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna forneceu o composto do título como um sólido branco (99 mg, 40%).

RMN-^{1}H(300MHz,DMSO-d_6) δ 10,78(s,1H), 9,73(s,1H), 8,36(d,1H), 7,99(d,1H), 7,87(m,3H), 7,33(m,3H), 7,27(d,1H), 3,85(s,3H), 3,64(m,2H), 2,41(m,2H), 1,86(m,4H); ESI MS m/z 513 (M+H)+.

EXEMPLO 114

5-cloro-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-metóxi-2-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzoil-amino]-benzamida

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 113.

RMN-^{1}H(300MHz,DMSO-d_6) δ 10,83(s,1H), 9,89(s,1H), 8,37(d,1H), 8,09(d,1H), 8,00(d,2H), 7,88(dd,1H), 7,67(dd,1H), 7,52(m, 3H), 7,39(d,1H), 7,29(d,1H), 6,50(d,1H), 6,35(dt,1H), 3,89 (s,3H); ESI MS m/z 509 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 115

amida do ácido 6-[4-(1,1-dioxo-116-isotiazolidin-2-il)-fenil]-1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxílico

Parte A

Adicionou-se trietil-amina (0,144 ml, 1 mmol) ao éster etílico do ácido 6-(4-amino-fenil)-1-(4-metóxi-fenil)-7-oxo - 4,5,6,7 - tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxílico (0,35 g, 0,86 mmol) e cloreto de 3-cloro-propano-sulfonila (0,125 ml, 1 mmol) em THF (20 ml), e a reação foi agitada por 24 h. Adicionou-se t-butóxido de potássio (0,31 g, 2,5 mmol), e a reação foi agitada por 24 h. O éster foi purificado por cromatografia, usando 1-5% de MeOH em CH_2Cl_2.

Parte B

O éster da Parte A foi colocado em um tubo vedado, contendo 10% de NH3 em etilenoglicol, e aqueceu-se até 80 oC por 3 h. A reação foi resfriada, interrompida rapidamente com água, e extraída com acetato de etila. A purificação por HPLC e secagem por congelamento produziu 19 mg (4,6%) de um sólido branco. Espectrometria de Massas de Alta Resolução $(M+H)^+$ para $C_{23}H_{24}N_5O_5S$ 482,1493.

EXEMPLO 116

N-hidróxi-3-{7-oxo-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-triflúor-metil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-1-il}-benzamidina

Parte A

Adicionou-se 2-hidróxi-piridina (0,226 g, 2,38 mmol), carbonato de potássio (0,328 g, 2,38 mmol) e 3 mg de CuI a uma solução de 3-[6-(4-iodo-fenil)-7-oxo-3-triflúor-metil - 4,5,6,7 - tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-1-il]-benzonitrila (0,403 g, 0,793 mmol). A mistura da reação foi

refluxada por 18 h, resfriada e interrompida rapidamente com HCl 1N. As frações orgânicas foram extraídas com acetato de etila (2 x 100 ml), secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas, para produzir o produto bruto desejado. Espectrometria de Massas $(M+H)^+$ 476.

Parte B

O produto bruto da Parte A (0,18 g, 0,37 mmol) em metanol anidro (10 ml) foi tratado com cloridrato de hidroxilamina (0,04 g, 0,57 mmol) e adicionou-se excesso de trietil-amina (0,5 ml). A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por 48 h,concentrada e purificada por HPLC em fase reversa, para fornecer 78 mg (40%) do composto do título. Espectrometria de Massas $(M+H)^+$ 509.

EXEMPLO 117

N-metóxi-3-{7-oxo-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-triflúor-metil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-1-il}-benzamidina

O produto da Parte A do Exemplo 116 (0,2 g) foi dissolvido em metanol (10 ml). Borbulhou-se HCl gasoso por 5 min e tampou-se. A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 h, concentrada e evaporada até dar uma massa semi-sólida. O produto bruto foi redissolvido em metanol (10 ml) e adicionou-se a esta mistura 0,5 g de cloridrato de O-metóxi-hidroxilamina e 1 ml de trietil-amina. A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 h e concentrada e purificada por HPLC. Obteve-se cristais incolores do composto do título. Espectro de Massas $(M+H)^+$ 523.

EXEMPLO 118

1-(3-ciano-4-flúor-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-1-piperidinil)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxamida

A condensação de 3-cloro-4-flúor-fenil-hidrazina com 1-(4-iodo-fenil)-3-morfolin-4-il-5,6-diidro-1H-piridin-2-ona produziu 1-(3-cloro-4-flúor-fenil)-6-(4-iodo-fenil)-3-triflúor-metil-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7 -ona. Este produto foi então tratado sob condições de Ullman com 2-hidróxi-piridina, para produzir 1-(3-cloro-4-flúor-fenil)-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-triflúor-metil-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona. Espectro de Massas (M+H)+ 482. A conversão do cloro em um grupo ciano foi realizada por intermédio de metodologia de cianetação catalisada com paládio, empregando cianeto de zinco. Espectro de Massas $(M+H)^+$ 473,2.

EXEMPLO 119

amida do ácido 1-(3-amino-metil-4-flúor-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-4,5,6,7-tetraidro-1H-pirazolo [3,4-c]-piridino-3-carboxílico

O grupo ciano do Exemplo 18 foi reduzido a benzil-amina através de hidrogenação (vascolejador Parker, MeOH, 10% de Pd/C, AcOH) e purificação por HPLC. Espectro de Massas $(M+H)^+$ 477.

EXEMPLO 120

2-{7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenila—3-triflúor-metil-4,5,6,7-tetraido-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il}benzeno-sulfonamida

O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela do Exemplo 6, exceto que usou-se 2-sulfonamidofenil-hidrazina no lugar de cloridrato de 4-metóxi-hidrazina. MS (AP^+): 534,1 (M+H).

EXEMPLO 121

2-{7-oxo-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-3-triflúor-metil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-1-il}-benzeno-sulfonamida

O composto do título foi sintetizado de uma maneira similar àquela do Exemplo 6, exceto que usou-se 2-sulfonamidofenil-hidrazina no lugar de cloridrato de 4-metóxi-hidrazina. MS (AP^+): 530,1 (M+H).

EXEMPLO 122

N-acetil-2-{7-oxo-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-triflúor-metil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-1-il}-benzeno-sulfonamida

A sulfonamida do Exemplo 121 foi acetilada com anidrido acético, para produzir o composto do título. MS (AP^+): 572,1 (M+H).

EXEMPLO 123

1-(3-cloro-fenil)-3-metano-sulfonil-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

O composto do título foi sintetizado da mesma maneira que aquela descrita no Exemplo 86, Partes A e B, substituindo γ-valerolactama por 2-piridona.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,61(t,1H,J=2Hz), 7,51-7,28(m,9H), 6,66 (d, 1H,J=9Hz), 6,26(td,1H,J=7,1Hz), 4,21(t,2H,J=7Hz), 3,38(t, 2H,J=7Hz), 3,33(s,3H). LC/MS (ES+): 494,9/496,9 (padrão Cl)

(>95% por ELSD).

EXEMPLO 124

1-(4-metóxi-fenil)-3-metil-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

Adicionou-se trietil-silano (0,1 ml) e TFA (0,05 ml) à 3-hidróxi-1-(4-metóxi-fenil)-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil] - 1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona (65 mg, 0,15 mmol) em dicloro-metano (10 ml). Depois de 2 h, adicionou-se mais trietil-silano (0,2 ml) e TFA (0,1 ml) e a reação foi agitada por 72 h. A reação não prosseguiu, então os solventes foram retirados por lavagem e substituídos (trocados) por ácido acético (10 ml), trietil-silano (0,5 ml) e TFA (0,1 ml). A reação foi aquecida por 24 h a 80 oC. Os espectros de massas indicaram que somente o produto acetila tinha se formado. Os solventes foram removidos. O grupo acetila foi removido por agitação com LiOH (0,1 g) em THF/água por 3 h. A reação foi interrompida rapidamente com HCl 1 N, extraída com acetato de etila, e secada sobre sulfato de magnésio, para recuperar o álcool. Adicionou-se PBr3 ao álcool em clorofórmio, e a reação foi agitada por 24 h. A reação foi interrompida rapidamente com água e gelo, extraída com clorofórmio, e secada sobre sulfato de sódio. Adicionou-se Zn ativado (80 mg) e ácido acético (10 ml) ao brometo bruto, e aqueceu-se a 120 oC por 24 h. O produto foi purificado por cromatografia em sílica-gel, usando 0-3% de MeOH em dicloro-metano, recristalizou-se em CH3CN/água, para produzir 22 mg (35%). Espectro de Massas $(M+H)^+$ 427,3.

EXEMPLO 125

3-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3,5,6,7-tetraidro[1,2,3]-triazolo[4,5-c]-piridin-4-ona

Parte A

Dissolveu-se para-anisidina (7 g) em TFA (10 ml) e a solução foi resfriada até 0 oC. A esta solução gelada adicionou-se uma solução aquosa em gotas contendo nitrito de sódio (4,8 g). Depois de 30 min, adicionou-se uma solução aquosa contendo azida de sódio (4,43 g). A reação ficou exotérmica e foi agitada por mais 2 h, interrompida rapidamente com água (1 litro), e as frações orgânicas foram extraídas com cloreto de metileno (2 x 100 ml) e secadas (sulfato de magnésio). A concentração produziu a azida desejada que foi imediatamente redissolvida em tolueno (100 ml). A esta solução adicionou-se 1-(4-iodo-fenil)-3-morfolin-4-il-5,6-diidro-1H-piridin-2-ona (21,85 g), e a solução foi refluxada brandamente por 48 h. O tolueno foi evaporado e o produto bruto foi vertido diretamente sobre uma coluna de sílica-gel e eluída com hexano:acetato de etila 7:3, para produzir cerca de 1,2 g de 5-(4-iodo-fenil)-3-(4-metóxi-fenil)-3,5,6,7-tetraidro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]-piridin-4-ona. Espectro de Massas $(M+H)^+$ 447.

Parte B

O composto obtido na Parte A (0,41 g) foi tratado com 2-hidróxi-piridina sob condições de Ullman, como descrito anteriormente, para obter o composto do título (50 mg). Espectro de Massas $(M+H)^+$ 414.

EXEMPLO 126

3-(4-metóxi-fenil)-5-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-3,5,6,7-tetraidro-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]-piridin-4-ona

A metodologia de acoplamento de Ullman, usando a δ-valerolactama descrita anteriormente produziu o composto do título após purificação por cromatografia em sílica. Espectro de Massas $(M+H)^+$ 418.

EXEMPLO 127

3-(3-cloro-fenil)-5-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-3,5,6,7-tetraidro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]-piridin-4-ona

Em um procedimento idêntico àquele descrito para os análogos de p-metóxi-triazolo, o composto do título, m-cloro-fenila, foi preparado. Espectro de Massas $(M+H)^+$ 422.

EXEMPLO 128

3-(3-cloro-fenil)-5-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3,5,6,7-tetraidro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]-piridin-4-ona

Em um procedimento idêntico àquele descrito para os análogos de p-metóxi-triazolo, o composto do título, m-cloro-fenila, foi preparado. Espectro de Massas $(M+H)^+$ 418.

EXEMPLO 129

1-(3-cloro-fenil)-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

O éster etílico do ácido 1-(3-cloro-fenil)-7-oxo-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil] - 4,5,6,7 - tetraidro - pirazolo[3,4-c]-piridino-3-carboxílico (0,098 g, 0,216 mmol) foi dissolvido em THF (10 ml). Adicionou-se brometo de metil-magnésio (0,179 ml, 0,539 mmol) em gotas à reação. A

reação foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A reação foi interrompida rapidamente com HCl 1 N (100 ml) e extraída com acetato de etila (4 x 50 ml), lavada com salmoura (1 x 50 ml) e secada sobre sulfato de magnésio. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando um gradiente de 0-100% de acetato de etila em hexano como eluente, produziu 54,6 mg (53%) do composto do título.

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,59(s,1H), 7,48-7,37(m,7H), 7,33-7,28(m,2H), 6,66(d,J=9,2Hz,1H), 6,25(dt,J=1,1Hz, 6,6Hz,1H), 4,16(t,J=6,6Hz,2H), 3,19(t,J=6,6Hz,2H), 1,68(s,6H) ppm; ESI Espectrometria de massas 475,3 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 130

1-(3-cloro-fenil)-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-6-[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-fenil]-1,4,5,6-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-7-ona

O éster etílico da meta-cloro-lactama (0,036 g, 0,078 mmol) foi dissolvido em THF (6 ml). Adicionou-se brometo de metil-magnésio (0,07 ml, 0,196 mmol) em gotas à reação. A reação foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. A reação foi interrompida rapidamente com HCl 1 N (50 ml) e extraída com acetato de etila (4 x 25 ml), lavada com salmoura (1 x 25 ml) e secada sobre sulfato de magnésio. A purificação por cromatografia em sílica-gel, usando um gradiente de 0-100% de acetato de etila em hexano, seguido de 0-100% de metanol em acetato de etila, como eluentes, produziu 15,7 mg (42%).

RMN-^{1}H($CDCl_3$) δ 7,59(s,1H), 7,47-7,43(m,1H), 7,36-7,24(m,6H), 4,12(t,J=6,6Hz,2H), 3,65-3,55(m,2H), 3,16(t,J=6,6Hz,2H),

2,60-2,49(m,2H), 1,96-1,93(m,4H), 1,67(s,6H) ppm; ESI Espectrometria de massas 479,3 $(M+H)^+$.

EXEMPLO 131

3-{7-oxo-6-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-fenil]-3-triflúor-metil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[3,4-c]-piridin-1-il}-benzamida

O produto do Exemplo 116, Parte A (0,05 g) foi dissolvido em dicloro-metano (10 ml). A este material adicionou-se hidróxido de sódio (1N, 5 ml), peróxido de hidrogênio (3 ml) e hidróxido de tetrabutil-amônio (0,01 g). A mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente por 24 h e concentrada, interrompida rapidamente com água (50 ml) e as frações orgânicas foram extraídas com acetato de etila (2 x 50 ml), secadas (sulfato de magnésio) e concentradas. O produto bruto foi purificado por HPLC preparatória dando um sólido incolor. Espectro de Massas ESI 494 $(M+H)^+$ e 492 (M-H).

EXEMPLO 132

3-cloro-N-(1,2-cis-2-{[4-(2-oxo-piridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-6-carboxamida

Etapa A

Agitou-se cloreto de 4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzoíla (0,44 g, 2,05 mmol) em dicloro-metano (10 ml) à temperatura ambiente sob nitrogênio. Adicionou-se rapidamente cis-1,2-diamino-ciclo-hexano (0,5 ml, 4,17 mmol), em uma parcela, à solução, sob agitação. A misura foi agitada à temperatura ambiente por 10 min. A reação foi interrompida rapidamente com solução aquosa diluída de HCl,

e depois extraída com acetato de etila (2x). A camada aquosa doi basificada com NaOH 1 N, e depois extraída com acetato de etila (2x). A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, secada sobre sulfato de magnésio, e concentrada até secar. FCC (sílica-gel, dicloro-metano, e depois acetato de etila) deu N-cis-1,2-(2-amino-ciclo-hexil)-4-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-benzamida (0,54 g, rendimento: 84%).

Etapa B

Adicionou-se ácido 3-cloro-1H-indol-=6-carboxílico (47 mg, 0,24 mmol) a uma solução do produto da Etapa A (50 mg, 0,16 mmol) em DMF (0,5 ml), e em seguida, adicionou-se HATU (80 mg, 0,21 mmol) e DIEA (0,08 ml, 0,46 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por toda a noite. O resíduo foi diluído com MeOH e purificado por LC/MS, para dar a 3-cloro-N-(1,2-cis-2-{[4-(2-oxo-piridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-6-carboxamida desejada (14 mg, rendimento:18%). LC/MS-ESI 489,4 (M+H).

EXEMPLO 133

5-cloro-N-(1,2-cis-2-{[4-(2-oxo-piridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-2-carboxamida

Seguindo um procedimento análogo àquele descrito no Exemplo 132, o composto do título foi obtido. LC/MS-ESI 489,6 (M+H).

EXEMPLO 134

5-cloro-N-(1,2-cis-2-{[4-(2-oxo-piridin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-tiofeno-2-carboxamida

Seguindo um procedimento análogo àquele descrito

no Exemplo 132, o composto do título foi obtido. LC/MS-ESI 456,6 (M+H).

EXEMPLO 135

5-cloro-N-(1,2-cis-2-{[4-(2-oxo-pirazin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-tiofeno-2-carboxamida

Seguindo um procedimento análogo àquele descrito no Exemplo 132, o composto do título foi obtido. LC/MS-ESI 457,4 (M+H).

EXEMPLO 136

5-cloro-N-(1,2-cis-2-{[4-(2-oxo-pirazin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-2-carboxamida

Seguindo um procedimento análogo àquele descrito no Exemplo 132, o composto do título foi obtido. LC/MS-ESI 490,4 (M+H).

EXEMPLO 137

3-cloro-N-(1,2-cis-2-{[4-(2-oxo-pirazin-1(2H)-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-2-carboxamida

Seguindo um procedimento análogo àquele descrito no Exemplo 132, o composto do título foi obtido. LC/MS-ESI 490,4 (M+H).

EXEMPLO 138

5-cloro-N-(1,2-cis-2-{[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-tiofeno-2-carboxamida

Seguindo um procedimento análogo àquele descrito no Exemplo 132, o composto do título foi obtido. LC/MS-ESI 457,4 (M+H).

EXEMPLO 139

5-cloro-N-(1,2-cis-2-{[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-

amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-2-carboxamida

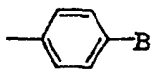
Seguindo um procedimento análogo àquele descrito no Exemplo 132, o composto do título foi obtido. LC/MS-ESI 493,4 (M+H).

EXEMPLO 140

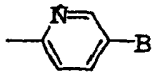
3-cloro-N-(1,2-cis-2-{[4-(2-oxo-piperidin-1-il)-benzoil]-amino}-ciclo-hexil)-1H-indol-2-carboxamida

Seguindo um procedimento análogo àquele descrito no Exemplo 132, o composto do título foi obtido. LC/MS-ESI 493,4 (M+H).

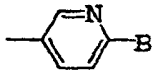
As tabelas que se seguem contêm exemplos representativos da presente invenção. Cada entrada na tabela emparelha-se com cada fórmula no início de tabela. Por exemplo, na Tabela 1, o exemplo 1-1 equipara-se a cada uma das fórmulas indicadas. A nomenclatura que se segue tenciona referir-se ao grupo A nas tabelas que se seguem.



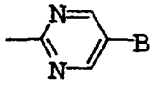
fenila



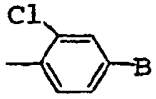
2-piridila



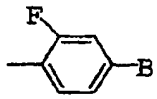
3-piridila



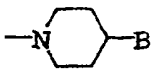
2-pirimidila



2-Cl-fenila

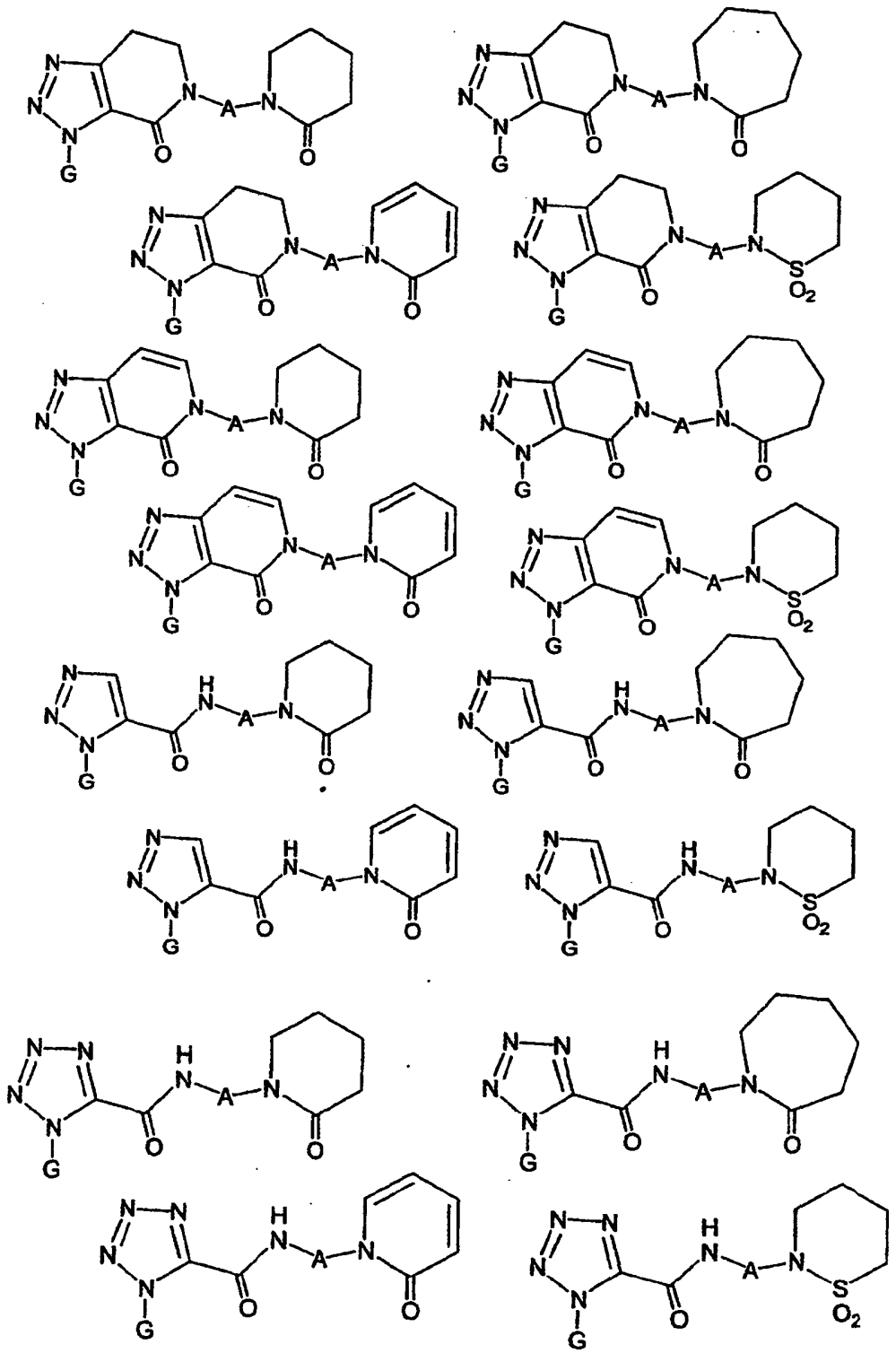


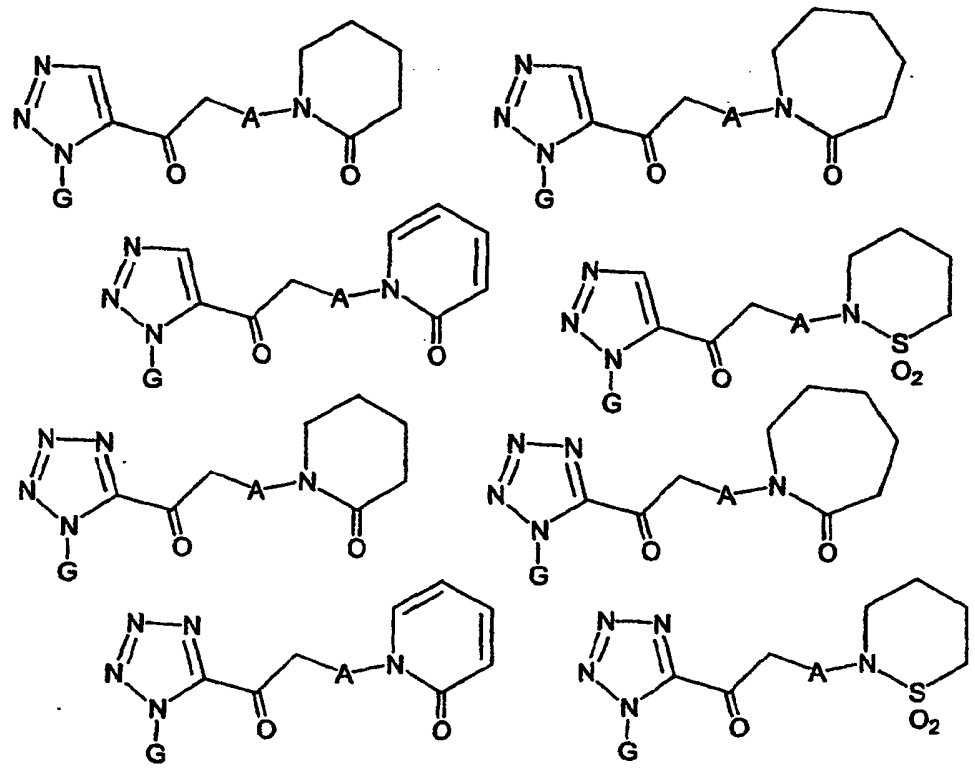
2-F-fenila



piperidinila

TABELA 1





Ex n°	A	G
1-1	fenila	4-metoxi-fenila
1-2	2-piridil	4-metoxi-fenila
1-3	3-piridil	4-metoxi-fenila
1-4	2-pirimidil	4-metoxi-fenila
1-5	2-Cl-fenila	4-metoxi-fenila
1-6	2-F-fenila	4-metoxi-fenila
1-7	fenila	2-amino-metil-fenila
1-8	2-piridil	2-amino-metil-fenila
1-9	3-piridil	2-amino-metil-fenila
1-10	2-pirimidil	2-amino-metil-fenila
1-11	2-Cl-fenila	2-amino-metil-fenila
1-12	2-F-fenila	2-amino-metil-fenila
1-13	fenila	2-amino-metil-fenila

1-14	2-piridil	2-amino-metil-fenila
1-15	3-piridil	2-amino-metil-fenila
1-16	2-pirimidil	2-amino-metil-fenila
1-17	2-Cl-fenila	2-amino-metil-fenila
1-18	2-F-fenila	2-amino-metil-fenila
1-19	fenila	2-amido-fenila
1-20	2-piridil	2-amido-fenila
1-21	3-piridil	2-amido-fenila
1-22	2-pirimidil	2-amido-fenila
1-23	2-Cl-fenila	2-amido-fenila
1-24	2-F-fenila	2-amido-fenila
1-25	fenila	2-amido-4-metoxi-fenila
1-26	2-piridil	2-amido-4-metoxi-fenila
1-27	3-piridil	2-amido-4-metoxi-fenila
1-28	2-pirimidil	2-amido-4-metoxi-fenila
1-29	2-Cl-fenila	2-amido-4-metoxi-fenila
1-30	2-F-fenila	2-amido-4-metoxi-fenila
1-31	fenila	3-amido-fenila
1-32	2-piridil	3-amido-fenila
1-33	3-piridil	3-amido-fenila
1-34	2-pirimidil	3-amido-fenila
1-35	2-Cl-fenila	3-amido-fenila
1-36	2-F-fenila	3-amido-fenila
1-37	fenila	3-cloro-fenila
1-38	2-piridil	3-cloro-fenila
1-39	3-piridil	3-cloro-fenila
1-40	2-pirimidil	3-cloro-fenila

1-41	2-Cl-fenila	3-cloro-fenila
1-42	2-F-fenila	3-cloro-fenila
1-43	fenila	3-amino-4-cloro-fenila
1-44	2-piridil	3-amino-4-cloro-fenila
1-45	3-piridil	3-amino-4-cloro-fenila
1-46	2-pirimidil	3-amino-4-cloro-fenila
1-47	2-Cl-fenila	3-amino-4-cloro-fenila
1-48	2-F-fenila	3-amino-4-cloro-fenila
1-49	fenila	2-amino-sulfonil-fenila
1-50	2-piridil	2-amino-sulfonil-fenila
1-51	3-piridil	2-amino-sulfonil-fenila
1-52	2-pirimidil	2-amino-sulfonil-fenila
1-53	2-Cl-fenila	2-amino-sulfonil-fenila
1-54	2-F-fenila	2-amino-sulfonil-fenila
1-55	fenila	2-amino-sulfonil-4-metoxi-fenila
1-56	2-piridil	2-amino-sulfonil-4-metoxi-fenila
1-57	3-piridil	2-amino-sulfonil-4-metoxi-fenila
1-58	2-pirimidil	2-amino-sulfonil-4-metoxi-fenila
1-59	2-Cl-fenila	2-amino-sulfonil-4-metoxi-fenila
1-60	2-F-fenila	2-amino-sulfonil-4-metoxi-fenila
1-61	fenila	3-(1',2',4'-triazolin-5'-on-3'-il)fenila

1-62	2-piridil	3-(1',2',4'-triazolin-5'-on-3'-il)fenila
1-63	3-piridil	3-(1',2',4'-triazolin-5'-on-3'-il)fenila
1-64	2-pirimidil	3-(1',2',4'-triazolin-5'-on-3'-il)fenila
1-65	2-Cl-fenila	3-(1',2',4'-triazolin-5'-on-3'-il)fenila
1-66	2-F-fenila	3-(1',2',4'-triazolin-5'-on-3'-il)fenila
1-67	fenila	1-amino-isoquinolin-6-ila
1-68	2-piridil	1-amino-isoquinolin-6-ila
1-69	3-piridil	1-amino-isoquinolin-6-ila
1-70	2-pirimidil	1-amino-isoquinolin-6-ila
1-71	2-Cl-fenila	1-amino-isoquinolin-6-ila
1-72	2-F-fenila	1-amino-isoquinolin-7-ila
1-73	fenila	1-amino-isoquinolin-7-ila
1-74	2-piridil	1-amino-isoquinolin-7-ila
1-75	3-piridil	1-amino-isoquinolin-7-ila
1-76	2-pirimidil	1-amino-isoquinolin-7-ila
1-77	2-Cl-fenila	1-amino-isoquinolin-7-ila
1-78	2-F-fenila	1-amino-isoquinolin-7-ila
1-79	fenila	4-amino-quinazol-6-ila
1-80	2-piridil	4-amino-quinazol-6-ila
1-81	3-piridil	4-amino-quinazol-6-ila
1-82	2-pirimidil	4-amino-quinazol-6-ila
1-83	2-Cl-fenila	4-amino-quinazol-6-ila
1-84	2-F-fenila	4-amino-quinazol-6-ila

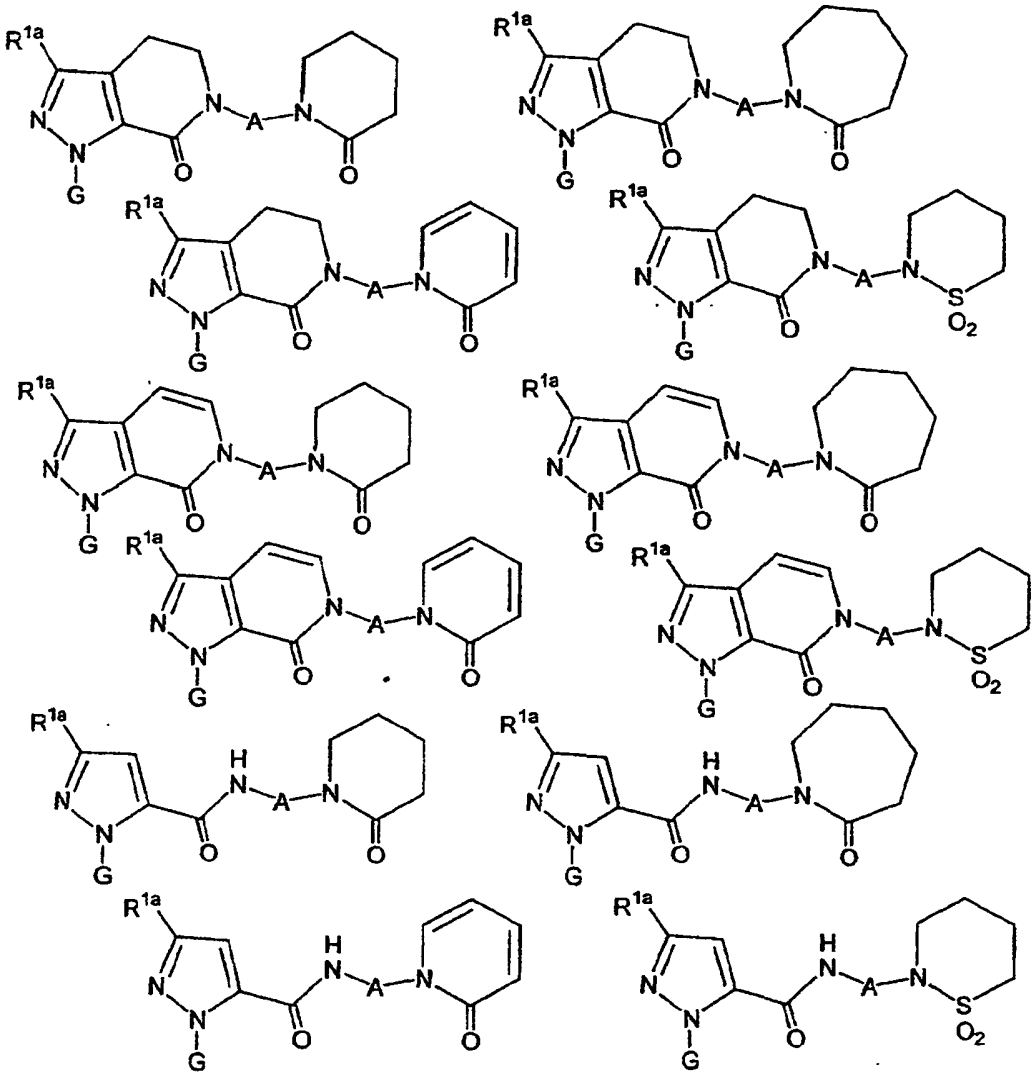
1-85	fenila	4-amino-quinazol-7-ila
1-86	2-piridil	4-amino-quinazol-7-ila
1-87	3-piridil	4-amino-quinazol-7-ila
1-88	2-pirimidil	4-amino-quinazol-7-ila
1-89	2-Cl-fenila	4-amino-quinazol-7-ila
1-90	2-F-fenila	4-amino-quinazol-7-ila
1-91	fenila	3-amino-benzoisoxazol-5-ila
1-92	2-piridil	3-amino-benzoisoxazol-5-ila
1-93	3-piridil	3-amino-benzoisoxazol-5-ila
1-94	2-pirimidil	3-amino-benzoisoxazol-5-ila
1-95	2-Cl-fenila	3-amino-benzoisoxazol-5-ila
1-96	2-F-fenila	3-amino-benzoisoxazol-5-ila
1-97	fenila	3-amino-benzoisoxazol-6-ila
1-98	2-piridil	3-amino-benzoisoxazol-6-ila
1-99	3-piridil	3-amino-benzoisoxazol-6-ila
1-100	2-pirimidil	3-amino-benzoisoxazol-6-ila
1-101	2-Cl-fenila	3-amino-benzoisoxazol-6-ila
1-102	2-F-fenila	3-amino-benzoisoxazol-6-ila
1-103	fenila	3-amino-indazol-5-ila
1-104	2-piridil	3-amino-indazol-5-ila
1-105	3-piridil	3-amino-indazol-5-ila
1-106	2-pirimidil	3-amino-indazol-5-ila
1-107	2-Cl-fenila	3-amino-indazol-5-ila
1-108	2-F-fenila	3-amino-indazol-5-ila
1-109	fenila	3-amino-indazol-6-ila
1-110	2-piridil	3-amino-indazol-6-ila
1-111	3-piridil	3-amino-indazol-6-ila

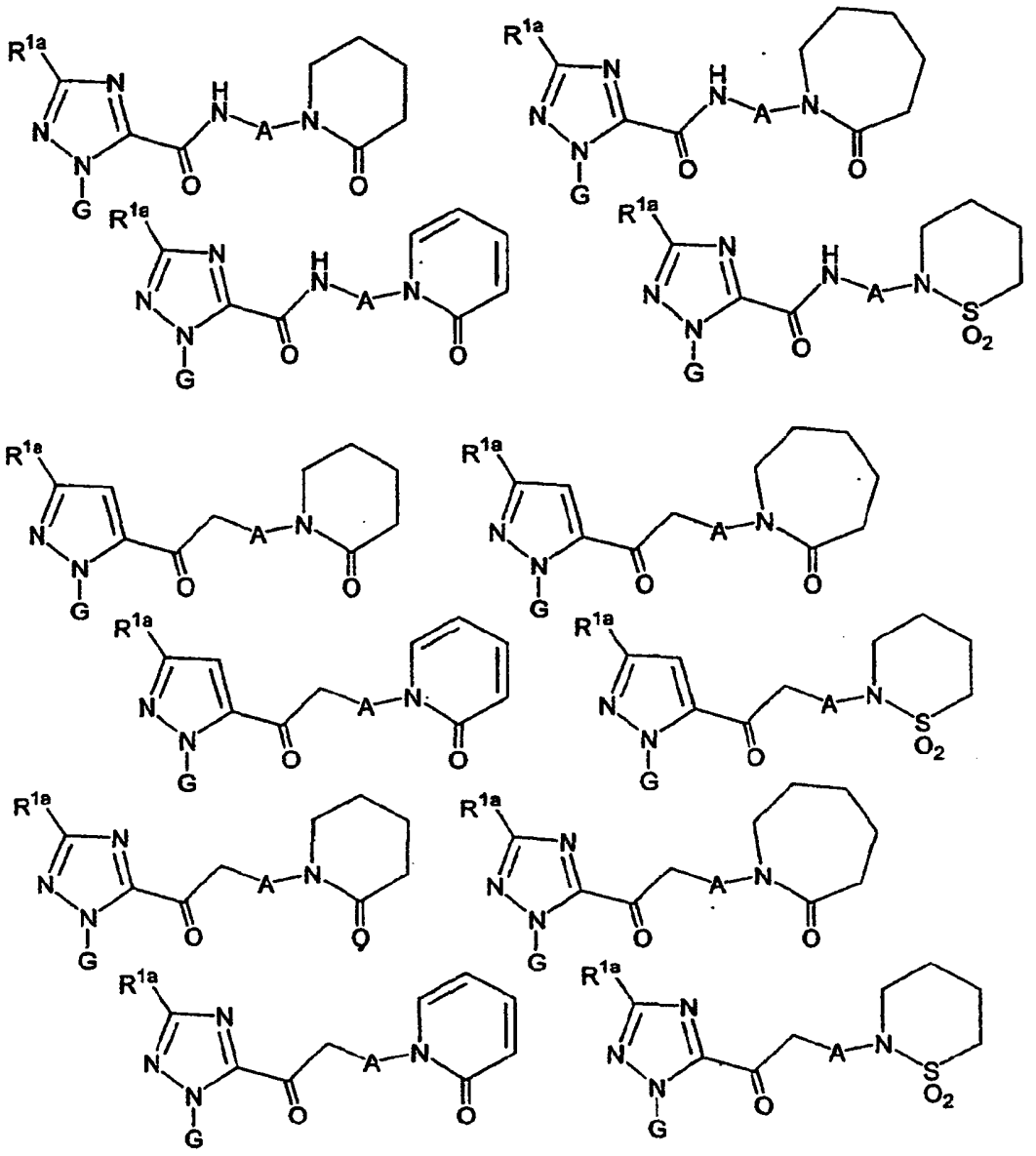
1-112	2-pirimidil	3-amino-indazol-6-ila
1-113	2-Cl-fenila	3-amino-indazol-6-ila
1-114	2-F-fenila	3-amino-indazol-6-ila
1-115	fenila	indolin-5-ila
1-116	2-piridil	indolin-5-ila
1-117	3-piridil	indolin-5-ila
1-118	2-pirimidil	indolin-5-ila
1-119	2-Cl-fenila	indolin-5-ila
1-120	2-F-fenila	indolin-5-ila
1-121	fenila	indolin-6-ila
1-122	2-piridil	indolin-6-ila
1-123	3-piridil	indolin-6-ila
1-124	2-pirimidil	indolin-6-ila
1-125	2-Cl-fenila	indolin-6-ila
1-126	2-F-fenila	indolin-6-ila
1-127	fenila	2-natfila
1-128	2-piridil	2-natfila
1-129	3-piridil	2-natfila
1-130	2-pirimidil	2-natfila
1-131	2-Cl-fenila	2-natfila
1-132	2-F-fenila	2-natfila
1-133	fenila	3-amido-naft-2-ila
1-134	2-piridil	3-amido-naft-2-ila
1-135	3-piridil	3-amido-naft-2-ila
1-136	2-pirimidil	3-amido-naft-2-ila
1-137	2-Cl-fenila	3-amido-naft-2-ila
1-138	2-F-fenila	3-amido-naft-2-ila

1-139	fenila	3-metil-sulfonil-naft-2-ila
1-140	2-piridil	3-metil-sulfonil-naft-2-ila
1-141	3-piridil	3-metil-sulfonil-naft-2-ila
1-142	2-pirimidil	3-metil-sulfonil-naft-2-ila
1-143	2-Cl-fenila	3-metil-sulfonil-naft-2-ila
1-144	2-F-fenila	3-metil-sulfonil-naft-2-ila
1-145	fenila	3-amino-metil-naft-2-ila
1-146	2-piridil	3-amino-metil-naft-2-ila
1-147	3-piridil	3-amino-metil-naft-2-ila
1-148	2-pirimidil	3-amino-metil-naft-2-ila
1-149	2-Cl-fenila	3-amino-metil-naft-2-ila
1-150	2-F-fenila	3-amino-metil-naft-2-ila
1-151	fenila	3-flúor-naft-2-ila
1-152	2-piridil	3-flúor-naft-2-ila
1-153	3-piridil	3-flúor-naft-2-ila
1-154	2-pirimidil	3-flúor-naft-2-ila
1-155	2-Cl-fenila	3-flúor-naft-2-ila
1-156	2-F-fenila	3-flúor-naft-2-ila
1-157	fenila	3-ciano-naft-2-ila
1-158	2-piridil	3-ciano-naft-2-ila
1-159	3-piridil	3-ciano-naft-2-ila
1-160	2-pirimidil	3-ciano-naft-2-ila
1-161	2-Cl-fenila	3-ciano-naft-2-ila
1-162	2-F-fenila	3-ciano-naft-2-ila
1-163	fenila	3-amino-sulfonil-naft-2-ila
1-164	2-piridil	3-amino-sulfonil-naft-2-ila
1-165	3-piridil	3-amino-sulfonil-naft-2-ila

1-166	2-pirimidil	3-amino-sulfonil-naft-2-ila
1-167	2-Cl-fenila	3-amino-sulfonil-naft-2-ila
1-168	2-F-fenila	3-amino-sulfonil-naft-2-ila
1-169	fenila	3-cloro-naft-2-ila
1-170	2-piridil	3-cloro-naft-2-ila
1-171	3-piridil	3-cloro-naft-2-ila
1-172	2-pirimidil	3-cloro-naft-2-ila
1-173	2-Cl-fenila	3-cloro-naft-2-ila
1-174	2-F-fenila	3-cloro-naft-2-ila

TABELA 2





R^{1a} é CH_3;

Ex nº	A	G
2-1	fenila	4-metóxi-fenila
2-2	2-piridil	4-metóxi-fenila
2-3	3-piridil	4-metóxi-fenila
2-4	2-pirimidil	4-metóxi-fenila
2-5	2-Cl-fenila	4-metóxi-fenila
2-6	2-F-fenila	4-metóxi-fenila

2-7	piperidinil	4-metóxi-fenila
2-8	fenila	2-amino-metil-fenila
2-9	2-piridil	2-amino-metil-fenila
2-10	3-piridil	2-amino-metil-fenila
2-11	2-pirimidil	2-amino-metil-fenila
2-12	2-Cl-fenila	2-amino-metil-fenila
2-13	2-F-fenila	2-amino-metil-fenila
2-14	piperidinil	2-amino-metil-fenila
2-15	fenila	3-amino-metil-fenila
2-16	2-piridil	3-amino-metil-fenila
2-17	3-piridil	3-amino-metil-fenila
2-18	2-pirimidil	3-amino-metil-fenila
2-19	2-Cl-fenila	3-amino-metil-fenila
2-20	2-F-fenila	3-amino-metil-fenila
2-21	piperidinil	3-amino-metil-fenila
2-22	fenila	2-amido-fenila
2-23	2-piridil	2-amido-fenila
2-24	3-piridil	2-amido-fenila
2-25	2-pirimidil	2-amido-fenila
2-26	2-Cl-fenila	2-amido-fenila
2-27	2-F-fenila	2-amido-fenila
2-28	piperidinil	2-amido-fenila
2-29	fenila	2-amido-4-metóxi-fenila
2-30	2-piridil	2-amido-4-metóxi-fenila
2-31	3-piridil	2-amido-4-metóxi-fenila
2-32	2-pirimidil	2-amido-4-metóxi-fenila
2-33	2-Cl-fenila	2-amido-4-metóxi-fenila

2-34	2-F-fenila	2-amido-4-metóxi-fenila
2-35	piperidinil	2-amido-4-metóxi-fenila
2-36	fenila	3-amido-fenila
2-37	2-piridil	3-amido-fenila
2-38	3-piridil	3-amido-fenila
2-39	2-pirimidil	3-amido-fenila
2-40	2-Cl-fenila	3-amido-fenila
2-41	2-F-fenila	3-amido-fenila
2-42	piperidinil	3-amido-fenila
2-43	fenila	3-cloro-fenila
2-44	2-piridil	3-cloro-fenila
2-45	3-piridil	3-cloro-fenila
2-46	2-pirimidil	3-cloro-fenila
2-47	2-Cl-fenila	3-cloro-fenila
2-48	2-F-fenila	3-cloro-fenila
2-49	piperidinil	3-cloro-fenila
2-50	fenila	3-amino-4-cloro-fenila
2-51	2-piridil	3-amino-4-cloro-fenila
2-52	3-piridil	3-amino-4-cloro-fenila
2-53	2-pirimidil	3-amino-4-cloro-fenila
2-54	2-Cl-fenila	3-amino-4-cloro-fenila
2-55	2-F-fenila	3-amino-4-cloro-fenila
2-56	piperidinil	3-amino-4-cloro-fenila
2-57	fenila	2-amino-sulfonil-fenila
2-58	2-piridil	2-amino-sulfonil-fenila
2-59	3-piridil	2-amino-sulfonil-fenila
2-60	2-pirimidil	2-amino-sulfonil-fenila

2-61	2-Cl-fenila	2-amino-sulfonil-fenila
2-62	2-F-fenila	2-amino-sulfonil-fenila
2-63	piperidinil	2-amino-sulfonil-fenila
2-64	fenila	2-amino-sulfonil-4-metóxi-fenila
2-65	2-piridil	2-amino-sulfonil-4-metóxi-fenila
2-66	3-piridil	2-amino-sulfonil-4-metóxi-fenila
2-67	2-pirimidil	2-amino-sulfonil-4-metóxi-fenila
2-68	2-Cl-fenila	2-amino-sulfonil-4-metóxi-fenila
2-69	2-F-fenila	2-amino-sulfonil-4-metóxi-fenila
2-70	piperidinil	2-amino-sulfonil-4-metóxi-fenila
2-71	fenila	3-(1',2',4'-triazolin-5'-on-3'-ila)fenila
2-72	2-piridil	3-(1',2',4'-triazolin-5'-on-3'-ila)fenila
2-73	3-piridil	3-(1',2',4'-triazolin-5'-on-3'-ila)fenila
2-74	2-pirimidil	3-(1',2',4'-triazolin-5'-on-3'-ila)fenila
2-75	2-Cl-fenila	3-(1',2',4'-triazolin-5'-on-3'-ila)fenila

2-76	2-F-fenila	3-(1',2',4'-triazolin-5'-on-3'-ila)fenila
2-77	piperidinil	3-(1',2',4'-triazolin-5'-on-3'-ila)fenila
2-78	fenila	1-amino-isoquinolin-6-ila
2-79	2-piridil	1-amino-isoquinolin-6-ila
2-80	3-piridil	1-amino-isoquinolin-6-ila
2-81	2-pirimidil	1-amino-isoquinolin-6-ila
2-82	2-Cl-fenila	1-amino-isoquinolin-6-ila
2-83	2-F-fenila	1-amino-isoquinolin-6-ila
2-84	piperidinil	1-amino-isoquinolin-6-ila
2-85	fenila	1-amino-isoquinolin-7-ila
2-86	2-piridil	1-amino-isoquinolin-7-ila
2-87	3-piridil	1-amino-isoquinolin-7-ila
2-88	2-pirimidil	1-amino-isoquinolin-7-ila
2-89	2-Cl-fenila	1-amino-isoquinolin-7-ila
2-90	2-F-fenila	1-amino-isoquinolin-7-ila
2-91	piperidinil	1-amino-isoquinolin-7-ila
2-92	fenila	4-amino-quinazol-6-ila
2-93	2-piridil	4-amino-quinazol-6-ila
2-94	3-piridil	4-amino-quinazol-6-ila
2-95	2-pirimidil	4-amino-quinazol-6-ila
2-96	2-Cl-fenila	4-amino-quinazol-6-ila
2-97	2-F-fenila	4-amino-quinazol-6-ila
2-98	piperidinil	4-amino-quinazol-6-ila
2-99	fenila	4-amino-quinazol-7-ila
2-100	2-piridil	4-amino-quinazol-7-ila
2-101	3-piridil	4-amino-quinazol-7-ila

2-102	2-pirimidil	4-amino-quinazol-7-ila
2-103	2-Cl-fenila	4-amino-quinazol-7-ila
2-104	2-F-fenila	4-amino-quinazol-7-ila
2-105	piperidinil	4-amino-quinazol-7-ila
2-106	fenila	3-amino-benzo-isoxazol-5-ila
2-107	2-piridil	3-amino-benzo-isoxazol-5-ila
2-108	3-piridil	3-amino-benzo-isoxazol-5-ila
2-109	2-pirimidil	3-amino-benzo-isoxazol-5-ila
2-110	2-Cl-fenila	3-amino-benzo-isoxazol-5-ila
2-111	2-F-fenila	3-amino-benzo-isoxazol-5-ila
2-112	piperidinil	3-amino-benzo-isoxazol-5-ila
2-113	fenila	3-amino-benzo-isoxazol-6-ila
2-114	2-piridil	3-amino-benzo-isoxazol-6-ila
2-115	3-piridil	3-amino-benzo-isoxazol-6-ila
2-116	2-pirimidil	3-amino-benzo-isoxazol-6-ila
2-117	2-Cl-fenila	3-amino-benzo-isoxazol-6-ila

2-118	2-F-fenila	3-amino-benzo-isoxazol-6-ila
2-119	piperidinil	3-amino-benzo-isoxazol-6-ila
2-120	fenila	3-amino-indazol-5-ila
2-121	2-piridil	3-amino-indazol-5-ila
2-122	3-piridil	3-amino-indazol-5-ila
2-123	2-pirimidil	3-amino-indazol-5-ila
2-124	2-Cl-fenila	3-amino-indazol-5-ila
2-125	2-F-fenila	3-amino-indazol-5-ila
2-126	piperidinil	3-amino-indazol-5-ila
2-127	fenila	3-amino-indazol-6-ila
2-128	2-piridil	3-amino-indazol-6-ila
2-129	3-piridil	3-amino-indazol-6-ila
2-130	2-pirimidil	3-amino-indazol-6-ila
2-131	2-Cl-fenila	3-amino-indazol-6-ila
2-132	2-F-fenila	3-amino-indazol-6-ila
2-133	piperidinil	3-amino-indazol-6-ila
2-134	fenila	indolin-5-ila
2-135	2-piridil	indolin-5-ila
2-136	3-piridil	indolin-5-ila
2-137	2-pirimidil	indolin-5-ila
2-138	2-Cl-fenila	indolin-5-ila
2-139	2-F-fenila	indolin-5-ila
2-140	piperidinil	indolin-5-ila
2-141	fenila	indolin-6-ila
2-142	2-piridil	indolin-6-ila
2-143	3-piridil	indolin-6-ila

2-144	2-pirimidil	indolin-6-ila
2-145	2-Cl-fenila	indolin-6-ila
2-146	2-F-fenila	indolin-6-ila
2-147	piperidinil	indolin-6-ila
2-148	fenila	2-naftila
2-149	2-piridil	2-naftila
2-150	3-piridil	2-naftila
2-151	2-pirimidil	2-naftila
2-152	2-Cl-fenila	2-naftila
2-153	2-F-fenila	2-naftila
2-154	piperidinil	2-naftila
2-155	fenila	3-amido-naft-2-ila
2-156	2-piridil	3-amido-naft-2-ila
2-157	3-piridil	3-amido-naft-2-ila
2-158	2-pirimidil	3-amido-naft-2-ila
2-159	2-Cl-fenila	3-amido-naft-2-ila
2-160	2-F-fenila	3-amido-naft-2-ila
2-161	piperidinil	3-amido-naft-2-ila
2-162	fenila	3-metil-sulfonil-naft-2-ila
2-163	2-piridil	3-metil-sulfonil-naft-2-ila
2-164	3-piridil	3-metil-sulfonil-naft-2-ila
2-165	2-pirimidil	3-metil-sulfonil-naft-2-ila
2-166	2-Cl-fenila	3-metil-sulfonil-naft-2-ila
2-167	2-F-fenila	3-metil-sulfonil-naft-2-ila
2-168	piperidinil	3-metil-sulfonil-naft-2-ila
2-169	fenila	3-amino-metil-naft-2-ila
2-170	2-piridil	3-amino-metil-naft-2-ila

2-171	3-piridil	3-amino-metil-naft-2-ila
2-172	2-pirimidil	3-amino-metil-naft-2-ila
2-173	2-Cl-fenila	3-amino-metil-naft-2-ila
2-174	2-F-fenila	3-amino-metil-naft-2-ila
2-175	piperidinil	3-amino-metil-naft-2-ila
2-176	fenila	3-flúor-naft-2-ila
2-177	2-piridil	3-flúor-naft-2-ila
2-178	3-piridil	3-flúor-naft-2-ila
2-179	2-pirimidil	3-flúor-naft-2-ila
2-180	2-Cl-fenila	3-flúor-naft-2-ila
2-181	2-F-fenila	3-flúor-naft-2-ila
2-182	piperidinil	3-flúor-naft-2-ila
2-183	fenila	3-ciano-naft-2-ila
2-184	2-piridil	3-ciano-naft-2-ila
2-185	3-piridil	3-ciano-naft-2-ila
2-186	2-pirimidil	3-ciano-naft-2-ila
2-187	2-Cl-fenila	3-ciano-naft-2-ila
2-188	2-F-fenila	3-ciano-naft-2-ila
2-189	piperidinil	3-ciano-naft-2-ila
2-190	fenila	3-amino-sulfonil-naft-2-ila
2-191	2-piridil	3-amino-sulfonil-naft-2-ila
2-192	3-piridil	3-amino-sulfonil-naft-2-ila
2-193	2-pirimidil	3-amino-sulfonil-naft-2-ila
2-194	2-Cl-fenila	3-amino-sulfonil-naft-2-ila
2-195	2-F-fenila	3-amino-sulfonil-naft-2-ila
2-196	piperidinil	3-amino-sulfonil-naft-2-ila
2-197	fenila	6-cloro-naft-2-ila

2-198	2-piridil	6-cloro-naft-2-ila
2-199	3-piridil	6-cloro-naft-2-ila
2-200	2-pirimidil	6-cloro-naft-2-ila
2-201	2-Cl-fenila	6-cloro-naft-2-ila
2-202	2-F-fenila	6-cloro-naft-2-ila
2-203	piperidinil	6-cloro-naft-2-ila

TABELA 3

Exemplos 3-1 até 3-6090 utilizam as estruturas da Tabela 2 e os grupos A e G correspondentes dos Exemplos 1-203 da Tabela 2.

Exemplos 3-1 a 3-203, R^{1a} é CH_2CH_3;

Exemplos 3-204 a 3-406, R^{1a} é CF_3;

Exemplos 3-407 a 3-609, R^{1a} é SCH_3;

Exemplos 3-610 a 3-812, R^{1a} é $SOCH_3$;

Exemplos 3-813 a 3-1015, R^{1a} é SO2CH_3;

Exemplos 3-1016 a 3-1218, R^{1a} é Cl;

Exemplos 3-1219 a 3-1421, R^{1a} é F;

Exemplos 3-1244 a 3-1624, R^{1a} é CO_2CH_3;

Exemplos 3-1625 a 3-1827, R^{1a} é CH_2OCH_3;

Exemplos 3-1828 a 3-2030, R^{1a} é $CONH_2$;

Exemplos 3-2031 a 3-2233, R^{1a} é -CN;

Exemplos 3-2234 a 3-2436, R^{1a} é CH_2NHCH_3;

Exemplos 3-2437 a 3-2639, R^{1a} é $CH_2NHSO_2CH_3$;

Exemplos 3-2640 a 3-2824, R^{1a} é 1-imidazolil-CH_2;

Exemplos 3-2843 a 3-3045, R^{1a} é Br;

Exemplos 3-3046 a 3-3248, R^{1a} é 5-tetrazolil;

Exemplos 3-3249 a 3-3451, R^{1a} é $N(CH_3)_2$;

Exemplos 3-3452 a 3-3654, R^{1a} é $NHCH_3$;

Exemplos 3-3655 a 3-3857, R^{1a} é SO_2NH_2;

Exemplos 3-3858 a 3-4060, R^{1a} é 2-piridina;

Exemplos 3-4061 a 3-4263, R^{1a} é 3-piridina;

Exemplos 3-4264 a 3-4466, R^{1a} é 4-piridina;

Exemplos 3-4467 a 3-4872, R^{1a} é 2-piridina-N-oxido;

Exemplos 3-4873 a 3-5075, R^{1a} é 3-piridina-N-oxido;

Exemplos 3-5076 a 3-5287, R^{1a} é 4-piridina-N-oxido;

Exemplos 3-5288 a 3-5481, R^{1a} é OCH_3;

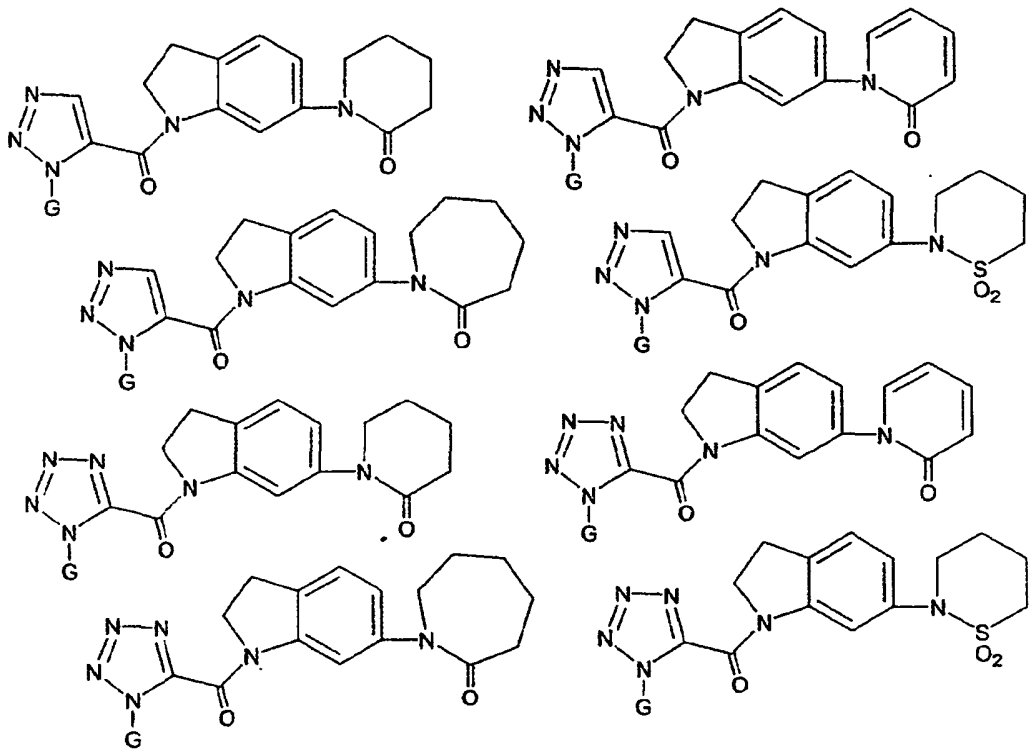
Exemplos 3-5482 a 3-5684, R^{1a} é $CH_2OC(O)NHCH_3$;

Exemplos 3-5685 a 3-5887, R^{1a} é $CH_2NHCO_2CH_3$;

Exemplos 3-5888 a 3-6090, R^{1a} é $CH_2NHC(O)NHCH_3$; e

Exemplos 3-6091 a 3-6293, R^{1a} é H.

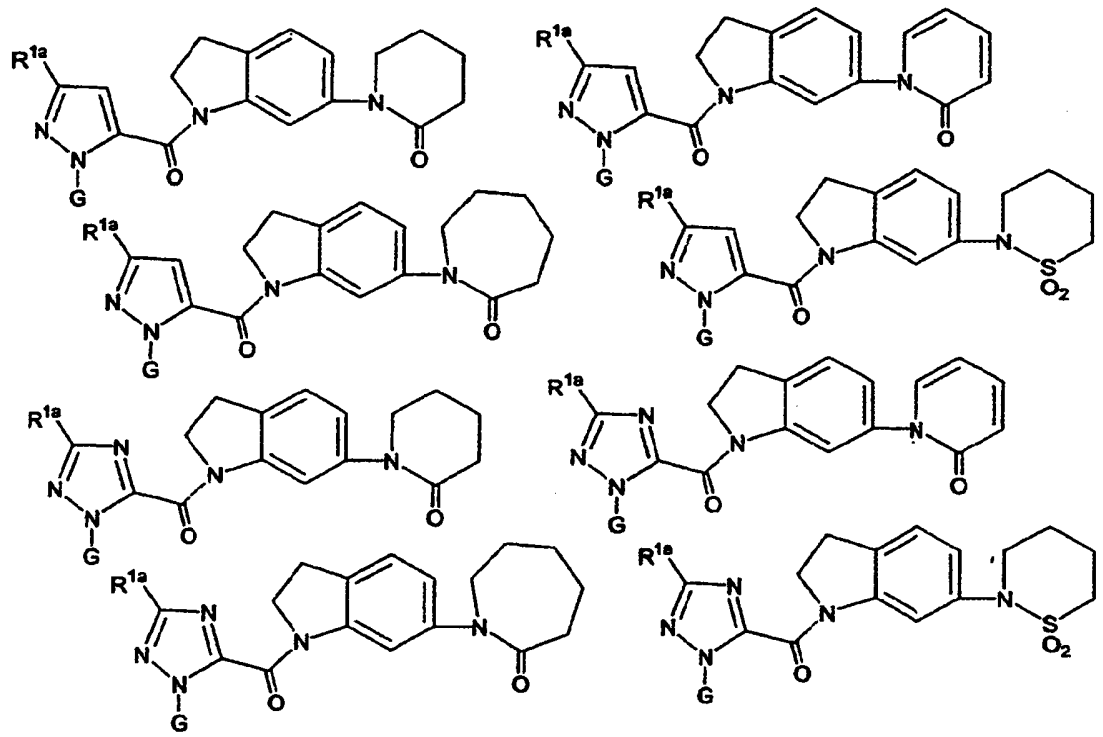
TABELA 4



Ex n°	G
4-1	4-metóxi-fenila
4-2	2-amino-metil-fenila
4-3	3-amino-metil-fenila
4-4	2-amido-fenila
4-5	2-amido-4-metóxi-fenila
4-6	3-amido-fenila
4-7	3-cloro-fenila
4-8	3-amino-4-cloro-fenila
4-9	2-amino-sulfonil-fenila
4-10	2-amino-sulfonil-4-metóxi-fenila
4-11	3-(1',2',41-triazolin-5'-on-3'-ila)fenila
4-12	1-amino-isoquinolin-6-ila
4-13	1-amino-isoquinolin-7-ila
4-14	4-amino-quinazol-6-ila
4-15	4-amino-quinazol-7-ila
4-16	3-amino-benzoisoxazol-5-ila
4-17	3-amino-benzoisoxazol-6-ila
4-18	3-amino-indazol-5-ila
4-19	3-amino-indazol-6-ila
4-20	indolin-5-ila
4-21	indolin-6-ila
4-22	2-naftil
4-23	3-amido-naft-2-ila
4-24	3-metil-sulfonil-naft-2-il
4-25	3-amino-metil-naft-2-ila
4-26	3-flúor-naft-2-ila

4-27	3-cloro-naft-2-ila
4-28	3-amino-sulfonil-naft-2-ila
4-29	6-cloro-naft-2-ila

TABELA 5



Ex n°	R1a	G
5-1	CH3	4-metoxi-fenila
5-2	CH2CH3	4-metoxi-fenila
5-3	CF3	4-metoxi-fenila
5-4	SCH3	4-metoxi-fenila
5-5	SOCH3	4-metoxi-fenila
5-6	SO2CH3	4-metoxi-fenila
5-7	Cl	4-metoxi-fenila

5-8	F	4-metoxi-fenila
5-9	CO2CH3	4-metoxi-fenila
5-10	CH2OCH3	4-metoxi-fenila
5-11	CONH2	4-metoxi-fenila
5-12	CN	4-metoxi-fenila
5-13	CH2NH2	4-metoxi-fenila
5-14	CH2NHSO2CH3	4-metoxi-fenila
5-15	1-imidazolila-CH2	4-metoxi-fenila
5-16	1-tetrazolila-CH2-	4-metoxi-fenila
5-17	Br	4-metoxi-fenila
5-18	5-tetrazolila	4-metoxi-fenila
5-19	N(CH3)2	4-metoxi-fenila
5-20	NHCH3	4-metoxi-fenila
5-21	SO2NH2	4-metoxi-fenila
5-22	2-piridina	4-metoxi-fenila
5-23	3-piridina	4-metoxi-fenila
5-24	4-piridina	4-metoxi-fenila
5-25	2-piridina-N-oxido	4-metoxi-fenila
5-26	3- piridina-N-oxido	4-metoxi-fenila
5-27	4- piridina-N-oxido	4-metoxi-fenila
5-28	OCH3	4-metoxi-fenila
5-29	CH2OC(O)NHCH3	4-metoxi-fenila
5-30	CH2NHCO2CH3	4-metoxi-fenila
5-31	CH2NHC(O)NHCH3	4-metoxi-fenila
5-32	H	4-metoxi-fenila

Para os Exemplos 5-33 até 5-64, G é 2-amino-metil-fenila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-65 até 5-96, G é 2-amino-metil-fenila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-97 até 5-128, G é 2-amido-metil-fenila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-129 até 5-160, G é 2-amido-4-metóxi-fenila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-161 até 5-192, G é 3-amido-fenila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-193 até 5-224, G é 3-cloro-fenila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-225 até 5-256, G é 3-amino-4-cloro-fenila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-257 até 5-288, G é 2-amino-sulfonil-fenila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-289 até 5-320, G é 2-amino-sulfonil-4-metóxi-fenila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-321 até 5-352, G é 3-(1′,2′,4′-triazolin-5′-on-3′-il)-fenila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-353 até 5-384, G é 1-amino-isoquinolin-6-ila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-385 até 5-416, G é 1-amino-

isoquinolin-7-ila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-417 até 5-448, G é 4-amino-quinazolin-6-ila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-449 até 5-480, G é 4-amino-quinazolin-7-ila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-481 até 5-512, G é 3-amino-benzoisoxazol-5-ila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-513 até 5-544, G é 3-amino-benzoisoxazol-6-ila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-545 até 5-576, G é 3-amino-indazol-5-ila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-577 até 5-608, G é 3-amino-indazol-6-ila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-609 até 5-640, G é indolin-5-ila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-641 até 5-672, G é indolin-6-ila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-673 até 5-704, G é 2-naftila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-705 até 5-736, G é 3-amido-naft-2-ila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-737 até 5-768, G é 3-metil-sulfonil-naft-2-ila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-769 até 5-800, G é 3-amino-metil-naft-2-ila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-801 até 5-832, G é 3-flúor-naft-2-ila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-833 até 5-864, G é 3-cloro-naft-2-ila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

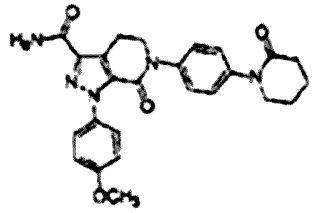
Para os Exemplos 5-865 até 5-896, G é 3-amino-sulfonil-naft-2-ila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Para os Exemplos 5-897 até 5-928, G é 6-cloro-naft-2-ila e R1a é como indicado nos Exemplos 5-1 até 5-32.

Inúmeras modificações e variações da presente invenção são possíveis à luz dos ensinamentos acima. Deve-se, portanto, entender que, dentro do âmbito das reivindicações apensadas, a invenção pode ser praticada de maneiras diferentes daquelas aqui especificamente descritas.

REIVINDICAÇÕES

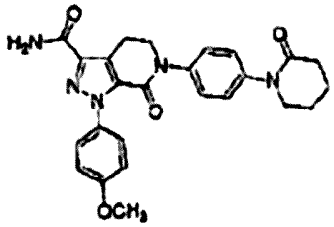
1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela Fórmula (1):



(1),

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é representado pela Fórmula (1):



(1),

3. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende: um carreador farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (1) conforme definido na reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende: um carreador farmaceuticamente aceitável e uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (1) como definido da reivindicação 2.

5. Uso de um composto, como definido na reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para usar no tratamento de um distúrbio tromboembólico.

6. Uso de uma composição farmacêutica, como definida na reivindicação 3 ou 4, **CARACTERIZADA** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para usar no tratamento de um distúrbio tromboembólico.

RESUMO

"COMPOSTOS CONTENDO LACTAMAS, E DERIVADOS DOS MESMOS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE E SEUS USOS".

O presente pedido de patente descreve compostos que contêm lactamas e derivados deles, da Fórmula I: P4-P-M-M4 ou suas formas de sais de uso farmacêutico, onde o anel P, caso presente, é um carbociclo ou heterociclo com 5 a 7 membros, e o anel M é um carbociclo ou heterociclo com 5 a 7 membros. Os compostos da presente invenção são úteis como inibidores de serina proteases similares à tripsina, especificamente o fator Xa.