

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

(21) **PI0711464-8 A2**

(22) Data de Depósito: 20/04/2007
(43) Data da Publicação: 08/11/2011
(RPI 2131)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 231/12
C07D 401/12
C07D 403/12
C07D 405/12
C07D 413/12
A61K 31/415
A61K 31/4155
A61K 31/44
A61P 35/00

(54) **Título:** 1,5-DIFENILPIRAZÓIS II COMO INIBIDORES DE HSP90

(30) **Prioridade Unionista:** 18/05/2006 DE 10 2006 023 336.0

(73) **Titular(es):** Merck Patent Gesellschaft MIT Beschränkter Haftung

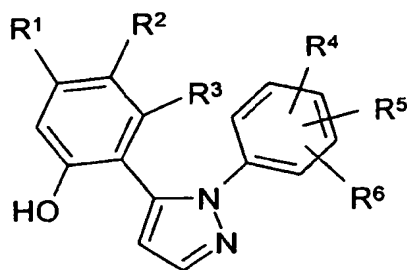
(72) **Inventor(es):** Christian Sirrenberg, Hans-Michael Eggenweiler, Hans-Peter Buchstaller, Michael Wolf

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007003469 de 20/04/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/134677de 29/11/2007

(57) **Resumo:** 1,5-DIFENILPIRAZÓIS II COMO INIBIDORES DE HSP90. A presente invenção refere-se a derivados de 1,5-difenilpirazol da fórmula I em que R¹-R⁶ têm os significados indicados na reivindicação 1, são inibidores de HSP90, e podem ser utilizados para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças, em que a inibição, regulação e/ou modulação de HSP90 desempenham um papel.



(I)



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "1,5-DIFENILPIRAZÓIS II COMO INIBIDORES DE HSP90".

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

5 A invenção foi baseada no objetivo de encontrar novos compostos tendo valiosas propriedades, em particular aqueles que podem ser utilizados para a preparação de medicamentos.

A presente invenção refere-se a compostos em que a inibição, regulação e/ou modulação de HSP90 desempenham um papel, além disso às composições farmacêuticas que compreendem estes compostos, e ao
10 uso dos compostos para o tratamento de doenças nas quais HSP90 desempenha um papel.

A duplicação correta e conformação de proteínas em células são garantidas por chaperonas moleculares e são críticas para a regulação do equilíbrio entre síntese de proteína e degradação. Chaperonas são importantes para a regulação de muitas funções centrais das células, tais como, por
15 exemplo, apoptose e proliferação celular (Jolly e Morimoto, 2000; Smith e outros, 1998; Smith, 2001).

Proteínas de choque térmico (HSPs)

As células de um tecido reagem ao estresse externo, tal como, por exemplo, calor, hipoxia, estresse oxidativo ou substâncias tóxicas, tais
20 como metais pesados ou álcoois, com ativação de várias chaperonas que são conhecidas sob o termo "proteínas de choque térmico" (HSPs).

A ativação de HSPs protege a célula contra o dano iniciado por tais fatores de estresse, acelera a restauração do estado fisiológico e resulta
25 em um estado tolerante ao estresse da célula.

Além disso, este mecanismo protetor originalmente descoberto promovido por HSPs contra estresse externo, também as funções de chaperona importantes foram da mesma forma descritos com o passar do tempo para HSPs individuais sob condições livres de estresse normais. Desse modo, várias HSPs regulam, por exemplo, duplicação correta, localização intra-
30 celular e função ou degradação regulada de várias proteínas biologicamente importantes de células.

HSPs formam uma família de gene com produtos de gene individuais cuja expressão celular, função e localização diferem em células diferentes. A nomeação e classificação dentro da família são realizadas com base no seu peso molecular, por exemplo HSP27, HSP70, e HSP90.

5 Algumas doenças humanas são com base na duplicação de proteína incorreta (vide revisão, por exemplo, Tytell e outros, 2001; Smith e outros, 1998). O desenvolvimento de terapias que se ocupam do mecanismo da duplicação de proteína dependente de chaperona pode, portanto, ser útil em tais casos. Por exemplo, proteínas incorretamente duplicadas resultam
10 na agregação de proteína com progresso neurodegenerativo no caso da doença de Alzheimer, doença do príon ou a síndrome de Huntington. Duplicação de proteína incorreta pode da mesma forma resultar na perda da função tipo selvagem, que pode ter a consequência de função fisiológica e molecular incorretamente regulada.

15 HSPs são da mesma forma de grande importância atribuída em doenças de tumor. Há, por exemplo, indicações que a expressão de certas HSPs correlaciona-se com o estágio de progresso de tumores (Martin e outros, 2000; Conroy e outros, 1996; Kawanishi e outros, 1999; Jameel e outros, 1992; Hoang e outros, 2000; Lebeau e outros, 1991).

20 O fato que HSP90 desempenha um papel em várias séries de reação de sinalização oncogênica central na célula e certos produtos naturais tendo atividade de inibição de câncer de HSP90 alvo levou ao conceito que a inibição da função de HSP90 seria sensível no tratamento de doenças de tumor. Um inibidor de HSP90, 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina
25 (17AAG), um derivado de geldanamicina, está atualmente passando por experiências clínicas.

HSP90

HSP90 representa cerca de 1-2% da massa de proteína celular total. Está normalmente na forma de um dímero na célula e está associada
30 com uma multiplicidade de proteínas, assim chamadas co-chaperonas (vide, por exemplo, Pratt, 1997). HSP90 é essencial para a vitalidade das células (Young e outros, 2001) e desempenha um papel fundamental na resposta ao

estresse celular por interação com muitas proteínas cuja duplicação nativa foi modificada por estresse externo, tal como, por exemplo, choque térmico, a fim de restabelecer a duplicação original ou prevenir a agregação das proteínas (Smith e outros, 1998).

5 Há da mesma forma indicações que HSP90 é de importância como tampão contra os efeitos de mutações, presumivelmente através da correção de duplicação de proteína incorreta causada pela mutação (Rutherford e Lindquist, 1998).

Além disso, HSP90 da mesma forma tem uma importância regu-
10 ladora. Sob condições fisiológicas, HSP90, junto com seu homólogo no retículo endoplasmático, GRP94, desempenha um papel no equilíbrio celular para garantir a estabilidade da conformação e maturação de várias proteínas-cliente fundamentais. Estas podem ser divididas em três grupos: receptores para hormônios esteróides, Ser/Thr ou tirosina cinases (por exemplo
15 ERBB2, RAF-1, CDK4 e LCK) e uma coleção de várias proteínas, tal como, por exemplo, p53 mutada ou a subunidade catalítica de telomerase hTERT. Cada uma destas proteínas adota um papel fundamental na regulação de processos fisiológicos e bioquímicos das células.

A família de HSP90 preservada em seres humanos consiste em
20 quatro genes, HSP90 α citosólica, a isoforma de HSP90 β indutível (Hickey e outros, 1989), GRP94 no retículo endoplasmático (Argon e outros, 1999) e HSP75/TRAP1 na matriz mitocondrial (Felts e outros, 2000). É assumido que todos os membros da família têm um modo similar de ação, porém, dependendo de sua localização na célula, ligam-se em proteínas-cliente diferentes.
25 Por exemplo, ERBB2 é uma proteína-cliente específica de GRP94 (Argon, 1999), enquanto o receptor tipo 1 do fator de necrose de tumor (TNFR1) ou a proteína de retinoblastoma (Rb) foi constatada ser cliente de TRAP1 (Song e outros, 1995; Chen e outros, 1996).

HSP90 está envolvida em várias interações complexas com um
30 grande número de proteínas cliente e proteínas reguladoras (Smith, 2001). Embora detalhes moleculares precisos não tenham ainda sido clarificados, experiências bioquímicas e investigações com a ajuda de cristalografia de

raio X nos recentes anos puderam crescentemente decifrar detalhes das função de chaperona de HSP90 (Prodromou e outros, 1997; Stebbins e outros, 1997). Conseqüentemente, HSP90 é uma chaperona molecular dependente de ATP (Prodromou e outros, 1997), com dimerização que é importante para hidrólise de ATP. A ligação de ATP resulta na formação de uma estrutura de dímero toroidal em que os dois domínios N-terminais entram em contato íntimo um com outro e agem como uma mudança na conformação (Prodromou e Pearl, 2000).

Inibidores de HSP90 conhecidos

10 A primeira classe de inibidores de HSP90 a ser descoberta foi ansamicinas de benzoquinona com os compostos herbimicina A e geldanamicina. Originalmente, a reversão do fenótipo maligno em fibroblastos que tinham sido induzidos por transformação com o oncogene v-Src foi detectada com eles (Uehara e outros, 1985).

15 Posteriormente, uma atividade antitumoral forte foi demonstrada *in vitro* (Schulte e outros, 1998) e *in vivo* em modelos de animais (Supko e outros, 1995).

Precipitação imune e investigações em matrizes de afinidade mostraram em seguida que o mecanismo principal de ação de geldanamicina envolve ligar-se a HSP90 (Whitesell e outros, 1994; Schulte e Neckers, 20 1998). Além disso, estudos cristalográficos de raios X mostraram que geldanamicina compete para o sítio de ligação de ATP e inibe a atividade de ATPase intrínseca de HSP90 (Prodromou e outros, 1997; Panaretou e outros, 1998). Isto previne a formação do complexo de HSP90 multimérico, com sua 25 propriedade de funcionamento como chaperona para proteínas-clientes. Como uma conseqüência, proteínas-clientes são degradadas por meio da série de reação de ubiquitina-proteassoma.

O derivado de geldanamicina 17-alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17AAG) mostrou uma propriedade inalterada na 30 inibição de HSP90, a degradação de proteínas-clientes e atividade antitumoral em culturas celulares e em modelos de tumor de xenoenxerto (Schulte e outros, 1998; Kelland e outros, 1999), porém tiveram citotoxicidade de fígado

significativamente mais baixa do que geldanamicina (Page e outros, 1997). 17AAG está atualmente passando por experiências clínicas de fase I/II.

Radicol, um antibiótico macrocíclico, também exibiu revisão do fenótipo maligno induzido por v-Src e v-Ha-Ras de fibroblastos (Kwon e outros, 1992; Zhao e outros, 1995). Radicol degrada um número grande de proteínas de sinal como consequência da inibição de HSP90 (Schulte e outros, 1998). Estudos cristalográficos de raios X também mostraram que radicol também liga-se ao domínio N-terminal de HSP90 e inibe a atividade de ATPase intrínseca (Roe e outros, 1998).

Antibióticos do tipo cumarina, como são conhecidos, ligam-se ao sítio de ligação de ATP de DNA girase de homólogo de HSP90 em bactérias. A cumarina, Novobiocina, liga-se à extremidade de terminal carbóxi de HSP90, isto é, a um sítio diferente em HSP90 que as benzoquinona-ansamicinas e radicol, que liga-se à extremidade N-terminal de HSP90 (Marcu e outros, 2000b).

A inibição de HSP90 por novobiocina resulta na degradação de um grande número de proteínas de sinal dependentes de HSP90 (Marcu e outros, 2000a).

A degradação de proteínas de sinal, por exemplo ERBB2, foi demonstrada utilizando PU3, um inibidor de HSP90 derivado das purinas. PU3 causa a interrupção do ciclo celular e diferenciação em linhagens celulares de câncer de mama (Chiosis e outros, 2001).

HSP90 como alvo terapêutico

Devido à participação de HSP90 na regulação de um grande número de séries de reações de sinalização que têm importância crucial no fenótipo de um tumor, e a descoberta que certos produtos naturais mostram seu efeito biológico através da inibição da atividade de HSP90, HSP90 está sendo testada atualmente como um novo alvo para o desenvolvimento de um tumor agente terapêutico de tumor (Neckers e outros, 1999).

O mecanismo principal de ação de geldanamicina, 17AAG, e radicol inclui a inibição da ligação de ATP ao sítio de ligação de ATP na extremidade N-terminal da proteína e na inibição resultante da atividade de

ATPase intrínseca de HSP90 (vide, por exemplo, Prodromou e outros, 1997; Stebbins e outros, 1997; Panaretou e outros, 1998). Inibição da atividade de ATPase de HSP90 previne o recrutamento de co-chaperonas e favorece a formação de um heterocomplexo de HSP90, que faz as proteínas-clientes
 5 sofrerem degradação pela série de reação de ubiquitina-proteassoma (vide, por exemplo, Neckers e outros, 1999; Kelland e outros, 1999). O tratamento de células de tumor com inibidores de HSP90 resulta na degradação seletiva de proteínas importantes tendo importância fundamental para processos tais como proliferação celular, regulação do ciclo celular e apoptose. Estes pro-
 10 cessos são freqüentemente desregulados em tumores (vide, por exemplo, Hostein e outros, 2001). Uma razão atrativa para o desenvolvimento de um inibidor de HSP90 é que uma ação terapêutica de tumor forte pode ser alcançada por degradação simultânea de uma pluralidade de proteínas que estão associadas com o fenótipo transformado.

15 Em detalhes, a presente invenção refere-se a compostos que inibem, regulam e/ou modulam HSP90, às composições que compreendem este compostos, e a métodos para o uso destes para o tratamento de doenças induzidas por HSP90, tais como doenças de tumor, doenças virais, tais como, por exemplo, hepatite B (Waxman, 2002); supressão imune em trans-
 20 plantes (Bijlmakers, 2000 e Yorgin, 2000); doenças induzidas por inflamação (Bucci, 2000), tais como artrite reumatóide, asma, esclerose múltipla, diabetes tipo I, lúpus eritematoso, psoríase e doença intestinal inflamatória; fibrose cística (Fuller, 2000); doenças associadas com angiogênese (Hur, 2002 e Kurebayashi, 2001), tais como, por exemplo, retinopatia diabética, hemangi-
 25 omas, endometriose e angiogênese de tumor; doenças infecciosas; doenças auto-imunes; isquemia; promoção da regeneração do nervo (Rosen e outros, WO 02/09696; Degranco e outros, WO 99/51223; Gold, US 6.210.974 B1); doenças fibrogenéticas, tais como, por exemplo, dermatosclerose, polimiosite, lúpus sistêmico, cirrose do fígado, formação de quelóide, nefrite intersticial e fibrose pulmonar (Strehlow, WO 02/02123).
 30

A invenção da mesma forma se refere ao uso dos compostos de acordo com a invenção para a proteção de células normais contra toxicidade

causada por quimioterapia, e ao uso em doenças onde a duplicação de proteína incorreta ou agregação é um fator causal principal, tal como, por exemplo, encefalopatia espongiforme, doença de Creutzfeldt-Jakob, de Huntington ou Alzheimer (Sittler, Hum. Mol. Genet., 10, 1307, 2001; Tratzelt e outros, Proc. Nat. Acad. Sci., 92, 2944, 1995; Winklhofer e outros, J. Biol. Chem., 276, 45160, 2001). WO 01/72779 descreve compostos de purina e o uso destes para o tratamento de doenças induzidas por GRP94 (homólogo ou parólogo de HSP90), tais como doenças de tumor, onde o tecido canceroso inclui um sarcoma ou carcinoma selecionado a partir do grupo que consiste em fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiossarcoma, rabdomiossarcoma, carcinoma de cólon, câncer pancreático, câncer de mama, câncer ovariano, câncer prostático, carcinoma de célula escamosa, carcinoma de células basais, adenocarcinoma, siringocarcinoma, carcinoma de célula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma da medula espinhal, carcinoma broncogênico, carcinoma de célula renal, hepatoma, carcinoma de ducto de biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilm, câncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de pequenas células, carcinoma de bexiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e doença da cadeia pesada.

WO 01/72779 além disso descreve o uso dos compostos mencionados aqui para o tratamento de doenças virais onde o patógeno viral é selecionado a partir do grupo que consiste em hepatite tipo A, hepatite tipo B, hepatite tipo C, gripe, varicela, adenovírus, herpes simples tipo I (HSV-I), herpes simples tipo II (HSV-II), peste de gado, rinovírus, ecovírus, rotavírus, vírus sincicial respiratório (RSV), papilomavírus, papovavírus, citomegalovírus, equinovírus, arbovírus, huntavírus, vírus de Cocksackie, vírus da caxum-

ba, vírus do sarampo, vírus da rubéola, vírus da pólio, vírus da imunodeficiência humana tipo I (HIV-1) e vírus da imunodeficiência humana tipo II (HIV-II).

WO 01/72779 além disso descreve o uso dos compostos mencionados aqui para modulação de GRP94, onde a atividade de GRP94 biológica modulada causa uma reação imune em um indivíduo, transporte de proteína a partir do retículo endoplasmático, recuperação de estresse hipóxico/anóxico, recuperação de desnutrição, recuperação de estresse por calor, ou combinações destes, e/ou onde o distúrbio é um tipo de câncer, uma doença infecciosa, um distúrbio associado com transporte de proteína rompida do retículo endoplasmático, um distúrbio associado com isquemia/reperfusão, ou combinações destes, onde o distúrbio associado com isquemia/reperfusão é uma consequência de ataque cardíaco, assistolia e arritmia ventricular atrasada, operação do coração, operação de desvio cardiopulmonar, transplante de órgão, trauma da medula espinhal, trauma na cabeça, acidente vascular cerebral, acidente vascular cerebral tromboembólico, acidente vascular cerebral hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonia, hipoglicemia, estado epiléptico, uma convulsão epiléptica, ansiedade, esquizofrenia, um distúrbio neurodegenerativo, uma doença de Alzheimer, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica (ALS) ou estresse neonatal.

Finalmente, WO 01/72779 descreve o uso de uma quantidade eficaz de um modulador de proteína GRP94 para a preparação de um medicamento para mudar uma reação celular subsequente a um estado isquêmico em um sítio de tecido em um indivíduo, por tratamento das células no sítio do tecido com o modulador de proteína GRP94 para que a atividade de GRP94 em células seja aumentada a uma tal extensão que uma reação celular subsequente a um estado isquêmico é mudada, onde a condição isquêmica subsequente é preferivelmente a consequência de ataque cardíaco, assistolia e arritmia ventricular atrasada, operação de coração, operação de desvio cardiopulmonar, transplante de órgão, trauma da medula espinhal, trauma de cabeça, acidente vascular cerebral, acidente vascular cerebral

tromboembólico, acidente vascular cerebral hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonia, hipoglicemia, estado epiléptico, uma convulsão epilética, ansiedade, esquizofrenia, um distúrbio neurodegenerativo, doença de Alzheimer, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica (ALS) ou estresse neonatal, ou onde o sítio de tecido é o tecido doador para um transplante.

A. Kamal e outros, em Trends in Molecular Medicine, Vol. 10 Nº 6 junho de 2004, descrevem aplicações terapêuticas e diagnósticas de ativação de HSP90, *inter alia* para o tratamento de doenças do sistema nervoso central e de doenças cardiovasculares.

A identificação de compostos pequenos que especificamente inibem, regulam e/ou modulam HSP90 é, portanto, desejável e um objetivo da presente invenção.

Foi constatado que os compostos de acordo com a invenção e sais destes têm muitas propriedades farmacológicas valiosas enquanto sendo bem tolerados. Em particular, eles exibem propriedades inibidoras de HSP90.

A presente invenção se refere, portanto, a compostos de acordo com a invenção como medicamentos e/ou compostos ativos de medicamento no tratamento e/ou profilaxia das referidas doenças e ao uso de compostos de acordo com a invenção para a preparação de um farmacêutico para o tratamento e/ou profilaxia das referidas doenças e também a um processo para o tratamento das referidas doenças que compreendem a administração de um ou mais compostos de acordo com a invenção a um paciente em necessidade de uma tal administração.

O hospedeiro ou paciente pode pertencer a qualquer espécie de mamífero, por exemplo, uma espécie primata, particularmente seres humanos; roedores, incluindo camundongos, ratos e *hamsters*; coelhos; cavalos, vacas, cachorros, gatos, etc. Modelos animais são de interesse para investigações experimentais, onde eles fornecem um modelo para o tratamento de uma doença humana.

TÉCNICA ANTERIOR

WO 00/53169 descreve inibição de HSP90 com coumarina ou um derivado de coumarina.

WO 03/041643 A2 descreve derivados de zearalanol de inibição de HSP90.

5 Outros derivados de pirazol de inibição de HSP90 que são substituídos na posição 3 ou 5 por um radical aromático são descritos em WO 2004/050087 A1 e WO 2004/056782 A1.

WO 03/055860 A1 descreve 3,4-diarilpirazóis como inibidores de HSP90.

10 Derivados de purina tendo propriedades de inibição de HSP90 são descritos em WO 02/36075 A2.

Outras literaturas:

Argon Y e Simen BB. 1999 "Grp94, an ER chaperone with protein and peptide binding properties", Semin. Cell Dev. Biol., Vol. 10, pp. 495-
15 505.

Bijlmakers M-JJE, Marsh M. 2000 "Hsp90 is essential for the synthesis and subsequent membrane association, but not the maintenance, of the Src-kinase p56lck", Mol. Biol. Cell, Vol. 11(5), pp. 1585-1595.

Bucci M; Roviezzo F; Cicala C; Sessa WC, Cirino G. 2000
20 "Geldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90) mediated signal transduction has anti-inflammatory effects and interacts with glucocorticoid receptor in vivo", Brit. J. Pharmacol., Vol 131(1), pp. 13-16.

Carreras CW, Schirmer A, Zhong Z, Santi VS. 2003 "Filter binding assay for the geldanamycin-heat shock protein 90 interaction", Analytical
25 Biochem., Vol 317, pp. 40-46.

Chen C-F, Chen Y, Dai KD, Chen P-L, Riley DJ e Lee W-H. 1996
"A new member of the hsp90 family of molecular chaperones interacts with the retinoblastoma protein during mitosis and after heat shock", Mol. Cell. Biol., Vol. 16, pp. 4691-4699.

30 Chiosis G, Timaul MN, Lucas B, Munster PN, Zheng FF, Sepp-Loenzino I e Rosen N. 2001 "A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of HSP90 causes Her2 degradation and the growth

arrest and differentiation of breast cancer cells", *Chem. Biol.*, Vol. 8, pp. 289-299.

Chiosis G, Lucas B, Shtil A, Huezo H, Rosen N 2002 "Development of a purine-scaffold novel class of HSP90 binders that inhibit the proliferation of cancer cells and induce the degradation of her2 tyrosine kinase".
5 *Bioorganic Med. Chem.*, Vol 10, pp. 3555-3564.

Conroy SE e Latchman DS. 1996 "Do heat shock proteins have a role in breast cancer?", *Brit. J. Cancer*, Vol. 74, pp. 717-721.

Felts SJ, Owen BAL, Nguyen P, Trepel J, Donner DB e Toft DO.
10 2000 "The HSP90-related protein TRAP1 is a mitochondrial protein with distinct functional properties", *J. Biol. Chem.*, Vol. 5, pp. 3305-3312.

Fuller W, Cuthbert AW. 2000 "Post-translational disruption of the delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-molecular Chaperone complex with geldanamycin stabilises delta F508
15 CFTR in the rabbit reticulocyte lysate", *J. Biol. Chem.*, Vol. 275(48), pp. 37462-37468.

Hickey E, Brandon SE, Smale G, Lloyd D e Weber LA. 1999 "Sequence and regulation of a gene encoding a human 89-kilodalton heat shock protein", *Mol. Cell. Biol.*, Vol. 9, pp. 2615-2626.

20 Hoang AT, Huang J, Rudra-Gonguly N, Zheng J, Powell WC, Rabindron SK, Wu C e Roy-Burman P. 2000 "A novel association between the human heat shock transcription factor 1 (HSF1) and prostate adenocarcinoma", *Am. J. Pathol.*, Vol. 156, pp. 857-864.

Hostein I, Robertson D, Di Stefano F, Workman P e Clarke PA.
25 2001 "Inhibition of signal transduction by the HSP90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis", *Cancer Res.*, Vol. 61, pp. 4003-4009.

Hur E, Kim JH-H, Choi SM, Kim JH, Yim S, Kwon HJ, Choi Y, Kim DK, Lee M-O, Park H. 2002 "Reduction of hypoxia-induced transcription through the repression of hypoxia-inducible factor-1 α /aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator DNA binding by the 90-kDa heat-shock protein inhibitor radicicol", *Mol. Pharmacol.*, Vol 62(5), pp. 975-982.
30

Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RC e Luqmani YA. 1992 "Clinical

Jolly C and Morimoto RI. 2000 "Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death", J. Natl. Cancer
5 Inst., Vol. 92, pp. 1564-1572.

Kawanishi K, Shiozaki H, Doki Y, Sakita I, Inoue M, Yano M, Tsujinata T, Shamma A e Monden M. 1999 "Prognostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus", Cancer, Vol. 85, pp. 1649-1657.

10 Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, Jones M, Goddard PM, Valenti M, Murrer BA, e Harrap KR. 1993 "Preclinical antitumour evaluation of bis-acetato-amino-dichloro-cyclohexylamine platinum (IV): an orally active platinum drug", Cancer Research, Vol. 53, pp. 2581 - 2586.

Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TG e Workman P.
15 1999 "DT-diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90", J. Natl. Cancer Inst., Vol. 91, pp. 1940-1949.

Kurebayashi J, Otsuki T, Kurosumi M, Soga S, Akinaga S, Sonoo, H. 2001 "A radicicol derivative, KF58333, inhibits expression of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor, angiogenesis and growth of human breast cancer xenografts", Jap. J. Cancer Res., Vol. 92(12), 1342-1351.
20

Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S e Bepple T. 1992 "Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotype of src-transformed fibroblasts, Biosci., Biotechnol., Biochem., Vol. 56, pp. 538-539.
25

Lebeau J, Le Cholony C, Prosperi MT e Goubin G. 1991 "Constitutive overexpression of 89 kDa heat shock protein gene in the HBL100 mammary cell line converted to a tumorigenic phenotype by the EJE24 Harvey-ras oncogene", Oncogene, Vol. 6, pp. 1125-1132.

30 Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I, Catelli M e Neckers L. 2000a "The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognised ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaper-

one", J. Biol. Chem., Vol. 275, pp. 37181-37186.

Marcu MG, Schulte TW e Neckers L. 2000b "Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins", J. Natl. Cancer Inst., Vol. 92, pp. 242-248.

- 5 Martin KJ, Kritzman BM, Price LM, Koh B, Kwan CP, Zhang X, MacKay A, O'Hare MJ, Kaelin CM, Mutter GL, Pardee AB e Sager R. 2000 "Linking gene expression patterns to therapeutic groups in breast cancer", Cancer Res., Vol. 60, pp. 2232-2238.

- 10 Neckers L, Schulte TW e Momnaugh E. 1999 "Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity", Invest. New Drugs, Vol. 17, pp. 361-373.

- Page J, Heath J, Fulton R, Yalkowsky E, Tabibi E, Tomaszewski J, Smith A e Rodman L. 1997 "Comparison of geldanamycin (NSC-122750) and 17-allylaminogeldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats", Proc. Am. Assoc. Cancer Res., Vol. 38, pp. 308.

- 15 Panaretou B, Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW e Pearl LH. 1998 "ATP binding and hydrolysis are essential to the function of the HSP90 molecular chaperone in vivo", EMBO J., Vol. 17, pp. 4829-4836.

- 20 Pratt WB. 1997 "The role of the HSP90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signalling via MAP kinase", Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., Vol. 37, pp. 297-326.

- Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW e Pearl LH. 1997 "Identification and structural characterisation of the ATP/ADP-binding site in the HSP90 molecular chaperone", Cell, Vol. 90, pp. 65-75.

- 25 Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, Siligardi G, O'Brien R, Ladbury JE, Roe SM, Piper PW e Pearl LH. 2000 "The ATPase cycle of HSP90 drives a molecular "clamp" via transient dimerisation of the N-terminal domains", EMBO J., Vol. 19, pp. 4383-4392.

- 30 Roe SM, Prodromou C, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW e Pearl LH. 1999 "Structural basis for inhibition of the HSP90 molecular chaperone by the antitumour antibiotics radicicol and geldanamycin", J. Med. Chem.,

Vol. 42, pp. 260-266.

Rutherford SL e Lindquist S. 1998 "HSP90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature*, Vol. 396, pp. 336-342.

Schulte TW, Akinaga S, Murakata T, Agatsuma T, Sugimoto S,
5 Nakano H, Lee YS, Simen BB, Argon Y, Felts S, Toft DO, Neckers LM e Sharma SV. 1999 "Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones", *Mol. Endocrinology*, Vol. 13, pp. 1435-1448.

Schulte TW, Akinaga S, Soga S, Sullivan W, Sensgard B, Toft D
10 e Neckers LM. 1998 "Antibiotic radicicol binds to the N-terminal domain of HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cell Stress and Chaperones*, Vol. 3, pp. 100-108.

Schulte TW e Neckers LM. 1998 "The benzoquinone ansamycin
15 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin binds to HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 42, pp. 273-279.

Smith DF. 2001 "Chaperones in signal transduction", in: *Molecular chaperones in the cell* (P Lund, ed.; Oxford University Press, Oxford and NY), pp. 165-178.

20 Smith DF, Whitesell I e Katsanis E. 1998 "Molecular chaperones: Biology and prospects for pharmacological intervention", *Pharmacological Reviews*, Vol. 50, pp. 493-513.

Song HY, Dunbar JD, Zhang YX, Guo D e Donner DB. 1995
25 "Identification of a protein with homology to hsp90 that binds the type 1 tumour necrosis factor receptor", *J. Biol. Chem.*, Vol. 270, pp. 3574-3581.

Stebbins CE, Russo A, Schneider C, Rosen N, Hartl FU e Pavletich NP. 1997 "Crystal structure of an HSP90-geldanamycin complex: targeting of a protein chaperone by an antitumor agent", *Cell*, Vol. 89, pp. 239-250.

30 Supko JG, Hickman RL, Grever MR e Malspeis L. 1995 "Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumour agent", *Cancer Chemother. Pharmacol.*, Vol. 36, pp. 305-315.

Tytell M e Hooper PL. 2001 "Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies", Emerging Therapeutic Targets, Vol. 5, pp. 267-287.

Uehara U, Hori M, Takeuchi T e Umezawa H. 1986 "Phenotypic change from transformed to normal induced by benzoquinoid ansamycins accompanies inactivation of p60src in rat kidney cells infected with Rous sarcoma vírus", Mol. Cell. Biol., Vol. 6, pp. 2198-2206.

Waxman, Lloyd H. Inhibiting hepatitis C vírus processing and replication. (Merck & Co., Inc., USA). PCT Int. Appl. (2002), WO 0207761

Whitesell L, Mimnaugh EG, De Costa B, Myers CE e Neckers LM. 1994 "Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation", Proc. Natl. Acad. Sci. USA., Vol. 91, pp. 8324-8328.

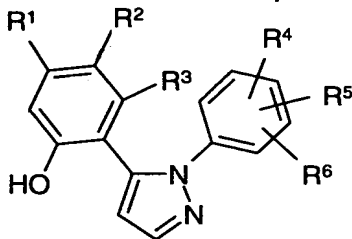
Yorgin e outros, 2000 "Effects of geldanamycin, a heat-shock protein 90-binding agent, on T cell function and T cell nonreceptor protein tyrosine kinases", J. Immunol., Vol 164(6), pp. 2915-2923.

Young JC, Moarefi I e Hartl FU. 2001 "HSP90: a specialised but essential protein-folding tool", J. Cell. Biol., Vol. 154, pp. 267-273.

Zhao JF, Nakano H e Sharma S. 1995 "Suppression of RAS and MOS transformation by radicicol", Oncogene, Vol. 11, pp. 161 -173.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção se refere a compostos da fórmula I



em que

R¹ denota OH, OCH₃, OCF₃, OCHF₂, OBzl, OAc, p-metoxibenzilóxi, SH, S(O)_mCH₃, SO₂NH₂, Hal, CF₃ ou CH₃,

R² denota CONA[(CH₂)_oAr], CONA[(CH₂)_oHet'],

$\text{SO}_2\text{NA}[(\text{CH}_2)_o\text{Ar}']$ ou $\text{SO}_2\text{NA}[(\text{CH}_2)_o\text{Het}']$,

R^3 denota H, Hal, CN, NO_2 , A, Alq, $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, $(\text{CH}_2)_n\text{Het}'$, COOH, COOA, COOAr, COOHet', CONH₂, CONHA, CONAA', CONHAr, CONAAR, CON(Ar)₂, CONHHet', CON(Het')₂, NH₂, NHA, NHAr, NHHet', NAA', NHCOA, NACOA', NHCOAr, NHCOHet', NHCOOA, NHCOOAr, NHCOOHet', NHCONHA, NHCONHAr, NHCONHHet', OH, OA, OAr, OHet', SH, S(O)_mA, S(O)_mAr, S(O)_mHet', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', SO₂NHAr, SO₂NAAr, SO₂NHHet', SO₂NAHet', SO₂NA-benzila, SO₂N(Ar)₂ ou SO₂N(Het')₂,

R^4 , R^5 , R^6 cada qual, independentemente um do outro, denota H, Hal, CN, NO_2 , A, Alq, $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, $(\text{CH}_2)_n\text{Het}'$, COOH, COOA, COOAr, COOHet', CONH₂, CONHA, CONAA', CONHAr, CONAAR, CON(Ar)₂, CONHHet', CON(Het')₂, NH₂, NHA, NHAr, NHHet', NAA', NHCOA, NHCONH₂, NACOA', NHCO(CH₂)_nAr, NHCOHet', NHCOOA, NHCOOAr, NHCOOHet', NHCONHA, NHCONHAr, NHCONHHet', OH, OA, O(CH₂)_oHet, O(CH₂)_oNH₂, O(CH₂)_oCN, OAr, OHet', SH, S(O)_mA, S(O)_mAr, S(O)_mHet', SO₂NH₂, SO₂NHA, SO₂NAA', SO₂NHAr, SO₂NAAr, SO₂NHHet', SO₂N(Ar)₂ ou SO₂N(Het')₂,

R^4 e R^5 juntos da mesma forma denotam OCH_2O , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}$ ou
 $\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}$,

Y denota OH ou SH,

A, A' cada qual, independentemente um do outro, denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1-10 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH₂ podem ser substituídos por O, S, SO, SO₂, NH, NR⁸ e/ou por grupos -CH=CH- e/ou além desses 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F, Cl, Br e/ou R⁷,

Alq ou alquila cíclica tendo 3-7 átomos de C,

A e A' juntos da mesma forma denotam uma cadeia de alquilenos tendo 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, em que um grupo CH₂ pode ser substituído por O, S, SO, SO₂, NH, NR⁸, NCOR⁸ ou NCOOR⁸,

Alq denota alquenila tendo 2-6 átomos de C,

R⁷ denota COOR⁹, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR⁹, NHCOOR⁹ ou OR⁹,

R^7 denota CN, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $NHCOR^9$, $NHCOOR^9$ ou OR^9 ,

R^8 denota cicloalquila tendo 3-7 átomos de C,
cicloalquilalquilenos tendo 4-10 átomos de C,

5 Alq ou alquila não ramificada ou ramificada tendo 1-6 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH_2 podem ser substituídos por O, S, SO, SO_2 , NH e/ou além desses 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl,

10 R^9 , R^{10} cada qual, independentemente um do outro, denota H ou alquila tendo 1-5 átomos de C, em que 1-3 CH_2 grupos podem ser substituídos por O, S, SO, SO_2 , NH, NMe ou NEt e/ou além desses 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl,

15 R^9 e R^{10} juntos da mesma forma denotam uma cadeia de alquilenos tendo 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, em que um grupo CH_2 pode ser substituído por O, S, SO, SO_2 , NH, NR^8 , $NCOR^8$ ou $NCOOR^8$,

Ar denota fenila, naftila ou bifenila, cada das quais é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por Hal, A, XR^7 , Y, CN, fenila, OA, OXR^7 , $S(O)_m A$, $S(O)_m XR^7$, NO_2 , NH_2 , NR^9R^{10} , NR^8R^9 , $CONR^9R^{10}$, $CONR^8R^9$, $SO_2NR^9R^{10}$, $SO_2NR^8R^9$, NR^9COR^{10} , $NR^9CONR^9R^{10}$ e/ou $NR^9SO_2R^{10}$,

20 Ar' denota fenila que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por XR^7 ,

Het denota um heterociclo mono- ou bicíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que podem ser não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos por Hal, A, XR^7 , Y, CN, Ar, OA, OXR^7 , $S(O)_m A$, $S(O)_m XR^7$, NO_2 , NH_2 , NR^9R^{10} , NR^8R^9 , $CONR^9R^{10}$, $CONR^8R^9$, $SO_2NR^9R^{10}$, $SO_2NR^8R^9$, NR^9COR^{10} , $NR^9CONR^9R^{10}$, $NR^9SO_2R^{10}$, $=S$, $=NR^{11}$, $=NR^{11}R^7$ e/ou $=O$ (oxigênio de carbonila),

25 Het' denota um heterociclo mono- ou bicíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que pode ser não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído por Hal, A, XR^7 , XR^4 , Y, CN, Ar, Het, OA, OXR^7 , OXR^4 , $S(O)_m A$, $S(O)_m XR^7$, $S(O)_m XR^4$, NO_2 , NH_2 , NR^9R^{10} , NR^8R^9 , $CONR^9R^{10}$, $CONR^8R^9$, $SO_2NR^9R^{10}$, $SO_2NR^8R^9$, NR^9COR^{10} ,

30

$\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $=\text{S}$, $=\text{NR}^{11}$, $=\text{NR}^{11}\text{R}^7$ e/ou $=\text{O}$ (oxigênio de carbonila),

e/ou em que um nitrogênio de anel pode ser substituído por $-\text{O}-$,

X denota alquilenos não ramificados ou ramificados tendo 1-10 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH_2 podem ser substituídos por O, S, SO, SO_2 , NH, NR^8 e/ou por $-\text{CH}=\text{CH}-$ grupos e/ou além desses 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F, Cl, Br e/ou R^7 ,

R^{11} denota H ou A,

Hal denota F, Cl, Br ou I,

10 m denota 0, 1 ou 2,

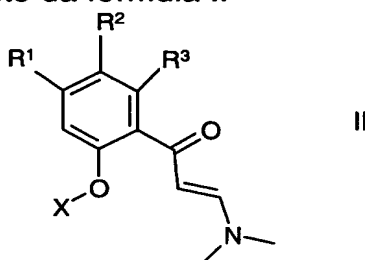
n denota 0, 1, 2, 3 ou 4,

o denota 1, 2 ou 3,

e derivados farmacologicamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em todas as relações.

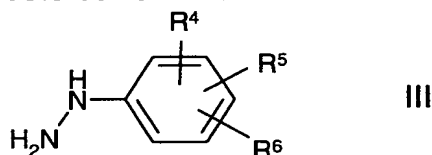
15 A invenção se refere aos compostos da fórmula I e sais destes e a um processo para a preparação de compostos da fórmula I e derivados farmacologicamente utilizáveis, solvatos, sais, tautômeros e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes, caracterizados pelo fato de que

a) um composto da fórmula II



20 em que R^1 , R^2 e R^3 têm os significados indicados na reivindicação 1, e X denota H ou metila,

é reagido com um composto da fórmula III



em que R^4 , R^5 e R^6 têm os significados indicados na reivindicação 1,

o composto resultante no qual X denota metila é subsequêntemente, se desejado, convertido em um composto da fórmula I no qual X denota H por clivagem de éter,

e/ou pelo fato de que um ou mais radicais R^1, R^2, R^3, R^4 e/ou R^5 em um composto da fórmula I e/são convertidos em um ou mais radicais R^1, R^2, R^3, R^4 e/ou R^5
 5 por exemplo,

- i) reduzindo-se um grupo nitro em um grupo amino,
- ii) hidrolisando-se um grupo éster para um grupo carboxila,
- 10 iii) convertendo-se um grupo amino em uma amina alquilada por aminação redutiva,
- iv) convertendo-se um grupo carboxila em um grupo sulfonamido-carbonila,
- v) convertendo-se um cloreto ácido em uma amida,

15 e/ou

uma base ou ácido da fórmula I é convertido em um de seus sais.

A invenção da mesma forma se refere aos estereoisômeros (isômeros E,Z) e aos hidratos e solvatos destes compostos. Solvatos dos compostos são empregados para significar aduções de moléculas solventes inertes sobre os compostos que formam-se devido à força atrativa mútua.
 20 Solvatos são, por exemplo, mono ou diidratos ou alcoolatos.

Derivados farmacêuticamente utilizáveis são empregados para significar, por exemplo, os sais dos compostos de acordo com a invenção e da mesma forma denominados compostos de pró-fármaco.

25 Derivados de pró-fármaco são empregados para significar compostos da fórmula I que foram modificados com, por exemplo, grupos alquila ou acila, açúcares ou oligopeptídeos e que são rapidamente clivados no organismo para produzir os compostos eficazes de acordo com a invenção.

Estes da mesma forma incluem derivados de polímero biodegradáveis dos compostos de acordo com a invenção, como descrito, por exemplo, em Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).
 30

A expressão "quantidade eficaz" significa a quantidade de um

medicamento ou ingrediente ativo farmacêutico que causa uma resposta biológica ou médica que é buscado ou desejada, por exemplo, por um investigador ou médico em um tecido, sistema, animal ou seres humano.

Além disso, a expressão "quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quantidade que, comparada com um indivíduo correspondente que não recebeu esta quantidade, tem a seguinte consequência:

tratamento de cicatrização melhorado, cicatrização, prevenção ou eliminação de uma doença, um quadro de doença, um estado de doença, uma reclamação, um distúrbio ou de efeitos colaterais ou da mesma forma a redução no progresso de uma doença, uma reclamação ou um distúrbio.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" da mesma forma abrange as quantidades que são eficazes para aumentar a função fisiológica normal.

A invenção da mesma forma se refere a misturas dos compostos da fórmula I de acordo com a invenção, por exemplo misturas de dois diastereômeros, por exemplo na relação 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ou 1:1000.

Estas são particularmente preferivelmente misturas de compostos estereoisoméricos.

Para todos os radicais que ocorrem mais de uma vez, seus significados são independentes um do outro.

Acima e abaixo, os radicais e parâmetros R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 têm os significados indicados para a fórmula I, a menos que expressamente indicados de outra maneira.

A ou A' preferivelmente denota alquila, é não ramificada (linear) ou ramificada, e tem 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de C. A ou A' particularmente preferivelmente denota metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila ou terc-butila, além desses também pentila, 1-, 2- ou 3-metilbutila, 1,1-, 1,2- ou 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, hexila, 1-, 2-, 3- ou 4-metilpentila, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ou 3,3-dimetilbutila, 1- ou 2-etilbutila, 1-etil-1-metilpropila, 1-etil-2-metilpropila, 1,1,2- ou 1,2,2-trimetilpropila.

A ou A' muito particularmente preferivelmente denota alquila tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, preferivelmente etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, sec-butyla, terc-butyla, pentila, hexila, trifluorometila, pentafluoroetila ou 1,1,1-trifluoroetila.

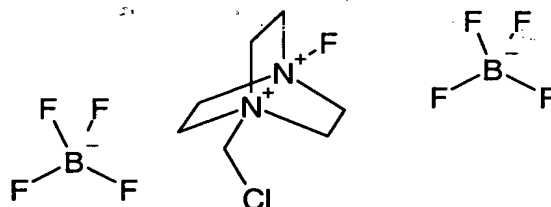
5 A ou A' da mesma forma denota cicloalquila. Cicloalquila preferivelmente denota ciclopropila, ciclobutyla, ciclopentila, ciclohexila ou cicloheptila.

A ou A' da mesma forma denota Alq. Alq denota alquenila tendo 2-6 átomos de C, tais como, por exemplo, vinila ou propenila. Cicloalquilalquileno denota, por exemplo, ciclopropilmetila ou ciclopentilmetila.

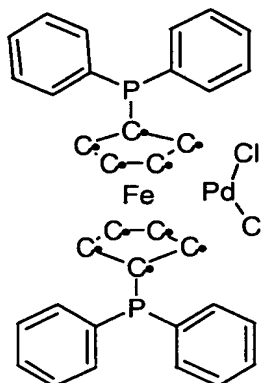
Ac denota acetila, Bzl denota benzila, Ms denota $-\text{SO}_2\text{CH}_3$.

TBTU denota tetrafluoroborato O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio.

15 Seleccionar fluor/F-TEDA-BF₄/1(1-clorometil-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano bis(tetra-fluoroborato)) =



PdCl₂(dppf) denota [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalládio (II):



R¹ preferivelmente denota OH, OCH₃ ou SH, particularmente preferivelmente OH ou OCH₃, além desses também OCF₃, OCHF₂.

20 R² preferivelmente denota CONA[(CH₂)_oAr], CONA[(CH₂)_oHet'],

$\text{SO}_2\text{NA}[(\text{CH}_2)_o\text{Ar}']$ ou $\text{SO}_2\text{NA}[(\text{CH}_2)_o\text{Het}']$,

onde A denota alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de C.

R^2 particularmente preferivelmente denota $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ar}$, $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Het}'$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ar}'$ ou $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Het}'$.

5 R^3 particularmente preferivelmente denota H.

R^4 , R^5 , R^6 preferivelmente cada qual, independentemente um do outro, denotam H, Hal, CN, A, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{Het}'$, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_o\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_o\text{NHA}$ ou $(\text{CH}_2)_o\text{NAA}'$.

R^4 e R^5 preferivelmente denotam H.

10 R^6 preferivelmente denota H, Hal, CN, A, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{Het}'$, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_o\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_o\text{NHA}$ ou $(\text{CH}_2)_o\text{NAA}'$; muito particularmente preferivelmente CH_3 , F ou Cl.

R^7 preferivelmente denota CN; $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, tal como, por exemplo, CONH_2 ; NR^9R^{10} , tal como, por exemplo, amino, metilamino ou dimetilamino; ou OR^9 , tal como, por exemplo, hidroxila ou metóxi.

15 R^7 preferivelmente denota CN, $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, NR^9R^{10} ou OR^9 .

R^9 , R^{10} preferivelmente cada qual, independentemente um do outro, denotam H ou alquila tendo 1-5 átomos de C, em que 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl.

20 X preferivelmente denota alquilenos tendo 1-6 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH_2 podem ser substituídos por O, NH, e/ou 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl; muito particularmente preferivelmente alquilenos tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, OCH_2 , OCH_2CH_2 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ou NHCH_2CH_2 .

25 R^8 preferivelmente denota ciclopentila, ciclohexila, metila, etila, propila ou butila.

Ar denota, por exemplo, fenila, o-, m- ou p-tolila, o-, m- ou p-etilfenila, o-, m- ou p-propilfenila, o-, m- ou p-isopropilfenila, o-, m- ou p-terc-butilfenila, o-, m- ou p-hidroxifenila, o-, m- ou p-nitrofenila, o-, m- ou p-aminofenila, o-, m- ou p-(N-metilamino)fenila, o-, m- ou p-(N-metilaminocarbonil)fenila, o-, m- ou p-acetamidofenila, o-, m- ou p-metoxifenila, o-, m- ou p-etoxifenila, o-, m- ou p-etoxicarbonilfenila, o-, m- ou

30

p-(N,N-dimetilamino)fenila, o-, m- ou p-(N,N-dimetilaminocarbonil)fenila, o-, m- ou p-(N-etilamino)fenila, o-, m- ou p-(N,N-dietilamino)fenila, o-, m- ou p-fluorofenila, o-, m- ou p-bromofenila, o-, m- ou p-clorofenila, o-, m- ou p-(metilsulfonamido)fenila, o-, m- ou p-(metilsulfonil)fenila, o-, m- ou p-cianofenila, o-, m- ou p-ureidofenila, o-, m- ou p-formilfenila, o-, m- ou p-acetilfenila, o-, m- ou p-aminossulfonilfenila, o-, m- ou p-carboxifenila, o-, m- ou p-carboximetilfenila, o-, m- ou p-carboximetoxifenila, também preferivelmente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-difluorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-diclorofenila, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dibromofenila, 2,4- ou 2,5-dinitrofenila, 2,5- ou 3,4-dimetoxifenila, 3-nitro-4-clorofenila, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- ou 2-amino-6-clorofenila, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- ou 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenila, 2,3-diaminofenila, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- ou 3,4,5-triclorofenila, 2,4,6-trimetoxifenila, 2-hidróxi-3,5-diclorofenila, p-iodofenila, 3,6-dicloro-4-aminofenila, 4-flúor-3-clorofenila, 2-flúor-4-bromofenila, 2,5-difluoro-4-bromofenila, 3-bromo-6-metoxifenila, 3-cloro-6-metoxifenila, 3-cloro-4-acetamidofenila, 3-flúor-4-metoxifenila, 3-amino-6-metilfenila, 3-cloro-4-acetamidofenila ou 2,5-dimetil-4-clorofenila.

Ar preferivelmente denota fenila que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por Hal, A, XR^7 , fenila, $S(O)_m A$, OA, OXR^7 e/ou $CONR^9 R^{10}$.

Ar' preferivelmente denota fenila que é monossubstituída por XR^7 , tal como, por exemplo, fenila que é monossubstituída por 2-dimetilaminoetóxi, 2-metilaminoetóxi, 2-aminoetóxi, 2-hidroxietóxi, 2-isopropilaminoetóxi, carbamoilmetóxi ou 2-cianoetóxi.

Independente de outras substituições, Het denota, por exemplo, 2- ou 3-furila, 2- ou 3-tienila, 1-, 2- ou 3-pirrolila, 1-, 2, 4- ou 5-imidazolila, 1-, 3-, 4- ou 5-pirazolila, 2-, 4- ou 5-oxazolila, 3-, 4- ou 5-isoxazolila, 2-, 4- ou 5-tiazolila, 3-, 4- ou 5-isotiazolila, 2-, 3- ou 4-piridila, 2-, 4-, 5- ou 6-pirimidinila, além desses preferivelmente 1,2,3-triazol-1-, -4- ou -5-ila, 1,2,4-triazol-1-, -3- ou -5-ila, 1- ou 5-tetrazolila, 1,2,3-oxadiazol-4- ou -5-ila, 1,2,4-oxadiazol-3- ou -5-ila, 1,3,4-tiadiazol-2- ou -5-ila, 1,2,4-tiadiazol-3- ou -5-ila, 1,2,3-tiadiazol-4-

ou -5-ila, 3- ou 4-piridazinila, pirazinila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indolila, 4- ou 5-isoindolila, 1-, 2-, 4- ou 5-benzimidazolila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indazolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzopirazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzoxazolila, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7- benzisoxazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-
 5 benzotiazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisotiazolila, 4-, 5-, 6- ou 7-benz-2,1,3-oxadiazolila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-isoquinolila, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-cinolinila, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolinila, 5- ou 6-quinoxalinila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8-2H-benzo-1,4-oxazinila, também preferivelmente 1,3-benzodioxol-5-ila, 1,4-benzodioxan-6-ila, 2,1,3-
 10 benzotiadiazol-4- ou -5-ila ou 2,1,3-benzoxadiazol-5-ila.

Os radicais heterocíclicos podem ser parcialmente ou completamente hidrogenados.

Het pode desse modo denotar, por exemplo, 2,3-diidro-2-, -3-, -4- ou -5-furila, 2,5-diidro-2-, -3-, -4- ou 5-furila, tetraidro-2- ou -3-furila, 1,3-dioxolan-4-ila, tetraidro-2- ou -3-tienila, 2,3-diidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 2,5-diidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 1-, 2- ou 3-pirrolidinila, tetraidro-1-, -2- ou -4-imidazolila, 2,3-diidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirazolila, tetraidro-1-, -3- ou -4-pirazolila, 1,4-diidro-1-, -2-, -3- ou -4-piridila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ou -6-piridila, 1-, 2-, 3- ou 4-piperidinila, 2-, 3- ou
 20 4-morfolinila, tetraidro-2-, -3- ou -4-piranila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxan-2-, -4- ou -5-ila, hexaidro-1-, -3- ou -4-piridazinila, hexaidro-1-, -2-, -4- ou -5-pirimidinila, 1-, 2- ou 3-piperazinila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-quinolila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-isoquinolila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8- 3,4-diidro-2H-benzo-1,4-oxazinila, também preferivelmente 2,3-metilenodioxifenila, 3,4-metilenodioxifenila, 2,3-etilenodioxifenila, 3,4-etilenodioxifenila, 3,4-(diflúor-metilenodióxi)fenila, 2,3-diidrobenzofuran-5- ou 6-ila, 2,3-(2-oxometilenodióxi)fenila ou da mesma forma 3,4-diidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- ou -7-ila, além desses preferivelmente 2,3-diidrobenzofuranila ou 2,3-diidro-2-oxofuranila.

30 Independente de outras substituições, Het' denota, por exemplo, 2- ou 3-furila, 2- ou 3-tienila, 1-, 2- ou 3-pirrolila, 1-, 2, 4- ou 5-imidazolila, 1-, 3-, 4- ou 5-pirazolila, 2-, 4- ou 5-oxazolila, 3-, 4- ou 5-isoxazolila, 2-, 4- ou 5-

tiazolila, 3-, 4- ou 5-isotiazolila, 2-, 3- ou 4-piridila, 2-, 4-, 5- ou 6-pirimidinila, além desses preferivelmente 1,2,3-triazol-1-, -4- ou -5-ila, 1,2,4-triazol-1-, -3- ou 5-ila, 1- ou 5-tetrazolila, 1,2,3-oxadiazol-4- ou -5-ila, 1,2,4-oxadiazol-3- ou -5-ila, 1,3,4-tiadiazol-2- ou -5-ila, 1,2,4-tiadiazol-3- ou -5-ila, 1,2,3-tiadiazol-4- ou -5-ila, 3- ou 4-piridazinila, pirazinila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indolila, 4- ou 5-isoindolila, 1-, 2-, 4- ou 5-benzimidazolila, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-indazolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzopirazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzoxazolila, 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisoxazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzotiazolila, 2-, 4-, 5-, 6- ou 7-benzisotiazolila, 4-, 5-, 6- ou 7-benz-2,1,3-oxadiazolila, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinolila, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-isoquinolila, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-cinolinila, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- ou 8-quinazolinila, 5- ou 6-quinoxalinila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8-2H-benzo-1,4-oxazinila, também preferivelmente 1,3-benzodioxol-5-ila, 1,4-benzodioxan-6-ila, 2,1,3-benzotiadiazol-4- ou -5-ila ou 2,1,3-benzoxadiazol-5-ila.

Os radicais heterocíclicos podem da mesma forma ser parcialmente ou completamente hidrogenados.

Het pode desse modo denotar, por exemplo, 2,3-diidro-2-, -3-, -4- ou -5-furila, 2,5-diidro-2-, -3-, -4- ou 5-furila, tetraidro-2- ou -3-furila, 1,3-dioxolan-4-ila, tetraidro-2- ou -3-tienila, 2,3-diidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 2,5-diidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirrolila, 1-, 2- ou 3-pirrolidinila, tetraidro-1-, -2- ou -4-imidazolila, 2,3-diidro-1-, -2-, -3-, -4- ou -5-pirazolila, tetraidro-1-, -3- ou -4-pirazolila, 1,4-diidro-1-, -2-, -3- ou -4-piridila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- ou -6-piridila, 1-, 2-, 3- ou 4-piperidinila, 2-, 3- ou 4-morfolinila, tetraidro-2-, -3- ou -4-piranila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxan-2-, -4- ou -5-ila, hexaidro-1-, -3- ou -4-piridazinila, hexaidro-1-, -2-, -4- ou -5-pirimidinila, 1-, 2- ou 3-piperazinila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-quinolila, 1,2,3,4-tetraidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- ou -8-isoquinolila, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- ou 8-3,4-diidro-2H-benzo-1,4-oxazinila, também preferivelmente 2,3-metilenodioxifenila, 3,4-metilenodioxifenila, 2,3-etilenodioxifenila, 3,4-etilenodioxifenila, 3,4-(difluór-metilenodióxi)fenila, 2,3-diidrobenzofuran-5- ou 6-ila, 2,3-(2-oxometilenodióxi)fenila ou da mesma forma 3,4-diidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- ou -7-ila, além desses preferivel-

mente 2,3-diidrobenzofuranila ou 2,3-diidro-2-oxofuranila.

Het' preferivelmente denota um heterociclo mono- ou bicíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 3 átomos de N, O e/ou S, que pode ser não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído por A, Hal, OH e/ou
5 OA e em que um nitrogênio de anel pode ser substituído por -O⁻.

Het' particularmente preferivelmente denota piridila, N-oxipiridila, furila, tienila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila, pirimidinila, pirazolila, tiazolila, pirazinila, piridazinila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, benzodioxanila, benzodioxolila, indolila, quinolinila, benzimidazolila, ben-
10 zotiadiazolila ou indazolila, cada uma das quais é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por A, Hal, OH e/ou OA.

Os compostos da fórmula I podem ter um ou mais centros quirais e portanto ocorrem em várias formas estereoisoméricas. A fórmula I abrange todas estas formas.

15 Conseqüentemente, a invenção se refere, em particular, aos compostos da fórmula I em que pelo menos um dos referidos radicais tem um dos significados preferidos indicados acima. Alguns grupos preferidos dos compostos podem ser expressos pelas seguintes sub-fórmulas Ia a If, que adaptam-se à fórmula I e em que os radicais não designados em maiores detalhes têm o significado indicado para a fórmula I, porém em que

em Ia R¹ denota OH ou OCH₃,

em Ib R³ denota H,

em Ic R² denota CONA[(CH₂)_oAr], CONA[(CH₂)_oHet'], SO₂NA[(CH₂)_oAr'] ou SO₂NA[(CH₂)_oHet'],

25 onde A denota alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de C,

em Id R² denota CON(CH₃)CH₂Ar, CON(CH₃)CH₂Het', SO₂N(CH₃)CH₂Ar' ou SO₂N(CH₃)CH₂Het,

em Ie R⁴, R⁵, R⁶ cada qual, independentemente um do outro, denota H, Hal, CN, A, O(CH₂)_oHet', O(CH₂)_oCN, (CH₂)_oNH₂, (CH₂)_oNHA ou
30 (CH₂)_oNAA',

em If R⁴, R⁵ denotam H,

R⁶ denota H, Hal, CN, A, O(CH₂)_oHet', O(CH₂)_oCN, (CH₂)_oNH₂,

- (CH₂)₆NHA ou (CH₂)₆NAA',
- em Ig X denota alquileno tendo 1-6 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH₂ podem ser substituídos por O, NH, e/ou 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl,
- 5 em Ih X denota alquileno tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, em que um grupo CH₂ pode ser substituído por O ou NH,
- em li Ar denota fenila que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por Hal, A, XR⁷, fenila, S(O)_mA, OA, OXR⁷ e/ou CONR⁹R¹⁰,
- 10 em lj Ar' denota fenila que é monossubstituída por XR⁷;
- em lk R⁷ denota CN, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰ ou O;
- em ll Het' denota um heterociclo mono ou bicíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 3 átomos de N, O e/ou S, que pode ser insaturado ou mono-, di- ou trissubstituído por A, Hal, OH e/ou OA e/ou em que um nitrogênio de anel pode ser substituído
- 15 por -O⁻;
- em lm Het' denota piridila, N-oxipiridila, furila, tienila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila, pirimidinila, pirazolila, tiazolila, pirazinila, piridazinila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, benzodioxanila, benzodioxolila, indolila, quinolinila, benzimidazolila, benzotiadiazolila ou indazolila, cada das quais é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por A, Hal, OH e/ou OA;
- 20 em ln A denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1-6 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH₂ podem ser substituídos por O, S, SO, SO₂, NH e/ou por -CH=CH- grupos e/ou além disso 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F, Cl e/ou Br, Alq ou alquila cíclica tendo 3-7 átomos de C ;
- 25 em lo R⁹, R¹⁰ cada qual, independentemente um do outro, denotam H ou alquila tendo 1-5 átomos de C, em que 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl;
- 30 em lp A denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1-6 átomos de C, em que 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F, Cl

- e/ou Br,
ou alquila cíclica tendo 3-7 átomos de C ;
em lq R¹ denota OH ou OCH₃,
R² denota CONA[(CH₂)_oAr], CONA[(CH₂)_oHet'],
5 SO₂NA[(CH₂)_oAr'] ou SO₂NA[(CH₂)_oHet'],
onde A denota alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de C,
R³ denota H,
R⁴, R⁵, R⁶ cada qual, independentemente um do outro, denotam
H, Hal, CN, A, O(CH₂)_oHet', O(CH₂)_oCN, (CH₂)_oNH₂, (CH₂)_oNHA
10 ou (CH₂)_oNAA',
X denota alquilenos tendo 1-6 átomos de C, em que um, dois ou
três grupos CH₂ podem ser substituídos por O, NH, e/ou 1-5 á-
tomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl,
Ar denota fenila que é não substituída ou mono-, di- ou trissubs-
15 tituída por Hal, A, XR⁷, fenila, S(O)_mA, OA, OXR⁷ e/ou
CONR⁹R¹⁰,
Ar' denota fenila que é não substituída ou mono-, di- ou trissubs-
tituída por XR⁷,
R⁷ denota CN, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰ ou OR⁹,
20 R⁷ denota CN, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR⁹, NHCOOR⁹ ou
OR⁹,
Het' denota um heterociclo mono ou bicíclico saturado, insatura-
do ou aromático tendo 1 a 3 átomos de N, O e/ou S, que pode
ser insaturado ou mono-, di- ou trissubstituído por A, Hal, OH
25 e/ou OA e/ou em que um nitrogênio de anel pode ser substituído
por -O⁻,
A denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1-6 átomos
de C, em que um, dois ou três grupos CH₂ podem ser substituí-
dos por O, S, SO, SO₂, NH e/ou por grupos -CH=CH- e/ou além
30 disso 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F, Cl e/ou Br,
Alq ou alquila cíclica tendo 3-7 átomos de C,
R⁹, R¹⁰ cada qual, independentemente um do outro, denota H ou

- alquila tendo 1-5 átomos de C, em que 1-5 átomos de H pode ser substituído por F e/ou Cl;
- em Ir R^1 denota OH ou OCH_3 ,
- 5 R^2 denota $CON(CH_3)CH_2Ar$, $CON(CH_3)CH_2Het'$, $SO_2N(CH_3)CH_2Ar'$ ou $SO_2N(CH_3)CH_2Het'$,
- R^3 denota H,
- R^4 , R^5 denota H,
- R^6 denota H, Hal, CN, A, $O(CH_2)_oHet'$, $O(CH_2)_oCN$, $(CH_2)_oNH_2$, $(CH_2)_oNHA$ ou $(CH_2)_oNAA'$,
- 10 X denota alquilenos tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, em que um grupo CH_2 pode ser substituído por O ou NH,
- Ar denota fenila que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por Hal, A, XR^7 , fenila, $S(O)_mA$, OA, OXR^7 e/ou $CONR^9R^{10}$,
- 15 Ar' denota fenila que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por Hal, A, XR^7 , OA, OXR^7 e/ou $CONR^9R^{10}$,
- R^7 denota CN, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} ou OR^9 ,
- R^7 denota CN, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $NHCOR^9$, $NHCOOR^9$ ou OR^9 ,
- 20 Het' denota piridila, N-oxipiridila, furila, tienila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila, pirimidinila, pirazolila, tiazolila, pirazinila, piridazinila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, benzodioxanila, benzodioxolila, indolila, quinolinila, benzimidazolila, benzotiadiazolila ou indazolila, cada das quais é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por A, Hal, OH e/ou OA,
- 25 A denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1-6 átomos de C, em que 1-5 átomos de H pode ser substituído por F, Cl e/ou Br,
- ou alquila cíclica tendo 3-7 átomos de C,
- 30 R^9 , R^{10} cada qual, independentemente um do outro, denotam H ou alquila tendo 1-5 átomos de C, em que 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl;

e derivados farmaceuticamente utilizáveis, solvatos, sais, tautômeros e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em todas as relações.

Os compostos de acordo com a invenção e da mesma forma os materiais de partida para sua preparação são, além disso, preparados por métodos conhecidos por si, como descrito na literatura (por exemplo, nos trabalhos-padrão, tal como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), por serem precisos sob condições de reação que são conhecidas e adequadas para as referidas reações. Uso pode da mesma forma ser feito aqui de variantes conhecidas por si que não são mencionadas aqui em maiores detalhes.

Se desejado, os materiais de partida podem da mesma forma ser formados *in situ* não os isolando a partir da mistura reacional, porém ao invés de imediatamente convertê-los nos compostos de acordo com a invenção.

Os compostos de partida são geralmente conhecidos. Se eles são novos, entretanto, eles podem ser preparados por métodos conhecidos por si.

Compostos da fórmula I podem ser obtidos preferivelmente reagindo-se um composto da fórmula II com uma hidrazida da fórmula III. A reação geralmente produz o derivado de 1,5-difenilpirazol. O derivado de 1,3-difenila pode formar-se como subproduto.

A reação é realizada por métodos que são conhecidos pela pessoa versada na técnica.

Reação é realizada primeiramente em um solvente adequado.

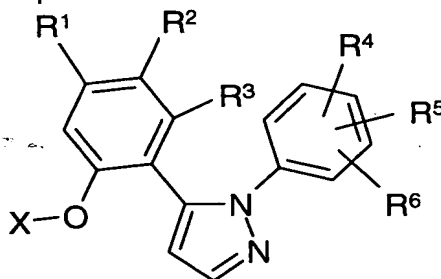
Exemplos de solventes inertes adequados são hidrocarbonetos, tais como hexano, éter de petróleo, benzeno, tolueno ou xileno; hidrocarboneto clorado, tal como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloreto de carbono, clorofórmio ou diclorometano; álcoois, tais como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol ou terc-butanol; éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, tetraidrofurano (THF) ou dioxano; éteres de glicol, tais como monometilâ de etileno glicol ou monoetil éter, dimetil éter de etileno glicol

(diglima); cetonas, tais como acetona ou butanona; amidas, tais como acetamida, dimetilacetamida ou dimetilformamida (DMF); nitrilas, tais como acetonitrila; sulfóxidos, tais como dimetil sulfóxido (DMSO); dissulfeto de carbono; ácidos carboxílicos, tais como ácido fórmico ou ácido acético; compostos de nitro, tais como nitrometano ou nitrobenzeno; ésteres, tais como acetato de etila, ou misturas dos referidos solventes.

Solventes particularmente preferidos são álcoois, tal como, por exemplo, isopropanol ou etanol.

Dependendo das condições utilizadas, o tempo de reação está entre alguns minutos e 14 dias, a temperatura de reação está entre cerca de -30° e 140°, normalmente entre -10° e 110°, em particular entre cerca de 20° e cerca de 100°.

No composto resultante da fórmula I



em que X denota H ou metila, a clivagem de éter é realizada opcionalmente por métodos que são conhecidos pela pessoa versada na técnica.

A reação é realizada em um solvente adequado, como indicado acima, preferivelmente por adição de tribrometo de boro.

A reação é realizada particularmente preferivelmente em diclorometano a uma temperatura de reação entre cerca de -30° e 50°, normalmente entre -20° e 20°, em particular entre cerca de -15° e cerca de 0°.

Isto produz compostos da fórmula I em que X denota H.

É além disso possível converter um composto da fórmula I em um outro composto da fórmula I convertendo um ou mais radicais R¹, R², R³, R⁴ e/ou R⁵ em um ou mais outros radicais R¹, R², R³, R⁴ e/ou R⁵, por exemplo reduzindo-se grupos nitro em grupos amino, por exemplo, por hidrogenação em níquel de Raney ou Pd/carbono em um solvente inerte, tal como me-

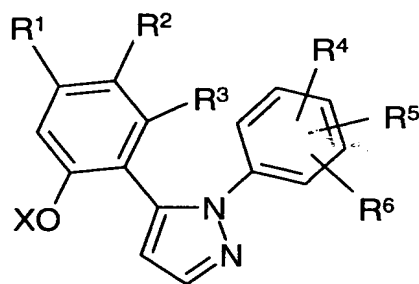
tanol ou etanol, e/ou convertendo-se um grupo éster em um grupo carboxila e/ou convertendo-se um grupo amino em uma amina alquilada por aminação reductiva e/ou esterificando-se grupos carboxila por reação com álcoois e/ou convertendo-se cloretos ácidos em uma amida ácida por reação com uma

5 amina.

Além disso, grupos amino livres podem ser acilados de uma maneira convencional utilizando um cloreto ácido ou anidrido ou alquilado utilizando-se um haleto de alquila não substituído ou substituído, vantajosamente em um solvente inerte, tal como diclorometano ou THF, e/ou na presença

10 de uma base, tal como trietilamina ou piridina, em temperaturas entre -60 e +30°.

A invenção da mesma forma se refere a compostos intermediários da fórmula I-I



I-I

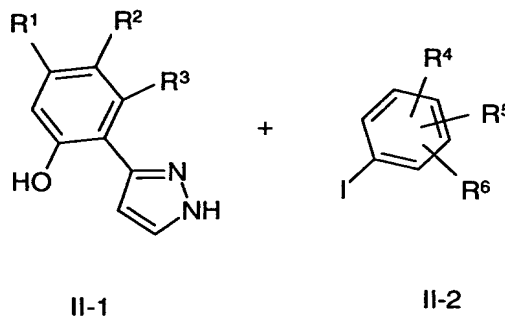
em que

- 15 R^1 denota OCH_3 , $OBzl$, OAc , p-metoxibenzilóxi ou I,
 R^2 , R^3 denotam H
 R^4 , R^5 , R^6 cada qual, independentemente um do outro, denotam H, Hal, CN, NO_2 , A, $COOH$, $COOA$, NH_2 , OH, OA ou SO_2NH_2 ,
X denota CH_3 , Bzl, Ac ou p-metoxibenzila,
- 20 A denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1-6 átomos de C, em que 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl, ou alquila cíclica tendo 3 - 7 átomos de C, e sais destes.

Processos alternativos para a preparação de compostos da fórmula I:

25 mula I:

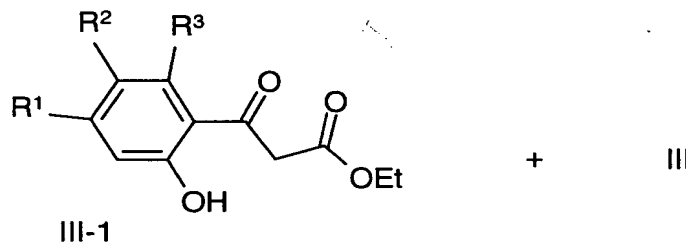
1. Arilação de pirazóis utilizando iodetos de fenila substituídos



Literatura:

Fr. Demande, 2840303, 05 de dezembro de 2003;

Publicação de Pedido de Patente U.S. 2003236413, 25 de dezembro de 2003;



5

2. III-1

3. Outros processos para a preparação de 1,5-diarylpirazóis são descritos por

a) Zhu, Jiuxiang; Song, Xueqin; Lin, Ho-Pi; Young, Donn C.; Yan, Shunqi; Marquez, Victor E.; Chen, Ching-Shih. College of Pharmacy, Division of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, The Ohio State University, Columbus, OH, USA. Journal of the National Cancer Institute (2002), 94(23), 1745-1757.

b) Pal, Manojit; Madan, Manjula; Padakanti, Srinivas; Pattabiraman, Vijaya R.; Kalleda, Srinivas; Vanguri, Akhila; Mullangi, Ramesh; Mamidi, N. V. S. Rao; Casturi, Seshagiri R.; Malde, Alpeshkumar; Gopalakrishnan, B.; Yeleswarapu, Koteswar R. Discovery-Chemistry and Discovery-Biology, Dr Reddy's Laboratories Ltd., Hyderabad, India. Journal of Medicinal Chemistry (2003), 46(19).

Sais farmacêuticos e outras formas

20

Os referidos compostos de acordo com a invenção podem ser utilizados em sua forma de não sal final. Por outro lado, a presente invenção da mesma forma abrange o uso destes compostos na forma de seus sais

farmaceuticamente aceitáveis, que podem ser derivados a partir de vários ácidos orgânicos e inorgânicos e bases por procedimentos conhecidos na técnica. Formas de sal farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de acordo com a invenção são preparadas a maior parte através de métodos convencionais. Se o composto de acordo com a invenção contém um grupo carboxila, um de seus sais adequados pode ser formado reagindo-se o composto com uma base adequada para produzir o sal de adição de base correspondente. Tais bases são, por exemplo, hidróxidos de metal de álcali, incluindo hidróxido de potássio, hidróxido de sódio e hidróxido de lítio; hidróxidos de metal alcalino-terroso, tais como hidróxido de bário e hidróxido de cálcio; alcóxidos de metal de álcali, por exemplo etóxido de potássio e propóxido de sódio; e várias bases orgânicas, tais como piperidina, dietanolamina e N-metilglutamina. Os sais de alumínio dos compostos da fórmula I são igualmente incluídos. No caso de certos compostos da fórmula I, sais de adição de ácido podem ser formados tratando-se estes compostos com ácidos orgânicos e inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo ha-

15 letos de hidrogênio, tais como cloreto de hidrogênio, brometo de hidrogênio ou iodeto de hidrogênio, outros ácidos minerais e sais correspondentes destes, tais como sulfato, nitrato ou fosfato e similares, e alquil- e monoarilsulfonatos, tais como etanossulfonato, toluenossulfonato e benzenossulfonato, e outros ácidos orgânicos e sais correspondentes destes, tais como acetato, trifluoroacetato, tartarato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato e similares. Desta maneira, sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de acordo com a invenção incluem o seguinte:

25 acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato (besilato), bissulfato, bissulfito, brometo, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloreto, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digliconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, galacterato (de ácido místico), galacturonato, glicoeptanoato, gliconato, glutamato, glicerofosfato, hemissuccinato, hemissulfato, hepta-

30 noato, hexanoato, hipurato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietanossulfonato, iodeto, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato,

malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanossulfonato, metilbenzoato, monoidrogenofosfato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, porém isto não representa uma
5 restrição.

Além disso, os sais de base dos compostos de acordo com a invenção incluem sais de alumínio, amônio, cálcio, cobre, ferro(III), ferro(II), lítio, magnésio, manganês(III), manganês(II), potássio, sódio e zinco, porém isto não é pretendido representar uma restrição. Dos sais anteriormente
10 mencionados, preferência é dada a amônio; os sais de metal de álcali sódio e potássio, e os sais de metal alcalino-terroso cálcio e magnésio. Sais dos compostos de acordo com a invenção que são derivados de bases não-tóxicas orgânicas farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de aminas pri-
márias, secundárias e terciárias, aminas substituídas, da mesma forma inclu-
15 indo aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas, e resinas permutadoras de íon, por exemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenziletilenodiamina (benzatina), dicicloexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glicamina, glicosamina, histi-
20 dina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glicamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina e tris-(hidroximetil)metilamina (trometamina), porém estas não são pretendi-
das representar uma restrição.

25 Compostos da presente invenção que contêm grupos contendo nitrogênio básico podem ser quaternizados utilizando os agentes tais como haletos de (C₁-C₄)alquila, por exemplo, iodeto, brometo e cloreto de metila, etila, isopropila e terc-butila; sulfatos de di(C₁-C₄)alquila, por exemplo, sulfato de dimetila, dietila e diamila; haletos de (C₁₀-C₁₈)alquila, por exemplo, iodeto,
30 brometo e cloreto de decila, dodecila, laurila, miristila e estearila; e haletos de aril(C₁-C₄)alquila, por exemplo cloreto de benzila e brometo de fenetila. Igualmente, compostos solúveis em água e óleo de acordo com a invenção

podem ser preparados utilizando tais sais.

Os sais farmacêuticos anteriormente mencionados que são preferidos incluem acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gliconato, hemisuccinato, hipurato, cloridrato, bromidrato, isotionato, mandelato, me-
5 glumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sódio, estearato, sulfato, sulfossalicilato, tartarato, tiomalato, tosilato e trometamina, porém não é pretendido representar uma restrição.

Sais de adição de ácido de compostos básicos de acordo com a invenção são preparados trazendo-se a forma de base livre em contato com
10 uma quantidade suficiente do ácido desejado, causando a formação do sal de uma maneira convencional. A base livre pode ser regenerada trazendo-se a forma de sal em contato com uma base e isolando-se a base livre de uma maneira convencional. As formas de base livre diferem-se em um certo res-
peito das formas de sal correspondentes destas com respeito a certas pro-
15 priedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares; para os pro-
pósitos da invenção, entretanto, os sais de outra maneira correspondem as formas de base livre respectivas destes.

Como mencionado, os sais de adição de base farmacêuticamen-
te aceitáveis dos compostos de acordo com a invenção são formados com
20 metais ou aminas, tais como metais de álcali e metais alcalino-terrosos ou aminas orgânicas. Metais preferidos são sódio, potássio, magnésio e cálcio. Aminas orgânicas preferidas são N,N'-dibenziletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metil-D-glicamina e procaína.

Os sais de adição de base de compostos ácidos de acordo com
25 a invenção são preparados trazendo-se a forma de ácido livre em contato com uma quantidade suficiente da base desejada, causando a formação do sal de uma maneira convencional. O ácido livre pode ser regenerado trazendo-se a forma de sal em contato com um ácido e isolando-se o ácido livre de uma maneira convencional. As formas de ácido livre diferem-se em um certo
30 respeito das formas de sal correspondentes destes com respeito a certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares; para o propósito da invenção, entretanto, os sais de outra maneira correspondem

as respectivas formas de ácido livre destes.

Se um composto de acordo com a invenção contiver mais do que um grupo que é capaz de formar sais farmaceuticamente aceitáveis deste tipo, a invenção da mesma forma abrange sais múltiplos. Formas de sal múltiplas típicas incluem, por exemplo, bitartarato, diacetato, difumarato, di-
5 meglumina, difosfato, dissódio e tricloridrato, porém isto não é pretendido a representar uma restrição.

Com respeito a isso declarado acima, pode ser visto que a expressão "sal farmaceuticamente aceitável" na presente conexão é empregada como um ingrediente ativo que compreende um composto de acordo com a invenção na forma de um de seus sais, em particular se esta forma de sal dá propriedades farmacocinéticas melhoradas no ingrediente ativo comparado com a forma livre do ingrediente ativo ou qualquer outra forma de sal do ingrediente ativo utilizada mais cedo. A forma de sal farmaceuticamente a-
10 ceitável do ingrediente ativo pode da mesma forma fornecer este ingrediente ativo pela primeira vez com uma propriedade farmacocinética desejada que não teve mais cedo e pode ter uma influência positiva nos farmacodinâmicos deste ingrediente ativo com respeito a sua eficácia terapêutica no corpo.

Devido a sua estrutura molecular, compostos de acordo com a invenção podem ser quirais e podem desta maneira ocorrer em várias formas enantioméricas. Eles podem existir portanto, na forma racêmica ou opticamente ativa.

Visto que a atividade farmacêutica dos racematos ou estereoisômeros dos compostos de acordo com a invenção pode diferir, pode ser desejável utilizar os enantiômeros. Nestes casos, o produto final ou ainda os intermediários podem ser separados em compostos enantioméricos por medidas químicas ou físicas conhecidas à pessoa versada na técnica ou ainda empregados como tal na síntese.

No caso de aminas racêmicas, diastereômeros são formados a partir da mistura por reação com um agente de resolução opticamente ativo. Exemplos de agentes de resolução adequados são ácidos opticamente ativos, tais como as formas R e S de ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido
30

dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos adequadamente N-protégidos (por exemplo N-benzoilprolina ou N-benzenossulfonilprolina), ou os vários ácidos canforsulfônicos opticamente ativos. Da mesma forma vantajoso é resolução de enantiômero cromatográfica com a ajuda de um agente de resolução opticamente ativo (por exemplo, 5 dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulose ou outros derivados de carboidratos ou polímeros de metacrilato quiralmente derivatisado em sílica gel). Eluentes adequados para este propósito são misturas de solventes aquosas ou alcoólicas, tais como, por exemplo, hexano/isopropanol/acetonitrila, por exemplo na relação 82:15:3. 10

A invenção além disso refere-se ao uso dos compostos e/ou sais fisiologicamente aceitáveis destes para a preparação de um medicamento (composição farmacêutica), em particular por métodos não químicos. Eles podem ser convertidos em uma forma de dosagem adequada aqui juntamente com pelo menos um sólido, líquido e/ou excipiente semi-líquido ou adjuvante e, se desejado, em combinação com um ou mais outros ingredientes ativos. 15

A invenção além disso refere-se a medicamentos compreendendo pelo menos um composto de acordo com a invenção e/ou derivados farmacêuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros, incluindo misturas destes em todas as relações, e opcionalmente excipientes e/ou adjuvantes. 20

Formulações farmacêuticas podem ser administradas na forma de unidades de dosagem que compreendem uma quantidade determinada de ingrediente ativo por unidade de dosagem. Uma tal unidade pode 25 compreender, por exemplo, 0,1 mg a 3 g, preferivelmente 1 mg a 700 mg, particularmente preferivelmente 5 mg a 100 mg, de um composto de acordo com a invenção, dependendo da condição de doença tratada, do método de administração e da idade, peso e condição do paciente, ou formulações farmacêuticas podem ser administradas na forma de unidades de dosagem que 30 compreendem uma quantidade determinada de ingrediente ativo por unidade de dosagem. Formulações de unidade de dosagem preferidas são aquelas que compreendem uma dose diária ou dose em parte, como indicado

acima, ou uma fração correspondente destes de um ingrediente ativo. Além disso, formulações farmacêuticas deste tipo podem ser preparadas utilizando um processo que é geralmente conhecido na técnica farmacêutica.

5 Formulações farmacêuticas podem ser adaptadas para administração por meio de qualquer método adequado desejado, por exemplo por métodos orais (incluindo bucal ou sublingual), retais, nasais, tópicos (incluindo bucais, sublinguais ou transdérmicos), vaginais ou parenterais (incluindo subcutâneos, intramusculares, intravenosos ou intradérmicos). Tais formulações podem ser preparadas utilizando todos os processos conhecidos na
10 técnica farmacêutica por, por exemplo, combinar o ingrediente ativo com o excipiente ou adjuvante.

 Formulações farmacêuticas adaptadas para administração oral podem ser administradas como unidades separadas, tais como, por exemplo, cápsulas ou comprimidos; pós ou grânulos; soluções ou suspensões em
15 líquidos aquosos ou não aquosos; espumas comestíveis ou alimentos de espuma; ou emulsões líquidas de óleo-em-água ou emulsões líquidas de água-em-óleo.

 Por exemplo, desse modo no caso de administração oral na forma de um comprimido ou cápsula, o componente de ingrediente ativo pode
20 ser combinado com um excipiente inerte oral, não tóxico e farmacêuticamente aceitável, tal como, por exemplo, etanol, glicerol, água e similares. Pós são preparados fragmentando-se o composto em um tamanho fino adequado e misturando-se isto com um excipiente farmacêutico fragmentado de uma maneira similar, tal como, por exemplo, um carboidrato comestível, tal
25 como, por exemplo, amido ou manitol. Um flavorizante, conservante, dispersante e tintura podem igualmente estar presentes.

 Cápsulas são produzidas preparando-se uma mistura em pó como descrito acima e carregando cascas de gelatina moldadas com isso. Deslizantes e lubrificantes, tais como, por exemplo, ácido silícico altamente
30 disperso, talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio ou polietileno glicol na forma sólida, podem ser adicionados à mistura em pó antes da operação de carga. Um desintegrante ou solubilizante, tal como, por exemplo,

ágar-ágar, carbonato de cálcio ou carbonato de sódio podem igualmente ser adicionados para melhorar a disponibilidade do medicamento depois que a cápsula foi tomada.

Além disso, se desejado ou necessário, aglutinantes adequados, 5 lubrificantes e desintegrantes bem como tinturas podem igualmente ser incorporados na mistura. Aglutinantes adequados incluem amido, gelatina, açúcares naturais, tais como, por exemplo, glicose ou beta-lactose, adoçantes feitos a partir de milho, borracha natural e sintética, tal como, por exemplo, acácia, tragacanto ou alginato de sódio, carboximetilcelulose, polietileno 10 glicol, ceras, e similares. Os lubrificantes utilizados nestas formas de dosagem incluem oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio e similares. Os desintegrantes incluem, sem estarem restringidos a isto, amido, metilcelulose, ágar, bentonita, goma xantana e similares. Os comprimidos são formulados 15 por exemplo, preparando-se uma mistura em pó, granulando-se ou prensando-se a seco a mistura, adicionando um lubrificante e um desintegrante e prensando a mistura total para produzir comprimidos. Uma mistura em pó é preparada misturando-se o composto fragmentado de uma maneira adequada com um diluente ou uma base, como descrito acima, e opcionalmente 20 com um aglutinante, tal como, por exemplo, carboximetilcelulose, um alginato, gelatina ou polivinil pirrolidona, um retardante de dissolução, tal como, por exemplo, parafina, um acelerador de absorção, tal como, por exemplo, um sal quaternário, e/ou um absorvente, tal como, por exemplo, bentonita, caulim ou fosfato de dicálcio. A mistura em pó pode ser granulada umectan- 25 do-se com um aglutinante, tal como, por exemplo, xarope, pasta de amido, acacia mucilagem ou soluções de celulose ou materiais de polímero e prensando através de uma peneira. Como uma alternativa para granulação, a mistura em pó pode ser conduzida através de uma máquina de comprimidos, produzindo caroços de forma não uniforme que são quebrados até formar 30 grânulos. Os grânulos podem ser lubrificados por adição de ácido esteárico, um sal de estearato, talco ou óleo mineral para prevenir aderência aos moldes de fundição de comprimido. A mistura lubrificada é em seguida prensada

para produzir comprimidos. Os compostos de acordo com a invenção podem da mesma forma ser combinados com um excipiente inerte de fluxo livre e em seguida prensados diretamente para produzir comprimidos sem realizar as etapas de granulação ou prensagem a seco diretamente. Uma camada protetora transparente ou opaca consistindo em uma camada de selagem de goma-laca, uma camada de açúcar ou material de polímero e uma camada de brilho de cera pode estar presente. Tinturas podem ser adicionadas a estes revestimentos para ser capaz de diferenciar entre unidades de dosagem diferentes.

10 Líquidos orais, tais como, por exemplo, solução, xaropes e elixires, podem ser preparados na forma de unidades de dosagem de forma que uma determinada quantidade compreende uma quantidade pré-especificada dos compostos. Xaropes podem ser preparados dissolvendo-se o composto em uma solução aquosa com um flavorizante adequado, enquanto elixires
15 são preparados utilizando um veículo alcoólico não tóxico. Suspensões podem ser formuladas por dispersão do composto em um veículo não tóxico. Solubilizadores e emulsificadores, tais como, por exemplo, álcoois de isoste-
arila etoxilados e éteres de sorbitol de polioxietileno, conservantes, aditivos de sabor, tais como, por exemplo, óleo de hortelã ou adoçantes naturais ou
20 sacarina, ou outros adoçantes artificiais e similares, podem igualmente ser adicionados.

 As formulações de unidade de dosagem para administração oral podem, se desejado, ser encapsuladas em microcápsulas. A formulação po-
de da mesma forma ser preparada de uma tal maneira que a liberação é es-
25 tendida ou retardada, tal como, por exemplo, por revestindo-se ou embe-
bendo-se material particulado em polímeros, cera e similares.

 Os compostos de acordo com a invenção e sais, solvatos e deri-
vados fisiologicamente funcionais destes podem da mesma forma ser admi-
nistrados na forma de sistemas de liberação de lipossoma, tais como, por
30 exemplo, vesículas unilamelares pequenas, vesículas unilamelares grandes
e vesículas multilamelares. Lipossomas podem ser formados a partir de vá-
rios fosfolipídios, tais como, por exemplo, colesterol, estearilamina ou fosfa-

tidilcolinas.

Os compostos de acordo com a invenção e os sais, solvatos e derivados fisiologicamente funcionais destes podem da mesma forma ser liberados utilizando anticorpos monoclonais como veículos individuais aos
 5 quais as moléculas de composto são acopladas. Os compostos podem da mesma forma ser acoplados a polímeros solúveis como veículos de medicamento-alvo. Tais polímeros podem abranger polivinilpirrolidona, copolíme-
 ro de pirano, poliidroxiopropilmetacrilamido fenol, poliidroxiethylaspartamidofe-
 nol ou polilisina de óxido polietileno, substituídos por radicais de palmitoil. Os
 10 compostos podem, portanto, ser acoplados a uma classe de polímeros bio-
 degradáveis que são adequados para obter liberação controlada de um me-
 dicamento, por exemplo ácido polilático, poli-épsilon-caprolactona, ácido po-
 liidroxi-butírico, poliortoésteres, poliacetais, polidiidroxi-piranos, policianoacri-
 latos e copolímeros de bloco anfipáticos ou reticulados de hidrogéis.

15 Formulações farmacêuticas adaptadas para administração trans-
 dérmica podem ser administradas como emplastos independentes para
 contato estendido, íntimo com a epiderme do recipiente. Desse modo, por
 exemplo o ingrediente ativo pode ser liberado a partir do emplastro por ionto-
 forese, como descrito em termos gerais em *Pharmaceutical Research*, 3(6),
 20 318 (1986).

Compostos farmacêuticos adaptados para administração tópica
 podem ser formulados como ungüentos, cremes, suspensões, loções, pós,
 soluções, pastas, géis, *sprays*, aerossóis ou óleos.

Para o tratamento do olho ou outro tecido externo, por exemplo
 25 boca e pele, as formulações são preferivelmente aplicadas como ungüentos
 tópicos ou cremes. No caso de formulação para produzir um ungüento, o
 ingrediente ativo pode ser empregado com uma base de creme parafínica ou
 miscível em água. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser formulado
 para produzir um creme com uma base de creme de óleo-em-água ou uma
 30 base de água-em-óleo.

Formulações farmacêuticas adaptadas para aplicação tópica ao
 olho incluem colírios, em que o ingrediente ativo é dissolvido ou suspenso

em um veículo adequado, em particular um solvente aquoso.

Formulações farmacêuticas adaptadas para aplicação tópica na boca abrangem tabletes, pastilhas e antissépticos bucais.

5 Formulações farmacêuticas adaptadas para administração retal podem ser administradas na forma de supositórios ou enemas.

10 Formulações farmacêuticas adaptadas para administração nasal em que a substância de veículo é um sólido compreendem um pó grosso tendo um tamanho de partícula, por exemplo, na faixa 20-500 microns, que são administrados da maneira em que rapé é tomado, isto é por inalação rápida por meio das passagens nasais a partir de um recipiente contendo o pó sustentado próximo ao nariz. Formulações adequadas para administração como *spray* nasal ou gotas para o nariz com um líquido como substância de veículo abrangem soluções de ingrediente ativo em água ou óleo.

15 Formulações farmacêuticas adaptadas para administração por inalação abrangem pós finamente particulados ou névoas, que podem ser geradas por vários tipos de dispensadores pressurizados com aerossóis, nebulizadores ou insufladores.

20 Formulações farmacêuticas adaptadas para administração vaginal podem ser administradas como pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações de *spray*.

25 Formulações farmacêuticas adaptadas para administração parenteral incluem soluções de injeção estéreis aquosas e não aquosas compreendendo antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos por meio dos quais a formulação é tornada isotônica com o sangue do recipiente a ser tratado; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas, que podem compreender meios de suspensão e espessantes. As formulações podem ser administradas em recipientes de dose única ou múltiplas doses, por exemplo ampolas seladas e frascos, e armazenadas em estado seco por congelamento (liofilizada), de forma que apenas a adição do líquido de veículo estéril, por exemplo, água para propósitos de injeção, imediatamente antes do uso é necessária.

30 Soluções de injeção e suspensões preparadas de acordo com a

receita podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos e comprimidos.

É subentendido que além dos constituintes particularmente mencionados, as formulações podem da mesma forma compreender outros
5 agentes habituais na técnica com respeito ao tipo particular de formulação; desse modo, por exemplo, formulações que são adequadas para administração oral podem compreender flavorizantes.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção depende de vários fatores, incluindo, por exemplo, a
10 idade e peso do humano ou animal, da condição de doença precisa que requer tratamento, e sua severidade, da natureza da formulação e do método de administração, e é ultimamente determinado pelo doutor do tratamento ou veterinário. Entretanto, uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção está geralmente na faixa de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal
15 do recipiente (mamífero) por dia e particularmente tipicamente na faixa de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por dia. Desse modo, a quantidade atual por dia para um mamífero adulto pesando 70 kg normalmente está entre 70 e 700 mg, onde esta quantidade pode ser administrada como uma dose individual por dia ou normalmente em uma série de doses em parte (tal como, por
20 exemplo, duas, três, quatro, cinco ou seis) por dia, de forma que a dose diária total seja a mesma. Uma quantidade eficaz de um sal ou solvato ou de um derivado fisiologicamente funcional pode ser determinada como a fração da quantidade eficaz do composto de acordo com a invenção por si própria. Pode ser assumido que doses de similares são adequadas para o tratamento
25 de outras condições mencionadas acima.

A invenção refere-se além disso a medicamentos que compreendem pelo menos um composto de acordo com a invenção e/ou derivados farmacêuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em todas as relações, e pelo menos um outro composto ativo de medicamento.
30

Além disso, ingredientes ativos de medicamento são preferivelmente agentes quimioterapêuticos, em particular aqueles que inibem angio-

gênese e desse modo inibem o crescimento e expansão de células de tumor; preferência é dada aqui para inibidores de receptor de VEGF, incluindo robosinas e anti-sentido que são dirigidos a receptores de VEGF, e angios-tatina e endostatina.

5 Exemplos de agentes antineoplásicos que podem ser utilizados em combinação com os compostos de acordo com a invenção geralmente incluem agentes de alquilação, antimetabólitos; epidofilotoxina; uma enzima antineoplásica; um inibidor de topoisomerase; procarbazina; mitoxantrona ou complexos de coordenação de platina.

10 Agentes antineoplásicos são preferivelmente selecionados a partir das seguintes classes:

 antraciclinas, medicamentos de vinca, mitomicinas, bleomicinas, nucleosídeos citotóxicos, epotilonas, discormolidas, pteridinas, diinenos e podofilotoxinas.

15 Preferência particular é dada nas referidas classes a, por exemplo, carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, diclorometotrexato, mitomicina C, porfiromicina, 5-fluorouracila, 6-mercaptopurina, gemcitabina, citosinarabinosídeo, podofilotoxina ou derivados de podofilotoxina, tais como, por exemplo, etoposídeo, fosfato de etoposídeo ou teniposídeo, melfalana, vinblastina, vincristina, leurosina, vindesina, leurosina, e paclitaxel. Outros agentes antineoplásicos preferidos são selecionados a partir do grupo estramustina, carboplatina, ciclofosfamida, bleomicina, gencitabina, ifosamida, melfalana, hexametilmelamina, tiotepa, citarabina, idatrexato, trimetrexato, decarbazina, L-asparaginase, camptotecina, CPT-11, topotecana, arabinossilcitosina, bicalutamida, flutamida, leuprolida, derivados de piridobenzoindol, interferonas e interleucinas.

20

25

 A invenção da mesma forma refere-se a um grupo (kit) consistindo em pacotes separados de

 (a) uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção e/ou derivados farmacologicamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em todas as relações,

30

e

(b) uma quantidade eficaz de um outro composto ativo de medicamento.

O grupo compreende recipientes adequados, tais como caixas, garrafas individuais, bolsas ou ampolas. O grupo pode, por exemplo, compreender ampolas separadas, cada qual contendo uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a invenção e/ou derivados farmaceuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em todas as relações, e uma quantidade eficaz de um outro composto ativo de medicamento na forma dissolvida ou liofilizada.

USO

Os presentes compostos são adequados como compostos ativos farmacêuticos para mamíferos, em particular para seres humanos, no tratamento de doenças em que HSP90 desempenha um papel.

A invenção desse modo refere-se ao uso de compostos de acordo com a invenção, e derivados farmaceuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em todas as relações, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças em que a inibição, regulação e/ou modulação de HSP90 desempenha um papel. Preferência é dada aqui para SGK.

A presente invenção abrange o uso de compostos de acordo com a reivindicação 1 e derivados farmaceuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em todas as relações, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças de tumor, por exemplo fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiossarcoma, rabdomiossarcoma, carcinoma de cólon, câncer pancreático, câncer de mama, câncer ovariano, câncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basais, adenocarcinoma, siringocarcinoma, carcinoma de células sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma da medula

- óssea, carcinoma broncogênico, carcinoma de célula renal, hepatoma, carcinoma do ducto de biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilm, câncer cervical, tumor testicular, carcinoma de pulmão, carcinoma de pulmão de células não pequenas, carcinoma de bexiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependioma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e doença da cadeia pesada;
- 10 doenças virais, onde o patógeno viral é selecionado a partir do grupo consistindo em hepatite tipo A, hepatite tipo B, hepatite tipo C, influenza, varicela, adenovírus, herpes simples tipo I (HSV-I), herpes simples tipo II (HSV-II), peste de gado, rinovírus, ecovírus, rotavírus, vírus sincicial respiratório (RSV), papilomavírus, papovavírus, citomegalovírus, equinovírus, arbovírus, huntavírus, vírus Cocksackie, vírus da caxumba, vírus do sarampo, vírus da rubéola, vírus de pólio, vírus da imunodeficiência humana tipo I (HIV-I) e vírus da imunodeficiência humana tipo II (HIV-II);
- 15 para supressão imune em transplantes; doenças induzidas por inflamação, tais como artrite reumatóide, asma, esclerose múltipla, diabetes tipo 1, lúpus eritematoso, psoríase e doença inflamatória intestinal; fibrose cística; doenças associadas com angiogênese, tais como, por exemplo, retinopatia diabética, hemangioma, endometriose, angiogênese de tumor; doenças infecciosas; doenças auto-imunes; isquemia; promoção de regeneração de nervo; doenças fibrogenéticas, tais como, por exemplo, dermatosclerose, polimiosite, lúpus sistêmico, cirrose do fígado, formação de quelóide,
- 25 nefrite intersticial e fibrose pulmonar.
- Os compostos de acordo com a invenção podem inibir, em particular, o crescimento de câncer, células de tumor e metástase de tumor e são portanto adequados para terapia de tumor.
- 30 A presente invenção além disso abrange o uso dos compostos de acordo com a invenção e/ou sais fisiologicamente aceitáveis e solvatos destes para a preparação de um medicamento para a proteção de células

normais contra toxicidade causada por quimioterapia, e para o tratamento de doenças em que a dobra de proteína incorreta ou agregação é um fator causal principal, tal como, por exemplo, encefalopatia espongiforme, doença de Creutzfeldt-Jakob, Huntington ou Alzheimer.

- 5 A invenção da mesma forma refere-se ao uso dos compostos de acordo com a invenção e/ou sais fisiologicamente aceitáveis e solvatos destes para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças do sistema nervoso central, de doenças cardiovasculares e caquexia.

- 10 Em uma outra modalidade, a invenção da mesma forma refere-se ao uso dos compostos de acordo com a invenção e/ou sais fisiologicamente aceitáveis e solvatos destes para a preparação de um medicamento para modulação de HSP90, onde a atividade de HSP90 biológica modulada causa uma reação imune em um indivíduo, transporte de proteína do retículo endoplasmático, recuperação de estresse hipóxico/anóxico, recuperação de
- 15 desnutrição, recuperação de estresse por calor, ou combinações destes, e/ou onde o distúrbio é um tipo de câncer, uma doença infecciosa, um distúrbio associado com transporte de proteína rompido do retículo endoplasmático, um distúrbio associado com isquemia/reperfusão, ou combinações destes, onde o distúrbio associado com isquemia/reperfusão é uma conse-
- 20 qüência de parada cardíaca, asistolia e arritmia ventricular atrasada, operação do coração, operação de desvio cardiopulmonar, transplante de órgão, trauma da medula espinhal, trauma de cabeça, acidente vascular cerebral, acidente vascular cerebral tromboembólico, acidente vascular cerebral hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonia, hipoglicemia, estado epiléptico,
- 25 uma convulsão epiléptica, ansiedade, esquizofrenia, uma doença neurodegenerativa, doença de Alzheimer, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica (ALS) ou estresse neonatal.

- Em uma outra modalidade, a invenção da mesma forma refere-se ao uso dos compostos de acordo com a invenção e/ou sais fisiologicamente aceitáveis e solvatos destes para a preparação de um medicamento
- 30 para o tratamento de isquemia como uma consequência de parada cardíaca, asistolia e arritmia ventricular atrasada, operação de coração, operação de

desvio cardiopulmonar, transplante de órgão, trauma da medula espinhal, trauma de cabeça, acidente vascular cerebral, acidente vascular cerebral tromboembólico, acidente vascular cerebral hemorrágico, vasoespasma cerebral, hipotonia, hipoglicemia, estado epiléptico, uma convulsão epiléptica, ansiedade, esquizofrenia, uma doença neurodegenerativa, doença de Alzheimer, doença de Huntington, esclerose lateral amiotrófica (ALS) ou estresse neonatal.

Método de teste para a avaliação de inibidores de HSP90

A ligação de geldanamicina ou 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG) a HSP90 e inibição competitiva deste pode ser utilizada para determinar a atividade inibitória dos compostos de acordo com a invenção (Carreras e outros 2003, Chiosis e outros 2002).

No caso específico, um teste de ligação de filtro de radioligante é utilizado. O radioligante utilizado aqui é 17-alilaminogeldanamicina rotulada por trítio, [3H]17AAG. Este teste de ligação de filtro permite uma procura alvejada para inibidores que interferem com o sítio de ligação de ATP.

Material

HSP90 α humano recombinante ((E. coli expressado, 95% de pureza);

[3H]17AAG (17-alilaminogeldanamicina, [alilamino-2,3-³H. Atividade específica: $1,11 \times 10^{12}$ Bq/mmol (Moravek, MT-1717);

Tampão de filtro de HEPES (50 mM de HEPES, pH 7,0, 5 mM de MgCl₂, BSA 0,01%)

Multipeneira FB (1 μ m) placa de filtro (Millipore, MAFBNOB 50).

Método

As placa de filtro de microtítulo de 96 cavidades são irrigadas e revestidas com 0,1% de polietilenimina.

O teste é realizado sob as seguintes condições:

temperatura de Reação 22°C

tempo de reação: 30 minutos, agitação a 800 rpm

volume de teste: 50 μ l

concentrações finais:

50 mM de HEPES HCl, pH 7,0, 5 mM de MgCl₂, 0,01% (p/v)

BSA

HSP90: 1,5 µg/ensaio

[³H]17AAG: 0,08 µM.

- 5 Ao término da reação, o sobrenadante na placa de filtro é removido por sucção com a ajuda de uma tubulação a vácuo, (Multiscreen Separation System, Millipore), e o filtro é lavado duas vezes.

As placas de filtro são em seguida medidas em uma contadora beta (Microbeta, Wallac) com cintilador (Microscint 20, Packard).

- 10 "% de controle" é determinado a partir dos valores "contas por minutos" e o valor de IC₅₀ de um composto é calculado a partir disso.

Tabela I

Inibição de HSP90 por compostos de acordo com a invenção

Composto da fórmula I	IC ₅₀ [mol/l]
"A2"	4,4 x 10 ⁻⁸
"A5"	4,3 x 10 ⁻⁸
"A6"	5,4 x 10 ⁻⁸
"A7"	3,0 x 10 ⁻⁸
"A9"	4,0 x 10 ⁻⁸
"A17"	3,3 x 10 ⁻⁸
"A20"	3,1 x 10 ⁻⁸
"A23"	2,7 x 10 ⁻⁸
"A24"	2,0 x 10 ⁻⁸
"A25"	5,4 x 10 ⁻⁸
"A30"	2,6 x 10 ⁻⁸
"A31"	3,2 x 10 ⁻⁷
"A32"	5,2 x 10 ⁻⁸
"A35"	2,2 x 10 ⁻⁷
"A60"	1,6 x 10 ⁻⁷

Acima e abaixo, todas as temperaturas são indicadas em °C.

- 15 Nos seguintes exemplos, "preparação convencional" significa: se necessário, água é adicionada, o pH é ajustado, se necessário, entre 2 e 10, dependendo da constituição do produto final, a mistura é extraída com acetato de etila

ou diclorometano, as fases são separadas, a fase orgânica é secada em sulfato de sódio e evaporada, e o produto é purificado por cromatografia em sílica gel e/ou por cristalização. Valores de R_f em sílica gel; eluente: acetato de etila/metanol 9:1.

5 Condições de LC-MS

Sistema Hewlett Packard série HP 1100 tendo as seguintes características: fonte de íon: eletrovaporização (modo positivo); varredura: 100-1000 m/e; voltagem de fragmentação: 60 V; temperatura de gás: 300°C, DAD: 220 nm.

10 Taxa de fluxo: 2,4 ml/min. O fracionador utilizado reduziu a taxa de fluxo para o MS para 0,75 ml/min. depois do DAD.

Coluna: Chromolith SpeedROD RP-18e 50-4,6

Solvente: qualidade de LiChrosolv de Merck KGaA

Solvente A: H₂O (0,01% de TFA)

15 Solvente B: ACN (0,008% de TFA)

Gradiente:

20% de B → 100% de B: 0 minutos a 2,8 minutos

100% de B: 2,8 minutos durante 3,3 minutos

100% de B → 20% de B: 3,3 minutos durante 4 minutos

20 Os tempos de retenção R_T [min] e dados de $M+H^+$ indicados nos seguintes exemplos são os resultados de avaliação das medidas de LC-MS.

Exemplo 1

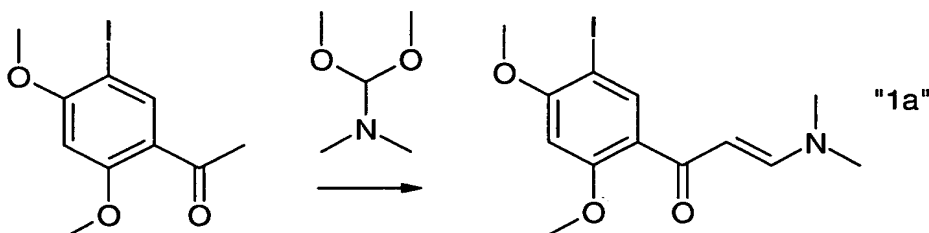
1.1

25 70,56 g de iodo e 98,5 g de Selectfluor são adicionados a uma solução de 100 g de 2,4-dimetoxiacetofenona em 2,5 l de acetonitrila, e a mistura é agitada durante 2,5 horas. O solvente é removido, o resíduo é dissolvido em diclorometano e extraído com uma solução de tiosulfato de sódio aquosa (5%) e subsequente com água. 134 g de 5-iodo-2,4-dimetoxiacetofenona são obtidos a partir da fase orgânica.

30 1.2

Uma mistura de 60 g de 5-iodo-2,4-dimetoxiacetofenona e 200 ml de dimetil acetal de N,N-dimetilformamida é refluxada a 170° em um

separador de água durante 16 horas. O solvente é destilado. Depois que a mistura foi resfriada em temperatura ambiente, 100 ml de MTB éter são adicionados, e os cristais depositados são separados, produzindo 56 g de 3-dimetilamino-1-(5-iodo-2,4-dimetoxifenil)propenona ("1a").



5 1.3

Uma solução de 10 g de "1a" e 4,39 g de (2-metilfenil)hidrazina em 100 ml de etanol é refluxada durante 2 horas. Remoção do solvente e preparação convencional produz 5-(5-iodo-2,4-dimetoxifenil)-1-(2-metil-fenil)-1H-pirazol ("1b").

10 1.4

Reação em uma autoclave a 100% 0,4-0,6 mPa (4-6 bar)/22 horas:

11,3 g de "1b", 250 ml de metanol, 0,6 l de monóxido de carbono, 440 mg de [(R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]paládio(II) e 4,1 g de trietilamina.

15

A preparação produz 14,3 g de 5 (5-metoxicarbonil-2,4-dimetoxifenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol ("1c").

1.5

Hidrólise de éster de "1c" utilizando solução de hidróxido de sódio a 2N em THF/metanol sob condições padrão produz o composto 5-(5-carbóxi-2,4-dimetoxifenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol ("1d").

20

1.6

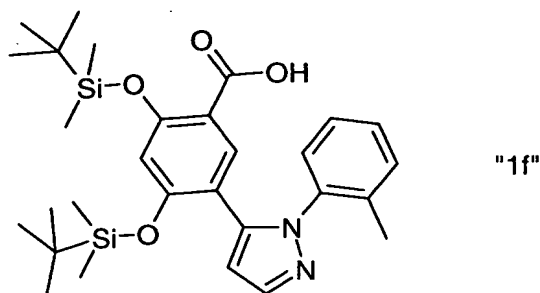
Hidrólise de éter de "1d" utilizando tribrometo de boro em diclorometano sob condições-padrão produz o composto 5-(5-carbóxi-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol ("1e").

25

1.7

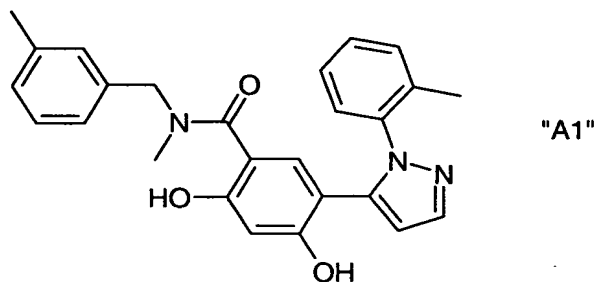
Eterificação de "1e" utilizando terc-butildimetilclorossilano em

THF sob condições-padrão produz o composto 5-(5-carbóxi-2,4-di-(terc-butildimetilsililóxi)fenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol ("1f")



1.8

- 300 µl de 4-metilmorfolina e 500 mg de TBTU são adicionados em temperatura ambiente em uma solução de 377,2 µl de "1f" em 5 ml de THF, e a mistura é agitada durante 1 hora. 200 µl de 3-metil-N-metilbenzilamina são adicionados, e a mistura é agitada durante um adicional de 16 horas. 150 mg de fluoreto de tetrametilamônio e 120 µl de água são adicionados à mistura, que é em seguida agitada durante 30 minutos. A mistura é filtrada, e o líquido-mãe é purificado por cromatografia (cromatografia instantânea RP; Isco Companion®), produzindo 86 mg de 5-{5-[N-(3-metilbenzil)-N-metil-aminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol ("A1"), tempo de retenção [min] 1,724,

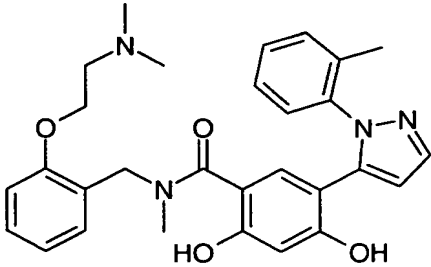


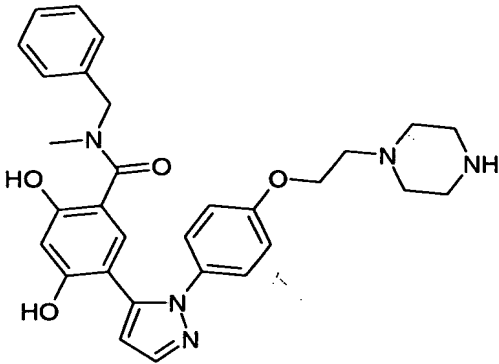
Os seguintes compostos são obtidos analogamente:

Composto Nº	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"A2"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminocarbonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 7,73 (s, 1H), 7,20 - 7,48 (m, 9H), 6,76 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,64 (s, 3H)		
"A3"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A4"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,731
"A5"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,625
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , 80°C) δ [ppm] 7,72 (s, 1H), 7,21 - 7,23 (m, 4H), 7,13 - 7,08 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,99 (s, 3H)		
"A6"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,627
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , 80°C) δ [ppm] 7,70 (s, 1H), 7,11 - 7,32 (m, 8H), 6,74 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,68 (s, 3H), 1,99 (s, 3H)		
"A7"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,627
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , 80°C) δ [ppm] 7,71 (s, 1H), 7,34 - 7,37 (m, 1H), 7,20 - 7,21 (m, 2H), 7,11 - 7,13 (m, 2H), 6,99 - 7,05 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,99 (s, 3H)		
"A8"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Etilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,874
"A9"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,656
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , 80°C). δ [ppm] 7,72 (s, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,187 (s, 1H), 7,09 - 7,12 (m, 3H), 6,92-9,97 (m, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,99 (s, 3H)		

Composto Nº	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"A10"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,582
"A11"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,748
"A12"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,775
"A13"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,772
"A14"	5-{5-[<i>N</i> -(2,3-Dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,592
"A15"	5-{5-[<i>N</i> -(3,4-Dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,401
"A16"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Trifluorometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,823
"A17"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminocarbonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,594
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , 80°C) d[ppm] 7,76 (s, 1H), 7,12 - 7,29 (m, 9H), 6,76 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)		
"A18"	5-{5-[<i>N</i> -(3,4-Diclorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,907
"A19"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Bromobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,794
"A20"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Bromobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,792
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆ , 80°C) d[ppm] 7,70 (s, 1H), 7,43 - 7,46 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,20 - 7,21 (m, 3H), 7,13 (d, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,00 (s, 3H)		

Composto Nº	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"A21"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Bromobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,813
"A22"	5-{5-[<i>N</i> -(3,4,5-Trimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,391
"A23"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,854
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 7,78 (s, 1H), 7,06 - 7,18 (m, 8H), 6,70 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,95 (s, 3H)		
"A24"	5-{5-[<i>N</i> -(2,4-Dimetilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,982
"A25"	5-{5-[<i>N</i> -(Benzodioxol-5-il)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,682
"A26"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Etoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,854
"A27"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Metóxi-5-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,918
"A28"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Metilsulfanilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,875
"A29"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Flúor-4-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,730
"A30"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,891
"A31"	5-{5-[<i>N</i> -(2,4-Dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,797

Composto Nº	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"A32"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,940
"A33"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Difluorometoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,854
"A34"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Trifluorometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,986
"A35"	5-{5-[<i>N</i> -(2,4-Diclorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	2,102
"A36"	5-{5-[<i>N</i> -(3,4-Dimetóxi-6-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,669
"A37"	5-{5-[<i>N</i> -(2,3,4-Trimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,738
"A38"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Difluorometóxi-3-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	1,852
"A39"	5-(5-{<i>N</i>-[2-(2-Dimetilaminoetóxi)benzil]-<i>N</i>-metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1<i>H</i>-pirazol 	
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 8,10 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 7,18 - 7,20 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 6,99 - 7,06 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,31 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 2,87 (s, 6H), 2,51 (s, 3H), 1,94 (s, 3H)		

Composto Nº	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"A40"	5-[5-(<i>N</i>-benzil-<i>N</i>-metilaminocarbonil)-2,4-diidroxifenil]-1-{4-[2-(piperazin-4-il)etóxi]fenil}-1<i>H</i>-pirazol 	
"A41"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminocarbonil)-2,4-diidroxifenil]-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol	
"A42"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminocarbonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A43"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A44"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A45"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A46"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A47"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A48"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A49"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A50"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	

Composto Nº	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"A51"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A52"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A53"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A54"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A55"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A56"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A57"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A58"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A59"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A60"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 8,83 (d, 1H), 8,54 (t, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,29 - 7,41 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,82 (s, 3H)		
"A61"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A62"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A63"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	

Composto Nº	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"A64"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A65"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A66"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A67"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A68"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A69"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A70"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A71"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A72"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A73"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A74"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A75"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	

Composto Nº	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"A76"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A77"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A78"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A79"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A80"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A81"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A82"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A83"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A84"	5-{5-[<i>N</i> -(2,3-Dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A85"	5-{5-[<i>N</i> -(2,3-Dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A86"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A87"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A88"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	

Composto Nº	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"A89"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A90"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A91"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A92"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Dimetilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil}-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A93"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Dimetilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil}-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A94"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil}-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A95"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil}-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A96"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil}-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A97"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Aminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil}-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A98"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Aminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil}-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A99"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Aminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil}-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A100"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Hidroxietóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil}-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A101"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Hidroxietóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil}-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	

Composto Nº	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ [ppm] 7,65 (s, 1H), 7,36 - 7,38 (m, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 3H), 7,17 (t, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,86-6,93 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 2,61 (s, 3H)	
"A102"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Hidroxietóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A103"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Isopropilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A104"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Isopropilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A105"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Isopropilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A106"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoilmetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A107"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoilmetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A108"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoilmetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A109"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Metilpirrol-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A110"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Metilpirrol-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A111"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Metilpirrol-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	

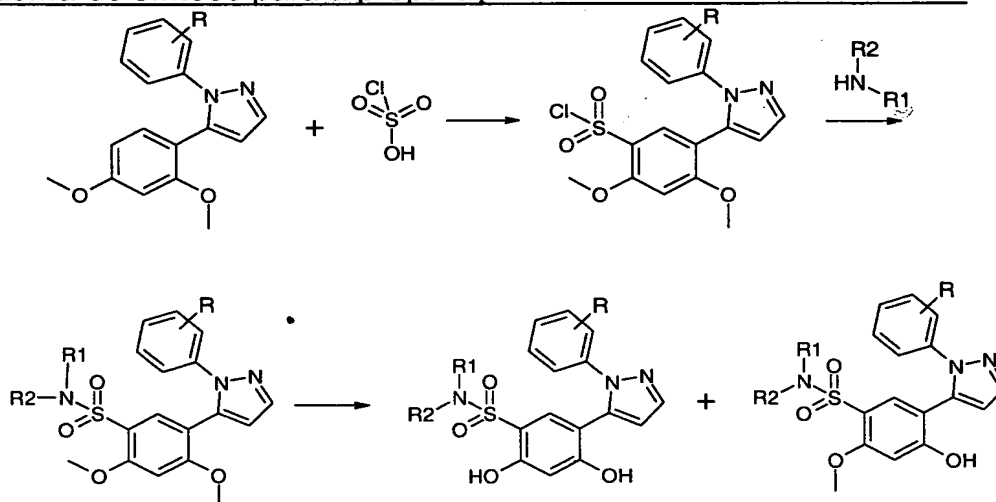
Composto Nº	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"A112"	5-{5-[<i>N</i> -(Isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A113"	5-{5-[<i>N</i> -(Isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A114"	5-{5-[<i>N</i> -(Isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A115"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A116"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A117"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A118"	5-{5-[<i>N</i> -(Pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A119"	5-{5-[<i>N</i> -(Pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A120"	5-{5-[<i>N</i> -(Pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A121"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A122"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A123"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	

Composto Nº	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"A124"	5-{5-[<i>N</i> -(2-(2-Metilaminoetóxi) benzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A125"	5-{5-[<i>N</i> -(2-(2-Metilaminoetóxi) benzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A126"	5-{5-[<i>N</i> -(2-(2-Metilaminoetóxi) benzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A127"	5-{5-[<i>N</i> -(2-(2-Cianoetóxi) benzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A128"	5-{5-[<i>N</i> -(2-(2-Cianoetóxi) benzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A129"	5-{5-[<i>N</i> -(2-(2-Cianoetóxi) benzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A130"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilaminometilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A131"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(3-aminometilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A132"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminocarbonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(2-cianofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A133"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminocarbonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(2-etilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A134"	5-{5-[<i>N</i> -(Benzo-1,4-dioxan-5-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A135"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Isopropilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	

Composto Nº	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"A136"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Aminometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A137"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Metilaminometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A138"	5-{5-[<i>N</i> -(2-(2-Metoxietóxi) benzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A139"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Isopropilaminometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A140"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminocarbonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(4-(3-cianopropóxi) fenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A141"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Aminometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"A142"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Aminometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	

Exemplo 2

Esquema de síntese para a preparação de derivados de sulfonamida



Preparação de 5-[5-(*N*-benzil-*N*-metilaminossulfonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(2-

clorofenil)-1H-pirazol ("B1")2.1

18,0 g de 5-(2,4-dimetoxifenil)-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol são adicionados a -5° a 30 ml de ácido clorossulfônico, e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante um adicional de 3 horas. A mistura é vertida sobre gelo, e os cristais depositados são separados e lavados com água, produzindo 23,6 g de 5-(5-clorossulfonil-2,4-dimetoxifenil)-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol ("2a").

2.2

1033 mg de "2a" são adicionados a uma solução de 0,35 ml de N-metilbenzilamina em 10 ml de diclorometano seco e 0,65 ml de piridina com resfriamento.

A agitação é continuada durante a noite, aproximadamente metade do solvente é removida, e os cristais depositados são separados e lavados com água. A purificação cromatográfica produz 520 mg de 5-[5-(N-benzil-N-metilaminossulfonil)-2,4-dimetoxifenil]-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol ("2b").

2.3

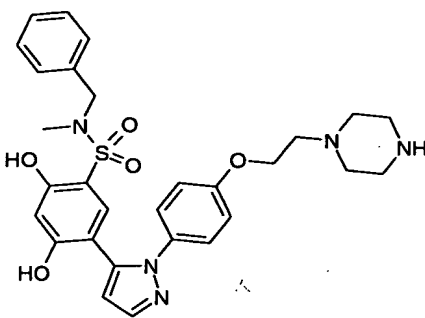
190 mg de "2b" são dissolvidos em 5 ml de diclorometano sob uma atmosfera de nitrogênio, e a solução é resfriada a -20° em um banho de gelo seco. 305 mg de tribrometo de boro são adicionados em seguida lentamente gota a gota utilizando uma seringa por um septo, e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante um adicional de 16 horas.

A mistura é resfriada a -20°, metanol é adicionado gota a gota e finalmente uma gota de água é adicionada. O solvente é removido em temperatura ambiente, e o resíduo é dissolvido em 2 ml de metanol.

A mistura é separada por uma coluna RP-18 de 130 g por meio de um instrumento Combi-Flash COMPANION, produzindo 80 mg de "B1".

Os monoéteres são formados como subprodutos.

Os seguintes compostos são obtidos analogamente:

Composto No.	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"B2"	5-[5-(<i>N</i>-benzil-<i>N</i>-metilaminossulfonil)-2,4-diidroxifenil]-1-{4-[2-(piperazin-4-il)etóxi]fenil}-1<i>H</i>-pirazol 	
"B3"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminocarbonil)-2,4-diidroxifenil]-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol	
"B4"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B5"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B6"	5-[5-[<i>N</i> -(2-Metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil]-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B7"	5-[5-[<i>N</i> -(2-Metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil]-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B8"	5-[5-[<i>N</i> -(2-Metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil]-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B9"	5-[5-[<i>N</i> -(2-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil]-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B10"	5-[5-[<i>N</i> -(2-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil]-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B11"	5-[5-[<i>N</i> -(2-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil]-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	

Composto No.	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"B12"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B13"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B14"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B15"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B16"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B17"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B18"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B19"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B20"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B21"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B22"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B23"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B24"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B25"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	

Composto No.	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"B26"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B27"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B28"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B29"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B30"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B31"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B32"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B33"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B34"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B35"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B36"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B37"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B38"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	

Composto No.	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"B39"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B40"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B41"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B42"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B43"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B44"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B45"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B46"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B47"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B48"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B49"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B50"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	

Composto No.	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"B51"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B52"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B53"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B54"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B55"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B56"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B57"	5-{5-[<i>N</i> -(2,3-Dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B58"	5-{5-[<i>N</i> -(2,3-Dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B59"	5-{5-[<i>N</i> -(2,3-Dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B60"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B61"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B62"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	

Composto No.	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"B63"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B64"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B65"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B66"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Dimetilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B67"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Dimetilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B68"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Dimetilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B69"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B70"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B71"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B72"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Aminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B73"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Aminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B74"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Aminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	

Composto No.	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"B75"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Hidroxietóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B76"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Hidroxietóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B77"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Hidroxietóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B78"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Isopropilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B79"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Isopropilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B80"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Isopropilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B81"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoilmetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B82"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoilmetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B83"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoilmetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B84"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Metilpirrol-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B85"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Metilpirrol-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B86"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Metilpirrol-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	

Composto No.	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"B87"	5-{5-[<i>N</i> -(Isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B88"	5-{5-[<i>N</i> -(Isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B89"	5-{5-[<i>N</i> -(Isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B90"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B91"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B92"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B93"	5-{5-[<i>N</i> -(Pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B94"	5-{5-[<i>N</i> -(Pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B95"	5-{5-[<i>N</i> -(Pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B96"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B97"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	

Composto No.	Estrutura/Nome	Tempo de Retenção [min]
"B98"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B99"	5-(5-{ <i>N</i> -[3-(2-Metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil}-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B100"	5-(5-{ <i>N</i> -[3-(2-Metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil}-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B101"	5-(5-{ <i>N</i> -[3-(2-Metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil}-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B102"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Cianoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil}-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B103"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Cianoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil}-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B104"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Cianoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil}-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B105"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilaminometilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B106"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(3-aminometilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B107"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(2-cianofenil)-1 <i>H</i> -pirazol	
"B108"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(2-etilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol	

Os seguintes exemplos se referem a composições farmacêuticas:

Exemplo A: Frascos de injeção

Uma solução de 100 g de um composto ativo de acordo com a

invenção e 5 g de hidrogenofosfato de dissódio em 3 l de água bidestilada é ajustada em pH 6,5 utilizando ácido clorídrico a 2 N, filtrada estéril, transferida em frascos de injeção, liofilizada sob condições estéreis e lacrada sob condições estéreis. Cada frascos de injeção contém 5 mg de composto ativo.

Exemplo B: Supositórios

Uma mistura de 20 g de um composto ativo de acordo com a invenção com 100 g de lecitina de soja e 1400 g de manteiga de cacau é derretida, vertida em moldes e permitida resfriar. Cada supositório contém 20 mg de composto ativo.

Exemplo C: Solução

Uma solução é preparada a partir de 1 g de um composto ativo de acordo com a invenção, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ e 0,1 g de cloreto de benzalcônio em 940 ml de água bidestilada. O pH é ajustado em 6,8, e a solução é preparada em 1 l e esterilizada por irradiação. Esta solução pode ser utilizada na forma de colírios.

Exemplo D: Unguento

500 mg de um composto ativo de acordo com a invenção são misturados com 99,5 g de Vaselina sob condições assépticas.

Exemplo E: Comprimidos

Uma mistura de 1 kg de composto ativo de acordo com a invenção, 4 kg de lactose, 1,2 kg de amido de batata, 0,2 kg de talco e 0,1 kg de estearato de magnésio é prensada de uma maneira convencional para produzir comprimidos de um tal modo que cada comprimido contenha 10 mg de composto ativo.

Exemplo F: Drágeas

Os comprimidos são prensados analogamente ao Exemplo E e subsequentemente revestidos de uma maneira convencional com uma camada de sacarose, amido de batata, talco, tragacanto e tintura.

Exemplo G: Cápsulas

2 kg de composto ativo de acordo com a invenção são introduzidos em cápsulas de gelatina duras de uma maneira convencional de um tal

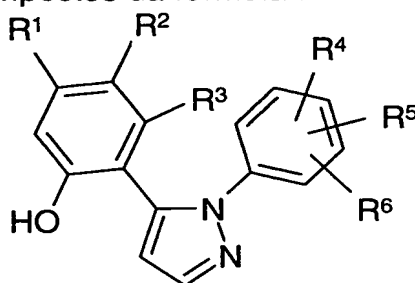
modo que cada cápsula contenha 20 mg do composto ativo.

Exemplo H: Ampolas

- 5 Uma solução de 1 kg de um composto ativo de acordo com a invenção em 60 l de água bidestilada é filtrada estéril, transferida em ampolas, liofilizada sob condições estéreis e lacrada sob condições estéreis. Cada ampola contém 10 mg de composto ativo.

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos da fórmula I



I

em que

R^1 denota OH, OCH_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, $OBzl$, OAc , p-metoxibenzilóxi, SH, $S(O)_mCH_3$, SO_2NH_2 , Hal, CF_3 ou CH_3 ,

R^2 denota $CONA[(CH_2)_oAr]$, $CONA[(CH_2)_oHet']$, $SO_2NA[(CH_2)_oAr]$ ou $SO_2NA[(CH_2)_oHet']$,

R^3 denota H, Hal, CN, NO_2 , A, Alq, $(CH_2)_nAr$, $(CH_2)_nHet'$, COOH, COOA, COOAr, COOHet', $CONH_2$, CONHA, CONAA', CONHAr, CONAAr, $CON(Ar)_2$, CONHHet', $CON(Het')_2$, NH_2 , NHA, NHAr, NHHet', NAA', NHCOA, NACOA', NHCOAr, NHCOHet', NHCOOA, NHCOOAr, NHCOOHet', NHCONHA, NHCONHAr, NHCONHHet', OH, OA, OAr, OHet', SH, $S(O)_mA$, $S(O)_mAr$, $S(O)_mHet'$, SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NAA' , SO_2NHAr , SO_2NAAr , SO_2NHHet' , SO_2NAHet' , SO_2NA -benzila, $SO_2N(Ar)_2$ ou $SO_2N(Het')_2$,

R^4 , R^5 , R^6 cada qual, independentemente um do outro, denotam H, Hal, CN, NO_2 , A, Alq, $(CH_2)_nAr$, $(CH_2)_nHet'$, COOH, COOA, COOAr, COOHet', $CONH_2$, CONHA, CONAA', CONHAr, CONAAr, $CON(Ar)_2$, CONHHet', $CON(Het')_2$, NH_2 , NHA, NHAr, NHHet', NAA', NHCOA, NHCONH₂, NACOA', $NHCO(CH_2)_nAr$, $NHCOHet'$, NHCOOA, NHCOOAr, NHCOOHet', NHCONHA, NHCONHAr, NHCONHHet', OH, OA, $O(CH_2)_oHet'$, $O(CH_2)_oNH_2$, $O(CH_2)_oCN$, OAr, OHet', SH, $S(O)_mA$, $S(O)_mAr$, $S(O)_mHet'$, SO_2NH_2 , SO_2NHA , SO_2NAA' , SO_2NHAr , SO_2NAAr , SO_2NHHet' , $SO_2N(Ar)_2$ ou $SO_2N(Het')_2$,

R^4 e R^5 juntos também denotam OCH_2O , OCH_2CH_2O , $-CH=CH-$, $CH=CH-$, $NH-CH=CH$ ou $CH=CH-NH$,

Y denota OH ou SH,

A, A' cada qual, independentemente um do outro, denotam alquila não ramificada ou ramificada tendo 1 - 10 átomos de C, em que um, dois

ou três grupos CH_2 podem ser substituídos por O, S, SO, SO_2 , NH, NR^8 e/ou por grupos $-\text{CH}=\text{CH}-$ e/ou além disso 1-5 átomos de H podem ser substituídos por F, Cl, Br e/ou R^7 ,

Alq ou alquila cíclica tendo 3-7 átomos de C,

- 5 A e A' juntos também denotam uma cadeia de alquilenos tendo 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, nos quais um grupo CH_2 pode ser substituído por O, S, SO, SO_2 , NH, NR^8 , NCOR^8 ou NCOOR^8 ,

Alq denota alquenila tendo 2 - 6 átomos de C,

R^7 denota COOR^9 , $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, NR^9R^{10} , NHCOR^9 , NHCOOR^9 ou

- 10 OR^9 ,

R^7 denota CN, $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, NR^9R^{10} , NHCOR^9 , NHCOOR^9 ou OR^9 ,

R^8 denota cicloalquila tendo 3 - 7 átomos de C, cicloalquilalquilenos tendo 4 - 10 átomos de C,

- 15 Alq ou alquila não ramificada ou ramificada tendo 1 - 6 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH_2 podem ser substituídos por O, S, SO, SO_2 , NH e/ou além disso, 1 - 5 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl,

- 20 R^9 , R^{10} cada qual, independentemente um do outro, denotam H ou alquila tendo 1 - 5 átomos de C, nos quais 1 - 3 grupos CH_2 podem ser substituídos por O, S, SO, SO_2 , NH, NMe ou NEt e/ou além disso, 1 - 5 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl,

- 25 R^9 e R^{10} juntos também denotam uma cadeia de alquilenos tendo 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de C, nos quais um grupo CH_2 pode ser substituído por O, S, SO, SO_2 , NH, NR^8 , NCOR^8 ou NCOOR^8 ,

- 30 Ar denota fenila, naftila ou bifenila, cada um dos quais é não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído por Hal, A, XR^7 , Y, CN, fenila, OA, OXR^7 , $\text{S(O)}_m\text{A}$, $\text{S(O)}_m\text{XR}^7$, NO_2 , NH_2 , NR^9R^{10} , NR^8R^9 , $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, CONR^8R^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $\text{NR}^9\text{COR}^{10}$, $\text{NR}^9\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ e/ou $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{10}$,

Ar denota fenila, que é mono-, di- ou trissubstituída por XR^7 ,

Het denota um heterociclo mono- ou bicíclico saturado, insatura-

do ou aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que podem ser não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituído por Hal, A, XR^7 , Y, CN, Ar, OA, OXR^7 , $S(O)_m A$, $S(O)_m XR^7$, NO_2 , NH_2 , $NR^9 R^{10}$, $NR^8 R^9$, $CONR^9 R^{10}$, $CONR^8 R^9$, $SO_2 NR^9 R^{10}$, $SO_2 NR^8 R^9$, $NR^9 COR^{10}$, $NR^9 CONR^9 R^{10}$, $NR^9 SO_2 R^{10}$, $=S$, $=NR^{11}$, $=NR^{11} R^7$ e/ou $=O$ (oxigênio de carbonila),

Het' denota um heterociclo mono ou bicíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que podem ser não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos por Hal, A, XR^7 , XR^4 , Y, CN, Ar, Het, OA, OXR^7 , OXR^4 , $S(O)_m A$, $S(O)_m XR^7$, $S(O)_m XR^4$, NO_2 , NH_2 , $NR^9 R^{10}$, $NR^8 R^9$, $CONR^9 R^{10}$, $CONR^8 R^9$, $SO_2 NR^9 R^{10}$, $SO_2 NR^8 R^9$, $NR^9 COR^{10}$, $NR^9 CONR^9 R^{10}$, $NR^9 SO_2 R^{10}$, $=S$, $=NR^{11}$, $=NR^{11} R^7$ e/ou $=O$ (oxigênio de carbonila),

e/ou em que um nitrogênio de anel pode ser substituído por $-O^-$,

X denota alquilenos não ramificados ou ramificados tendo 1 - 10 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH_2 pode(m) ser substituído(s) por O, S, SO, SO_2 , NH, NR^8 e/ou por grupos $-CH=CH-$ e/ou além disso, 1 - 5 átomos de H pode(m) ser substituído(s) por F, Cl, Br e/ou R^7 ,

R^{11} denota H ou A,

Hal denota F, Cl, Br ou I,

m denota 0, 1 ou 2,

n denota 0, 1, 2, 3 ou 4,

o denota 1, 2 ou 3,

e derivados farmacologicamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas destes em todas as relações.

2. Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, em que

R^1 denota OH ou OCH_3 ,

e derivados farmacologicamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros destes, incluindo misturas destes em todas as relações.

3. Compostos, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que

R^3 denota H,

e derivados farmacologicamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e este-

reoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

4. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 3, em que

5 R^2 denota $\text{CONA}[(\text{CH}_2)_o\text{Ar}]$, $\text{CONA}[(\text{CH}_2)_o\text{Het}']$, $\text{SO}_2\text{NA}[(\text{CH}_2)_o\text{Ar}']$ ou $\text{SO}_2\text{NA}[(\text{CH}_2)_o\text{Het}']$,

onde A denota alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

10 5. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 4, em que

R^2 denota $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ar}$, $\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Het}'$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ar}'$ ou $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Het}'$,
15 e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

6. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 5, em que

20 R^4 , R^5 , R^6 cada qual, independentemente um do outro, denotam H, Hal, CN, A, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{Het}'$, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_o\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_o\text{NHA}$ ou $(\text{CH}_2)_o\text{NAA}'$,
e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

25 7. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 6, em que

R^4 , R^5 denotam H,
 R^6 denota H, Hal, CN, A, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{Het}'$, $\text{O}(\text{CH}_2)_o\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_o\text{NH}_2$,
30 $(\text{CH}_2)_o\text{NHA}$ ou $(\text{CH}_2)_o\text{NAA}'$,
e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as rela-

ções.

8. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 7, em que

X denota alquilenos tendo 1 - 6 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH_2 podem ser substituídos por O, NH, e/ou 1 - 5 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl, e derivados farmacologicamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

10 9. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 8, em que

X denota alquilenos tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, nos quais um grupo CH_2 pode ser substituído por O ou NH, e derivados farmacologicamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

10. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 9, em que

Ar denota fenila que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por Hal, A, XR^7 , fenila, $\text{S(O)}_m\text{A}$, OA, OXR^7 e/ou $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, e derivados farmacologicamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

11. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 10, em que

Ar denota fenila que é monossubstituída por XR^7 , e derivados farmacologicamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

12. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 11, em que

R^7 denota CN, $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, NR^9R^{10} ou OR^9 ,

e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

- 5 13. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações
1 - 12, em que

Het' denota um heterociclo mono- ou bicíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 3 átomos de N, O e/ou S, que podem ser não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos por A, Hal, OH e/ou OA e/ou, em que um nitrogênio de anel pode ser substituído por -O',

- 10 e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

14. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações
1 - 13, em que

- 15 Het' denota piridila, N-oxipiridila, furila, tienila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila, pirimidinila, pirazolila, tiazolila, pirazinila, piridazinila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, benzodioxanila, benzodioxolila, indolila, quinolinila, benzimidazolila, benzotiadiazolila ou indazolila, cada um dos quais é não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído por A, Hal,
20 OH e/ou OA,

e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

15. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações
25 1 - 14, em que

A denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1 - 6 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH₂ podem ser substituídos por O, S, SO, SO₂, NH e/ou por grupos -CH=CH- e/ou além disso, 1 - 5 átomos de H podem ser substituídos por F, Cl e/ou Br,

- 30 Alq ou alquila cíclica tendo 3 - 7 átomos de C,
e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as rela-

ções.

16. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 15, em que

5 R^9 , R^{10} cada qual, independentemente um do outro, denotam H ou alquila tendo 1 - 5 átomos de C, nos quais 1 - 5 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl, e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

10 17. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 16, em que

A denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1 - 6 átomos de C, nos quais 1 - 5 átomos de H podem ser substituídos por F, Cl e/ou Br, ou alquila cíclica tendo 3 - 7 átomos de C, 15 e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

18. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 - 17, em que

20 R^1 denota OH ou OCH_3 ,

R^2 denota $CONA[(CH_2)_oAr]$, $CONA[(CH_2)_oHet']$, $SO_2NA[(CH_2)_oAr']$ ou $SO_2NA[(CH_2)_oHet']$,

onde A denota alquila tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de C,

R^3 denota H,

25 R^4 , R^5 , R^6 cada qual, independentemente um do outro, denota H, Hal, CN, A, $O(CH_2)_oHet'$, $O(CH_2)_oCN$, $(CH_2)_oNH_2$, $(CH_2)_oNHA$ ou $(CH_2)_oNAA'$,

X denota alquileno tendo 1 - 6 átomos de C, em que, dois ou três grupos CH_2 podem ser substituídos por O, NH, e/ou 1 - 5 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl,

30 Ar denota fenila que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por Hal, A, XR^7 , fenila, $S(O)_m A$, OA, OXR^7 e/ou $CONR^9R^{10}$,

Ar' denota fenila que é mono-, di- ou trissubstituída por XR^7 ,

R^7 denota CN, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} ou OR^9 ,

$R^{7'}$ denota CN, $CONR^9R^{10}$, NR^9R^{10} , $NHCOR^9$, $NHCOOR^9$ ou OR^9 ,

5 Het' denota um heterociclo mono ou bicíclico saturado, insaturado ou aromático tendo 1 a 3 átomos de N, O e/ou S, que podem ser não substituídos ou mono-, di- ou trissubstituídos por A, Hal, OH e/ou OA e/ou, em que um nitrogênio de anel pode ser substituído por $-O^-$,

A denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1 - 6 átomos de C, em que um, dois ou três grupos CH_2 podem ser substituídos por O, S, SO, SO_2 , NH e/ou por grupos $-CH=CH-$ e/ou além disso, 1 - 5 átomos de H
10 podem ser substituídos por F, Cl e/ou Br,

Alq ou alquila cíclica tendo 3 - 7 átomos de C,

R^9 , R^{10} cada qual, independentemente um do outro, denotam H ou alquila tendo 1 - 5 átomos de C, nos quais 1 - 5 átomos de H podem ser
15 substituídos por F e/ou Cl,

e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

19. Compostos, de acordo com uma ou mais das reivindicações
20 1 - 18, em que

R^1 denota OH ou OCH_3 ,

R^2 denota $CON(CH_3)CH_2Ar$, $CON(CH_3)CH_2Het'$, $SO_2N(CH_3)CH_2Ar'$ ou $SO_2N(CH_3)CH_2Het'$,

R^3 denota H,

25 R^4 , R^5 denotam H,

R^6 denota H, Hal, CN, A, $O(CH_2)_oHet'$, $O(CH_2)_oCN$, $(CH_2)_oNH_2$, $(CH_2)_oNHA$ ou $(CH_2)_oNAA'$,

X denota alquilenos tendo 1, 2, 3 ou 4 átomos de C, nos quais um grupo CH_2 pode ser substituído por O ou NH,

30 Ar denota fenila que é não substituída ou mono-, di- ou trissubstituída por Hal, A, XR^7 , fenila, $S(O)_mA$, OA, OXR^7 e/ou $CONR^9R^{10}$,

Ar denota fenila que é mono-, di- ou trissubstituída por Hal, A,

XR⁷, OA, OXR⁷ e/ou CONR⁹R¹⁰,

R⁷ denota CN, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰ ou OR⁹,

R⁷ denota CN, CONR⁹R¹⁰, NR⁹R¹⁰, NHCOR⁹, NHCOOR⁹ ou OR⁹,

- 5 Het' denota piridila, N-oxipiridila, furila, tienila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, imidazolila, pirimidinila, pirazolila, tiazolila, pirazinila, piridazinila, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, piperazinila, benzodioxanila, benzodioxolila, indolila, quinolinila, benzimidazolila, benzotiadiazolila ou indazolila, cada um dos quais é não substituído ou mono-, di- ou trissubstituído por A, Hal,
- 10 OH e/ou OA,

A denota alquila não ramificada ou ramificada tendo 1 - 6 átomos de C, nos quais 1 - 5 átomos de H podem ser substituídos por F, Cl e/ou Br, ou alquila cíclica tendo 3 - 7 átomos de C,

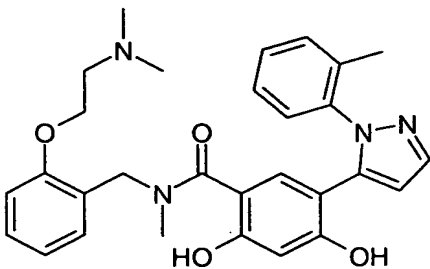
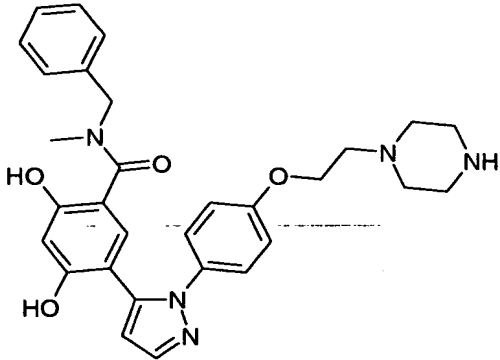
- 15 R⁹, R¹⁰ cada qual, independentemente um do outro, denotam H ou alquila tendo 1 - 5 átomos de C, nos quais 1 - 5 átomos de H podem ser substituídos por F e/ou Cl,
- e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

- 20 20. Compostos, de acordo com a reivindicação 1, selecionados a partir do grupo

Composto N ^o	Estrutura/Nome
"A1"	5-{5-[N-(3-Metilbenzil)-N-metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 H-pirazol
"A2"	5-[5-(N-benzil-N-metilaminocarbonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(2-clorofenil)-1 H-pirazol
"A3"	5-{5-[N-(3-Metoxibenzil)-N-metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 H-pirazol
"A4"	5-{5-[N-(4-Metilbenzil)-N-metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 H-pirazol
"A5"	5-{5-[N-(4-Fluorobenzil)-N-metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 H-pirazol
"A6"	5-{5-[N-(2-Fluorobenzil)-N-metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 H-pirazol

Composto Nº	Estrutura/Nome
"A7"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A8"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Etilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A9"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A10"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A11"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A12"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A13"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A14"	5-{5-[<i>N</i> -(2,3-Dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A15"	5-{5-[<i>N</i> -(3,4-Dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A16"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Trifluorometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A17"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminocarbonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A18"	5-{5-[<i>N</i> -(3,4-Diclorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A19"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Bromobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A20"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Bromobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A21"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Bromobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A22"	5-{5-[<i>N</i> -(3,4,5-Trimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A23"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A24"	5-{5-[<i>N</i> -(2,4-Dimetilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol

Composto Nº	Estrutura/Nome
"A25"	5-{5-[<i>N</i> -(Benzodioxol-5-il)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A26"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Etoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A27"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Metóxi-5-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A28"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Metilsulfanilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A29"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Flúor-4-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A30"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A31"	5-{5-[<i>N</i> -(2,4-Dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A32"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A33"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Difluorometoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A34"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Trifluorometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A35"	5-{5-[<i>N</i> -(2,4-Diclorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A36"	5-{5-[<i>N</i> -(3,4-Dimetóxi-6-metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A37"	5-{5-[<i>N</i> -(2,3,4-Trimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A38"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Difluorometóxi-3-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol

Composto Nº	Estrutura/Nome
"A39"	5-(5-{<i>N</i>-[2-(2-Dimetilaminoetóxi)benzil]-<i>N</i>-metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1<i>H</i>-pirazol 
"A40"	5-[5-(<i>N</i>-benzil-<i>N</i>-metilaminocarbonil)-2,4-diidroxifenil]-1-{4-[2-(piperazin-4-il)etóxi]fenil}-1<i>H</i>-pirazol 
"A41"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminocarbonil)-2,4-diidroxifenil]-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol
"A42"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminocarbonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A43"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A44"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A45"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A46"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A47"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A48"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol

Composto Nº	Estrutura/Nome
"A49"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A50"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A51"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A52"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A53"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A54"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A55"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A56"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A57"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A58"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A59"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A60"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A61"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A62"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A63"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A64"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A65"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A66"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol

Composto Nº	Estrutura/Nome
"A67"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A68"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A69"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A70"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A71"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A72"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A73"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A74"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A75"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A76"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A77"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A78"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A79"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A80"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A81"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A82"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A83"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A84"	5-{5-[<i>N</i> -(2,3-Dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol

Composto Nº	Estrutura/Nome
"A85"	5-{5-[<i>N</i> -(2,3-Dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A86"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A87"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A88"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A89"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A90"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A91"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A92"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Dimetilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A93"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Dimetilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A94"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A95"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A96"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A97"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Aminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A98"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Aminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A99"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Aminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A100"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Hidroxietóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol

Composto Nº	Estrutura/Nome
"A101"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Hidroxietóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A102"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Hidroxietóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A103"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Isopropilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A104"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Isopropilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A105"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Isopropilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A106"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoilmetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A107"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoilmetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A108"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoilmetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A109"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Metilpirrol-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A110"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Metilpirrol-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A111"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Metilpirrol-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A112"	5-{5-[<i>N</i> -(Isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A113"	5-{5-[<i>N</i> -(Isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A114"	5-{5-[<i>N</i> -(Isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A115"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A116"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A117"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol

Composto Nº	Estrutura/Nome
"A118"	5-{5-[<i>N</i> -(Pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A119"	5-{5-[<i>N</i> -(Pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A120"	5-{5-[<i>N</i> -(Pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A121"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A122"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A123"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A124"	5-{5-[<i>N</i> -(2-(2-Metilaminoetóxi) benzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A125"	5-{5-[<i>N</i> -(2-(2-Metilaminoetóxi) benzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A126"	5-{5-[<i>N</i> -(2-(2-Metilaminoetóxi) benzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A127"	5-{5-[<i>N</i> -(2-(2-Cianoetóxi) benzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A128"	5-{5-[<i>N</i> -(2-(2-Cianoetóxi) benzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A129"	5-{5-[<i>N</i> -(2-(2-Cianoetóxi) benzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A130"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilaminometilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A131"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(3-aminometilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A132"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminocarbonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(2-cianofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A133"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminocarbonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(2-etilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A134"	5-{5-[<i>N</i> -(Benzo-1,4-dioxan-5-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol

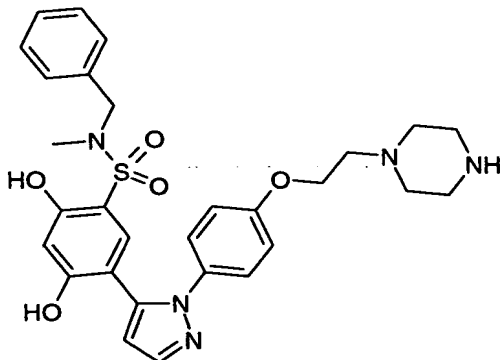
Composto Nº	Estrutura/Nome
"A135"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Isopropilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A136"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Aminometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A137"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Metilaminometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A138"	5-{5-[<i>N</i> -(2-(2-Metoxietóxi) benzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A139"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Isopropilaminometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A140"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminocarbonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(4-(3-cianopropóxi) fenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A141"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Aminometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"A142"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Aminometilbenzil)- <i>N</i> -metilaminocarbonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B66"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Dimetilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B67"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Dimetilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B68"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Dimetilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B69"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B70"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B71"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B72"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Aminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol

Composto Nº	Estrutura/Nome
"B73"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Aminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B74"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Aminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B75"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Hidroxietóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B76"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Hidroxietóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B77"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Hidroxietóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B78"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Isopropilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B79"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Isopropilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B80"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Isopropilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B81"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoilmetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B82"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoilmetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B83"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoilmetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B99"	5-(5-{ <i>N</i> -[3-(2-Metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B100"	5-(5-{ <i>N</i> -[3-(2-Metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B101"	5-(5-{ <i>N</i> -[3-(2-Metilaminoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B102"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Cianoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol

Composto Nº	Estrutura/Nome
"B103"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Cianoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B104"	5-(5-{ <i>N</i> -[2-(2-Cianoetóxi)benzil]- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol

e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

21. Compostos, selecionados a partir do grupo

Composto Nº	Estrutura/Nome
"B1"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B2"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)-2,4-diidroxifenil]-1-{4-[2-(piperazin-4-il)etóxi]fenil}-1 <i>H</i> -pirazol 
"B3"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminocarbonil)-2,4-diidroxifenil]-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol
"B4"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B5"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B6"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B7"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B8"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B9"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol

Composto Nº	Estrutura/Nome
"B10"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B11"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B12"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B13"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B14"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B15"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B16"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B17"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B18"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B19"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B20"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B21"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B22"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B23"	5-{5-[<i>N</i> -(4-Metilbenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B24"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B25"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B26"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B27"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol

Composto Nº	Estrutura/Nome
"B28"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B29"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B30"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B31"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B32"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B33"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B34"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B35"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B36"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B37"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B38"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B39"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B40"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B41"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B42"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B43"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B44"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B45"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol

Composto Nº	Estrutura/Nome
"B46"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B47"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Oxipiridin-4-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B48"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B49"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B50"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Cloro-6-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B51"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B52"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B53"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Cloro-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B54"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B55"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B56"	5-{5-[<i>N</i> -(3-Flúor-6-metoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B57"	5-{5-[<i>N</i> -(2,3-Dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B58"	5-{5-[<i>N</i> -(2,3-Dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B59"	5-{5-[<i>N</i> -(2,3-Dimetoxibenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B60"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B61"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B62"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B63"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol

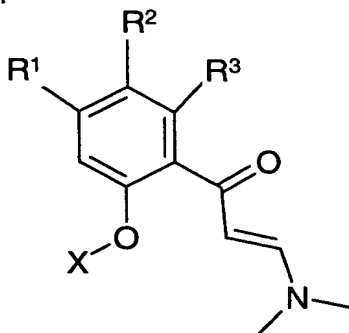
Composto Nº	Estrutura/Nome
"B64"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B65"	5-{5-[<i>N</i> -(Furan-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B84"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Metilpirrol-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B85"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Metilpirrol-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B86"	5-{5-[<i>N</i> -(1-Metilpirrol-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B87"	5-{5-[<i>N</i> -(Isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B88"	5-{5-[<i>N</i> -(Isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B89"	5-{5-[<i>N</i> -(Isoxazol-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B90"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B91"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B92"	5-{5-[<i>N</i> -(Piridazin-3-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B93"	5-{5-[<i>N</i> -(Pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B94"	5-{5-[<i>N</i> -(Pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B95"	5-{5-[<i>N</i> -(Pirazin-2-ilmetil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B96"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B97"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B98"	5-{5-[<i>N</i> -(2-Carbamoil-5-clorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-fluorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B105"	5-{5-[<i>N</i> -(4-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil}-1-(2-metilaminometilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol

Composto Nº	Estrutura/Nome
"B106"	5-[5-[<i>N</i> -(4-fluorobenzil)- <i>N</i> -metilaminossulfonil]-2,4-diidroxifenil]-1-(3-aminometilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B107"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(2-cianofenil)-1 <i>H</i> -pirazol
"B108"	5-[5-(<i>N</i> -benzil- <i>N</i> -metilaminossulfonil)-2,4-diidroxifenil]-1-(2-etilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol

e derivados farmaceuticamente utilizáveis, sais, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações.

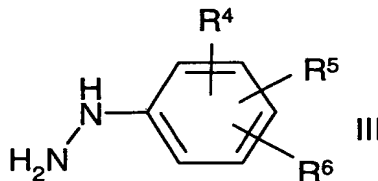
22. Processo, para a preparação de compostos da fórmula I, como definidos nas reivindicações 1 - 20, e derivados farmaceuticamente utilizáveis, solvatos, sais e estereoisômeros dos mesmos, caracterizado pelo fato de que

a) um composto da fórmula II



em que R¹, R² e R³ têm os significados indicados na reivindicação 1, e X denota H ou metila,

- 10 é reagido com um composto da fórmula III



em que R⁴, R⁵ e R⁶ têm os significados indicados na reivindicação 1, o composto resultante em que X denota metila, é subsequêntemente, se desejado, convertido em um composto da fórmula I, em que X denota H por clivagem de éter,

- 15 e/ou em que um ou mais radicais R¹, R², R³, R⁴ e/ou R⁵ em um composto da

fórmula I são convertidos em um ou mais radicais R^1, R^2, R^3, R^4 e/ou R^5 por exemplo,

- i) reduzindo-se um grupo nitro em um grupo amino,
- ii) hidrolizando-se um grupo éster em um grupo carboxila,
- 5 iii) convertendo-se um grupo amino em uma amina alquilada por aminação redutiva,
- iv) convertendo-se um grupo carboxila em um grupo sulfonamido-carbonila,
- v) convertendo-se um cloreto ácido em uma amida,
- 10 e/ou uma base ou ácido da fórmula I é convertida em um de seus sais.

23. Medicamentos que compreendem pelo menos um composto da fórmula I ou um composto como definido na reivindicação 21 e/ou derivados farmacêuticamente utilizáveis, sais, solvatos, tautômeros e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, e opcionalmente excipientes e/ou adjuvantes.

24. Uso de compostos, de acordo com as reivindicações 1 - 21, e derivados farmacêuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, para a preparação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de doenças, em que a inibição, regulação e/ou modulação de HSP90 desempenham um papel.

25. Uso, de acordo com a reivindicação 24 de compostos como definidos nas reivindicações 1 - 21, e derivados farmacêuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de doenças de tumor, doenças virais, para supressão imune em transplantes, doenças induzidas por inflamação, fibrose cística, doenças associadas com angiogênese, doenças infecciosas, doenças auto-imunes, isquemia, doenças fibrogenéticas,

30 para a promoção de regeneração de nervo,
por inibir o crescimento de câncer, células de tumor e metástases de tumor,

para a proteção de células normais contra toxicidade causada por quimioterapia,

para o tratamento de doenças, em que a agregação ou duplicação de proteína incorreta é um fator causal principal.

- 5 26. Uso, de acordo com a reivindicação 25, onde as doenças de tumor são fibrossarcoma, mixossarcoma, lipossarcoma, condrossarcoma, sarcoma osteogênico, cordoma, angiossarcoma, endoteliossarcoma, linfangiossarcoma, linfangioendoteliossarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiossarcoma, rabiomiossarcoma, carcinoma de cólon, câncer pancreático, câncer de mama, câncer ovariano, câncer prostático, carcinoma de
- 10 célula escamosa, carcinoma de células basais, adenocarcinoma, siringocarcinoma, carcinoma de células sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinomas, carcinoma de medula óssea, carcinoma broncogênico, carcinoma de célula renal, hepatoma, carcinoma das vias
- 15 bilíares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionário, tumor de Wilm, câncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de pequenas células, carcinoma de bexiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melano-
- 20 noma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemia, linfoma, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e doença da cadeia pesada.

27. Uso, de acordo com a reivindicação 25, onde o patógeno viral das doenças virais é selecionado a partir do grupo que consiste em hepatite tipo A, hepatite tipo B, hepatite tipo C, gripe, varicela, adenovírus, herpes simples tipo I (HSV-I), herpes simples tipo II (HSV-II), peste de gado,
- 25 rinovírus, ecovírus, rotavírus, vírus sincicial respiratório (RSV), papilomavírus, papovavírus, citomegalovírus, equinovírus, arbovírus, hantavírus, vírus Cocksackie, vírus da caxumba, vírus do sarampo, vírus da rubéola, vírus da pólio, vírus da imunodeficiência humana tipo I (HIV-I) e vírus da imunodefici-
- 30 ência humana tipo II (HIV-II).

28. Uso, de acordo com a reivindicação 25, onde as doenças induzidas por inflamação são artrite reumatóide, asma, esclerose múltipla,

diabetes tipo 1, lúpus eritematoso, psoríase e doença inflamatória intestinal.

29. Uso, de acordo com a reivindicação 25, onde as doenças com relação à angiogênese são retinopatia diabética, hemangiomas, endometriose e angiogênese de tumor.

5 30. Uso, de acordo com a reivindicação 25, onde as doenças fibrogenéticas são dermatosclerose, polimiosite, lúpus sistêmico, cirrose do fígado, formação de quelóide, nefrite intersticial e fibrose pulmonar.

 31. Uso, de acordo com a reivindicação 25, onde as doenças, nas quais a agregação ou duplicação de proteína incorreta é um fator causal principal, são encefalopatia espongiiforme, doença de Creutzfeldt-Jakob, de Huntington ou de Alzheimer.

10

 32. Medicamentos que compreendem pelo menos um composto como definido nas reivindicações 1 - 21, e/ou derivados farmacêuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações, e pelo menos um outro composto ativo de medicamento.

15

 33. Conjunto (*kit*) que consiste em pacotes separados de

 (a) uma quantidade eficaz de um composto como definido nas reivindicações 1 - 21, e/ou derivados farmacêuticamente utilizáveis, solvatos e estereoisômeros dos mesmos, incluindo misturas dos mesmos em todas as relações,

20

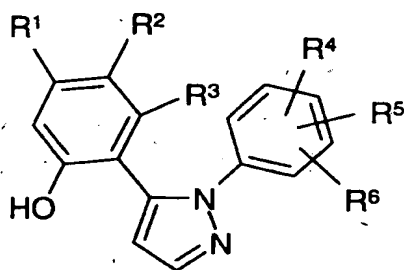
e

 (b) uma quantidade eficaz de um outro composto ativo de medicamento.

RESUMO

Patente de Invenção: "1,5-DIFENILPIRAZÓIS II COMO INIBIDORES DE HSP90".

A presente invenção refere-se a derivados de 1,5-difenilpirazol
5 da fórmula I



em que R¹-R⁶ têm os significados indicados na reivindicação 1, são inibidores de HSP90, e podem ser utilizados para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças, em que a inibição, regulação e/ou modulação de HSP90 desempenham um papel.