



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

(21) **PI0711362-5 A2**

(22) Data de Depósito: 07/05/2007  
(43) Data da Publicação: 06/12/2011  
(RPI 2135)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 403/04  
A61K 31/497  
A61P 1/04  
A61P 11/00  
A61P 11/06  
A61P 29/00  
C07D 401/14  
C07D 403/14

(54) **Título:** DERIVADOS DE 2-PIRAZINONA, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO, USO RELACIONADO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA REFERIDA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(30) **Prioridade Unionista:** 08/05/2006 US 60/798,784

(73) **Titular(es):** Astrazeneca AB

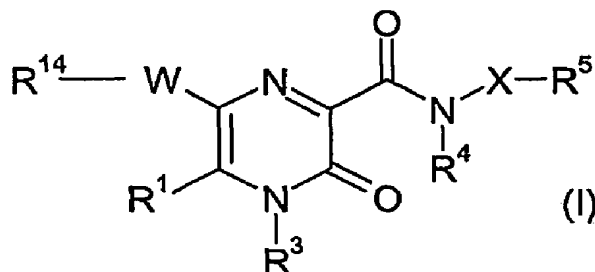
(72) **Inventor(es):** Antonios Nikitidis, Asim Ray, Hans Lönn, Karolina Lawitz, Marianne Ivarsson, Peter Hansen

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT SE2007000442 de 07/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/129963 de 15/11/2007

(57) **Resumo:** DERIVADOS DE 2-PIRAZINONA, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO, USO RELACIONADO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA REFERIDA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente invenção refere-se a compostos da fórmula (I) em que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{14}$ , X e W são como definidos na especificação e isômeros ópticos, racematos e tautômeros destes, e sais farmacêuticamente aceitáveis destes; juntamente com processos para sua preparação, composições farmacêuticas contendo-os e seu uso em terapia. Os compostos são inibidores de neutrófilo elastase humana.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE 2-PIRAZINONA, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO, USO RELACIONADO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA REFERIDA COM-**

5 **POSIÇÃO FARMACÊUTICA**".

Campo da invenção

A presente invenção refere-se a derivados de 2-pirazinona, processos para sua preparação, composições farmacêuticas contendo-os e seu uso em terapia.

10 Antecedente da Invenção

Elastases são possivelmente as enzimas mais destrutivas no corpo, tendo a capacidade para degradar virtualmente todos componentes de tecido conjuntivo. A degradação proteolítica descontrolada por elastases foi implicada em várias condições patológicas. Neutrófilo elastase humana

15 (hNE), um membro da superfamília de quimiotripsina de serina proteases é uma enzima de 33-KDa armazenada nos grânulos azurofílicos dos neutrófilos. Em neutrófilos a concentração de NE excede 5 mM e sua quantidade celular total foi calculada para ser até 3 pg. Em ativação, NE é rapidamente liberada dos grânulos no espaço extracelular com alguma porção permanecendo ligada à membrana plasmática de neutrófilo (Veja Kawabat e outro

20 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10). A função fisiológica intracelular principal de NE é degradação de moléculas orgânicas estranhas fagocitosadas por neutrófilos, visto que o alvo principal para elastase extracelular é elastina (Janoff e Scherer, 1968, J. Exp. Med. 128, 1137-1155). NE é única, quando

25 comparado a outras proteases (por exemplo, proteinase 3) em que tem a capacidade de degradar quase toda matriz extracelular e proteínas de plasma fundamentais (Veja Kawabat e outro, 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10). Degrada uma ampla faixa de proteínas de matriz extracelular tal como elastina, Tipo 3 e tipo 4 colágenos, laminina, fibronectina, citocinas, etc.

30 (Ohbayashi, H., 2002, Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 965-980). NE é um mediador comum principal de muitas mudanças patológicas vista na doença pulmonar crônica incluindo dano epitelial (Stockley, R.A. 1994, Am. J. Resp.

Crit. Care Med. 150, 109-113).

O papel destrutivo de NE foi solidificado quase 40 anos atrás quando Laurell e Eriksson informaram uma associação de obstrução de fluxo de ar crônica e enfisema com deficiência de  $\alpha_1$ -antitripsina de soro (Laurell e Eriksson, 1963, Scand. J. Clin. Invest. 15, 132-140). Subseqüentemente foi determinado que  $\alpha_1$ -antitripsina é o inibidor endógeno mais importante de NE humana. O desequilíbrio entre NE humana e antiprotease endógena é acreditado causar NE humana em excesso em tecidos pulmonares que são considerados como um fator patogênico principal em doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD). A NE humana excessiva mostra um perfil destrutivo proeminente e ativamente toma parte destruindo as estruturas pulmonares normais, seguido pelo aumento irreversível dos espaços aéreos respiratórios, como visto principalmente em enfisema. Há um aumento em recrutamento de neutrófilo nos pulmões que está associado com carga de elastase pulmonar aumentada e enfisema em camundongos deficientes de inibidor de  $\alpha_1$ -proteinase (Cavarra e outro, 1996, Lab. Invest. 75, 273-280). Indivíduos com níveis mais altos do complexo de inibidor de NE- $\alpha_1$ protease em fluido de lavado broncoalveolar mostra declínio significativamente acelerado em funções pulmonares comparadas àquelas com níveis mais baixos (Betsuyaku e outro, 2000, Respiration, 67, 261-267). Instilação de NE humana por meio da traquéia em ratos causa hemorragia pulmonar, acúmulo de neutrófilo durante a fase aguda e mudanças enfisematosa durante a fase crônica (Karaki e outro, 2002, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 166, 496-500). Estudos mostraram que a fase aguda de enfisema pulmonar e hemorragia pulmonar causada por NE em *hamsters* pode ser inibida por pré-tratamento com inibidores de NE (Fujie e outro, 1999, Inflamm. Res. 48, 160-167).

Inflamação das vias aéreas predominante de neutrófilo e obstrução de muco das vias aéreas são características patológicas principais de COPD, incluindo fibrose cística e bronquite crônica. NE prejudica produção de mucina, levando à obstrução de muco das vias aéreas. NE é relatada aumentar a expressão de gene de mucina respiratório principal, MUC5AC (Fischer, B.M & Voynow, 2002, Am. J. Respir. Cell Biol., 26, 447-452). Admi-

nistração de aerossol de NE à cobaias produz dano epitelial extensivo dentro de 20 minutos de contato (Suzuki e outro, 1996, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 153, 1405-1411). Além disso, NE reduz a freqüência de batida ciliar de epitélio respiratório humano *in vitro* (Smallman e outro, 1984, Thorax, 39, 663-667) que é consistente com a depuração mucociliar reduzida que é vista em pacientes com COPD (Currie e outro, 1984, Thorax, 42, 126-130). A instilação de NE nas vias aéreas leva à hiperplasia de glândula de muco em *hamsters* (Lucey e outro, 1985, Am. Resp. Crit. Care Med., 132, 362-366). Um papel para NE está da mesma forma implicado em hipersecreção de muco em asma. Em um modelo de asma aguda de cobaia sensibilizado a alérgeno um inibidor de NE preveniu desgranulação de célula caliciforme e hipersecreção de muco (Nadel e outro., 1999, Eur. Resp. J., 13, 190-196).

NE foi da mesma forma mostrado desempenhar um papel na patogênese de fibrose pulmonar.

NE: complexo de inibidor de  $\alpha_1$ -proteinase é aumentado no soro de pacientes com fibrose pulmonar, que correlaciona-se com os parâmetros clínicos nestes pacientes (Yamanouchi e outro, 1998, Eur. Resp. J. 11, 120-125). Em um modelo de murino de fibrose pulmonar humana, um inibidor de NE reduziu fibrose pulmonar induzida por bleomicina (Taooka e outro, 1997, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 156, 260-265). Além disso investigadores mostraram que camundongos deficientes de NE são resistentes a fibrose pulmonar induzida por bleomicina (Dunsmore e outro, 2001, Chest, 120, 35S-36S). Nível de NE de plasma foi constatado ser elevado em pacientes que progrediram para ARDS implicando a importância de NE na patogênese de doença de ARDS precoce. (Donnelly e outro, 1995, Am. J. Res. Crit. Care Med., 151, 428-433). A antiproteases e NE complexadas com antiprotease são aumentados na área de câncer do pulmão (Marchandise e outro, 1989, Eur. Resp. J. 2, 623-629). Estudos recentes mostraram que polimorfismo na região de promotor do gene de NE está associado com desenvolvimento de câncer do pulmão (Taniguchi e outro, 2002, Clin. Câncer Res., 8, 1115-1120).

Lesão pulmonar aguda causada por endotoxina em animais experimentais está associada com níveis elevados de NE (Kawabata, e outro,

1999, Am. J. Resp. Crit. Care, 161, 2013-2018). Inflamação pulmonar aguda causada por injeção intratraqueal de lipopolissacarídeo em camundongos foi mostrada elevar a atividade de NE em fluido de lavado broncoalveolar que é significativamente inibida por um inibidor de NE (Fujie e outro, 1999, Eur. J. Pharmacol., 374, 117-125; Yasui, e outro, 1995, Eur. Resp. J., 8, 1293-1299). NE da mesma forma desempenha um papel importante no aumento induzido por neutrófilo de permeabilidade microvascular pulmonar observada em um modelo de lesão pulmonar aguda por fator  $\alpha$  de necrose de tumor (TNF $\alpha$ ) e acetato de miristato de forbol (PMA) em pulmões de coelho perfundidos isolados (Miiyazaki e outro, 1998, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 157, 89-94).

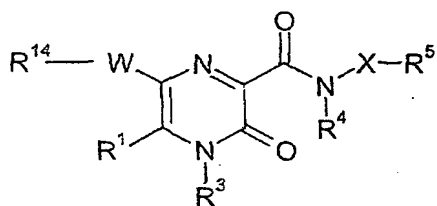
Um papel para NE foi da mesma forma sugerido no espessamento de parede vascular pulmonar induzida por monocrotalina e hipertrofia cardíaca (Molteni e outro, 1989, Biochemical Pharmacol. 38, 2411-2419). Inibidor de serina elastase reverte a hipertensão pulmonar induzida por monocrotalina e remodela em artérias pulmonares de rato (Cowan e outro, 2000, Nature Medicine, 6, 698-702). Estudos recentes mostraram que serina elastase, isto é, NE ou elastase vascular são importantes em muscularização induzida por fumo de cigarro de artérias pulmonares pequenas em cobaias (Wright e outro, 2002, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 166, 954-960).

NE desempenha um papel fundamental em dano isquêmico cerebral experimental (Shimakura e outro, 2000, Brain Research, 858, 55-60), lesão pulmonar por isquemia - reperfusão (Kishima e outro, 1998, Ann. Thorac. Surg. 65, 913-918) e isquemia miocárdica em coração de rato (Tiefenbacher e outro, 1997, Eur. J. Physiol., 433, 563-570). Níveis de NE humana em plasma são significativamente aumentados acima do normal em doenças inflamatórias intestinais, por exemplo, doenças de Crohn e colite ulcerativa (Adeyemi e outro, 1985, Gut, 26, 1306-1311). Além disso NE foi da mesma forma assumida estar envolvida na patogênese de artrite reumatóide (Adeyemi e outro, 1986, Rheumatol. Int., 6, 57). O desenvolvimento de artrite induzida por colágeno em camundongos é suprimido por um inibidor de NE (Kakimoto e outro, 1995, Cellular Immunol. 165, 26-32).

Desse modo, a NE humana é conhecida como uma das serina protease mais destrutivas e foi implicada em uma variedade de doenças inflamatórias. O inibidor endógeno importante de NE humana é  $\alpha_1$ -antitripsina. O desequilíbrio entre NE humana e antiprotease é acreditado dar origem a um excesso de NE humana resultando em destruição de tecido descontrolada. O equilíbrio de protease / antiprotease pode ser perturbado por uma disponibilidade diminuída de  $\alpha_1$ -antitripsina através de inativação por oxidantes tal como fumo de cigarro, ou como um resultado de incapacidade genética de produzir níveis de soro suficientes. NE humana foi implicada na promoção ou exacerbação de várias doenças tal como enfisema pulmonar, fibrose pulmonar, síndrome da angústia respiratória de adulto (ARDS), lesão por isquemia reperfusão, artrite reumatóide e hipertensão pulmonar.

#### Descrição da Invenção

De acordo com a presente invenção, é fornecido um composto da fórmula (I)



(I)

em que

**R¹** representa hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

**W** representa um anel heterocíclico de 5 membros compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, em que pelo menos um dos átomos de carbono de anel pode ser opcionalmente substituído por um grupo carbonila; e em que o anel heterocíclico é opcionalmente substituído por pelo menos um substituinte selecionado a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi, CN, OH, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila substituída por um ou mais átomos de F, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcóxi substituído por um ou mais átomos de F, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C≡CR<sup>15</sup>, CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, CHO, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alcenoila, S(O)<sub>x</sub>R<sup>18</sup> e OSO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>;

$R^{14}$  representa fenila ou um anel heteroaromático de 6 membros compreendendo 1 a 3 átomos de nitrogênio de anel; o referido anel sendo opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado a partir de halogênio,  $C_1$ - $C_4$  alquila,  $C_1$ - $C_4$  alcóxi, CN, OH,  $NO_2$ ,  $C_1$ - $C_3$  alquila substituída por um ou mais átomos de F,  $C_1$ - $C_3$  alcóxi substituído por um ou mais átomos de F,  $NR^{12}R^{13}$ ,  $C\equiv CR^{30}$ ,  $CONR^{31}R^{32}$ , CHO,  $C_2$ - $C_4$  alcanoíla,  $S(O)_pR^{33}$  e  $OSO_2R^{34}$ ;

$R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  e  $R^{13}$  independentemente representam H,  $C_1$ - $C_6$  alquila, formila ou  $C_2$ - $C_6$  alcanoíla; ou o grupo  $-NR^{10}R^{11}$  ou  $-NR^{12}R^{13}$  juntos representam um anel azacíclico de 5 a 7 membros opcionalmente incorporando um outro heteroátomo selecionado a partir de O, S e  $NR^{26}$ ;

$R^{15}$  e  $R^{30}$  independentemente representam H,  $C_1$ - $C_3$  alquila ou  $Si(CH_3)_3$ ;

$R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{33}$  e  $R^{34}$  independentemente representam H ou  $C_1$ - $C_3$  alquila; a referida alquila sendo opcionalmente substituído por um ou mais átomos de F;

$R^3$  representa fenila ou anel heteroaromático de cinco ou seis membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de O, S e N; o referido anel sendo opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado a partir de halogênio,  $C_1$ - $C_6$  alquila, ciano,  $C_1$ - $C_6$  alcóxi, nitro, metilcarbonila,  $NR^{35}R^{36}$ ,  $C_1$ - $C_3$  alquila substituída por um ou mais átomos de F ou  $C_1$ - $C_3$  alcóxi substituídos por um ou mais átomos de F;

$R^{35}$  e  $R^{36}$  independentemente representam H ou  $C_1$ - $C_3$  alquila; a referida alquila sendo opcionalmente também substituída por um ou mais átomos de F;

$R^4$  representa hidrogênio ou  $C_1$ - $C_6$  alquila opcionalmente substituída com pelo menos um substituinte selecionado a partir de fluoro, hidroxila e  $C_1$ - $C_6$  alcóxi;

$X$  representa uma ligação simples, O,  $NR^{24}$  ou um grupo  $-C_1$ - $C_6$  alquileno-Y-, em que Y representa uma ligação simples, átomo de oxigênio,  $NR^{24}$  ou  $S(O)_w$ ; e o referido alquileno sendo opcionalmente também

substituído por OH, halogênio, CN,  $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  alcóxi,  $\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{66}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{41}$  e  $\text{SO}_2\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$ ;

ou  $\text{R}^4$  e  $\text{X}$  são ligados juntos tal que o grupo  $-\text{NR}^4\text{X}$  juntos representam um anel azacíclico de 5 a 7 membros opcionalmente incorporando um outro heteroátomo selecionado a partir de O, S e  $\text{NR}^{44}$ ; o referido anel sendo opcionalmente substituído por  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila ou  $\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ ; a referida alquila sendo opcionalmente também substituída por OH;

ou  $\text{R}^5$  representa um sistema de anel monocíclico selecionado a partir de

- i) fenóxi,
- ii) fenila,
- iii) um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre,
- iv) um anel de  $\text{C}_3\text{-C}_6$  cicloalquila saturado ou parcialmente insaturado, ou
- v) um anel heterocíclico de 4 a 7 membros saturado ou parcialmente insaturado compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado a partir de oxigênio,  $\text{S(O)}_r$  e  $\text{NR}^{20}$ , em que pelo menos um dos átomos de carbono de anel pode ser opcionalmente substituído por um grupo carbonila,

ou  $\text{R}^5$  representa um sistema de anel bicíclico em que os dois anéis são independentemente selecionados a partir dos sistemas de anel monocíclico definido em ii), iii), iv) e v) acima, em que os dois anéis são fundidos juntos, ligados diretamente um ao outro ou são separados um do outro por um grupo ligador selecionado a partir de oxigênio,  $\text{S(O)}_t$  ou  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilenos opcionalmente compreendendo um ou mais heteroátomos internos ou terminais selecionados a partir de oxigênio, enxofre e  $\text{NR}^{27}$  e sendo opcionalmente substituído por pelo menos um substituinte selecionado a partir de hidroxila, oxo e  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alcóxi, o sistema de anel bicíclico ou monocíclico sendo substituído por pelo menos um substituinte selecionado a partir de oxigênio, CN, OH,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquila,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alcóxi, halogênio,  $\text{NR}^{47}\text{R}^{48}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OSO}_2\text{R}^{49}$ ,



CO<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>, C(S)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, SC(=NH)NH<sub>2</sub>, NR<sup>55</sup>C(=NH)NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>v</sub>R<sup>21</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>56</sup>R<sup>57</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcóxi substituído por um ou mais átomos de F e C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila substituída por SO<sub>2</sub>R<sup>58</sup> ou por um ou mais átomos de F; o referido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila sendo opcionalmente também substituída com pelo menos um substituinte selecionado a partir de ciano, hidroxila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio e C(O)NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>;

ou R<sup>5</sup> pode da mesma forma representar H;

R<sup>20</sup> representa hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbonila ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxicarbonila;

10 R<sup>21</sup> representa hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila ou C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquila; o referido grupo alquila ou cicloalquila opcionalmente também substituído por um ou mais substituintes selecionados independentemente a partir de OH, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcóxi e CONR<sup>59</sup>R<sup>60</sup>;

15 R<sup>37</sup> e R<sup>38</sup> independentemente representam H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, formila ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcanoíla;

R<sup>47</sup> e R<sup>48</sup> independentemente representam H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, formila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcanoíla, S(O)<sub>q</sub>R<sup>61</sup> ou SO<sub>2</sub>NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>; o referido grupo alquila sendo opcionalmente também substituído por halogênio, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi ou CONR<sup>64</sup>R<sup>65</sup>;

20 R<sup>41</sup> e R<sup>61</sup> independentemente representam H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila ou C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila;

p é 0, 1 ou 2;

q é 0, 1 ou 2;

r é 0, 1 ou 2;

25 t é 0, 1 ou 2;

w é 0, 1 ou 2;

x é 0, 1 ou 2;

v é 0, 1 ou 2;

30 R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>44</sup>, R<sup>45</sup>, R<sup>46</sup>, R<sup>49</sup>, R<sup>50</sup>, R<sup>51</sup>, R<sup>52</sup>, R<sup>53</sup>, R<sup>54</sup>, R<sup>55</sup>, R<sup>56</sup>, R<sup>57</sup>, R<sup>58</sup>, R<sup>59</sup>, R<sup>60</sup>, R<sup>62</sup>, R<sup>63</sup>, R<sup>64</sup>, R<sup>65</sup> e R<sup>66</sup> cada qual independentemente representa hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

No contexto da presente especificação, a menos que de outra maneira declarado, um grupo substituinte de alquila, alquenila ou alquinila ou uma porção de alquila em um grupo substituinte podem ser lineares ou ramificados. Similarmente, um grupo alquilenos pode ser linear ou ramificado.

Na definição de W, o sistema de anel heterocíclico de 5 membros pode ter propriedades alicíclicas ou aromáticas e pode desse modo ser um sistema de anel saturado ou um sistema de anel parcialmente insaturado ou um sistema de anel completamente insaturado.

$R^1$  representa hidrogênio ou  $C_1$ - $C_6$  alquila (por exemplo metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, n-pentila ou n-hexila).

Em uma modalidade da invenção,  $R^1$  representa um grupo  $C_1$ - $C_4$  ou  $C_1$ - $C_2$  alquila, em particular um grupo metila.

W representa um anel heterocíclico de 5 membros compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre, em que pelo menos um dos átomos de carbono de anel pode ser opcionalmente substituído por um grupo carbonila; e em que o anel heterocíclico é opcionalmente substituído por pelo menos um substituinte selecionado a partir de halogênio (por exemplo flúor, cloro, bromo ou iodo),  $C_1$ - $C_4$  alquila (por exemplo metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila ou terc-butila),  $C_1$ - $C_4$  alcóxi (por exemplo metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi ou terc-butóxi), ciano, OH,  $NO_2$ ,  $C_1$ - $C_3$  alquila substituída por um ou mais átomos de F (por exemplo  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $CH(CF_3)_2$  e  $CH_2CH_2CF_3$ ),  $C_1$ - $C_3$  alcóxi substituído por um ou mais átomos de F (por exemplo  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_2CH_2F$ ,  $OCH_2CF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $OCH(CF_3)_2$  e  $OCH_2CH_2CF_3$ ),  $NR^{10}R^{11}$ ,  $C\equiv CR^{15}$  - $C(O)NR^{16}R^{17}$ , CHO,  $C_2$ - $C_4$  alcenoíla (por exemplo metilcarbonila (acetila), etilcarbonila, n-propilcarbonila ou isopropilcarbonila),  $S(O)_xR^{18}$ , e  $OSO_2R^{19}$ .

Em uma modalidade, o grupo  $R^{14}$  e o anel de 2-pirazinona são ligados ao anel de 5 membros W em uma relação de 1,2.

Em uma modalidade, W representa um anel heteroaromático de 5 membros, especialmente um anel heteroaromático de 5 membros não substituído.

Exemplos de sistemas de anel heterocíclico de 5 membros que podem ser utilizados, que podem ser saturados ou parcialmente insaturados ou completamente insaturado incluem qualquer um de pirrolidinila, tetrahydrofuranila, pirrolina, imidazolidinila, imidazolinila, pirazolidinila, pirazolinila, pirrolidinonila, imidazolidinonila, oxazolila, pirazolila, tiazolidinila, tienila, isoxazolila, isotiazolila, tiadiazolila, pirrolila, furanila, tiazolila, imidazolila, furazani-  
la, triazolila e tetrazolila.

Sistemas de anel preferidos para grupo W incluem pirazolila, tiazolila, oxazolila e imidazolila.

Em uma modalidade, W representa pirazolila, triazolila, tiazolila, oxazolila ou imidazolila.

Em uma modalidade, W representa pirazolila ou triazolila.

$R^{14}$  representa fenila ou um anel heteroaromático de 6 membros compreendendo 1 a 3 (por exemplo um, dois ou três) átomos de nitrogênio de anel; o referido anel sendo opcionalmente substituído com pelo menos um (por exemplo um, dois, três ou quatro) substituintes selecionados a partir de halogênio (por exemplo flúor, cloro, bromo ou iodo),  $C_1$ - $C_4$  alquila (por exemplo metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila ou terc-butila),  $C_1$ - $C_4$  alcóxi (por exemplo metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi ou terc-butóxi), CN, OH,  $NO_2$ ,  $C_1$ - $C_3$  alquila substituída por um ou mais átomos de F (por exemplo  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $CH(CF_3)_2$  e  $CH_2CH_2CF_3$ ),  $C_1$ - $C_3$  alcóxi substituído por um ou mais átomos de F (por exemplo  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_2CH_2F$ ,  $OCH_2CF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $OCH(CF_3)_2$  e  $OCH_2CH_2CF_3$ ),  $NR^{12}R^{13}$ ,  $C\equiv CR^{30}$ ,  $CONR^{31}R^{32}$ , CHO,  $C_2$ - $C_4$  alcanoíla (por exemplo metilcarbonila (acetila), etilcarbonila, n-propilcarbonila ou isopropilcarbonila),  $S(O)_pR^{33}$  e  $OSO_2R^{34}$ .

Exemplos de um anel heteroaromático de 6 membros compreendendo 1 a 3 átomos de nitrogênio de anel incluem piridinila, pirimidinila, piridazinila, pirazinila e triazinila. Um sistema de anel preferido é piridinila.

Em uma modalidade, um substituinte no anel aromático do grupo  $R^{14}$  deveria estar na posição 4- (para) relativo ao grupo W.

Em uma modalidade da invenção,  $R^{14}$  representa fenila ou um anel heteroaromático de 6 membros compreendendo 1 a 3 átomos de nitrogênio de anel; o referido anel sendo opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado a partir de F, Cl, CN e  $CF_3$ .

Em uma modalidade da invenção,  $R^{14}$  representa fenila ou piridinila; o referido anel sendo opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado a partir de F, Cl, CN e  $CF_3$ .

Em uma modalidade da invenção,  $R^{14}$  representa um grupo fenila ou piridinila opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de F, Cl, CN e  $CF_3$ .

Em uma modalidade da invenção,  $R^{14}$  representa fenila ou piridinila; o referido anel sendo 4 - (para) substituído com F, Cl ou CN e opcionalmente também substituído.

Em uma modalidade da invenção,  $R^{14}$  representa fenila ou piridinila; o referido anel sendo 4 - (para) substituído com F, Cl ou CN.

$R^3$  representa fenila ou anel heteroaromático de cinco ou seis membros contendo 1 a 3 (por exemplo um, dois ou três) heteroátomos independentemente selecionados a partir de O, S e N; o referido anel sendo opcionalmente substituído com pelo menos um (por exemplo um, dois, três ou quatro) substituintes selecionados a partir de halogênio (por exemplo flúor, cloro, bromo ou iodo),  $C_1$ - $C_6$  alquila (por exemplo metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, n-pentila ou n-hexila), ciano,  $C_1$ - $C_6$  alcóxi (por exemplo metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, terc-butóxi, n-pentóxi ou n-hexóxi), nitro, metilcarbonila,  $NR^{35}R^{36}$ ,  $C_1$ - $C_3$  alquila substituída por um ou mais átomos de F (por exemplo  $CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CF_2CF_3$ ,  $CH(CF_3)_2$  e  $CH_2CH_2CF_3$ ) e  $C_1$ - $C_3$  alcóxi substituído por um ou mais átomos de F (por exemplo  $OCH_2F$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCF_3$ ,  $OCH_2CH_2F$ ,  $OCH_2CF_3$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $OCH(CF_3)_2$  e  $OCH_2CH_2CF_3$ ).

Em uma modalidade,  $R^3$  representa um anel de fenila ou piridinila substituído com pelo menos um substituinte (por exemplo um, dois ou três

substituintes) independentemente selecionados a partir de halogênio, ciano, nitro, metila, trifluorometila e metilcarbonila.

Em uma modalidade,  $R^3$  representa um grupo fenila substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor, cloro, ciano, nitro e trifluorometila.

Em outra modalidade,  $R^3$  representa um grupo fenila substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor, cloro e trifluorometila.

Em ainda outra modalidade,  $R^3$  representa um grupo fenila substituído com um substituinte de trifluorometila (preferivelmente na posição meta).

Em ainda outra modalidade,  $R^3$  representa um grupo fenila substituído na posição meta com Br, Cl,  $CF_3$  ou CN.

$R^4$  representa hidrogênio ou  $C_1$ - $C_6$  alquila (por exemplo metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, n-pentila ou n-hexila) opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte (por exemplo um ou dois substituintes) independentemente selecionados a partir de fluoro, hidroxila e  $C_1$ - $C_6$  alcóxi (por exemplo metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, terc-butóxi, n-pentóxi ou n-hexóxi).

Em uma modalidade,  $R^4$  representa hidrogênio ou  $C_1$ - $C_4$  alquila opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de hidroxila e  $C_1$ - $C_4$  alcóxi.

Em outra modalidade,  $R^4$  representa hidrogênio.

Em uma modalidade da invenção, X representa uma ligação simples ou um grupo  $-C_1$ - $C_6$  alquileno-Y-, em que Y representa uma ligação simples, átomo de oxigênio,  $NR^{24}$  ou  $S(O)_w$ ; o referido alquileno sendo opcionalmente também substituído por OH, halogênio, CN,  $NR^{37}R^{38}$ ,  $C_1$ - $C_3$  alcóxi,  $CONR^{39}R^{40}$ ,  $CO_2R^{66}$ ,  $SO_2R^{41}$  e  $SO_2NR^{42}R^{43}$ .

Em uma modalidade da invenção, X representa uma ligação simples ou um grupo  $-C_1$ - $C_6$  alquileno-Y-, em que Y representa uma ligação simples, átomo de oxigênio,  $NR^{24}$  ou  $S(O)_w$ ; o referido alquileno sendo opcionalmente também substituído por OH, halogênio, CN,  $NR^{37}R^{38}$ ,  $C_1$ - $C_3$  al-

cóxi,  $\text{CONR}^{39}\text{R}^{40}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{41}$  e  $\text{SO}_2\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$ .

Em uma modalidade da invenção, X representa um grupo  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  alquilenó-Y- e Y representa uma ligação simples e a porção de alquilenó é um  $\text{C}_1-\text{C}_6$  ou  $\text{C}_1-\text{C}_4$  ou  $\text{C}_1-\text{C}_2$  alquilenó linear ou ramificado, opcionalmente substituído por OH, halogênio, CN,  $\text{CO}_2\text{R}^{66}$  ou  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alcóxi.

Em uma modalidade da invenção, X representa um grupo  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  alquilenó-Y- e Y representa uma ligação simples e a porção de alquilenó é um  $\text{C}_1-\text{C}_6$  ou  $\text{C}_1-\text{C}_4$  ou  $\text{C}_1-\text{C}_2$  alquilenó linear ou ramificado, opcionalmente substituído por OH, halogênio, CN ou  $\text{C}_1-\text{C}_3$  alcóxi.

Em outra modalidade da invenção, X representa  $\text{C}_1-\text{C}_2$  alquilenó não substituído, particularmente metileno.

Em outra modalidade da invenção, X representa uma ligação simples.

Em uma modalidade da invenção,  $\text{R}^4$  e X são unidos juntos tal que o grupo  $-\text{NR}^4\text{X}$  junto representa um anel azacíclico de 5 a 7 membros opcionalmente incorporando um heteroátomo adicional selecionado a partir de O, S e  $\text{NR}^{44}$ ; o referido anel sendo opcionalmente substituído por  $\text{C}_1-\text{C}_6$  alquila ou  $\text{NR}^{45}\text{R}^{46}$ ; a referida alquila sendo opcionalmente também substituída por OH.

Exemplos de anel azacíclico de 5 a 7 membros opcionalmente incorporando um outro heteroátomo selecionado a partir de O, S e  $\text{NR}^{44}$  incluem pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina e peridroazepina.

$\text{R}^5$  representa um sistema de anel monocíclico selecionado a partir de

- i) fenóxi,
- ii) fenila,
- iii) um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel (por exemplo um, dois, três ou quatro heteroátomos de anel) independentemente selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre,
- iv) um anel de  $\text{C}_3-\text{C}_6$  cicloalquila saturado ou parcialmente insaturado, ou

v) um anel heterocíclico de 4 a 7 membros saturado ou parcialmente insaturado compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel (por exemplo um, dois, três ou quatro heteroátomos de anel) independentemente selecionados a partir de oxigênio, S(O)<sub>r</sub> e NR<sup>20</sup>, em que pelo menos um dos átomos de carbono de anel podem ser opcionalmente substituídos por um grupo carbonila,

ou R<sup>5</sup> representa um sistema de anel bicíclico em que os dois anéis são independentemente selecionados dos sistemas de anel monocíclico definido em ii), iii), iv) e v) acima, em que os dois anéis são fundidos juntos, ligados diretamente um ao outro ou são separados um do outro por um grupo ligador selecionado a partir de oxigênio, S(O)<sub>t</sub> ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenos opcionalmente compreendendo um ou mais (por exemplo um ou dois) heteroátomos internos ou terminais selecionados a partir de oxigênio, enxofre e NR<sup>27</sup> e sendo opcionalmente substituídos por pelo menos um substituinte (por exemplo um ou dois substituintes) independentemente selecionados a partir de hidroxila, oxo e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi (por exemplo metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, terc-butóxi, n-pentóxi ou n-hexóxi);

o sistema de anel bicíclico ou monocíclico sendo substituído (em um átomo de anel) por pelo menos um substituinte (por exemplo um, dois ou três substituintes) independentemente selecionados a partir de oxigênio (por exemplo formar um N-óxido), CN, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila (por exemplo metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, n-pentila ou n-hexila), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi (por exemplo metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, terc-butóxi, n-pentóxi ou n-hexóxi), halogênio (por exemplo flúor, cloro, bromo ou iodo), NR<sup>47</sup>R<sup>48</sup>, NO<sub>2</sub>, OSO<sub>2</sub>R<sup>49</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>, C(S)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, SC(=NH)NH<sub>2</sub>, NR<sup>55</sup>C(=NH)NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>v</sub>R<sup>21</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>56</sup>R<sup>57</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcóxi substituído por um ou mais átomos de F (por exemplo OCH<sub>2</sub>F, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> e OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) e C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila substituída por SO<sub>2</sub>R<sup>58</sup> ou por um ou mais átomos de F (por exemplo CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>58</sup>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>58</sup>, CH(SO<sub>2</sub>R<sup>58</sup>)CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> e CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>); a referida C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila sendo opcionalmente também substituída com pelo

menos um substituinte selecionado a partir de ciano, hidroxila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi (por exemplo metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, terc-butóxi, n-pentóxi ou n-hexóxi), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio (por exemplo metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, terc-butiltio, n-pentiltio ou n-hexiltio) e C(O)NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>,

ou R<sup>5</sup> pode da mesma forma representar hidrogênio.

Exemplos de um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros incluem furanila, tienila, pirrolila, oxazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, isoxazolila, imidazolila, pirazolila, tiazolila, triazolila, tetrazolila, tiadiazolila, piridinila, pirimidinila e pirazinila. Anéis heteroaromáticos preferidos incluem isoxazolila, piridinila, imidazolila e triazolila.

A menos que de outra maneira indicado, um "anel de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ciclocalquila parcialmente insaturado ou saturado" denota anel de ciclocalquila não aromático de 3 a 6 membros opcionalmente incorporando uma ou mais ligações duplas, exemplos dos quais incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclo-pentila, cicloexila, ciclopentenila e cicloexenila. Um anel de ciclocalquila preferido é ciclopropila.

A menos que de outra maneira indicado, um "anel heterocíclico de 4 a 7 membros parcialmente insaturado ou saturado" como especificado acima denota um anel heterocíclico não aromático de 4 a 7 membros opcionalmente incorporando uma ou mais ligações duplas e opcionalmente incorporando um grupo carbonila, exemplos dos quais incluem tetraidrofurana, tetrametilenossulfonila, tetraidropiranila, 4-oxo-4H-piranila (4H-piran-4-onil), pirrolidinila, 3-pirrolinila, imidazolidinila, 1,3-dioxolanila (1,3-dioxaciclopentanil), piperidinila, piperazinila, morfolinila, peridroazepinila (hexametileno iminila), pirrolidonila e piperidonila. Um anel heterocíclico de 4 a 7 membros saturado ou parcialmente insaturado é pirrolidonila.

Exemplos de sistemas de anel bicíclicos em que os dois anéis são fundidos juntos, ligados diretamente um ao outro ou são separados um do outro por um grupo ligador incluem bifenila, tienilfenila, pirazolilfenila, fenoxifenila, fenilciclopropila, naftila, indanila, quinolila, tetraidroquinolila, benzofuranila, indolila, isoindolila, indolinila, benzofuranila, benzotienila, indazoli-



la, benzimidazolila, benzotiazolila, purinila, isoquinolila, cromanila, indenila, quinazolila, quinoxalila, cromanila, isocromanila, 3H-indolila, 1H-indazolila, quinuclidila, tetraidronaftila, diidrobenzofuranila, morfolina-4-ilfenila, 1,3-benzodioxolila, 2,3-diidro-1,4-benzodioxinila, 1,3-benzodioxinila e 3,4-diidro-isocromenila.

Em uma modalidade da invenção,  $R^5$  representa um sistema de anel monocíclico substituído como definido acima.

Em outra modalidade da invenção,  $R^5$  representa um sistema de anel bicíclico substituído como definido acima.

Em outra modalidade da invenção,  $R^5$  representa H.

Em uma outra modalidade da invenção,  $R^5$  representa um sistema de anel monocíclico selecionado a partir de

i) fenóxi,

ii) fenila,

iii) um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos de anel selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre independentemente,

iv) um anel de  $C_3-C_6$  cicloalquila saturado ou parcialmente insaturado, ou

v) um anel heterocíclico de 4 a 7 membros saturado ou parcialmente insaturado compreendendo um ou dois heteroátomos de anel independentemente selecionados a partir de oxigênio,  $S(O)_r$  e  $NR^{20}$ , em que pelo menos um dos átomos de carbono de anel pode ser opcionalmente substituído por um grupo carbonila;

ou  $R^5$  representa um sistema de anel bicíclico em que os dois anéis são independentemente selecionados a partir dos sistemas de anel monocíclico definido em ii), iii), iv) e v) acima, em que os dois anéis são fundidos juntos, ligados diretamente um ao outro ou são separados a partir de um ao outro por um grupo ligador selecionado a partir de oxigênio, metileno e  $S(O)_i$ ;

o sistema de anel monocíclico ou bicíclico sendo substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de

OH,  $-S(O)_vR^{21}$  e  $C_1-C_4$  alquila.

Em uma ainda outra modalidade da invenção,  $R^5$  representa um sistema de anel monocíclico selecionado a partir de fenila ou um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros compreendendo um ou dois heteroátomos de anel independentemente selecionados a partir de nitrogênio e oxigênio, o sistema de anel monocíclico sendo substituído por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de OH,  $-S(O)_vR^{21}$  e  $C_1-C_4$  alquila.

Em uma ainda outra modalidade da invenção,  $R^5$  representa fenila ou piridinila substituídos por  $-S(O)_vR^{21}$  em que v representa o número inteiro 2.

Em uma ainda outra modalidade da invenção,  $R^5$  representa fenila substituída por um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de OH,  $-S(O)_vR^{21}$  e  $C_1-C_4$  alquila.

Em uma ainda outra modalidade da invenção,  $R^5$  representa H.

Em uma ainda outra modalidade da invenção,  $R^5$  representa um anel de  $C_3-C_6$  cicloalquila não substituídos, particularmente ciclopropila.

Em uma modalidade, x é 2.

Em uma modalidade, p é 2.

Em uma modalidade,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  independentemente representam H,  $C_1-C_3$  alquila ou  $C_2-C_3$  alquilacarbonila.

Em uma modalidade,  $R^{12}$  e  $R^{13}$  independentemente representam H,  $C_1-C_3$  alquila ou  $C_2-C_3$  alquilacarbonila.

Em uma outra modalidade,  $R^{20}$  representa hidrogênio, metila, etila, metilcarbonila (acetila), etilcarbonila, metoxicarbonila ou etoxicarbonila.

Em uma modalidade, v é 2.

$R^{21}$  representa hidrogênio,  $C_1-C_6$  alquila (por exemplo metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, n-pentila ou n-hexila) ou  $C_3-C_8$  cicloalquila (ciclopropila, ciclobutila, ciclopropila, cicloexila, cicloepila ou ciclooctila); o referido grupo alquila ou cicloalquila sendo opcionalmente também substituído por um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de OH, CN,  $C_1-C_3$  alcóxi e  $CONR^{59}R^{60}$ .

Em uma modalidade de acordo com a invenção,  $R^{21}$  representa

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila ou C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila.

Em outra modalidade, R<sup>21</sup> representa C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila (particularmente metila, etila ou isopropila) ou ciclopropila.

5 Em outra modalidade, R<sup>41</sup> representa C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila (particularmente metila, etila ou isopropila) ou ciclopropila.

Em uma modalidade da invenção, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>38</sup>, R<sup>47</sup>, R<sup>48</sup>, R<sup>61</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>44</sup>, R<sup>45</sup>, R<sup>46</sup>, R<sup>49</sup>, R<sup>50</sup>, R<sup>51</sup>, R<sup>52</sup>, R<sup>53</sup>, R<sup>54</sup>, R<sup>55</sup>, R<sup>56</sup>, R<sup>57</sup>, R<sup>58</sup>, R<sup>59</sup>, R<sup>60</sup>, R<sup>62</sup>, R<sup>63</sup>, R<sup>64</sup>, R<sup>65</sup> e R<sup>66</sup> cada qual independentemente representam hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila, particularmente metila, etila, 1-propila ou 2-propila.

Em uma modalidade da invenção, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>38</sup>, R<sup>47</sup>, R<sup>48</sup>, R<sup>61</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>44</sup>, R<sup>45</sup>, R<sup>46</sup>, R<sup>49</sup>, R<sup>50</sup>, R<sup>51</sup>, R<sup>52</sup>, R<sup>53</sup>, R<sup>54</sup>, R<sup>55</sup>, R<sup>56</sup>, R<sup>57</sup>, R<sup>58</sup>, R<sup>59</sup>, R<sup>60</sup>, R<sup>62</sup>, R<sup>63</sup>, R<sup>64</sup>, R<sup>65</sup> e R<sup>66</sup> cada qual independentemente representam hidrogênio ou metila.

Em uma modalidade da invenção, R<sup>66</sup> representa hidrogênio.

Em uma modalidade da invenção,

**R<sup>1</sup>** representa metila;

20 **W** representa um anel heteroaromático de 5 membros, e o grupo que R<sup>14</sup> e o anel de 2-pirazinona são ligados ao anel de 5 membros W em uma relação 1,2;

**R<sup>14</sup>** representa fenila ou piridinila; o referido anel sendo opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado a partir de F, Cl, CN e CF<sub>3</sub>;

**R<sup>3</sup>** representa um grupo fenila substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor, cloro, ciano, nitro ou trifluorometila;

**R<sup>4</sup>** representa hidrogênio;

30 **X** representa C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquilenos não substituído, particularmente metileno; e

**R<sup>5</sup>** representa fenila substituída por um ou dois substituintes in-

dependentemente selecionados a partir de OH,  $-S(O)_vR^{21}$  e  $C_1-C_4$  alquila em que v representa o número inteiro 2.

Em uma modalidade da invenção,

**R<sup>1</sup>** representa metila;

5                   **W** representa um anel heteroaromático de 5 membros, e o grupo que **R<sup>14</sup>** e o anel de 2-piridona são ligados ao anel de 5 membros W em uma relação 1,2;

**R<sup>14</sup>** representa fenila ou piridinila; o referido anel sendo opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado a partir de  
10   F, Cl, CN e CF<sub>3</sub>;

**R<sup>3</sup>** representa um grupo fenila substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de flúor, cloro, ciano, nitro ou trifluorometila;

**R<sup>4</sup>** representa hidrogênio;

15                   **X** representa  $C_1-C_2$  alquilenos não substituído, particularmente metileno; e

**R<sup>5</sup>** representa H.

Em uma modalidade da invenção,

**R<sup>1</sup>** representa metila;

20                   **W** representa um anel heteroaromático de 5 membros, e o grupo **R<sup>14</sup>** e o anel de 2-piridona são ligados ao anel de 5 membros W em uma relação 1,2;

**R<sup>14</sup>** representa fenila ou piridinila; o referido anel sendo 4- (para) substituído com F, Cl ou CN;

25                   **R<sup>3</sup>** representa um grupo fenila substituído na posição meta com Br, Cl, CF<sub>3</sub> ou CN;

**R<sup>4</sup>** representa hidrogênio;

**X** representa um  $C_1-C_4$  alquilenos linear ou ramificado, opcionalmente substituído por OH, halogênio, CN, CO<sub>2</sub>R<sup>66</sup> ou  $C_1-C_3$  alcóxi; e

30                   **R<sup>5</sup>** representa H.

Exemplos de compostos da invenção incluem:

metilamida de ácido 6-[2-(4-eiano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-

trifluorometil-fenil)-3,4-diidro-pirazina-2-carboxílico;

(5-metanossulfonil-piridin-2-ilmetil)-amida de ácido 6-[2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-diidro-pirazina-2-carboxílico;

5 etilamida de ácido 6-[2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-diidro-pirazina-2-carboxílico;

6-[1-(4-ciano-fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,4-diidro-pirazina-2-carboxamida;

2-[[6-[2-(4-cianofenil)pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluoro-  
10 metil)fenil]-3,4-diidro-pirazina-2-carbonil]amino]acetato de terc-butila;

metilamida de ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-3H-[1,2,3 ]triazol-4-il]-5-metil-3 -oxo-4-(3-trifluorometilfenil)-3,4-diidro-pirazina-2-carboxílico;

metilamida de ácido 6-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-diidro-pirazina-2-carboxílico;

15 6-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N-(2-metoxietil)-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida;

6-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N-(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida;

6-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N,N,5-timetil-3-oxo-4-[3-(trifluo-  
20 rometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida;

6-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N-ciclopropil-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida;

6-[1-(6-cianopiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]-N-ciclopropil-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida;

25 6-[1-(6-cianopiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida;

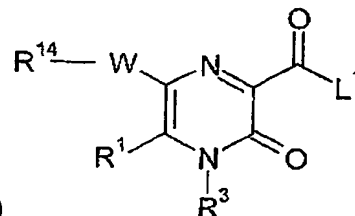
6-[1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida;

6-[1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]-N-ciclopropil-5-metil-3-  
30 oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida; e

ácido 2-[[6-[2-(4-cianofenil)pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluo-rometil)fenil]-3,4-diidro-pirazina-2-carbonil]amino]acético;

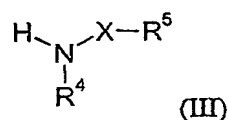
e sais farmaceuticamente aceitáveis de qualquer um destes.

A presente invenção também fornece um processo para a preparação de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável destes como definido acima que compreende,

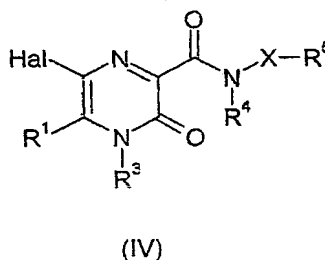


- 5 (a) reagir um composto da fórmula (II)  
em que  $L^1$  representa um grupo de saída (tal como halogênio ou hidroxila) e  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^{14}$  e  $W$   
são como definido na fórmula (I),

com um composto de fórmula



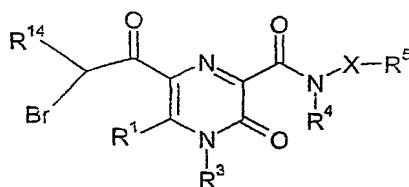
- 10 em que  $X$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são como definido na fórmula (I); ou  
(b) reagir um composto da fórmula (IV)



em que Hal representa um átomo de halogênio e  $X$ ,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são como definido na fórmula (I),

- 15 com um nucleófilo  $R^{14}$ -W-M em que  $R^{14}$  e  $W$  são como definido na fórmula (I) e  $M$  representa um grupo de ácido organo borônico ou organo estanho; ou

(c) quando  $W$  representar tiazolila ou oxazolila, reagir um composto da fórmula (V)



(V)

em que X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> e R<sup>14</sup> são como definido na fórmula (I),  
com tiouréia ou formamida respectivamente;

e opcionalmente depois de (a), (b) ou (c) realizar um ou mais dos seguintes:

- converter o composto obtido a um outro composto da invenção
- formar um sal farmaceuticamente aceitável do composto.

No processo (a), a reação pode convenientemente ser realizada em um solvente orgânico tal como diclorometano ou N-metilpirrolidinona em uma temperatura, por exemplo, na faixa de 0°C ao ponto de ebulição do solvente. Se necessário ou desejado, uma base e/ou um reagente de acoplamento tal como HATU (hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio), HOAT (1-Hidróxi-7-azabenzotriazol), HOBt (hidrato de 1-Hidroxibenzotriazol) ou DIEA (N,N-Diisopropiletilamina) podem ser adicionados.

No processo (b), a reação pode convenientemente ser realizada em um solvente orgânico tal como DMF, NMP ou tolueno ou uma mistura destes em temperatura elevada (isto é acima da temperatura ambiente, 20°C), por exemplo, na faixa de 50°C a 150°C e na presença de um catalisador de metal de transição adequado tal como bis(tri-t-butilfosfina)paládio. Se necessário ou desejado, uma base tal como carbonato de potássio pode ser adicionada.

No processo (c), a reação pode convenientemente ser realizada aquecendo-se juntos os dois materiais de partida em um solvente orgânico adequado tal como acetonitrila em uma temperatura, por exemplo, na faixa de 50°C a 150°C.

Processos específicos para a preparação de compostos de fórmula (I) são descritos na seção de exemplos da presente especificação. Tais processos formam um aspecto da presente invenção.

Os materiais de partida necessários são comercialmente disponíveis, são conhecidos na literatura ou podem ser preparados utilizando-se técnicas conhecidas. Processos específicos para a preparação de certos materiais de partida chave são descritos na seção de exemplos da presente especificação e tais processos formam um aspecto da presente invenção.

Compostos de fórmula (I) podem ser convertidos em outros compostos de fórmula (I) utilizando-se procedimentos padrão.

Certos intermediários de fórmulas (II), (IV) e (V) são novos. Tais intermediários novos formam outro aspecto da invenção.

Será apreciado por aqueles versados na técnica que nos processos da presente invenção certos grupos funcionais tais como grupos hidroxila ou amino podem necessitar ser protegidos por grupos de proteção. Desse modo, a preparação dos compostos de fórmula (I) podem envolver, em um estágio apropriado, a adição e/ou remoção de um ou mais grupos de proteção.

A proteção e desproteção de grupos funcionais são descritas em 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) e 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3ª edição, T.W. Greene e P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Os compostos de fórmula (I) acima podem ser convertidos em um sal farmaceuticamente aceitável destes, preferivelmente um sal de adição de ácido tal como um cloridrato, hidrobrometo, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartarato, lactato, citrato, piruvato, succinato, oxalato, metanossulfonato ou *p*-toluenossulfonato.

Compostos de fórmula (I) são capazes de existir em formas estereoisoméricas. Será entendido que a invenção abrange o uso de todos os isômeros geométricos e óticos (incluindo atropisômeros) dos compostos de fórmula (I) e misturas destes incluindo racematos. O uso de tautômeros e misturas destes também formam um aspecto da presente invenção. Formas enantiomericamente puras são particularmente desejadas.

Os compostos de fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis têm atividade como produtos farmacêuticos, em particular como



moduladores de serina proteases tais como proteinase 3 e elastase pancreática e, especialmente, elastase de neutrófilo humano, e podem portanto ser benéficos no tratamento ou profilaxia de condições e doenças inflamatórias.

Os compostos de fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser utilizados no tratamento de doenças do trato respiratório tal como doenças obstrutivas das vias aéreas incluindo: asma, incluindo brônquica, alérgica, intrínseca, extrínseca, induzida por exercício, induzida por fármaco (incluindo induzida por aspirina e NSAID) e asma induzida por poeira, tanto intermitentes quanto persistentes e de todas as severidades, e outras causas de hipersensibilidade das vias aéreas; doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD); bronquite, incluindo bronquite infecciosa e eosinofílica; enfisema; bronquiectasia; fibrose cística; sarcoidose; pulmão de fazendeiro e doenças relacionadas; pneumonite hipersensitiva; fibrose pulmonar, incluindo alveolite fibrosante criptogênica, pneumonias intersticiais idiopáticas, terapia antineoplásica que complica com fibrose e infecção crônica, incluindo tuberculose e aspergilose e outras infecções fúngicas; complicações de transplante de pulmão; distúrbios trombóticos e vasculíticos da vasculatura pulmonar, e hipertensão pulmonar; atividade antitussígena incluindo tratamento de tosse crônica associada com condições inflamatórias e secretórias das vias aéreas, e tosse iatrogênica; rinite aguda e crônica incluindo rinite medicamentosa, e rinite vasomotora; rinite alérgica perene e sazonal incluindo rinite nervosa (febre do feno); polipose nasal; infecção viral aguda incluindo o resfriado comum, e infecção devido ao vírus sincicial respiratório, influenza, coronavírus (incluindo SARS) e adenovírus.

Os compostos de fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem também ser utilizados no tratamento de doenças ósseas e articulares tais como artríte associada com ou incluindo osteoartrite/osteoartrose, tanto primária quanto secundária a, por exemplo, displasia de quadril congênita; espondilite lombar e cervical, e dor dorsal baixa e de pescoço; artrite reumatóide e doença de Still; espondiloartropatias seronegativas incluindo espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite reativa e espondartropatia não diferenciada; artrite séptica e outras artropatias relacio-

nadas com infecção e distúrbios ósseos tais como tuberculose, incluindo doença de Pott e síndrome de Poncet; sinovite induzida por cristal aguda e crônica incluindo gota de urato, doença por deposição de pirofosfato de cálcio, e apatita de cálcio relacionada com inflamação do tendão, bursa e sinovial; doença de Behcet; síndrome de Sjogren primária e secundária; esclerose sistêmica e esclerodermia limitada; lúpus eritematoso sistêmico, doença de tecido conjuntivo misto, e doença de tecido conjuntivo não diferenciado; miopatias inflamatórias incluindo dermatomiosite e polimiosite; polimalgia reumática; artrite juvenil incluindo artrítide inflamatória idiopática de seja qual for a distribuição articular e síndromes associadas, e febre reumática e suas complicações sistêmicas; vasculites incluindo arterite de célula gigante, arterite de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarterite nodosa, poliarterite microscópica, e vasculites associadas com infecção viral, reações de hipersensibilidade, crioglobulinas, e paraproteínas; dor dorsal baixa; febre do Mediterrâneo Familiar, síndrome de Muckle-Wells, e febre hibernica familiar, doença de Kikuchi; artalgias, tendinites, e miopatias induzidas por fármaco.

Os compostos de fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem também ser utilizados no tratamento de dor e remodelagem do tecido conjuntivo de distúrbios musculoesqueléticos devido a dano [por exemplo, dano por esportes] ou doença: artrítide (por exemplo artrite reumatóide, osteoartrite, gota ou artropatia por cristal), outra doença articular (tal como degeneração do disco intervertebral ou degeneração da articulação temporomandibular), doença de remodelagem óssea (tal como osteoporose, doença de Paget ou osteonecrose), policondrite, esclerodermia, distúrbio de tecido conjuntivo misto, espondiloartropatias ou doença periodontal (tal como periodontite).

Os compostos de fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem também ser utilizados no tratamento de doenças de pele tais como psoríase, dermatite atópica, dermatite de contato ou outras dermatoses eczematosas, e reações de hipersensibilidade tipo retardada; fito- e fotodermatite; dermatite seborréica, dermatite herpetiforme, líquen plano,

líquen escleroso e atrófico, piodermatite gangrenosa, sarcóide de pele, lúpus eritematoso discóide, pênfigo, penfigóide, epidermólise bolhosa, urticária, angioedema, vasculites, eritemas tóxicos, eosinofilias cutâneas, alopecia em áreas, calvície padrão masculina, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulite, tanto infecciosa e não-infecciosa; paniculite; linfomas cutâneos, câncer de pele não melanoma e outras lesões displásicas; distúrbios induzidos por fármaco incluindo erupções por fármaco fixo.

Os compostos de fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem também ser utilizados no tratamento de doenças do olho tais como blefarite; conjuntivite, incluindo conjuntivite alérgica perene e vernal; irite; uveíte anterior e posterior; corioidite; auto-imune; distúrbios inflamatórios ou degenerativos afetando a retina; oftalmite incluindo oftalmite simpática; sarcoidose; infecções incluindo virais, fúngicas, e bacterianas.

Os compostos de fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem também ser utilizados no tratamento de doenças do trato gastrointestinal tais como glossite, gengivite, periodontite; oesofagite, incluindo refluxo; gastroenterite eosinofílica, mastocitose, doença de Crohn, colite incluindo colite ulcerativa, proctite, prurido anal; doença ciliaca, síndrome do intestino irritável, diarreia não inflamatória, e alergias relacionadas à alimentação que podem ter efeitos distantes do intestino (por exemplo, hemicrânia, rinite ou eczema).

Os compostos de fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem também ser utilizados no tratamento de doenças do sistema cardiovascular tais como aterosclerose, afetando a circulação coronária e periférica; pericardite; miocardite, cardiomiopatias inflamatórias e auto-imunes incluindo sarcóide miocárdica; danos de reperfusão isquêmicos; endocardite, valvulite, e aortite incluindo infecciosa (por exemplo sifilítica); vasculites; distúrbios das veias proximais e periféricas incluindo flebite e trombose, incluindo trombose de veia profunda e complicações de veias varicosas.

Os compostos de fórmula (I) e seus sais farmaceuticamente a-

ceitáveis podem também ser utilizados em oncologia tal como no tratamento de cânceres comuns incluindo tumores de próstata, mama, pulmão, ovário, pancreático, intestino e cólon, estômago, pele e cérebro e malignidades afetando a medula óssea (incluindo as leucemias) e sistemas linfoproliferativos, tais como linfomas de Hodgkin e não Hodgkin; incluindo a prevenção e tratamento de recorrências de tumor e doença metastática, e síndromes paraneoplásicas.

Em particular, os compostos de fórmula (I) e seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser utilizados no tratamento de síndrome da angústia respiratória do adulto (ARDS), fibrose cística, enfisema pulmonar, bronquite incluindo bronquite crônica, bronquiectasia, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), hipertensão pulmonar, asma incluindo asma refratária, rinite, psoríase, dano de reperfusão por isquemia, artrite reumatóide, osteoartrite, síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), ferimento crônico, câncer, aterosclerose, úlceras pépticas, doença de Crohn, colite ulcerativa e dano da mucosa gástrica.

Mais particularmente, os compostos de fórmula (I) e seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser utilizados no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), asma e rinite.

Ainda mais particularmente, os compostos de fórmula (I) e seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser utilizados no tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).

Desse modo, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável deste como anteriormente definido para uso em terapia.

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável deste como anteriormente definido na fabricação de um medicamento para uso em terapia.

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável deste como anteriormente definido na fabricação de um medicamento para o tratamento

de condições ou doenças humanas em que modulação de atividade de elastase de neutrófilo é benéfica.

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como  
5 anteriormente definido na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de uma condição ou doença inflamatória.

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como anteriormente definido na fabricação de um medicamento para uso no trata-  
10 mento de síndrome da angústia respiratória do adulto (ARDS), fibrose cística, enfisema pulmonar, bronquite incluindo bronquite crônica, bronquiectasia, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), hipertensão pulmonar, asma incluindo asma refrativa, rinite, psoríase, dano de reperfusão por isquemia, artrite reumatóide, osteoartrite, síndrome de resposta inflamatória sistêmica  
15 (SIRS), ferimento crônico, câncer, aterosclerose, úlceras pépticas, doença de Crohn, colite ulcerativa ou dano da mucosa gástrica.

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como anteriormente definido na fabricação de um medicamento para uso no trata-  
20 mento de doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD).

No contexto da presente especificação, o termo "terapia" também inclui "profilaxia" a menos que existam indicações específicas ao contrário. Os termos "terapêutico" e "terapeuticamente" devem ser construídos desta maneira.

25 Profilaxia é esperada ser particularmente relevante ao tratamento de pessoas que sofreram um episódio prévio de, ou são de outra maneira consideradas estar em risco aumentado de, a doença ou condição em questão. Pessoas em risco de desenvolver uma doença ou condição particular geralmente incluem aquelas tendo uma história familiar da doença ou condi-  
30 ção, ou aquelas que foram identificadas por avaliação ou teste genético ser particularmente suscetíveis a desenvolver a doença ou condição.

A invenção também fornece um método de tratamento, ou redu-

ção do risco de, a doença ou condição em que a inibição da atividade de elastase de neutrófilo é benéfica o qual compreende administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como anteriormente definido.

A invenção ainda também fornece um método de tratamento, ou redução do risco de, uma condição ou doença inflamatória o qual compreende administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como anteriormente definido.

A invenção ainda também fornece um método de tratamento, ou redução do risco de, síndrome da angústia respiratória do adulto (ARDS), fibrose cística, enfisema pulmonar, bronquite incluindo bronquite crônica, bronquiectasia, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), hipertensão pulmonar, asma incluindo asma refrativa, rinite, psoríase, dano de reperfusão por isquemia, artrite reumatóide, osteoartrite, síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), ferimento crônico, câncer, aterosclerose, úlceras pépticas, doença de Crohn, colite ulcerativa ou dano da mucosa gástrica o qual compreende administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como anteriormente definido.

A invenção ainda também fornece um método de tratamento, ou redução do risco de, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) o qual compreende administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como anteriormente definido.

Para os usos terapêuticos mencionados acima a dosagem administrada, de fato, variará com o composto empregado, o modo de administração, o tratamento desejado e o distúrbio indicado. A dosagem diária do composto da invenção pode ser na faixa de 0,05 mg/kg a 100 mg/kg.

Os compostos de fórmula (I) e sais farmaceuticamente aceitáveis destes podem ser utilizados por si próprios porém geralmente serão

administrados na forma de uma composição farmacêutica em que o composto/sal de fórmula (I) (ingrediente ativo) está em associação com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável. Procedimentos convencionais para a seleção e preparação de formulações farmacêuticas adequadas são descritos em, por exemplo, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica preferivelmente compreenderá de 0,05 a 99% em peso (porcento por peso), mais preferivelmente de 0,05 a 80% em peso, ainda mais preferivelmente de 0,10 a 70% em peso, e ainda mais preferivelmente de 0,10 a 50% em peso, de ingrediente ativo, todas as porcentagens por peso sendo baseadas na composição total.

A presente invenção também fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como anteriormente definido, em associação com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

A invenção também fornece um processo para a preparação de uma composição farmacêutica da invenção o qual compreende misturar um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como anteriormente definido com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas podem ser administradas topicamente (por exemplo, à pele ou ao pulmão e/ou vias aéreas) na forma, por exemplo, de cremes, soluções, suspensões, aerosóis de heptafluoroalcano (HFA) e formulações em pó seco, por exemplo, formulações no dispositivo inalador conhecido como o Turbuhaler®; ou sistemicamente, por exemplo, por administração oral na forma de comprimidos, cápsulas, xaropes, pós ou grânulos; ou por administração parenteral na forma de soluções ou suspensões; ou por administração subcutânea; ou por administração retal na forma de supositórios; ou transdermicamente.

Formulações em pó seco e aerosóis de HFA pressurizados dos compostos da invenção podem ser administrados por inalação oral ou nasal.

Para inalação, o composto é desejavelmente bem dividido. O composto bem dividido preferivelmente tem um diâmetro médio de massa de menos do que 10  $\mu\text{m}$ , e pode ser suspenso em uma mistura propelente com o auxílio de um dispersante, tal como um  $\text{C}_8\text{-C}_{20}$  ácido graxo ou sal deste, (por exemplo, 5 ácido oléico), um sal de bile, um fosfolipídeo, um sacarídeo de alquila, um tensoativo perfluorinado ou polietoxilado, ou outro dispersante farmaceuticamente aceitável.

Os compostos da invenção podem também ser administrados por meio de um inalador de pó seco. O inalador pode ser um inalador único 10 ou de múltiplas doses, e pode ser um inalador de pó seco acionado pela respiração.

Uma possibilidade é misturar o composto bem dividido da invenção com uma substância veículo, por exemplo, um mono-, di- ou polissacarídeo, um álcool de açúcar, ou outro poliol. Veículos adequados são açúcares, por exemplo, lactose, glicose, rafinose, melezitose, lactitol, maltitol, trea- 15 lose, sacarose, manitol; e amido. Alternativamente o composto bem dividido pode ser revestido por outra substância. A mistura em pó pode também ser dispensada em cápsulas de gelatina dura, cada qual contendo a dose desejada do composto ativo.

20 Outra possibilidade é processar o pó bem dividido em esferas que se fragmentam durante o procedimento de inalação. Este pó esferonizado pode ser carregado no reservatório de fármaco de um inalador de múltiplas doses, por exemplo, aqueles conhecidos como o Turbuhaler® em que uma unidade de dosagem mede a dose desejada que é em seguida inalada pelo 25 paciente. Com este sistema, o ingrediente ativo, com ou sem uma substância veículo, é distribuído ao paciente.

Para administração oral o composto da invenção pode ser misturado com um adjuvante ou um veículo, por exemplo, lactose, sacarose, sorbitol, manitol; um amido, por exemplo, amido de batata, amido de milho ou 30 amilopectina; um derivado de celulose; um aglutinante, por exemplo, gelatina ou polivinilpirrolidona; e/ou um lubrificante, por exemplo, estearato de magnésio, estearato de cálcio, polietileno glicol, uma cera, parafina, e similares,



e em seguida prensado em comprimidos. Se comprimidos revestidos forem requeridos, os núcleos, preparados como descrito acima, podem ser revestidos com uma solução de açúcar concentrada que pode conter, por exemplo, goma arábica, gelatina, talco e dióxido de titânio. Alternativamente, o comprimido pode ser revestido com um polímero adequado dissolvido em um solvente orgânico facilmente volátil.

Para a preparação de cápsulas de gelatina macia, o composto da invenção pode ser misturado com, por exemplo, um óleo vegetal ou polietileno glicol. Cápsulas de gelatina dura podem conter grânulos do composto utilizando-se qualquer um dos excipientes acima mencionados para comprimidos. Além disso formulações líquidas ou semisólidas do composto da invenção podem ser carregadas em cápsulas de gelatina dura.

Preparações líquidas para aplicação oral podem ser na forma de xaropes ou suspensões, por exemplo, soluções contendo o composto da invenção, o equilíbrio sendo açúcar e uma mistura de etanol, água, glicerol e propileno glicol. Opcionalmente tais preparações líquidas podem conter agentes de coloração, agentes aromatizantes, sacarina e/ou carboximetilcelulose como um agente espessante ou outros excipientes conhecidos por aqueles versados na técnica.

Os compostos da invenção podem também ser administrados em conjunção com outros compostos utilizados para o tratamento das condições acima.

Desse modo, a invenção também refere-se às terapias de combinação em que um composto da invenção, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, ou uma formulação ou composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção, é administrado concomitantemente ou seqüencialmente ou como uma preparação combinada com outro(s) agente ou agentes terapêuticos, para o tratamento de uma ou mais das condições listadas.

Em particular, para o tratamento das doenças inflamatórias tais como (porém não restritas a) artrite reumatóide, osteoartrite, asma, rinite alérgica, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), psoríase, e doença do

intestino inflamatória, os compostos da invenção podem ser combinados com agentes listados abaixo.

Agentes antiinflamatórios não esteroidais (a seguir NSAIDs) incluindo inibidores de ciclooxigenase não seletiva COX-1 / COX-2 quer aplicados topicamente ou sistemicamente (tal como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiônicos tais como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tais como ácido mefenâmico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tais como fenilbutazona, salicilatos tais como aspirina); inibidores de COX-2 seletiva (tais como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib e etoricoxib); doadores de óxido nítrico de inibição de ciclooxigenase (CINODs); glicocorticoesteróides (quer administrados por rotinas tópicas, orais, intramusculares, intravenosas, ou intra-articulares); metotrexato; leflunomida; hidroxicloroquina; d-penicilamina; auranofina ou outras preparações de ouro parenterais ou orais; analgésicos; diacereína; terapias intra-articulares tais como derivados de ácido hialurônico; e suplementos nutricionais tal como glicosamina.

A presente invenção ainda também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, juntamente com uma citocina ou agonista ou antagonista da função de citocina, (incluindo agentes que agem sobre as séries de reação de sinalização de citocina tais como moduladores do sistema SOCS) incluindo alfa-, beta-, e gama-interferons; fator de crescimento similar à insulina tipo I (IGF-1); interleucinas (IL) incluindo IL1 a 23, e inibidores ou antagonistas de interleucina ou tal como anaquinra; inibidores de fator de necrose de tumor alfa (TNF- $\alpha$ ) tal como anticorpos monoclonais anti-TNF (por exemplo infliximab; adalimumab, e CDP-870) e antagonistas de receptor de TNF incluindo moléculas de imunoglobulina (tal como etanercept) e agentes de baixo peso molecular tal como pentoxifilina.

Além disso a invenção refere-se a uma combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, com um anticorpo monoclonal alvejando Linfócitos B (tais como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R e Linfócitos T, CTLA4-Ig, HuMax II-15).

A presente invenção ainda também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, com um modulador de função de receptor de quimiocina tal como um antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, 5 CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 e CCR11 (para a família de C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 e CXCR5 (para a família de C-X-C) e CX<sub>3</sub>CR1 para a família de C-X<sub>3</sub>-C.

A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, com 10 um inibidor de metaloprotease de matriz (MMPs), isto é, as estromelisinases, as collagenases, e as gelatinases, bem como agreganase; especialmente collagenase-1 (MMP-1), collagenase-2 (MMP-8), collagenase-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), e estromelisina-3 (MMP-11) e MMP-9 e MMP-12, incluindo agentes tal como doxíciclina.

15 A presente invenção ainda também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um inibidor de biossíntese de leucotrieno, inibidor de 5-lipoxigenase (5-LO) ou antagonista de proteína de ativação de 5-lipoxigenase (FLAP) tal como; zileuton; ABT-761; fenileuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; um N- 20 (5-substituído)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; uns metoxitetraidropiranos tal como Zeneca ZD-2138; o composto SB-210661; um composto 2-cianonaftaleno piridinil-substituído tal como L-739,010; um composto 2-cianoquinolina tal como L-746,530; ou um composto indol ou quinolina tal como MK-591, MK-886, e BAY x 1005.

25 A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um antagonista de receptor para leucotrienos (LT) B<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, e LTE<sub>4</sub> selecionado do grupo consistindo nos fenotiazin-3-ís tal como L-651,392; compostos amidino tal como CGS-25019c; benzoxalaminas tal como ontazolast; 30 benzenocarboximidamidas tal como BILLA 284/260; e compostos tais como zafirlucaste, ablucaste, montelucaste, pranlucaste, verlucaste (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralucaste (CGP 45715A), e BAY x 7195.

A presente invenção ainda também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um inibidor de fosfodiesterase (PDE) tal como um metilxantanina incluindo teofilina e aminofilina; um inibidor de isoenzima PDE seletivo incluindo um  
5 inibidor de PDE4, um inibidor da isoforma PDE4D, ou um inibidor de PDE5.

A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um antagonista de receptor de histamina tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina,  
10 levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, ou mizolastina; aplicado oralmente, topicamente ou parenteralmente.

A presente invenção ainda também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um inibidor da bomba de próton (tal como omeprazol) ou um antagonista de  
15 receptor tipo 2 de histamina gastroprotetora.

A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um antagonista do receptor tipo 4 de histamina.

A presente invenção ainda também refere-se à combinação de  
20 um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um agente simpatomimético vasoconstritor agonista de adrenoceptor alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, cloridrato de nafazolina, cloridrato de oximetazolina, cloridrato de tetraidrozolina, cloridrato de xilometazolina, cloridrato de tramazolina ou cloridrato de etilnorepinefrina.  
25

A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e agentes anticolinérgicos incluindo antagonista de receptor muscarínico (M1, M2, e M3) tal como atropina, hioscina, glicopirrrrolato, brometo de ipratrópio,  
30 brometo de tiotrópio, brometo de oxitrópio, pirenzepina ou telenzepina.

A presente invenção ainda também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e

um agonista beta-adrenoceptor (incluindo subtipos de receptor beta 1-4) tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, ou pirbuterol, ou um enantiômero quiral destes.

5 A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e uma cromona, tal como cromoglicato de sódio ou nedocromil sódico.

A presente invenção ainda também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, com um glicocorticóide, tal como flunisolida, acetonida de triancinolona, di-  
10 propionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida ou furoato de mometasona.

A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, com um agente que modula um receptor de hormônio nuclear tal como PPARs.

15 A presente invenção ainda também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, juntamente com uma imunoglobulina (Ig) ou preparação de Ig ou um antagonista ou anticorpo que modula a função de Ig tal como anti-IgE (por exemplo omalizumab).

20 A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e outro agente antiinflamatório topicamente aplicado ou sistêmico, tal como talidomida ou um derivado deste, um retinóide, ditranol ou calcipotriol.

A presente invenção ainda também refere-se à combinação de  
25 um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e combinações de aminossalicilatos e sulfapiridina tais como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida, e olsalazina; e agentes imunomodulatórios tais como as tiopurinas, e corticoesteróides tal como budesonida.

A presente invenção também refere-se à combinação de um  
30 composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, juntamente com um agente antibacteriano tal como um derivado de penicilina, uma tetraciclina, um macrolídeo, um beta-lactam, uma fluoroquinolona, me-

tronidazol, um aminoglicosídeo inalado; um agente antiviral incluindo aciclovir, fanciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirina, zanamavir e oseltamavir; um inibidor de protease tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, e saquinavir; um inibidor de transcriptase reversa de  
5 nucleosídeo tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina ou zidovudina; ou um inibidor de transcriptase reversa de não nucleosídeo tal como nevirapina ou efavirenz.

A presente invenção ainda também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e  
10 um agente cardiovascular tal como um bloqueador de canal de cálcio, um bloqueador de beta-adrenoceptor, um inivbidor de enzima de conversão de angiotensina (ACE), um antagonista de receptor de angiotensina-2; um agente de redução de lipídeo tal como uma estatina ou um fibrato; um modulador de morfologia de célula do sangue tal como pentoxifilina; trombolítico,  
15 ou um anticoagulante tal como um inibidor de agregação de plaqueta.

A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um agente de CNS tal como um antidepressor (tal como sertralina), um fármaco anti-Parkinsoniano (tal como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, um ini-  
20 bidor de MAOB tal como selegina e rasagilina, um inibidor de comP tal como tasmar, um inibidor de A-2, um inibidor de recaptação de dopamina, um antagonista de NMDA, um agonista de nicotina, um agonista de dopamina ou um inibidor de óxido nítrico sintase neuronal), ou um fármaco anti-Alzheimer tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, um inibidor de COX-2, propentofili-  
25 na ou metrifonato.

A presente invenção ainda também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um agente para o tratamento de dor aguda ou crônica, tal como um analgésico de ação central ou periférica (por exemplo um opióide ou derivado des-  
30 te), carbamazepina, fenitoína, valproato de sódio, amitriptilina ou outros agentes antidepressores, paracetamol, ou um agente antiinflamatório não esteroideal.

A presente invenção também refere-se à combinação de um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, juntamente com um agente anestésico local parenteralmente ou topicamente aplicado (incluindo inalado) tal como lignocaína ou um derivado deste.

5 Um composto da presente invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, pode também ser utilizado em combinação com um agente antiosteoporose incluindo um agente hormonal tal como raloxifeno, ou um bifosfonato tal como alendronato.

A presente invenção ainda também refere-se à combinação de  
 10 um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, juntamente com um: (i) inibidor de triptase; (ii) antagonista de fator de ativação de plaqueta (PAF); (iii) inibidor de enzima de conversão de interleucina (ICE); (iv) inibidor de IMPDH; (v) inibidores de molécula de adesão incluindo antagonista de VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inibidor de cinase tal como um ini-  
 15 bidor de tirosina cinase (tal como Btk, Itk, Jak3 ou MAP, por exemplo mesilato de Imatinib ou Gefitinib), uma serina/treonina cinase (tal como um inibidor de uma MAP cinase tal como p38, JNK, proteína cinase A, B ou C, ou IKK), ou uma cinase envolvida na regulação do ciclo celular (tal como uma cinase dependente de cilina); (viii) inibidor de glicose-6 fosfato desidrogenase; (ix)  
 20 antagonista de receptor cinina-B.sub1. - ou B.sub2.; (x) agente anti-gota, por exemplo colchicina; (xi) inibidor de xantina oxidase, por exemplo alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por exemplo probenecid, sulfinpirazona ou benzbromarona; (xiii) secretagogo de hormônio de crescimento; (xiv) fator de crescimento de transformação (TGF $\beta$ ); (xv) fator de crescimento derivado de  
 25 plaqueta (PDGF); (xvi) fator de crescimento de fibroblasto por exemplo fator de crescimento de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) fator de estimulação de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF); (xviii) creme de capsaicina; (xix) antagonista de receptor de taquicinina NK.sub1. ou NK.sub3. tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) ou D-4418; (xx) inibidor de elastase tal  
 30 como UT-77 ou ZD-0892; (xxi) inibidor de enzima de conversão de TNF-alfa (TACE); (xxii) inibidor óxido nítrico sintase induzida (iNOS); (xxiii) molécula homóloga de receptor quimioatrativo expressa em células TH2, (tal como um

antagonista de CRTH2); (xxiv) inibidor de P38; (xxv) agente que modula a função de receptores tipo Toll (TLR), (xxvi) agente que modula a atividade de receptores purinérgicos tal como P2X7; ou (xxvii) inibidor de ativação de fator de transcrição tal como NFkB, API, ou STATS.

5 Um composto da invenção, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, pode também ser utilizado em combinação com um agente terapêutico existente para o tratamento de câncer, por exemplo agentes adequados incluem:

10 (i) um fármaco antiproliferativo/antineoplásico ou uma combinação deste, como utilizado em oncologia médica, tal como um agente alquilante (por exemplo cis-platina, carboplatina, ciclofosfamida, mostarda de nitrogênio, melfalan, clorambucil, bussulfan ou uma nitrosouréia); um antimetabólito (por exemplo um antifolato tal como um 5-fluorouracil similar à fluoropirimidina ou tegafur, raltitrexado, metotrexato, arabinosida de citosina, 15 hidroxauréia, gencitabina ou paclitaxel); um antibiótico antitumor (por exemplo uma antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina ou mitramicina); um agente antimetabólico (por exemplo um alcalóide vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina ou vinorelbina, ou um taxóide tal como taxol ou taxotero); ou um inibidor de topoisomerase (por exemplo uma epipodofilotoxina tal como etoposídeo, teniposídeo, ansacrina, topotecan ou uma camptotecina); 20

(ii) um agente citostático tal como um antioestrogênio (por exemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno ou idoxifeno), um sub-regulador de receptor de oestrogênio (por exemplo fulvestrant), um antiandrogênio (por exemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida ou acetato de ciproterona), um antagonista de LHRH ou agonista de LHRH (por exemplo goserelina, leuprorelina ou buserelina), um progestogênio (por exemplo acetato de megestrol), um inibidor de aromatase (por exemplo como anastrozol, letrozol, vorazol ou exemestano) ou um inibidor de 5 $\alpha$ -redutase tal como finasterida; 25 30

(iii) um agente que inibe invasão de célula de câncer (por exemplo um inibidor de metaloproteinase tipo marimastat ou um inibidor de função



de receptor ativador de plasminogênio de urocinase);

(iv) um inibidor de função de fator de crescimento, por exemplo: um anticorpo de fator de crescimento (por exemplo o anticorpo anti-erbb2 trastuzumab, ou o anticorpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), um inibidor de  
5 farnesil transferase, um inibidor de tirosina cinase ou um inibidor de serina/treonina cinase, um inibidor da família de fator de crescimento epidérmico (por exemplo um inibidor de tirosina cinase da família de EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietóxi)quinazolin-4-amina  
10 (erlotinib, OSI-774) ou 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropóxi) quinazolin-4-amina (CI 1033)), um inibidor da família de fator de crescimento derivado de plaqueta, ou um inibidor da família de fator de crescimento de hepatócito;

(v) um agente antiangiogênico tal como um que inibe os efeitos  
15 do fator de crescimento endotelial vascular (por exemplo o anticorpo de fator de crescimento de célula endotelial antivascolar bevacizumab, um composto descrito em WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 ou WO 98/13354), ou um composto que funciona por outro mecanismo (por exemplo linomida, um inibidor de função de integrina  $\alpha v\beta 3$  ou uma angiostatina);

20 (vi) um agente de dano vascular tal como combretastatina A4, ou um composto descrito em WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 ou WO 02/08213;

(vii) um agente utilizado em terapia antisentido, por exemplo um  
25 direcionado a um dos alvos listados acima, tal como ISIS 2503, um antisentido anti-ras;

(viii) um agente utilizado em um método de terapia genética, por exemplo métodos para substituir genes aberrantes tais como métodos de p53 aberrante ou BRCA1 aberrante ou BRCA2, GDEPT (terapia de pró-fármaco de enzima direcionada ao gene) tais como aqueles utilizando-se  
30 citosina desaminase, timidina cinase ou uma enzima nitroredutase bacteriana e métodos para aumentar a tolerância do paciente à quimioterapia ou radioterapia tal como terapia de gene de resistência a múltiplos fármacos; ou

(ix) um agente utilizado em um método imunoterapêutico, por exemplo métodos *ex-vivo* e *in-vivo* para aumentar a imunogenicidade de células de tumor de paciente, tal como transfecção com citocinas tal como interleucina 2, interleucina 4 ou fator de estimulação de colônia de granulócito-macrófago, métodos para diminuir anergia de célula T, métodos utilizando-se células imunes transfectadas tais como células dendríticas transfectadas por citocina, métodos utilizando-se linhagens de célula de tumor transfectadas por citocina e métodos utilizando-se anticorpos antiidiotípico.

Em particular, os compostos da invenção podem ser administrados em conjunção com um segundo ingrediente ativo que é selecionado de:

- a) um inibidor de PDE4 incluindo um inibidor da isoforma PDE4D;
- b) um agonista de  $\beta$ -adrenoceptor tal como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol ou indacaterol;
- c) um antagonista de receptor muscarínico (por exemplo um antagonista de M1, M2 ou M3, tal como um antagonista de M3 seletivo) tal como brometo de ipratrópio, brometo de tiotrópio, brometo de oxitrópio, pirenzepina ou telenzepina;
- d) um modulador de função de receptor de quimiocina (tal como um antagonista de receptor CCR1 ou CCR8);
- e) um inibidor de função de cinase;
- f) um agonista de receptor de glicocorticóide não esteroide;
- g) um agonista de receptor de glicocorticóide esteroide; e
- h) um inibidor de protease (tal como um inibidor de MMP12 ou MMP9);

A presente invenção atualmente será também explicada por referência aos seguintes exemplos ilustrativos.

### 30 **Métodos Gerais**

Espectros de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN foram registrados em um instrumento Varian *Inova* 400 MHz ou Varian *Mercury-VX* 300 MHz. Os picos

centrais de clorofórmio-*d* ( $\delta_H$  7,27 ppm), dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub> ( $\delta_H$  2,50 ppm), acetonitrila-*d*<sub>3</sub> ( $\delta_H$  1,95 ppm) ou metanol-*d*<sub>4</sub> ( $\delta_H$  3,31 ppm) foram utilizados como referências internas. Cromatografia de coluna foi realizada utilizando-se sílica gel (0,040-0,063 mm, Merck). A menos que relatado de outra maneira, materiais de partida foram comercialmente disponíveis. Todos os solventes e reagentes comerciais foram de grau de laboratório e foram utilizados como recebidos.

O seguinte método foi utilizado para análise de LC/MS:

Instrumento Agilent 1100; Coluna Waters Symmetry 2,1 x 30 mm; APCI de Massa; Taxa de fluxo 0,7 ml/min; Comprimento de onda 254 nm; Solvente A: água + TFA a 0,1%; Solvente B: acetonitrila + TFA a 0,1%; Gradiente 15-95%/B 8 min, 95% de B 1 min.

Cromatografia analítica foi conduzida sobre uma coluna C<sub>18</sub> Symmetry, 2,1 x 30 mm com 3,5  $\mu$ m de tamanho de partícula, com acetonitrila/água/0,1% de ácido trifluoroacético como fase móvel em um gradiente de 5% a 95% de acetonitrila durante 8 minutos em um fluxo de 0,7 ml/min.

As abreviações ou termos utilizados nos exemplos têm os seguintes significados:

THF:	Tetraidrofurano
DCM:	Diclorometano
DME:	Dimetoxietano
DMF:	N,N-Dimetilformamida
EtOAc:	Acetato de etila
DMSO:	Sulfóxido de dimetila
SM:	Material de partida
Ex:	Exemplo
RT:	Temperatura ambiente

### **Exemplo 1**

Metilamida de ácido 6-[2-(4-Ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-diidro-pirazina-2-carboxílico

6-Bromo-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida (SM2, 0,05 g, 0,128 mmol), ácido 1-(4-cianofenil)-1H-pi-

razol-5-borônico (SM4, 0,062 g, 0,256 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,125 g, 0,384 mmol) e DME (3 ml) foram adicionados a um tubo de vidro para síntese de microondas. A mistura foi desgaseificada com nitrogênio e  $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu}_3)_2$  (0,010 g) foi adicionado. O tubo foi selado e aquecido com agitação a 110°C (150W) em um aquecedor de microondas durante 10 minutos. A mistura foi diluída com EtOAc (5 ml), e filtrada. A solução foi concentrada em vácuo e foi purificada por cromatografia em sílica para produzir um material razoavelmente puro que foi também purificado por HPLC preparativa para produzir 0,012 g (20%) do composto título como um sólido branco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,70 (m, 1H), 7,97-7,84 (m, 6H), 7,77 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,76 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 2,72 (d,  $J = 4,8$  Hz, 3H), 1,86 (s, 3H);

20 APCI-MS 11/z: 479,3  $[\text{MH}^+]$ .

### Exemplos 2 e 3

Os seguintes compostos foram sintetizados de uma maneira análoga ao Exemplo 1.

Ex	Composto	<sup>1</sup> H RMN	m/z	SM
2	(5-metanossulfonil-piridin-2-ilmetil)-amida de ácido 6-[2-(4-Ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-diidro-pirazina-2-carboxílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 9,52 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,98 (bs, 1H), 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,00-7,85 (m, 6H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,91 (s, 3H).	634,0	SM3 SM4
3	etilamida de ácido 6-[2-(4-Ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-diidro-pirazina-2-carboxílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 8,69 (t, J=5,7 Hz, 1H), 7,98-7,84 (m, 6H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,24-3,16 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,02 (t, J = 7,2 Hz, 3H),	493,1	SM4

**Exemplo 4**

6-[1-(4-Ciano-fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,4-diidro-pirazina-2-carboxamida

a) 4-[1,2,3]Triazol-1-il-benzonitrila

5                    4-Fluorobenzonitrila (0,847 g, 7 mmols), 1H-[1,2,3]triazol (0,483 g, 7 mmols),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,27 g, 7 mmols) e DMF (8 ml) e um agitador magnético foi colocado em um frascote. A mistura foi aquecida com agitação durante 3 horas a 80°C. Preparação extrativa ( $\text{EtOAc}/\text{H}_2\text{O}$ ) e secagem subsequente ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) produziu um produto bruto que foi purificado em sílica que produ-  
10                    zindo 0,55 g (46%) do intermediário título.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-\text{D}_6$ )  $\delta$  9,00 (d,  $J=1,2$  Hz, 1H), 8,18 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 8,11 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 8,05 (d,  $J=1,2$  Hz, 1H).

b) 4-(5-Tributilstananil-[1,2,3]triazol-1-il)-benzonitrila

                     4-[1,2,3]Triazol-1-il-benzonitrila (0,105 g, 0,6 mmol) e THF seco  
15                    (6 ml) e um agitador magnético foram colocados em um frasco. O frasco foi estimulado com argônio e mantido sob uma atmosfera inerte e resfriado a -78°C. Nesta temperatura,  $\text{tert-BuLi}$  (0,36 ml, 1,7M, 0,6 mmol) foi adicionado gota a gota durante 1-2 minutos. A mistura foi agitada nesta temperatura durante 15 minutos e  $\text{Bu}_3\text{SnCl}$  (0,19 g, 0,6 mmol) foi adicionado durante 1  
20                    minuto, e a mistura foi em seguida permitida lentamente alcançar RT. A mistura bruta foi diretamente purificada em sílica (heptano: $\text{EtOAc}$  4:1) produzindo 0,12 g (43%) do estanoano título.

APCI-MS  $m/z$ : 460 [ $\text{MH}^+$ ].

c) 6-[1-(4-Ciano-fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,4-diidro-pirazina-2-carboxamida

25                    4-(5-Tributilstananil-[1,2,3]triazol-1-il)-benzonitrila (0,15 g, 0,32 mmol), 6-bromo-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida (SM2, 0,054 g, 0,14 mmol),  $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu})_2$  (10 mg) e DME (2 ml) foram colocados em um tubo para síntese de microondas. A mistura foi des-  
30                    gaseificada com argônio e aquecido em um aquecedor de microondas de síntese (CEM) a 100°C (max 150W) durante 10 minutos. O solvente foi removido em vácuo produzindo um produto bruto que foi purificado em sílica e

em seguida também purificada em HPLC preparativa. As frações puras foram secadas por congelamento produzindo 27 mg (41%) do composto título.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  8,64-8,57 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H), 7,98-7,92 (m, 2H), 7,88 (t,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J=8,4$  Hz, 2H), 7,77 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 2,70 (d,  $J=4,9$  Hz, 3H), 1,94 (s, 3H).  
5 APCI-MS  $m/z$ : 480,0 [ $\text{MH}^+$ ].

**Exemplos 5 a 9**

Os seguintes compostos foram sintetizados de uma maneira análoga ao Exemplo 4.

EX	Composto	<sup>1</sup> H RMN	m/z	SM
5	2-[[6-[2-(4-cianofenil)pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carbonil]amino]acetato de terc-Butila	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 9,17 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 3H), 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,39 (s, 9H).	579,4	
6	metilamida de ácido 6-[3-(4-Cloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-diidro-pirazina-2-carboxílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 8,65-8,57 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98-7,91 (m, 2H), 7,87 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,59 (d, J=8,9 Hz, 2H), 2,72 (d, J=4,7 Hz, 3H), 1,89 (s, 3H).	489,3	SM2
7	metilamida de ácido 6-[2-(4-Cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-diidro-pirazina-2-carboxílico	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 8,74-8,65 (m, 1H), 8,01-7,68 (m, 6H), 7,62-7,44 (m, 3H), 7,60 (d, J=1,8 Hz, 1H), 2,73 (d, J=4,8 Hz, 3H), 1,80 (s, 3H).	488,0	SM2
8	6-[1-(4-Cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N-(2-metoxietil)-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN) δ 9,01 (s, 1H), 7,90 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,63 (m, 4H), 6,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,31 (d, J = 9,7 Hz, 5H), 1,86 (s, 3H).	523,0	
9	6-[1-(4-Cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N-(2-hidróxi-1,1-dimetetil)-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida	<sup>1</sup> H RMN (400, CD <sub>3</sub> CN) δ 8,98 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,61 (t, J = 8,7 Hz, 4H), 6,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,27 (d, J = 10,6 Hz, 6H).	537,1	



**Exemplo 10**

6-[1-(4-Cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N,N,5-trimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil) fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida

a) ácido 5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxílico

NaOH (1M, 6 ml) foi adicionado a 5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil) fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxilato de metila (0,60 g, 1,92 mmol) dissolvido em EtOH (12ml) e a mistura foi agitada durante 15 minutos. A fase aquosa foi neutralizada por adição de HCl (1M, 7 ml) em pH 6 a 7 e extraída com acetato de etila (3 x 15 ml). A fase orgânica foi secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada. Nenhuma outra purificação foi realizada.

APCI-MS m/z: 299,0 [MH<sup>+</sup>].

b) N,N,5-Trimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida

Uma mistura de ácido 5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxílico (0,21 g, 0,7 mmol), HATU (0,266 g, 0,7 mmol) e Et<sub>3</sub>N (0,293 g, 2,9 mmols) em DMF (2 ml) foi reagida com dimetilamina HCl. Depois de 2 horas, a mistura reacional foi diluída com água e extraída com acetato de etila (3 x 5 ml). A fase orgânica foi secada (MgSO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada. Nenhuma outra purificação foi realizada.

APCI-MS m/z: 326,0 [MH<sup>+</sup>].

c) 6-Bromo-N,N,5-trimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida

N,N,5-Trimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida (0,14 g, 0,43 mmol) foi dissolvido sob argônio em DMF (2 ml) em um frascote.

N-Bromossuccinimida (0,089 g, 0,5 mmol) foi adicionado. O frascote foi selado e agitado durante 30 minutos. A mistura bruta foi purificada em HPLC preparativa para produzir 0,100 g (57%) do composto de título como um sólido.

APCI-MS m/z: 403,9 [MH<sup>+</sup>].

d) 6-(3,3-Dietoxiprop-1-inil)-N,N,5-trimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-

diidropirazina-2-carboxamida

6-Bromo-N,N,5-trimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidro-  
 pirazina-2-carboxamida (0,10 g, 0,247 mmol), dietil acetal de propargilaldeí-  
 do (0,48 mg, 0,370 mmol), iodeto de cobre (I) (0,001 mg, 0,005 mmol) e Et<sub>3</sub>N  
 5 (1 ml) em THF (1 ml) foram colocados em um tubo de vidro para síntese de  
 microondas. A mistura foi desgaseificada com argônio e Pd(Cl<sub>2</sub>) (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
 (0,007 g) foi adicionado. O tubo foi selado e aquecido com agitação a 60°C  
 (150W) em um aquecedor de microondas durante 20 minutos. A mistura foi  
 diluída com EtOAc (5 ml) e filtrada. A solução foi concentrada em vácuo e foi  
 10 em seguida purificada em sílica para produzir o composto título (28 mg,  
 25%).

e) 6-[1-(4-Cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N,N,5-trimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)  
 fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida

6-(3,3-Dietoxiprop-1-inil)-N,N,5-trimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)  
 15 fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida (0,028 g, 0,062 mmol) foi dissolvido  
 em DMF (1 ml) em um frascote de microondas. Cloridrato de 4-ciano-  
 fenilidrazina (0,013 g, 0,074 mmol) foi adicionado. O frascote foi selado e  
 aquecido com agitação a 120°C durante 5 minutos. A mistura bruta foi purifi-  
 cada em HPLC preparativa para produzir 9 mg (29%) do composto de título  
 20 como um sólido branco.

<sup>1</sup>H RMN (399,99 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79  
 (m, 5H), 7,64 (m, 3H), 6,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 2,70  
 (s, 3H), 1,97 (s, 3H),

APCI-MS m/z: 493,0 [MH<sup>+</sup>].

**Exemplo 11**

O seguinte composto foi sintetizado de uma maneira análoga ao Exemplo 10.

Ex	Composto	<sup>1</sup> H RMN	m/z
11	6-[1-(4-Cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N-ciclopropil-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN) δ 8,80 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 4H), 7,72 (t, 3H), 7,67 (s, 1H), 6,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,93 (dq, J = 7,3, 3,7 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 0,83 (dd, J = 7,0, 1,7 Hz, 2H), 0,59 (dd, J = 10,6, 5,0 Hz, 2H).	505,0

**Exemplo 12**

5 6-[1-(6-Cianopiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]-N-ciclopropil-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida

a) 6-iodo-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxilato de metila

5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxilato de metila (descrito na síntese de SM2, 1,5 g, 4,8 mmols), DCM seco (7,0 mL), ácido trifluoroacético (3,0 mL) e N-iodosuccinimida (1,0 g, 4,5 mmols) foram misturados e agitados em RT no escuro (frasco revestido com chapa de alumínio). Depois de 5 horas, água (5 mL) foi adicionada e a mistura foi concentrada por evaporação giratória. Água (3 mL) foi adicionada mais uma vez e a mistura foi concentrada como descrito acima. A mistura resultante foi diluída com acetonitrila em um volume total de 50 mL. Purificação por HPLC preparativa com acetonitrila-água como eluente (eluente neutro) produziu 0,905 g (46% de rendimento) do composto título como um sólido cristalino amarelo.

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7,93 (br s, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,14 (s, 3H),

APCI-MS m/z 438,8 (MH<sup>+</sup>).

25 b) 6-(3,3-dietoxiprop-1-inil)-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxilato de metila

6-iodo-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-

carboxilato de metila (1,2 g, 2,8 mmols), dímero de cloreto de alilpaládio (II) (0,0072 g), 10% em pesode tri(terc-butil)fosfina em hexano (2,1 mL) e DMF anidroso (3,0 mL) foram agitados até que uma solução clara fosse obtida. Dietil acetal de propargilaldeído (0,44 mL, 3,1 mmols) em DMF anidroso (2,3 mL) foi adicionado, seguido por 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0,63 g, 5,6 mmols) em porções pequenas. A solução vermelha foi purgada com argônio seco durante 5 minutos e em seguida agitada sob argônio em RT. Depois de 4 horas, o solvente foi evaporado utilizando uma bomba de óleo. O resíduo foi capturado em acetonitrila (10 mL), filtrado através de vidro-lã e em seguida concentrado com sílica. Cromatografia em sílica com acetato de etila - heptanos (1:10 e 1:2) como eluentes produziu 0,46 g (37%) do composto título como um óleo amarelo.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,84 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80-3,71 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,23 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6H).

APCI-MS  $m/z$  439 ( $\text{MH}^+$ ), 393 (M-45).

c) 6-[1-(6-cianopiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxilato de metila

6-(3,3-dietoxiprop-1-inil)-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxilato de metila (0,073 g, 0,17 mmol) e trifluoroacetato de 5-hidrazinopiridina-2-carbonitrila (0,050 g, 0,20 mmol) em dioxano (3 ml) foram colocados em um frascote. 2M de HCl (0,188 ml) foi adicionado e a mistura foi agitada a 55°C durante 15 minutos. Depois de resfriar,  $\text{NaHCO}_3$  (0,048 g) foi adicionado e a mistura foi extraída com DCM e água. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporadas. O resíduo foi dissolvido em ácido acético (10 ml) e o frascote foi selado. A solução foi agitada a 90°C durante 10 horas. Depois da evaporação, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir 0,023 g (28%) do composto de título.

APCI-MS  $m/z$ : 481,0 [ $\text{MH}^+$ ].

d) 6-[1-(6-Cianopiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]-N-ciclopropil-5-metil-3-oxo-4-[3-(tri-

fluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida

6-[1-(6-cianopiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxilato metila (0,026 g, 0,054 mmol) em acetonitrila (0,33 ml) e etanol (0,074 ml) foi colocado em um frascote. Ciclopropilamina (0,14 ml, 2,0 mmols) foi adicionado, o frascote selado e agitado a 60°C durante 10 horas. Depois da evaporação, o resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir 0,010 g (37%) do composto de título.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8,89 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,18 - 8,09 (m, 2H), 8,01 - 7,93 (m, 3H), 7,88 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 0,71 - 0,62 (m, 2H), 0,45 - 0,36 (m, 2H).

APCI-MS m/z: 506,0 [MH<sup>+</sup>].

### Exemplos 13 a 15

Os seguintes compostos foram sintetizados de uma maneira análoga ao Exemplo 12.

Ex	Composto	<sup>1</sup> H RMN	m/z	SM
13	6-[1-(6-Cianopiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 8,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,76 - 8,68 (m, 1H), 8,20 - 8,09 (m, 2H), 8,02 - 7,93 (m, 3H), 7,89 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,02 (s, 3H).	480,0	
14	6-[1-(5-Cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 8,88 - 8,81 (m, 2H), 8,45 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,89 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,84 (s, 3H).	480,0	
15	6-[1-(5-Cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]-N-ciclopropil-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ 8,95 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99 - 7,94 (m, 2H), 7,88 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 0,72 - 0,65 (m, 2H), 0,49 - 0,43 (m, 2H).	506,0	

**Exemplo 16**

Ácido 2-[[6-[2-(4-Cianofenil)pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidro-pirazina-2-carbonil]amino]acético

O composto título foi obtido a partir do Exemplo 5 depois da clivagem ácida do t-butil éster e purificação de HPLC.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 12,71 (s, 1H), 9,25 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 3H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 1,88 (s, 3H).

APCI-MS m/z: 523,3 [MH<sup>+</sup>].

**Preparação de Começar Materiais**

Os materiais de partida para os exemplos acima estão comercialmente disponíveis ou são facilmente preparados por métodos padrões de materiais conhecidos. Por exemplo, as seguintes reações são ilustrações, porém não uma limitação, da preparação de alguns dos materiais de partida.

**Material de partida SM1**

3-Bromo-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazin-2(1H)-ona

3-Trifluorometilaniлина (5,0 g, 31 mmols) e trietilamina (3,54 g, 35 mmols) foram dissolvidos em DCM (60 ml, secados). A mistura foi resfriada em gelo e à solução agitada foi adicionada gota a gota uma solução de cloreto de etil oxalila (4,36 g, 32 mmols) em DCM (15 ml). Depois que a adição foi concluída, a reação foi permitida repousar 10 minutos. A mistura reacional foi lavada com água (50 ml), em seguida lavada com salmoura (30 ml), e a fase orgânica foi secada em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Filtração e evaporação produziram 8,04 g (99%) de oxo[[3-(trifluorometil)fenil]amino]acetato de etila como um sólido branco.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 11.09 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

APCI-MS m/z: 262,0 [MH<sup>+</sup>].

Oxo[[3-(trifluorometil)-fenil]amino]acetato de etila (8,04 g, 30,7 mmols) foi dissolvido em etanol (50 ml, 99,5%). À solução agitada foi adicio-

nado 1-amino-2-propanol (racêmico, 2,32 g, 31 mmols) em uma porção, e a mistura foi aquecida em refluxo durante 90 minutos. A mistura foi permitida resfriar e foi evaporado até a secura, produzindo 8,80 g (99%) de N-(2-hidroxipropil)-N'-[3-(trifluorometil)-fenil]etanodiamida como um sólido branco.

5  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  10.99 (bs, 1H), 8.77 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.78 (p, J = 5.7 Hz, 1H), 3.20-3.12 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 3H);

APCI-MS m/z: 273,1 [ $\text{MH}^+$ -18].

10 N-(2-Hidroxipropil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil]-etanodiamida (2,2 g, 7,58 mmols) foi dissolvido em  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 ml) e água (7 ml). À solução agitada foi adicionado  $\text{NaBrO}_3$  (1,15 g, 7,58 mmols) e uma solução de  $\text{RuCl}_3 \cdot \text{xH}_2\text{O}$  em  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3 ml). A mistura foi agitada durante 1 hora, e a reação foi monitorada por LC-MS e TLC. O solvente orgânico foi removido em vácuo, e o  
15 resíduo foi dividido entre DCM (200 ml) e água (200 ml). A fase orgânica foi secada com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e em filtração e evaporação 2,0 g (91%) de N-(2-oxopropil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil] etanodiamida foi obtido como um sólido cinza-branco.

20  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  11,04 (s, 1H), 9,08 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H).

N-(2-Oxopropil)-N'-[3-(trifluorometil)fenil] etanodiamida (1,6 g, 5,5 mmols) e ácido acético glacial (15 ml) foram colocados em um frascote (20 ml). A esta solução foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (40 go-  
25 tas), e o frasco foi selado, e aquecido com agitação a 100°C durante 90 minutos. Outras 40 gotas de ácido sulfúrico foram adicionadas, e a reação foi permitida proceder durante outro 90 minutos. A mistura reacional foi permitida resfriar, e ácido acético foi removido em vácuo. O resíduo foi dividido entre EtOAc (60 ml) e água (40 ml). A fase aquosa foi neutralizada por adição  
30 de solução de NaOH em pH 6 a 7. A fase orgânica foi secada, e em filtração e evaporação um produto bruto foi obtido, que foi purificado em sílica produzindo 1,1g (74%) de 6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-diidropirazina-2,3-



diona como um sólido amarelado.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  11,24 (bs, 1H), 7,87-7,81 (m, 2H), 7,77 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,30 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 1,61 (d,  $J = 1,1$  Hz, 3H);

5 APCI-MS  $m/z$ : 271,0 [ $\text{MH}^+$ ].

6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1,4-diidropirazina-2,3-diona (0,52 g, 1,92 mmol) e 1,2-dicloroetano (10 ml) foram colocados em um frascote (20 ml). À suspensão resultante foi cuidadosamente adicionado brometo de oxalila (0,53 ml, 1,24 g, 5,75 mmol). Uma espuma foi formada durante a adi-  
 10 ção, e quando a espuma foi assentada a agitação foi iniciada. DMF (3 gotas) foi adicionado e o frascote foi selado e a mistura foi agitada durante a noite. Outra porção de brometo de oxalila (0,2 ml, 0,46 g, 2,23 mmols) e DMF (3 gotas) foi adicionada e a reação foi conduzida durante outras 24 horas. A mistura foi dividida entre DCM (20 ml) e água (20 ml) e a fase orgânica foi  
 15 secada. Filtração e evaporação produziram um produto bruto que foi purificado em sílica proporcionando 0,59 g (93%) de 3-bromo-6-metil-1-[3-(trifluorometil) fenil]pirazin-2(1H)-ona.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  7,96 (s, 1H), 7,92 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,83 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 1,84 (s,  
 20 3H);

APCI-MS  $m/z$ : 232,9 e 234,9 [ $\text{MH}^+$ ].

### **Material de partida SM2**

#### **6-Bromo-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida**

25 Um reator de aço de alta-pressão (Parr) com entrada de gás CO foi carregado com 3-bromo-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazin-2(1H)-ona (SM1, 0,25 g, 0,75 mmol),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,015 g, 0,067 mmol),  $\text{PPh}_3$  (0,030 g, 0,11 mmol) e metanol (25 ml). A esta mistura foi adicionado trietilamina (0,5 ml, 0,36 g, 3,6 mmols) e uma barra agitadora magnética. O reator foi ventila-  
 30 do com CO, e pressão de CO de 6 atmosferas foi aplicada ao sistema. O reator foi aquecido com agitação a 90°C, e a mistura foi vigorosamente agitada e a reação foi permitida proceder durante 4 horas. Os voláteis foram

removidos em vácuo e o produto bruto foi purificado em sílica, para produzir 0,11 g (47%) de 5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxilato de metila como um sólido.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7,97 (s, 1H), 7,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,94 (s, 3H);

APCI-MS m/z: 313,0 [MH<sup>+</sup>].

5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxilato de metila (0,11 g, 0,35 mmol) foi dissolvido em uma solução de metilamina (33% em etanol, 5 ml) em um frascote. O frascote foi selado e aquecido com agitação a 50°C durante 30 minutos. Os voláteis foram removidos em vácuo produzindo um produto bruto que foi purificado para propósitos analíticos em HPLC preparativa para produzir 0,079 g (73%) de N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida como um sólido.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8,95 (m, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,84 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 2,78 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,98 (s, 3H);

APCI-MS m/z: 312,0 [MH<sup>+</sup>].

N,5-Dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida (0,079 g, 0,25 mmol) foi dissolvido em DMF (1,5 ml) em um frascote. N-Bromosuccinimida (0,066 g, 0,38 mmol) foi adicionado. O frascote foi selado e aquecido com agitação a 50°C durante 90 minutos. A mistura bruta foi adicionada gota a gota a água (20 ml) sob agitação magnética. O precipitado foi isolado por filtração para produzir 0,078 g (80%) de 6-bromo-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida como um sólido.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 8,96 (m, 1H), 7,98-7,91 (m, 2H), 7,86 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,12 (s, 3H);

APCI-MS m/z: 389,9 e 391,9 [MH<sup>+</sup>].

### **Material de partida SM3**

6-Bromo-5-metil-N-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil]-3-oxo-4-[3-(trifluorometil) fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida

Um reator de aço de alta-pressão (Parr) com entrada de gás CO foi carregado com 3-bromo-6-metil-1-[3-(trifluorometil)fenil]pirazin-2(1H)-ona (SM1, 0,30 g, 0,89 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,035 g, 0,16 mmol), PPh<sub>3</sub> (0,070 g, 0,26 mmol) e 5-metanossulfonil-piridina-2-ilamina (0,46 g, 1,79 mmol) em metanol (25 ml). A esta mistura foi adicionado trietilamina (1,5 ml, 1,09 g, 10 mmols) e uma barra agitadora magnética. O reator foi ventilado com o CO e pressão de CO de 6 atmosferas foi aplicada ao sistema. O reator foi aquecido a 90°C, a mistura foi agitada vigorosamente, e a reação foi permitida proceder durante 4 horas, e foi em seguida permitida resfriar. Os voláteis foram removidos em vácuo e o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa produzindo 0,22 g (53%) de 5-metil-N-[[5-(metilsulfonil)-piridin-2-il]metil]-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida como um sólido branco, depois da secagem por congelamento das frações puras.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 9,81 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 2,15 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,3 e 2,3 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,01 (s, 3H);

APCI-MS m/z: 467,0 [MH<sup>+</sup>].

5-metil-N-[[5-(metilsulfonil)-piridin-2-il]metil]-3-oxo-4-[3-(trifluorometil) fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida (0,097 g, 0,21 mmol) foi dissolvido em DMF (2 ml) em um frascote. A esta mistura foi adicionado N-bromosuccinimida (0,055 g, 0,31 mmol), e o frascote foi selado e a mistura foi aquecida a 50°C com agitação durante 1 hora. A mistura bruta foi adicionada gota a gota a água (40 ml) sob agitação magnética. O precipitado foi isolado por filtração para produzir 0,105 g (92%) de 6-bromo-5-metil-N-[[5-(metilsulfonil)piridin-2-il]metil]-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida como um sólido.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 9,80 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 2,10 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 8,2 e 2,3 Hz, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,88 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,72 (d, J =

5,7 Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); de de m/z o APCI-MS: 544,9 e 546,9 [MH<sup>+</sup>].

#### **Material de partida SM4**

##### **Ácido [1-(4-Cianofenil)-1H-pirazol-5-il]borônico**

5                    4-(1H-Pirazol-1-il)benzonitrila (Eur. J. Org. Chem. 2004, 695-709) (1,5 g, 8,87 mmols) em THF seco (50 ml) sob argônio foi agitado a -78°C ainda diisopropilamida de lítio (1,8M de solução em benzeno de THF/hexano/etila; 5,2 ml, 9,32 mmols) foi adicionado gota a gota durante 20 minutos. Agitação e resfriamento foram continuados durante 1 hora, borato de triisopropila (8 ml, 34,5 mmols) foi adicionado gota a gota durante 30 minutos e em seguida a temperatura foi permitida subir durante a noite em RT. O pH da mistura reacional foi ajustado a 5 com 1M de HCl e a mistura foi em seguida concentrada em um volume mínimo e extraído com acetato de etila (200 ml) e salmoura (3 x 100 ml). A fase orgânica foi coletada, secada 10 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e evaporada em um sólido marrom (1,32 g) que foi empregado na próxima etapa sem outra purificação.

15 APCI-MS m/z: 214,1 [MH<sup>+</sup>].

#### **Ensaio de FRET Extinguido por Neutrófilo Elastase Humana**

20                    O ensaio utiliza Neutrófilo Elastase Humana (HNE) purificada a partir de soro (técnica de Calbiochem. 324681; Ref. Baugh, R.J. e outro, 1976, Biochemistry. 15, 836-841). HNE foi armazenado em 50 mM de acetato de sódio (NaOAc), 200 mM de cloreto de sódio (NaCl), pH 5,5 com 30% de glicerol adicionado a -20°C. O substrato de protease utilizado foi Elastase Substrate V Fluorogenic, MeOSuc-AAPV-AMC (técnica de Calbiochem. 25 324740; Ref. Castillo, M.J. e outro, 1979, anal. Biochem. 99, 53-64). O substrato foi armazenado em dimetil sulfoxido (DMSO) a -20°C. As adições de ensaio foram como segue: composto Teste e controles foram adicionados às placas de base plana de 9 cavidades pretas (Greiner 655076), 1 µL em 100% de DMSO, seguido por 30 µL de HNE em tampão de ensaio com 30 0,01% de detergente Triton (marca registrada) X-100. A constituição de tampão de ensaio foi: 100 mM de Tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) (pH 7,5) e 500 mM de NaCl. A enzima e os compostos foram incubados em tempera-

tura ambiente durante 15 minutos. Em seguida, 30 µl de substrato em tampão de ensaio foram adicionados. O ensaio foi incubado durante 30 minutos em temperatura ambiente. As concentrações de enzima HNE e substrato durante a incubação foram 1,7 nM e 100 µM, respectivamente. O ensaio foi em seguida parado ao adicionar 60 µl de solução parada (140 mM de ácido acético, 200 mM de monocloroacetato de sódio, 60 mM de acetato de sódio, pH 4,3). Fluorescência foi medida em um instrumento Wallac 1420 Victor 2 em aplicações: Excitação 380 nm, Emissão 460 nm. Valores de IC<sub>50</sub> foram determinados utilizando ajuste de curva de Xlfit utilizando modelo 205.

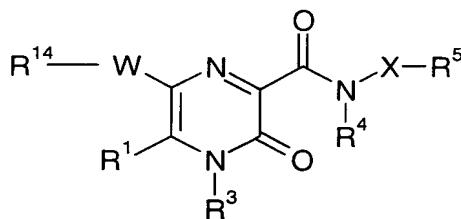
- 10 Quando testado na avaliação anterior, os compostos dos Exemplos produziram valores de IC<sub>50</sub> para inibição de atividade de neutrófilo elastase humana de menos do que 30 µM (micromolar), indicando que os compostos da invenção são esperados possuir propriedades terapêuticas úteis. Resultados de espécime são mostrados na seguinte Tabela:

Composto	Inibição de Neutrófilo Elastase Humana IC <sub>50</sub> (micromolar, µM)
Exemplo 1	0,00033
Exemplo 2	0,00032
Exemplo 12	0,0010
Exemplo 16	0,00061

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula

(I)



(I)

em que

- 5                    **R<sup>1</sup>**    representa hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;
- W**    representa um anel heterocíclico de 5 membros com-  
preendendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado a partir de  
nitrogênio, oxigênio e enxofre, em que pelo menos um dos átomos de  
carbono de anel pode ser opcionalmente substituído por um grupo carbonila;
- 10                   e em que o anel heterocíclico é opcionalmente substituído por pelo menos  
um substituinte selecionado a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi,  
CN, OH, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila substituída por um ou mais átomos de F, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>  
alcóxi substituído por um ou mais átomos de F, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C≡CR<sup>15</sup>,  
CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, CHO, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alcanoíla, S(O)<sub>x</sub>R<sup>18</sup> e OSO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>;
- 15                   **R<sup>14</sup>**    representa fenila ou um anel heteroaromático de 6  
membros compreendendo 1 a 3 átomos de nitrogênio de anel; o referido  
anel sendo opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte  
selecionado a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi, CN, OH, NO<sub>2</sub>,  
C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila substituída por um ou mais átomos de F, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcóxi  
20                   substituído por um ou mais átomos de F, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, C≡CR<sup>30</sup>, CONR<sup>31</sup>R<sup>32</sup>,  
CHO, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alcanoíla, S(O)<sub>p</sub>R<sup>33</sup> e OSO<sub>2</sub>R<sup>34</sup>;
- R<sup>10</sup>**, **R<sup>11</sup>**, **R<sup>12</sup>** e **R<sup>13</sup>** independentemente representam H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
alquila, formila ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcanoíla; ou o grupo -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> ou -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> juntos  
representam um anel azacíclico de 5 a 7 membros opcionalmente incorpo-  
25                   rando um outro heteroátomo selecionado a partir de O, S e NR<sup>26</sup>;
- R<sup>15</sup>** e **R<sup>30</sup>** independentemente representam H, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila ou  
Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

$R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{33}$  e  $R^{34}$  independentemente representam H ou C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila; a referida alquila sendo opcionalmente substituído por um ou mais átomos de F;

$R^3$  representa fenila ou anel heteroaromático de cinco ou seis membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de O, S e N; o referido anel sendo opcionalmente substituído com pelo menos um substituinte selecionado a partir de halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, ciano, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, nitro, metilcarbonila,  $NR^{35}R^{36}$ , C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila substituída por um ou mais átomos de F ou C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcóxi substituídos por um ou mais átomos de F;

$R^{35}$  e  $R^{36}$  independentemente representam H ou C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila; a referida alquila sendo opcionalmente também substituída por um ou mais átomos de F;

$R^4$  representa hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila opcionalmente substituída com pelo menos um substituinte selecionado a partir de flúor, hidroxila e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi;

$X$  representa uma ligação simples, O,  $NR^{24}$  ou um grupo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenos-Y-, em que Y representa uma ligação simples, átomo de oxigênio,  $NR^{24}$  ou  $S(O)_w$ ; e o referido alquilenos sendo opcionalmente também substituído por OH, halogênio, CN,  $NR^{37}R^{38}$ , C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcóxi,  $CONR^{39}R^{40}$ ,  $CO_2R^{66}$ ,  $SO_2R^{41}$  e  $SO_2NR^{42}R^{43}$ ;

ou  $R^4$  e  $X$  são ligados juntos tal que o grupo - $NR^4X$  juntos representam um anel azacíclico de 5 a 7 membros opcionalmente incorporando um outro heteroátomo selecionado a partir de O, S e  $NR^{44}$ ; o referido anel sendo opcionalmente substituído por C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila ou  $NR^{45}R^{46}$ ; a referida alquila sendo opcionalmente também substituída por OH;

ou  $R^5$  representa um sistema de anel monocíclico selecionado a partir de

- i) fenóxi,
- ii) fenila,
- iii) um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre,

iv) um anel de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila saturado ou parcialmente insaturado, ou

v) um anel heterocíclico de 4 a 7 membros saturado ou parcialmente insaturado compreendendo pelo menos um heteroátomo de anel selecionado a partir de oxigênio, S(O)<sub>r</sub> e NR<sup>20</sup>, em que pelo menos um dos átomos de carbono de anel pode ser opcionalmente substituído por um grupo carbonila,

ou R<sup>5</sup> representa um sistema de anel bicíclico em que os dois anéis são independentemente selecionados a partir dos sistemas de anel monocíclico definido em ii), iii), iv) e v) acima, em que os dois anéis são fundidos juntos, ligados diretamente um ao outro ou são separados um do outro por um grupo ligador selecionado a partir de oxigênio, S(O)<sub>t</sub> ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenos opcionalmente compreendendo um ou mais heteroátomos internos ou terminais selecionados a partir de oxigênio, enxofre e NR<sup>27</sup> e sendo opcionalmente substituído por pelo menos um substituinte selecionado a partir de hidroxila, oxo e C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi,

o sistema de anel bicíclico ou monocíclico sendo substituído por pelo menos um substituinte selecionado a partir de oxigênio, CN, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, halogênio, NR<sup>47</sup>R<sup>48</sup>, NO<sub>2</sub>, OSO<sub>2</sub>R<sup>49</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>50</sup>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>, C(S)NR<sup>53</sup>R<sup>54</sup>, SC(=NH)NH<sub>2</sub>, NR<sup>55</sup>C(=NH)NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>v</sub>R<sup>21</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>56</sup>R<sup>57</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcóxi substituído por um ou mais átomos de F e C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquila substituída por SO<sub>2</sub>R<sup>58</sup> ou por um ou mais átomos de F; a referida C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila sendo opcionalmente também substituída com pelo menos um substituinte selecionado a partir de ciano, hidroxila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquiltio e C(O)NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>;

ou R<sup>5</sup> pode da mesma forma representar H;

R<sup>20</sup> representa hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbonila ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxicarbonila;

R<sup>21</sup> representa hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila ou C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquila; o referido grupo alquila ou cicloalquila sendo opcionalmente também substituído por um ou mais substituintes selecionados independentemente de OH, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alcóxi e CONR<sup>59</sup>R<sup>60</sup>;



$R^{37}$  e  $R^{38}$  independentemente representam H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, formila ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcanóila;

$R^{47}$  e  $R^{48}$  independentemente representam H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, formila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alcanóila, S(O)<sub>q</sub>R<sup>61</sup> ou SO<sub>2</sub>NR<sup>62</sup>R<sup>63</sup>; o referido grupo alquila sendo 5 opcionalmente também substituído por halogênio, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi ou CONR<sup>64</sup>R<sup>65</sup>;

$R^{41}$  e  $R^{61}$  independentemente representam H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila ou C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquila;

10  $p$  é 0, 1 ou 2;  
 $q$  é 0, 1 ou 2;  
 $r$  é 0, 1 ou 2;  
 $t$  é 0, 1 ou 2;  
 $w$  é 0, 1 ou 2;  
 $x$  é 0, 1 ou 2;  
 15  $v$  é 0, 1 ou 2;

$R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$ ,  $R^{49}$ ,  $R^{50}$ ,  $R^{51}$ ,  $R^{52}$ ,  $R^{53}$ ,  $R^{54}$ ,  $R^{55}$ ,  $R^{56}$ ,  $R^{57}$ ,  $R^{58}$ ,  $R^{59}$ ,  $R^{60}$ ,  $R^{62}$ ,  $R^{63}$ ,  $R^{64}$ ,  $R^{65}$  e  $R^{66}$  cada qual independentemente representa hidrogênio ou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila;

20 ou um sal farmaceuticamente aceitável destes.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o grupo  $R^{14}$  e o anel de pirazinona são ligados ao anel de 5 membros W em uma relação 1,2.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  representa um grupo fenila substituído com um ou 25 dois substituintes independentemente selecionados a partir de F, Cl, CN, NO<sub>2</sub> e CF<sub>3</sub>.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que  $R^{14}$  representa um grupo fenila ou piridínila 30 opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados a partir de F, Cl, CN e CF<sub>3</sub>.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 4, caracterizado pelo fato de que  $R^5$  representa fenila ou piridinila substituída por  $-S(O)_vR^{21}$  em que v representa o número inteiro 2.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que X representa  $C_1-C_2$  alquilenos não substituído.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 ou reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que  $R^5$  representa H.

8. Composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de:

10 Metilamida de ácido 6-[2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-diidro-pirazina-2-carboxílico;

(5-metanossulfonil-piridin-2-ilmetil)-amida de ácido 6-[2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-diidro-pirazina-2-carboxílico;

15 etilamida de ácido 6-[2-(4-ciano-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-diidro-pirazina-2-carboxílico;

6-[1-(4-ciano-fenil)-1H-1,2,3-triazol-5-il]-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)-fenil]-3,4-diidro-pirazina-2-carboxamida;

20 2-[[6-[2-(4-cianofenil)pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidro-pirazina-2-carbonil]amino]acetato de terc-butila;

metilamida de ácido 6-[3-(4-cloro-fenil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-diidro-pirazina-2-carboxílico;

metilamida de ácido 6-[2-(4-cloro-fenil)-2H-pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-(3-trifluorometil-fenil)-3,4-diidro-pirazina-2-carboxílico;

25 6-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N-(2-metoxietil)-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida;

6-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N-(2-hidróxi-1,1-dimetiletil)-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida;

30 6-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N,N,5-trimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida;

6-[1-(4-cianofenil)-1H-pirazol-5-il]-N-ciclopropil-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida;

6-[1-(6-cianopiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]-N-ciclopropil-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida;

6-[1-(6-cianopiridin-3-il)-1H-pirazol-5-il]-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida;

5 6-[1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]-N,5-dimetil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida;

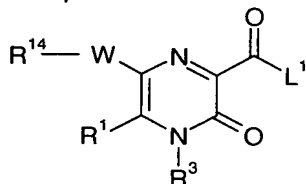
6-[1-(5-cianopiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il]-N-ciclopropil-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidropirazina-2-carboxamida; e

10 ácido 2-[[6-[2-(4-cianofenil)pirazol-3-il]-5-metil-3-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]-3,4-diidro-pirazina-2-carbonil]amino]acético;

e sais farmaceuticamente aceitáveis de qualquer um destes.

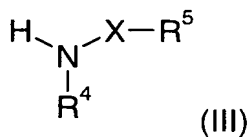
9. Processo para a preparação de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende,

15 (a) reagir um composto da fórmula (II)



(II)

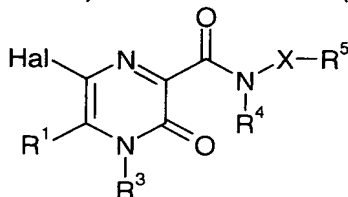
em que L¹ representa um grupo de saída (tal como halogênio ou hidroxila) e R¹, R³, R¹⁴ e W são como definidos na fórmula (I), com um composto da fórmula



(III)

em que X, R⁴ e R⁵ são como definidos na fórmula (I); ou

20 (b) reagir um composto da fórmula (IV)

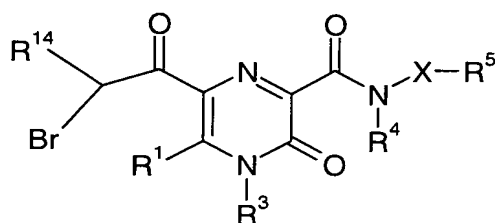


(IV)

em que Hal representa um átomo de halogênio e X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são como definido na fórmula (I),

com um nucleófilo R<sup>14</sup>-W-M em que R<sup>14</sup> e W são como definidos na fórmula (I) e M representa um grupo de ácido organo borônico ou organo estanho; ou

(c) quando W representar tiazolila ou oxazolila, reagir um composto da fórmula (V)



(V)

em que X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, e R<sup>14</sup> são como definidos na fórmula (I),

com tiouréia ou formamida respectivamente;

e opcionalmente depois de (a), (b) ou (c) realizar um ou mais dos seguintes:

- converter o composto obtido a um outro composto da invenção
- formar um sal farmaceuticamente aceitável do composto.

10. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em associação com um adjuvante farmaceuticamente aceitável, diluente ou portador.

11. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que compreende misturar um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável destes como definido em qualquer uma dentre as reivindicações 1 a 8 com um adjuvante farmaceuticamente aceitável, diluente ou portador.

12. Composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracteri-

zado pelo fato de que é para uso em terapia.

13. Uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para o tratamento de doenças humanas ou condições em que modulação de atividade de neutrófilo elastase é benéfica.

14. Uso de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de síndrome da angústia respiratória de adulto (ARDS), fibrose cística, enfisema pulmonar, bronquite incluindo bronquite crônica, bronquiectasia, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), hipertensão pulmonar, asma incluindo asma refrativa, rinite, psoríase, lesão por isquemia-reperfusão, artrite reumatóide, osteoartrite, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), ferimento crônico, câncer, aterosclerose, úlceras pépticas, doença de Crohn, colite ulcerativa ou lesão da mucosa gástrica.

15. Método de tratar ou reduzir o risco de uma doença ou condição em que a inibição de atividade de neutrófilo elastase é benéfica, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8.

16. Método de tratar ou reduzir o risco de, uma doença inflamatória ou condição, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um paciente em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8.

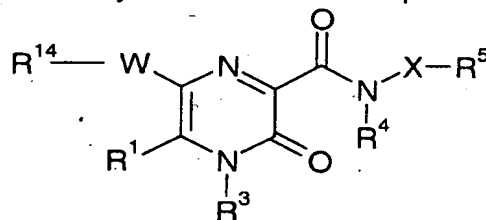
17. Método de acordo com a reivindicação 15 ou 16, caracterizado pelo fato de que a doença ou condição é síndrome da angústia respiratória de adulto (ARDS), fibrose cística, enfisema pulmonar, bronquite incluindo bronquite crônica, bronquiectasia, doença pulmonar obstrutiva

crônica (COPD), hipertensão pulmonar, asma incluindo asma refrativa, rinite, psoríase, lesão por isquemia-reperfusão, artrite reumatóide, osteoartrite, síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), ferimento crônico, câncer, aterosclerose, úlceras pépticas, doença de Crohn, colite ulcerativa  
5 ou lesão da mucosa gástrica.

# RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE 2-PIRAZINONA, PROCESSO PARA SUA PREPARAÇÃO, USO RELACIONADO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO OS MESMOS E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA REFERIDA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".

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



(I)

em que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>14</sup>, X e W são como definidos na especificação e isômeros ópticos, racematos e tautômeros destes, e sais farmacêuticamente aceitáveis destes; juntamente com processos para sua preparação, composições farmacêuticas contendo-os e seu uso em terapia. Os compostos são inibidores de neutrófilo elastase humana.