

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

(21) **PI0615039-0 A2**

(22) Data de Depósito: 21/08/2006
(43) Data da Publicação: 26/04/2011
(RPI 2103)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 231/20
C07D 231/22
C07D 231/26
C07D 487/04
C07D 471/04
C07D 231/56
C07D 231/54

(54) Título: **COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE, USO DESSES COMPOSTOS E MÉTODO PARA O TRATAMENTO E PROFILAXIA DE DIABETES, OBESIDADE, DISTÚRBIOS ALIMENTARES, DISLIPIDEMIA E HIPERTENSÃO**

(30) Prioridade Unionista: 31/08/2005 EP 05107970.5

(73) Titular(es): F. Hoffmann-La Roche AG

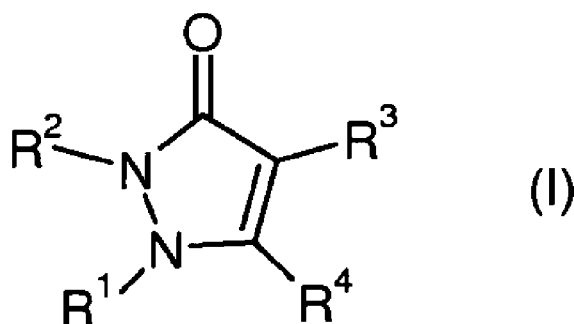
(72) Inventor(es): Alexander V. Mayweg, Bernd Kuhn, Daniel Hunziker, Kurt Amrein, Werner Neidhart

(74) Procurador(es): Vieira de Mello Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006065471 de 21/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/025880 de 08/03/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE, USO DESSES COMPOSTOS E MÉTODO PARA O TRATAMENTO E PROFILAXIA DE DIABETES, OBESIDADE, DISTÚRBIOS ALIMENTARES, DISLIPIDEMIA E HIPERTENSÃO. Expõem-se compostos da fórmula bem como os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis, em que R¹ a R⁴ têm os significados apresentados na reivindicação 1, que podem ser usados na forma de composições farmacêuticas.

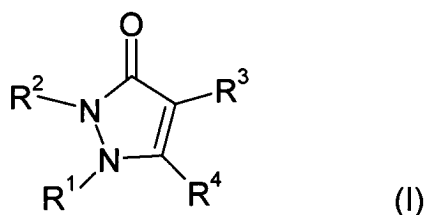


COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE, USO DESSES COMPOSTOS E
MÉTODO PARA O TRATAMENTO E PROFILAXIA DE DIABETES, OBE-
SIDADE, DISTÚRBIOS ALIMENTARES, DISLIPIDEMIA
E HIPERTENSÃO

5

A presente invenção relaciona-se com novos derivados de pirazolona de utilidade como inibidores de 11b-HSD1 (T2D).

A invenção relaciona-se particularmente
 10 com compostos da fórmula



em que

R¹ é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilal-
 quil, aralquila, haloalquila, aril, piridinilmetil ou
 15 heterociclil; e com a condição de que no caso de R¹
 ser hidrogênio então R³ é adamantanil ou adamantanil
 substituído com de um a três substituintes seleciona-
 dos independentemente a partir de alquila, hidroxila,
 halogênio e haloalquila;

20 R² é hidrogênio, alquila, cicloalquila, aril, aralqui-
 la, benzotiazolil, biciclo(2.2.1)heptil ou bici-
 clo(2.2.2)octil, em que biciclo(2.2.1)heptil e bici-
 clo(2.2.2)octil são opcionalmente substituídos com de
 um a três substituintes selecionados independente-

mente a partir de alquila, hidroxila, halogênio e haloalquila;

ou R^1 e R^2 em conjunto com os átomos de nitrogênio aos quais eles estão vinculados formam pirazolidina, hexaidro-piridazina, (1,2)diazepano ou 2,3,4,5, tetraido-1H-benzo(c)(1,2)diazepina, em que pirazolidina, hexaidro-piridazina, (1,2)diazepano e 2,3,4,5, tetraido-1H-benzo(c)(1,2)diazepina são opcionalmente substituídos com de um a três grupos de alquila;

ou R^1 e R^4 em conjunto formam $-(CH_2)_m-$;
m é 3, 4, 5 ou 6;

R^3 é ciclopropil, arilciclopropil, isopropil, tert.-butil, adamantanil ou biciclo(2.2.2)octil, em que adamantanil e biciclo(2.2.2)octil são opcionalmente substituídos com de um a três substituintes selecionados independentemente a partir de alquila, hidroxila, halogênio e haloalquila;

R^4 é hidrogênio, alquila, cicloalquila, ariloxialquila, alquilcarbonilaminoariloxialquila, alquiloxialquila, aril, aralquila, haloalquila ou halocicloalquila;
ou R^3 e R^4 em conjunto formam $-(CH_2)_n-$;
n é 3, 4, 5 ou 6;

e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis; com a condição de que no caso de R^3 e R^4 em conjunto formarem $-(CH_2)_n-$ então R^1 é alquila e R^2 não é hidrogênio ou alquila; e com a condição de que no caso de R^4 ser hidrogênio ou alquila então R^3 não é isopropil; e com a condição de que no caso de 3-ciclopropil-4-isopropil-2-

metil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona; 1,2-diidro-5-metil-4-
 triciclo(3.3.1.1³,7)dec-1-il-3H-pirazol-3-ona;
 1,2,3,4,6,7,8,9-octaidro-10H,12H-indazol(1,2-a)indazol-
 10,12-diona; 1,2,4,5,6,7-hexaidro-1-metil-2-fenil-3H-
 5 indazol-3-ona; 1,4,5,6-tetraidro-1-metil-2-fenil-
 3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-
 benzil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-
 tetraidro-1-etil-2-(4-metil)-fenil-3(2H)-
 ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-etil-2-
 10 fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; e 1,4,5,6,7,8-
 hexaidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-cicloeptapirazolona são
 excluídos.

Os glicocorticóides (cortisol em seres hu-
 manos, corticosterona em camundongos e ratos) constitu-
 15 em uma classe importante de adrenocorticosteróides que
 regulam muitos dos processos metabólicos e homeostáti-
 cos e formam um componente chave da resposta ao stres-
 se. Os glicocorticóides agem por meio dos receptores
 de glicorticóides intracelulares e, em alguns tecidos,
 20 dos receptores de mineralocorticóides; sendo os dois
 fatores de transcrição nuclear. A ação dos glicorti-
 cóides nos tecidos visados depende não somente das con-
 concentrações de esteróides circulantes e da expressão ce-
 lular de receptores, mas também das enzimas intracelu-
 25 lares que de forma crítica determina em que extensão os
 glicocorticóides obtêm acesso aos receptores de uma
 forma ativa. As deidrogenases 11beta-hidroxiesteróides
 (11beta-HSD's) catalisam a interconversão do 11-

hidróxi-glicocorticóide ativo principal (Cortisol no homem) e seus 11-ceto metabolitos inativos (cortisona no homem).

A enzima 11beta-hidroxiesteróide deidrogenase tipo 1 (11beta-HSD1) inter-converte glicocorticóides inativos em ativos, desempenhando assim uma função principal na modulação local de concentração de agonistas celulares e, desta forma, a ativação dos receptores de corticosteróides nos tecidos visados. Em um estudo recente realizado pela F. Hoffmann-La Roche analisaram-se as diferenças na expressão de genes em homens magros e obesos utilizando-se tecnologia de matriz de genes a fim de identificar alterações específicas na expressão de genes que pode estar associada com resistência a insulina ou metabolismo alterado. Este estudo revelou que o mRNA para 11beta-HSD1 é regulado aproximadamente duas vezes mais em tecido adiposo em indivíduos obesos. Além disso, a sobre-expressão de 11beta-HSD1 em adipócitos de camundongos conduziu a obesidade visceral e a um fenótipo semelhante a síndrome-X (Masuzaki H. et al., Science. 2001 Dec 7; 294(5549):2166-70.). Tomados em conjunto, estes dados sustentam muito fortemente uma função importante do 11beta-HSD1 na indução de obesidade e no enfraquecimento dos parâmetros de homeostase de glicose e lipídeos. Desta forma, a inibição seletiva desta enzima poderia abaixar os níveis de glicose do sangue nos pacientes diabéticos do Tipo 2, normalizar

parâmetros de lipídeos elevados e/ou reduzir o peso em pacientes obesos.

A primeira indicação farmacológica de que a inibição da 11beta-HSD1 nos homens pode ter efeitos benéficos foi obtida pelo uso de carbenoxolona, uma 5 droga anti-úlceras que inibe tanto a 11beta-HSD1 quanto a enzima 11beta-HSD2 relacionada. O tratamento com carbenoxolona conduziu a um aumento na sensibilidade à insulina, indicando que essa inibição da 11beta-HSD1 10 pode reduzir os níveis de cortisol celular e, portanto, reduzir ao mínimo alguns de seus efeitos prejudiciais. (Walker et al. 1995; J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 31155-3159).

A 11beta-HSD1 é expressada em muitos tecidos, incluindo o fígado, tecido adiposo, músculos lisos 15 vasculares, pâncreas e cérebro. A sua atividade é dependente de NADP(H) e tem uma afinidade relativamente baixa para o seu substrato (em comparação com a 11beta-HSD2). A 11beta-HSD1 no tecido é homogeneizada e quando 20 purificada é bidirecional, exibindo reações de 11beta-deidrogenase e de 11beta-reductase, com maior estabilidade da atividade de deidrogenase (P.M. Stewart e Z.S. Krozowski, Vitam. Horm. 57 (1999), pp. 249-324). Entretanto, quando a atividade da enzima é testada em 25 células intactas, a atividade da 11beta-reductase predomina, o que regenera os glicocorticóides ativos a partir das suas formas 11-ceto inertes. Essa regeneração de glicocorticóides aumentará os níveis de glicocorticóides

des intracelulares efetivos e desse modo amplificará a atividade de glicorticóide. É esta concentração de cortisol celular elevada que poderá conduzir à produção de glicose hepática aumentada, diferenciação de adipócitos e resistência à insulina.

A inibição da 11beta-HSD1 deverá não somente reduzir os sintomas associados à Síndrome-X / Diabetes típica, mas também deverá ser segura e sem maior efeito colateral. Estudos realizados com a carbenoxolona inibidora não-específica realçaram a importância de desenvolver inibidores de 11beta-HSD1 específicos. A inibição da enzima 11beta-HSD2 é insuficientemente tolerada e resulta em pressão sanguínea aumentada. Em contraste, a inibição da 11beta-HSD1 deverá ser bem tolerada, uma vez que se constatou que camundongos submetidos a 11beta-HSD1 eram saudáveis e resistiram a hiperglicemia provocada por obesidade ou estresse (Kotelevtsev Y. et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Dec 23;94(26):14924-9). De forma semelhante quando submetidos à fome, estes camundongos tiveram ativação atenuada das enzimas hepáticas chave que estão envolvidas na gliconeogênese. Além disso, estes camundongos tiveram perfis de lipídeos e lipoproteínas aperfeiçoados, sugerindo que a inibição de HSD1 pode ser altamente eficaz e segura. Relatórios recentes indicam que os inibidores de 11beta-HSD1 também podem ser benéficos para reduzir pressão sanguínea alta (Masuzaki H. et al., J Clin Invest. 2003 July;112(1):83-90; Rauz S. et al.,

QJM. 2003 July;96(7):481-90), para aperfeiçoar a percepção (Sandeep TC. et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Apr. 27;101(17):6734-9) ou para aperfeiçoar os déficits associados com Alzheimer. Tomada em conjunto a
5 inibição da 11beta-HSD1 poderá ser uma abordagem segura e eficaz para tratar os sintomas de diabetes, obesidade e outras enfermidades.

Os compostos da fórmula I e os seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis são novos e têm
10 propriedades farmacológicas valiosas. Com particularidade, eles são inibidores de 11b-HSD1 e eles exibem seletividade contra a enzima 11beta-HSD2 relacionada. Consequentemente, os compostos que são inibidores específicos de 11beta-HSD1 representam uma abordagem para,
15 por exemplo, abaixar os níveis de glicose no sangue e normalizar os parâmetros de lipídeos em pacientes diabéticos do Tipo 2 pela modulação da concentração local do cortisol glicocorticóide ativo no tecido visado (fígado, tecido adiposo).

20 Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser usados na profilaxia e/ou tratamento de distúrbios metabólicos, obesidade, dislipidemia, hipertensão e/ou diabetes, com particularidade diabetes do Tipo II.

25 Os compostos desta invenção podem ser usados ainda na profilaxia e/ou no tratamento de pressão ocular do olho elevada, discernimento, Alzheimer e/ou neurodegeneração.

Além disso, os compostos desta invenção podem ser usados para promover a cura de ferimentos, com particularidade por aplicação tópica. Além disso, os compostos da presente invenção podem ser usados para
5 melhorar a deterioração cognitiva, com particularidade a deterioração desenvolvida com a idade, e melhoramento da memória.

Além disso, os compostos desta invenção podem ser usados na profilaxia e/ou tratamento de ate-
10 rosclerose.

Os objetivos da presente invenção são os compostos da fórmula I e os seus sais e ésteres anteriormente mencionados por si e o seu uso como substâncias terapeuticamente ativas, um processo para a manufatura
15 dos referidos compostos, intermediários, composições farmacêuticas, medicamentos que contêm os referidos compostos, os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, o uso dos ditos compostos e sais para a profilaxia e/ou terapia de enfermidades, especialmente no tratamento ou
20 profilaxia de distúrbios alimentares, obesidade, dislipidemia, hipertensão e/ou diabetes, com particularidade diabetes do Tipo II, e o uso dos ditos compostos, sais e ésteres para a produção de medicamentos destinados ao tratamento ou profilaxia de distúrbios metabólicos, o-
25 besidade, dislipidemia, hipertensão e/ou diabetes, com particularidade diabetes do Tipo II.

Os compostos da presente invenção podem ser ainda combinados com agonistas de PPAR (alfa, gama,

delta), DHEA (deidroepiandrosterona), inibidores de DP-PIV, inibidores de insulina e/ou de lípases, com particularidade orlistat.

Na presente descrição o termo "alquila",
5 individualmente ou em combinação, significa um grupo de alquila de cadeia normal ou cadeia ramificada com de 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente um grupo de alquila de cadeia normal ou ramificada com de 1 a 6 átomos de carbono e particularmente preferido um grupo de
10 alquila de cadeia normal ou ramificada com de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos de alquila C₁-C₈ de cadeia normal e ramificada são metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, tert.-butil, os pentilos isoméricos, os hexilos isoméricos, os heptilos isoméricos e os octilos isoméricos, preferentemente metil e
15 etil e com maior preferência metil.

O termo "cicloalquila", individualmente ou em combinação, significa um anel de cicloalquila com de 3 a 8 átomos de carbono e preferentemente um anel de
20 cicloalquila com de 3 a 6 átomos de carbono. Exemplos de cicloalquila C₃-C₈ compreendem ciclopropil, metil-ciclopropil, dimetilciclopropil, ciclobutil, metil-ciclobutil, ciclopentil, metil-ciclopentil, cicloexil, metil-cicloexil, dimetil-cicloexil, cicloeptil e ciclo-
25 octil, preferentemente ciclopropil.

O termo "alcoxila", individualmente ou em combinação, significa um grupo da fórmula alquila-O-, em que o termo "alquila" tem o significado anteriormen-

te exposto, tal como metóxi, etóxi, n-propóxi, isopro-
póxi, n-butóxi, isobutóxi, séc.butóxi e tert.butóxi,
preferentemente metóxi e etóxi, e com maior preferência
metóxi.

5 O termo "haloalquila", individualmente ou
em combinação, significa um grupo de alquila tal como
definido anteriormente, em que de um a cinco átomos de
hidrogênio são substituídos por halogênio, preferente-
mente fluoro. Exemplos preferidos são pentafluoroetil
10 e com particularidade trifluorometil.

 O termo "halocicloalquila", individualmen-
te ou em combinação, significa um grupo de cicloalquila
tal como definido anteriormente, em que de um a cinco
átomos de hidrogênio são substituído por halogênio,
15 preferentemente fluoro. Exemplos preferidos são 2,2-
difluoro-ciclopropil e 3,3-difluoro-ciclobutil.

 O termo "hidroxialquila", individualmente
ou em combinação, significa um grupo de alquila tal co-
mo definido anteriormente, em que um ou mais átomos de
20 hidrogênio, preferentemente um átomo de hidrogênio, é
substituído por um grupo de hidroxila. Exemplos de hi-
droxialquila são hidroximetilo e hidroxietilo.

 O termo "arilo", individualmente ou em
combinação, significa um grupo de fenilo ou naftílio,
25 preferentemente um grupo de fenilo, que opcionalmente
carrega um ou mais substituintes, preferentemente de um
a três, cada um selecionado independentemente a partir
de halogênio, trifluorometil, trifluorometóxi, amino,

alquila, alcoxilo, alquilcarbonilo, ciano, carbamoílo, alcoxycarbamoílo, metilendioxi-
lo, carboxilo, alcoxycar-
bonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialqui-
laminocarbonilo, hidroxilo, nitro, alquil-SO₂-, amino-
5 SO₂-, cicloalquila e assemelhados. Exemplos compreen-
dem fenil ou naftil, particularmente fenil opcionalmen-
te substituído com de um a três, preferentemente um ou
dois substituintes selecionados independentemente a
partir de alquila, halogênio, alcoxilo, trifluorometo-
10 xilo, nitro e trifluorometilo.

O termo "ariloxilo", individualmente ou em
combinação, significa um grupo de arilo-O- em que o
termo "arilo" tem o significado apresentado anterior-
mente.

15 O termo "heterociclilo", individualmente
ou em combinação, significa um heterociclo de 5- a 10-
elementos saturados, parcialmente não-saturados ou aro-
máticos que contém um ou mais heteroátomos selecionados
a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Se deseja-
20 do, ele pode ser substituído em um ou mais átomos de
carbono, por exemplo, por halogênio, alquila, alcoxilo,
oxo e assemelhados e/ou em um átomo de nitrogênio se-
cundário (isto é, -NH-) por alquila, cicloalquila, a-
ralcoxycarbonilo, alcanóilo, fenilo ou fenilalquila ou
25 em um átomo de nitrogênio terciário (isto é, = N-) por
óxido, com halogênio, alquila, cicloalquila e alcoxilo
sendo preferidos. Exemplos desses grupos de heteroci-
clil são pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, morfo-

linil, tiomorfolinil, pirazolil, imidazolil (por exemplo, imidazol-4-il e 1-benziloxicarbonil-imidazol-4-il), pirazoil, piridil, pirazinil, pirimidinil, hexaidro-pirimidinil, furil, tienil, tiazolil, oxazolil, indolil (por exemplo, 2-indolil), quinolil (por exemplo, 2-quinolil, 3-quinolil e 1-óxido-2-quinolil), isoquinolil (por exemplo, 1-isoquinolil e 3-isoquinolil), tetraidroquinolil (por exemplo, 1,2,3,4-tetraidro-2-quinolil), 1,2,3,4-tetraidroisoquinolil (por exemplo, 1,2,3,4-tetraidro-1-oxo-isoquinolil) e quinoxalinil.

O termo "amino", individualmente ou em combinação, significa um grupo amino primário, secundário ou terciário aglutinado por meio do átomo de nitrogênio com o grupo amino secundário que carrega um substituinte de alquila ou cicloalquila e com o grupo amino terciário carregando dois substituintes de alquila ou cicloalquila similares ou diferentes ou os dois substituintes de nitrogênio em conjunto formando um anel, tal como, por exemplo, $\text{-NH}_2\text{-}$, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, metil-etilamino, pirrolidin-1-il ou piperidino, e assemelhados, preferentemente amino primário, dimetilamino e dietilamino e particularmente dimetilamino.

O termo "halogênio", individualmente ou em combinação, significa flúor, cloro, bromo ou iodo e, preferentemente, fluoro, cloro ou bromo.

O termo "carbonil", individualmente ou em combinação, significa o grupo de -C(O)- .

O termo "aralquil", individualmente ou em combinação, significa o grupo de aqil-alquila, em que os termos "aril" e "alquila" são tais como definidos anteriormente.

5 O termo "oxi", individualmente ou em combinação, significa o grupo de -O-.

O termo "nitro", individualmente ou em combinação, significa o grupo de -NO₂.

10 O termo "ciano", individualmente ou em combinação, significa o grupo de -CN.

O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" refere-se àqueles sais que retêm a eficiência e propriedades biológicas das bases livres ou ácidos livres, que não são biologicamente ou de outro modo indesejáveis. Os sais são formados com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e assemelhados, preferentemente ácido clorídrico, e ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico, N-acetilcisteína e assemelhados. Adicionalmente, estes sais poderão ser preparados a partir da adição de uma base inorgânica ou uma base orgânica ao ácido livre. Sais derivados de uma base inorgânica in-

15
20
25

cluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, os sais de sódio, de potássio, de lítio, de amônio, de cálcio, de magnésio e assemelhados. Os sais derivados de bases orgânicas incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, os sais de amins primárias, secundárias e terciárias, amins substituídas incluindo amins que se apresentam naturalmente substituídas, amins cíclicas e resinas permutadoras de íons básicas, tais como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de polimina e assemelhadas. O composto da fórmula I também pode estar presente na forma de zwitterions. Sais farmacêuticamente aceitáveis particularmente preferidos dos compostos da fórmula I são os sais de cloridrato.

Os compostos da fórmula I também podem ser solvatados, por exemplo, hidratados. A solvatação poderá ser realizada no decorrer do processo de manufatura ou poderá ocorrer, por exemplo, como uma consequência de propriedades higroscópicas de um composto inicialmente anídrico da fórmula I (hidratação). O termo sais farmacêuticamente aceitáveis também inclui os solvatos utilizáveis fisiologicamente.

"Ésteres farmacêuticamente aceitáveis" significam que compostos da fórmula geral (I) podem ser derivados em grupos funcionais para proporcionarem derivados que são capazes de conversão de volta aos compostos de origem *in vivo*. Exemplos de tais compostos

incluem derivados de ésteres fisiologicamente aceitáveis e metabolicamente instáveis, tais como ésteres de metoximetil, ésteres de metiltiometil e ésteres de pivaloioximetil. Adicionalmente, quaisquer equivalentes fisiologicamente aceitáveis dos compostos da fórmula geral (I), semelhantes aos ésteres metabolicamente instáveis, os quais são capazes de produzir os compostos de origem da fórmula geral (I) *in vivo*, estão dentro do escopo desta invenção.

Os compostos da fórmula I podem conter vários centros assimétricos e poderão estar presentes na forma de enantiômeros opticamente puros, misturas de enantiômeros tais como, por exemplo, racematos, diastereoisômeros opticamente puros, misturas de diastereoisômeros, racematos diastereoisoméricos ou misturas de racematos diastereoisoméricos.

O termo "átomo de carbono assimétrico" (C*) significa um átomo de carbono com quatro substituintes diferentes. De acordo com a Cahn-Ingold-Prelog Convention, o átomo de carbono assimétrico pode ser da configuração "R" ou "S".

Preferidos são os compostos da fórmula I e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, particularmente os compostos da fórmula I.

Preferidos são os compostos da fórmula I, em que:

R¹ é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, aralquila, haloalquila, aril ou heterociclil;

e com a condição de que que no caso de R^1 ser hidrogênio então R^3 é adamantanil ou adamantanil substituído com de um a três substituintes selecionados independentemente a partir de alquila, hidroxila,

5 halogênio e haloalquila;

R^2 é hidrogênio, alquila, cicloalquila, aril, aralquila, biciclo(2.2.1)heptil ou biciclo(2.2.2)octil, em que biciclo(2.2.1)heptil e biciclo(2.2.2)octil são

10 opcionalmente substituídos com de um a três substituintes selecionados independentemente a partir de alquila, hidroxila, halogênio e haloalquila;

ou R^1 e R^2 em conjunto com os átomos de hidrogênio aos quais eles estão vinculados formam pirazolidina, hexaidro-piridazina, (1,2)diazepanp ou 2,3,4,5, tetraido-1H-benzo(c)(1,2)diazepina, em que pirazolidi-

15 na, hexaidro-piridazina, (1,2)diazepano e 2,3,4,5, tetraido-1H-benzo(c)(1,2)diazepina são opcionalmente substituídos com de um a três grupos de alquila;

ou R^1 e R^4 em conjunto formam $-(CH_2)_m-$;

20 m é 3, 4, 5 ou 6;

R^4 é hidrogênio, alquila, cicloalquila, ariloxialquila, alquilcarbonilaminoariloxialquila, alquiloalquila, aril, aralquila ou haloalquila;

ou R^3 e R^4 em conjunto formam $-(CH_2)_n-$; e

25 n é 3, 4, 5 ou 6.

Ainda preferidos são os compostos da fórmula I, em que R^3 é ciclopropil, isopropil, tert-butil, adamantanil ou 4-metil-biciclo(2.2.2)octil. Particu-

larmente preferidos são aqueles compostos da fórmula I, em que R^3 é ciclopropil ou adamantanil. Muito mais preferidos são aqueles compostos de acordo com fórmula I, em que R^3 é adamantanil.

5 Preferidos são os compostos da fórmula I, em que R^4 é alquila, cicloalquila, ariloxialquila, alquilcarbonilaminoalriloxialquila, alquiloxialquila, aril, aralquila ou haloalquila.

Além disso, preferidos são os compostos de
10 acordo com fórmula I, em que R^4 é ciclopropil, ciclobutil, 1-metil-ciclopropil, tert-butil, 2,2-dimetil-ciclopropil, fluoro-fenoximetil, fluoro-fenil-etil, cloro-fenoximetil, dicloro-fenoximetil, isopropoximetil, metil, hidrogênio ou trifluorometil. Particular-
15 mente preferidos são os compostos da fórmula I, em que R^4 é ciclopropil, ciclobutil, 1-metil-ciclopropil, tert-butil, 2,2-dimetil-ciclopropil ou 4-fluoro-fenoximetil.

Um outro aspecto preferido da presente invenção compreende os compostos da fórmula I em que R^3 é
20 adamantanil e R^4 é hidrogênio, metil ou ciclopropil.

Preferidos são os compostos da fórmula I, em que R^1 é alquila, cicloalkyl, cicloalquilalquila, aralquila, haloalquila, aril ou heterociclil.

25 O termo "heterociclil" quando usado na definição de R^1 significa preferentemente piridinil e particularmente piridin-2-il.

Ainda preferidos são aqueles compostos da fórmula I, em que R^1 é hidrogênio, metil, etil, isopropil, ciclopropil, benzil, ciclopropilmetil, fenil, piridinil ou fluorofenil. Particularmente preferidos são os compostos da fórmula I, em que R^1 é metil ou fenil.

Preferidos são os compostos da fórmula I, em que R^1 e R^2 em conjunto com os átomos de nitrogênio aos quais eles estão vinculados formam pirazolidina, hexaidro-piridazina ou (1,2)diazepano.

Ainda preferidos são aqueles compostos da fórmula I, em que R^1 e R^4 em conjunto formam $-(CH_2)_m-$, em que m é 4 ou 5.

Adicionalmente preferidos são os compostos de acordo com a fórmula I, em que R^3 e R^4 em conjunto formam $-(CH_2)_n-$, em que n é 4 ou 5.

Preferidos são os compostos da fórmula I, em que R^2 é alquila, cicloalquila, aril, aralquila, biciclo(2.2.1)heptil ou biciclo(2.2.2)octil, em que biciclo(2.2.1)heptil e biciclo(2.2.2)octil são opcionalmente substituídos com de um a três substituintes selecionados independentemente a partir de alquila, hidroxila, halogênio e haloalquila.

Outro aspecto preferido da presente invenção compreende os compostos da fórmula I, em que R^2 é hidrogênio, metil, ethyl, 1,7,7-trimetil-biciclo(2.2.1)hept-2-il, naftil, fenil ou fenil substituído, em que o fenil substituído é fenil substituído com de um a três substituintes, preferentemente um ou dois substituin-

tes, selecionados independentemente a partir de fluoro, cloro, trifluorometil e hidroxila. Particularmente preferidos são aqueles compostos da fórmula I, em que R^2 é metil, fluoro-fenil, cloro-fenil ou trifluorometil-fenil.

Preferidos são os compostos da fórmula I, em que m é 3, 4 ou 5. Particularmente preferidos são aqueles em que m é 4 ou 5.

Preferidos são os compostos da fórmula I, em que n is 3, 4 ou 5. Particularmente preferidos são aqueles em que n é 4 ou 5.

Exemplos de compostos preferidos da fórmula (I) são:

4,5-Diciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

4,5-Diciclopropil-2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

4,5-Diciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

4,5-Diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

4,5-Diciclopropil-2-(3-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

2-(2-Cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

- 2-(3-Cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-diidro-
pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-
1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5 4,5-Diciclopropil-1-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-
1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-
1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-2-(2-metoxi-fenil)-1-metil-1,2-
10 diidro-pirazol-3-ona,
- 4,5-Diciclopropil-1-metil-2-naftalen-1-il-1,2-diidro-
pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-1-etil-2-(4-fluoro-fenil)-1,2-diidro-
pirazol-3-ona;
- 15 4,5-Diciclopropil-1-etil-2-(3-fluoro-fenil)-1,2-diidro-
pirazol-3-ona;
- 2-(2-Cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-etil-1,2-diidro-
pirazol-3-ona;
- 2-(3-Cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-etil-1,2-diidro-
20 pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-1-etil-2-(2-trifluorometil-fenil)-
1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 1-Benzil-4,5-diciclopropil-2-(2-trifluorometil-fenil)-
1,2-diidro-pirazol-3-ona;

- 4,5-Diciclopropil-1-ciclopropilmetil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 2-Benzil-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5 2,3-Diciclopropil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirazol[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona;
- 5-Ciclobutil-4-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-Ciclobutil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 10 4-Ciclopropil-1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-tert-Butil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 15 4-Ciclopropil-5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 3-Ciclopropil-1-fenil-4,5,6,7-tetraidro-pirazol[1,5-a]piridin-2-ona;
- 4-Ciclopropil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 20 4-Ciclopropil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- N-{4-[4-Ciclopropil-1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-acetamida;

- N-{4-[4-Ciclopropil-1-(2-fluoro-fenil)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-acetamida;
- 4-Ciclopropil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5 4-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Ciclopropil-2-(2-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Ciclopropil-1-etil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-2-(4-fluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 10 5-(4-Cloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-(2,4-Dicloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 15 5-(4-Fluoro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-(2-Cloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-Isopropoximetil-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 20 1-Etil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexaidro-indazol-3-ona;
- 1-Metil-2-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-2H-cicloheptapirazol-3-ona;
- 1-Metil-2-(1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1,2,4,5,6,7-hexaidro-indazol-3-ona;
- 25

- 2-(2,4-Dicloro-fenil)-1-metil-1,2,4,5,6,7-hexaidro-indazol-3-ona;
- 1-Metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-2H-cicloheptapirazol-3-ona;
- 5 4-tert-Butil-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-tert-Butil-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Adamantan-1-il-5-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 10 2-Adamantan-1-il-3-metil-6,7-diidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;
- 2-Adamantan-1-il-3-metil-5,6,7,8-tetraidro-pirazol[1,2-a]piridazin-1-ona;
- 2-Adamantan-1-il-3-metil-6,7,8,9-tetraidro-5H-
- 15 pirazol[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona;
- 2-Adamantan-1-il-3-ciclopropil-6,7-diidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;
- 4-Adamantan-1-il-1,2,5-trimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 20 4-Adamantan-1-il-1-benzil-2,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Adamantan-1-il-1-isopropil-5-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Adamantan-1-il-5-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-
- 25 ona;

- 4-Adamantan-1-il-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Adamantan-1-il-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5 4-Adamantan-1-il-5-metil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Adamantan-1-il-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Adamantan-1-il-2-metil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 10 4-Adamantan-1-il-5-metil-1-piridin-2-il-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Adamantan-1-il-2,5-dimetil-1-piridin-2-il-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Adamantan-1-il-1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 15 4-Adamantan-1-il-2-etil-5-metil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 3-Adamantan-1-il-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazol[1,5-a]azepin-2-ona;
- 20 3-Adamantan-1-il-1-metil-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazol[1,5-a]azepin-2-ona;
- 3-Adamantan-1-il-1-metil-4,5,6,7-tetraidro-pirazol[1,5-a]piridin-2-ona;
- 3-Adamantan-1-il-1-etil-4,5,6,7-tetraidro-pirazol[1,5-a]piridin-2-ona;
- 25

1,5-Dimetil-4-(4-metil-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-2-fenil-
1,2-diidro-pirazol-3-ona; e

2,5-Dimetil-4-(4-metil-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1-fenil-
1,2-diidro-pirazol-3-ona.

5 Exemplos de compostos da formula (I) par-
ticularmente preferidos são:

4,5-Diciclopropil-2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-
diidro-pirazol-3-ona;

2-(2-Cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-diidro-
10 pirazol-3-ona;

4,5-Diciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-
1,2-diidro-pirazol-3-ona;

5-Ciclobutil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-
fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

15 4-Ciclopropil-1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-
trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

5-tert-Butil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-
fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

4-Ciclopropil-5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-
20 trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

4-Ciclopropil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-2-(2-fluoro-
fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

2-Adamantan-1-il-3-metil-6,7-diidro-5H-pirazol[1,2-
a]pirazol-1-ona;

4-Adamantan-1-il-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-diidro-
pirazol-3-ona; e

3-Adamantan-1-il-1-metil-4,5,6,7-tetraidro-pirazol[1,5-
a]piridin-2-ona.

5 Exemplos de outros compostos da fórmula

(I) preferidos são:

4,5-Diciclopropil-2-(2,3-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-
diidro-pirazol-3-ona;

10 1-Benzil-4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1,2-
diidro-pirazol-3-ona;

4,5-Diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(2-fluoro-
benzil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

4,5-Diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(4-fluoro-
benzil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

15 4,5-Diciclopropil-2-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-
1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

1-Benzil-4,5-diciclopropil-2-(2,5-difluoro-fenil)-1,2-
diidro-pirazol-3-ona;

20 4,5-Diciclopropil-2-(2,5-difluoro-fenil)-1-metil-1,2-
diidro-pirazol-3-ona;

4,5-Diciclopropil-2-(2-metanossulfonil-fenil)-1-metil-
1,2-diidro-pirazol-3-ona;

4,5-Diciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometoxi-fenil)-
1,2-diidro-pirazol-3-ona;

- 4,5-Diciclopropil-1-(2,4-difluoro-benzil)-2-(2,5-difluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5 4,5-Diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-1-metil-2-o-tolil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 2-Benzotiazol-2-il-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 10 4,5-Diciclopropil-2-(2,3-dimetil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-2-(2-etil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 15 4,5-Diciclopropil-2-(2,5-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-2-(2-fluoro-3-metil-6-trifluorometil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Ciclopropil-1-metil-5-trifluorometil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 20 4-Ciclopropil-5-(2,2-difluoro-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Ciclopropil-5-(3,3-difluoro-ciclobutil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

4,5-Diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona; e

4,5-Diciclopropil-2-(2,2-dimetil-propil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona.

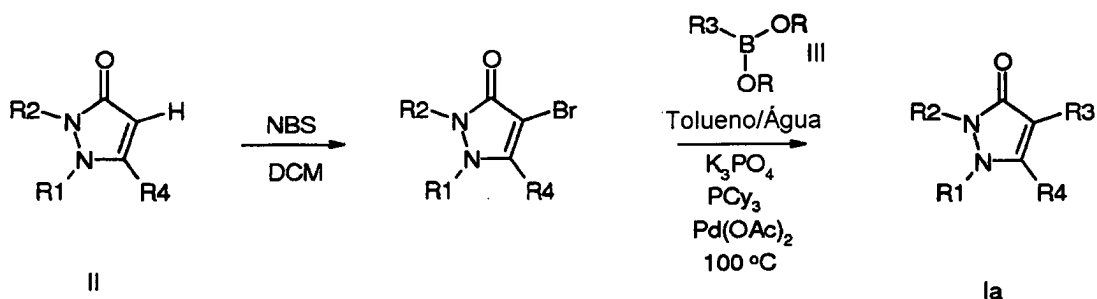
5 Processos para a manufatura de compostos
da fórmula **I** são um objeto da invenção.

A preparação de compostos da fórmula I da presente invenção pode ser realizada em caminhos sintéticos sucessivos ou convergentes. Sínteses da invenção encontram-se ilustradas nos Esquemas expostos em seguida. As perícias requeridas para a realização da reação e purificação dos produtos resultantes são conhecidas daqueles versados na técnica. Os substituintes e índices usados na descrição seguinte dos processos têm o significado fornecido anteriormente, a não ser que indicado em contrário.

Os compostos da fórmula I são facilmente acessíveis pela reação dos compostos da fórmula II da seguinte maneira: Para compostos da fórmula Ia em que R^3 significa ciclopropil ou arilciclopropil, o composto II é primeiro bromado com N-bromossuccinimida e então levado a reagir com o ácido ou éster ciclopropilborônico ou ácido ou éster arilciclopropilborônico apropriado na presença de um catalisador de paládio adequado, ligante de fosfina, tal como tricicloexilfosfina, e base (vide igualmente Marsden, S. P. et al. *Synlett* **1996**, 893-894 and Wallace, D. J. et al. *Tetrahedron Lett.*

2002, 49, 6987-6990) (Esquema 1). Os ácidos ou ésteres borônicos são ou disponíveis comercialmente ou preparados de acordo com ou em analogia aos procedimentos da literatura conhecidos daquelas pessoas versadas na técnica. R significa, por exemplo, hidrogênio ou os dois substituintes de R do composto III em conjunto formam $-(CH_2)_2-$ ou $-(CH_2)_3-$.

Esquema 1

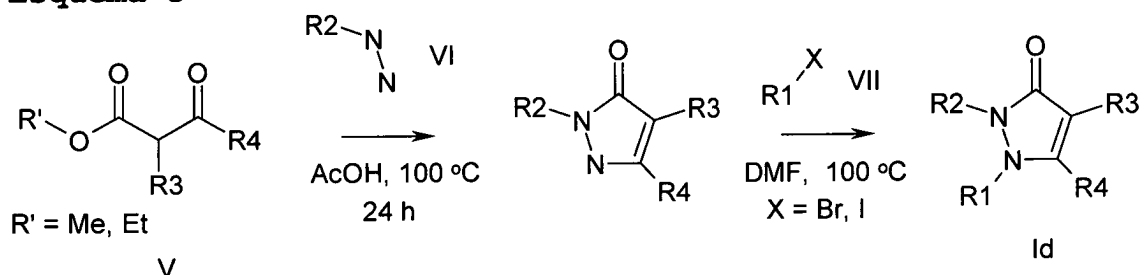


Para compostos da fórmula Ib em que R^3 significa adamantanil, biciclo(2.2.2)octil ou tert.-butil o composto II é alquilado diretamente utilizando-se um ácido de Lewis tal como trifluoreto dietileterato de boro ou tetraclorito de estanho em um solvente tal como pentano ou dicloroetano e os correspondentes álcoois terciários da fórmula IV, como indicados no esquema 2. Para compostos da fórmula Ic em que R^1 e R^2 em conjunto com os átomos de nitrogênio aos quais eles estão vinculados formam um anel heterocíclico (em particular pirazolidina, hexaidro-piridazina, (1,2)diazepano ou 2,3,4,5, tetraidro-1H-benzo(c)(1,2)diazepino, opcionalmente substituído com grupos de alquila), composto Ib (em que R^1 e $R^2 = H$) é alquilado em um procedimento de

os compostos da fórmula Id em que R^3 e R^4 em conjunto formam $-(CH_2)_n-$, em que n é 3, 4, 5 ou 6, ou em que R^3 significa isopropil são derivados de com-
15 postos da fórmula V em um processo de duas etapas por meio de condensação com a hidrazina apropriadamente substituída da fórmula VI em ácido acético sob tempera-
tura elevada, seguida por alquilação do produto com um halogeneto adequado da fórmula VII sob condições térmi-
cas ou assistidas por micro-ondas em DMF, tal como in-
20 dicado no Esquema 3. Os compostos da fórmula V empregados no Esquema 3 como materiais de partida são ou disponíveis comercialmente ou são conhecidos na litera-

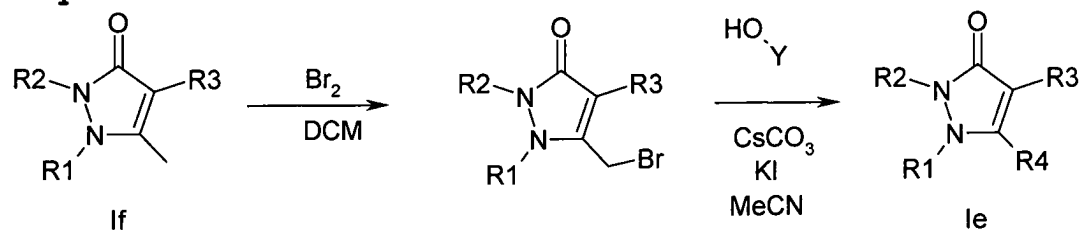
tura ou são sintetizados em analogia aos procedimentos da literatura por intermédio de alquilação utilizando-se um β -queto éster ânion e correspondente electrófilo R^3 -halogeneto como é conhecido daquelas pessoas versadas na técnica.

Esquema 3



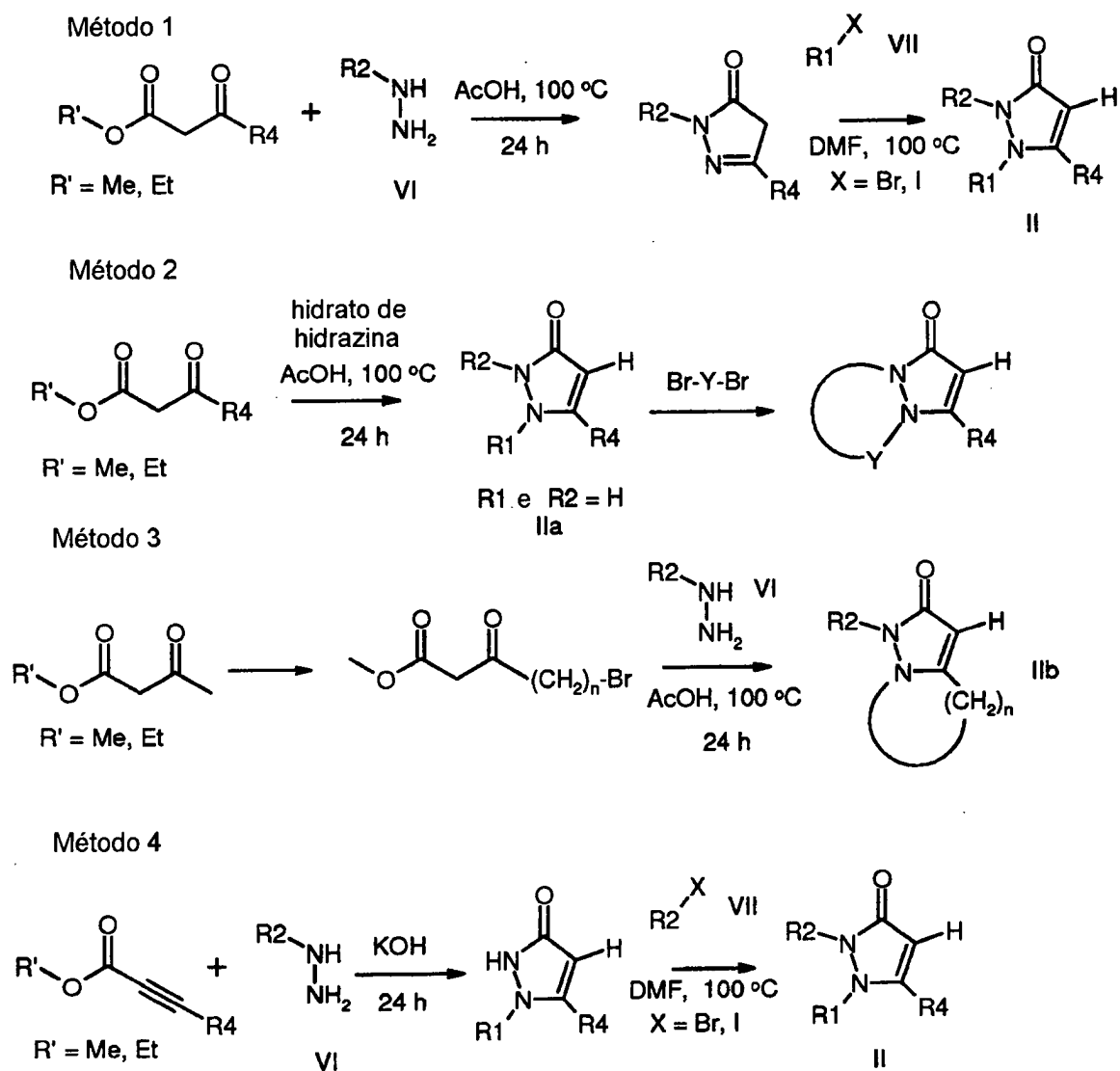
Os compostos da fórmula Ie em que R^4 significa ariloxialquila, alquilcarbonilaminoariloxialquila ou alquiloxialquila são preparados a partir de compostos da fórmula If em que R^4 significa metil por meio de bromação utilizando-se Br_2 em cloreto de metileno seguida por deslocamento com o correspondente álcool nucleófilo ($HO-Y$) na presença de carbonato de cério e iodeto de potássio em acetonitrilo, conforme indicado no esquema 4.

Esquema 4

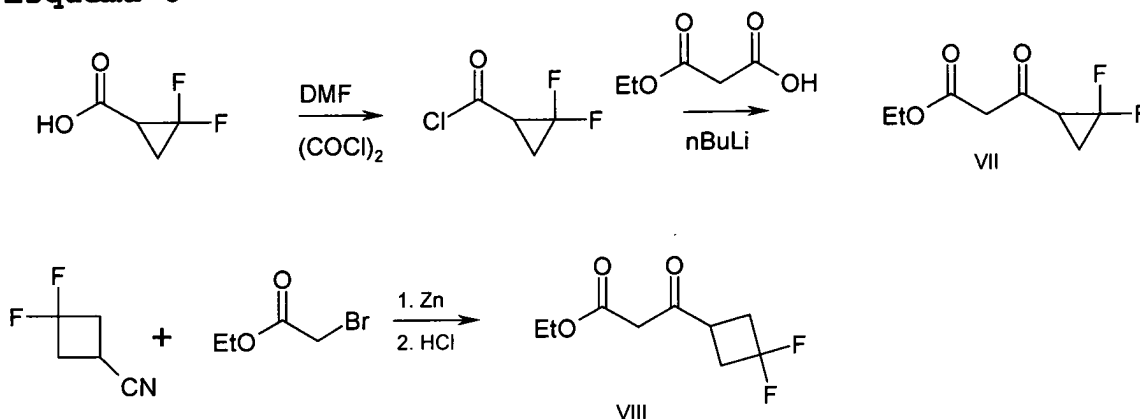


Os compostos da fórmula II empregados no esquema 1 e 2 como materiais de partida podem ser preparados de acordo com os métodos gerais tais como sumariados no esquema 5 ou são ou disponíveis comercialmen-

te ou conhecidos na literatura. O método 1 envolve a condensação de um β -ceto éster com uma hidrazina substituída da fórmula VI seguida por alquilação térmica ou assistida por micro-ondas com o composto da fórmula VII
5 em um vaso de reação vedado para proporcionar o composto da fórmula II. O Método 2 envolve a condensação de um β -ceto éster com hidrato de hidrazina para proporcionar o composto IIa em que R^1 e R^2 são H. Opcionalmente o composto IIa pode ser anulado utilizando-se um
10 di-haloalcano da fórmula Br-Y-Br utilizando-se condições térmicas ou assistidas por micro-ondas com um equivalente de base ou por meio de um processo de duas etapas por alquilação seja por 1 átomo de nitrogênio ou 2 átomos de nitrogênio seguida por fechamento do anel
15 utilizando-se condições básicas ou reações de acoplamento mediadas por paládio ou cobre, análogas aos procedimentos conhecidos na literatura ou conhecidos daqueles versados na técnica. O Método 3 envolve a alquilação de um β -ceto éster, por meio de uma formação
20 de bi-ânion com LDA, com um bi-brometo e o brometo de β -ceto éster resultante foi então levado a reagir com uma hidrazina da fórmula VI para proporcionar pirazolna IIb anulada. O Método 4 envolve a reação de um ester alcanóico com uma hidrazina da fórmula VI apropriada-
25 mente substituída sob condições básicas em tert.-butanol (vide também EP0680954) seguida por alquilação do produto a 2 átomos de nitrogênio sob as condições descritas anteriormente.

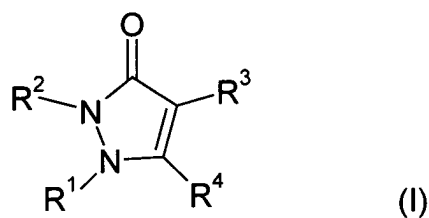
Esquema 5

More elaborately substituted β -cetoesters tais como VII e VIII são preparados de acordo com o esquema 6 por meio da acilação de monoetil malonato com um derivado de cloreto ácido apropriado ou por intermédio da reação de um enolato de zinco com um composto de nitrila apropriado formado por hidrólise.

Esquema 6

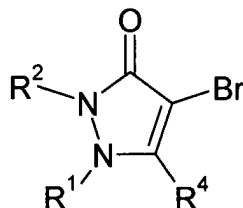
As correspondentes hidrazinas substituídas da fórmula VI são ou disponíveis comercialmente ou são conhecidas na literatura ou são sintetizadas em analogia a procedimentos da literatura (tais como WO 2004/056324; *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 336-42; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7981-4 or *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1357-1366). Os correspondentes materiais de partida β -ceto éster exemplificados no esquema 5 são ou encontrados disponíveis comercialmente ou são conhecidos na literatura ou são sintetizados de acordo com, ou em analogia, aos procedimentos da literatura (por exemplo, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2882-2889) a partir de materiais de partida que se encontram disponíveis comercialmente ou são conhecidos.

Um processo preferido para a preparação de um composto da fórmula

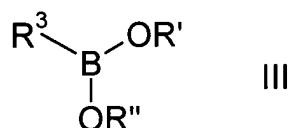


tal como descrito anteriormente compreende uma das seguintes reações, em que R^1 a R^4 são definidas como anteriormente e R' e R'' são hidrogênio ou R' e R'' formam em conjunto $-(CH_2)_2-$ ou $-(CH_2)_3-$:

- 5 a) reação de um composto de acordo com a fórmula

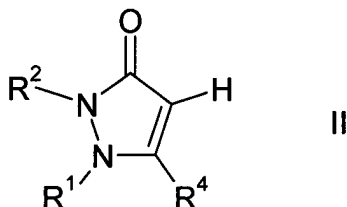


na presença de um composto da fórmula



- a fim de obter um composto da fórmula I. Particularmente preferidas são aquelas reações de acordo com a), em que está presente um catalisador de paládio. Preferida é a reação anterior em que o catalisador de paládio é formado pela adição de paládio, tal como, por exemplo, $Pd(OAc)_2$, ligante de fosfina, tal como, por exemplo, tricicloexilfosfina, e uma base tal como, por exemplo, K_3PO_4 .

- b) reação de um composto da fórmula



- na presença de R^3-OH a fim de obter-se um composto da fórmula I. Particularmente preferidas são aquelas reações de acordo com b), em que um ácido de Lewis tal co-

mo, por exemplo, trifluoreto dietileterato de boro ou tetracloreto de estanho estão presentes em particular em um solvente, tal como, por exemplo, pentano ou dicloroetano.

5 Intermediários preferidos são:

5-Ciclopropil-2-fenil-2,4-diidro-pirazol-3-ona;

5-Ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

4-Bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

10 5-Ciclopropil-2-(2-fluoro-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona;

5-Ciclopropil-2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

15 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona;

5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

20 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

5-Ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona;

25 5-Ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

- 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-metil-
1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-Ciclopropil-2-(3-fluoro-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-
ona;
- 5 5-Ciclopropil-2-(3-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-
pirazol-3-ona;
- 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(3-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-
diidro-pirazol-3-ona;
- 2-(2-Cloro-fenil)-5-ciclopropil-2,4-diidro-pirazol-3-
10 ona;
- 2-(2-Cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-metil-1,2-diidro-
pirazol-3-ona;
- 4-Bromo-2-(2-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-metil-1,2-
diidro-pirazol-3-ona;
- 15 2-(3-Cloro-fenil)-5-ciclopropil-2,4-diidro-pirazol-3-
ona;
- 2-(3-Cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-metil-1,2-diidro-
pirazol-3-ona;
- 4-Bromo-2-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-metil-1,2-
20 diidro-pirazol-3-ona;
- 5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-
pirazol-3-ona;
- 5-Ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-
diidro-pirazol-3-ona;

- 4-Bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-Ciclopropil-2-(3-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona;
- 5 5-Ciclopropil-1-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona;
- 10 diidro-pirazol-3-ona;
- 5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 15 5-Ciclopropil-2-(2-metoxi-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(2-metoxi-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-Ciclopropil-2-naftalen-1-il-2,4-diidro-pirazol-3-ona;
- 20 5-Ciclopropil-1-metil-2-naftalen-1-il-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-naftalen-1-il-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-Ciclopropil-1-etil-2-(4-fluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 25 pirazol-3-ona;

- 4-Bromo-5-ciclopropil-1-etil-2-(4-fluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-Ciclopropil-1-etil-2-(3-fluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5 4-Bromo-5-ciclopropil-1-etil-2-(3-fluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 2-(2-Cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-etil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Bromo-2-(2-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-etil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 10 2-(3-Cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-etil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Bromo-2-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-etil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 15 5-Ciclopropil-1-etil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Bromo-5-ciclopropil-1-etil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 1-Benzil-5-ciclopropil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 20 1-Benzil-4-bromo-5-ciclopropil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-Ciclopropil-1-ciclopropilmetil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

- 4-Bromo-5-ciclopropil-1-ciclopropilmetil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 2-Benzil-5-ciclopropil-2,4-diidro-pirazol-3-ona;
- 2-Benzil-5-ciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5 2-Benzil-4-bromo-5-ciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 3-Ciclopropil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirazol[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona;
- 10 2-Bromo-3-ciclopropil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirazol[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona;
- 5-Ciclobutil-2-fenil-2,4-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-Ciclobutil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Bromo-5-ciclobutil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 15 5-Ciclobutil-2-(2-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-Ciclobutil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 20 4-Bromo-5-ciclobutil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-(1-Metil-ciclopropil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona;
- 1-Metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 25

- 4-Bromo-1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-tert-Butil-2-(2-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona;
- 5 5-tert-Butil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Bromo-5-tert-butil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- Etil éster de ácido 3-(2,2-dimetil-ciclopropil)-3-oxo-
- 10 propiônico;
- 5-(2,2-Dimetil-ciclopropil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-(2,2-Dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 15 4-Bromo-5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 1-Fenil-4,5,6,7-tetraidro-pirazol[1,5-a]piridin-2-ona;
- 3-Bromo-1-fenil-4,5,6,7-tetraidro-pirazol[1,5-a]piridin-2-ona;
- 20 4-Ciclopropil-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-Bromometil-4-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 2-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-2,4-diidro-pirazol-3-ona;

- 2-(4-Fluoro-fenil)-1,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Bromo-2-(4-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5 4-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-Bromometil-4-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 2-(2-Fluoro-fenil)-5-metil-2,4-diidro-pirazol-3-ona;
- 10 2-(2-Fluoro-fenil)-1,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Bromo-2-(2-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Ciclopropil-2-(2-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 15 5-Bromometil-4-ciclopropil-2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- Metil éster de ácido 5-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-pentanóico;
- 20 2-(4-Fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2,4-diidro-pirazol-3-ona;
- 2-(4-Fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Bromo-2-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 25

- 2-(2-Fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2,4-diidro-pirazol-3-ona;
- 2-(2-Fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5 4-Bromo-2-(2-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 1-Etil-2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona
- 4-Bromo-1-etil-2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1,2-diidro-
- 10 pirazol-3-ona
- 4-Ciclopropil-1-etil-2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona
- 5-Bromometil-4-ciclopropil-1-etil-2-(4-fluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona
- 15 2-(1,7,7-Trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1,2,4,5,6,7-hexaidro-indazol-3-ona;
- 2-(2,4-Dicloro-fenil)-1,2,4,5,6,7-hexaidro-indazol-3-ona;
- 2-(2-Trifluorometil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-2H-
- 20 cicloheptapirazol-3-ona;
- 4-Adamantan-1-il-5-ciclopropil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 1-Benzil-2,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-Metil-1-piridin-2-il-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 25 5,6,7,8-Tetraidro-4H-pirazol[1,5-a]azepin-2-ona;

4,5,6,7-Tetraidro-pirazol[1,5-a]piridin-2-ona; e
 3-Adamantan-1-il-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazol[1,5-a]azepin-2-ona.

Constituem outro objetivo da presente invenção os compostos da fórmula I tais como descritos anteriormente para o uso como substância terapeuticamente ativa.

Os compostos selecionados a partir de 3-ciclopropil-4-isopropil-2-metil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona; 1,2-diidro-5-metil-4-triciclo(3.3.1.1³,7)dec-1-il-3H-pirazol-3-ona; 1,2,3,4,6,7,8,9-octaidro-10H,12H-indazolo(1,2-a)indazol-10,12-diona; 1,2,4,5,6,7-hexa-idro-1-metil-2-fenil-3H-indazol-3-ona; 1,4,5,6-tetraidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-benzil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-etil-2-(4-metil)-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-etil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; ou 1,4,5,6,7,8-hexa-idro-1-metil-2-fenil-3(2H)-cicloheptapirazolona para o uso como substância terapeuticamente ativa também constituem um objeto da presente invenção.

Também, um objetivo da presente invenção compreende os compostos tais como descritos anteriormente para a preparação de medicamentos para a profilaxia e terapia de enfermidades que são causadas por distúrbios associados com a enzima 11beta-hidroxisteróide deidrogenase 1 (11bHSD1).

Outro objetivo da presente invenção compreende os compostos selecionados a partir de 3-ciclopropil-4-isopropil-2-metil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona; 1,2-diidro-5-metil-4-triciclo(3.3.1.13,7)dec-1-il-3H-pirazol-3-ona; 1,2,3,4,6,7,8,9-octaidro-10H,12H-indazolo(1,2-a)indazol-10,12-diona; 1,2,4,5,6,7-hexaidro-1-metil-2-fenil-3H-indazol-3-ona; 1,4,5,6-tetraidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-benzil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-etil-2-(4-metil)-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-etil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; ou 1,4,5,6,7,8-hexaidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-cicloheptapirazolona para a preparação de medicamentos para a profilaxia e terapia de enfermidades que são causadas por distúrbios associados com a enzima 11beta-idroxiesteróide deidrogenase 1 (11bHSD1).

De forma assemelhada, um objetivo da invenção compreende composições farmacêuticas que compreendem um composto da fórmula I tal como descrita anteriormente e um carreador terapeuticamente inerte.

Além disso, um objetivo da invenção são as composições farmacêuticas que compreendem um composto selecionado a partir de 3-ciclopropil-4-isopropil-2-metil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona; 1,2-diidro-5-metil-4-triciclo(3.3.1.13,7)dec-1-il-3H-pirazol-3-ona; 1,2,3,4,6,7,8,9-octaidro-10H,12H-indazolo(1,2-a)indazol-10,12-diona; 1,2,4,5,6,7-hexaidro-1-metil-2-fenil-3H-indazol-3-ona; 1,4,5,6-tetraidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-ciclo-

pentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-benzil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-etil-2-(4-metil)-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-etil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; ou
 5 1,4,5,6,7,8-hexaidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-cicloheptapirazolona e um carreador um carreador terapeuticamente inerte.

Uma outra concretização preferida da presente invenção consiste no uso de um composto da fórmula
 10 la I tal como descrita anteriormente para a preparação de medicamentos para o tratamento e profilaxia de diabetes, obesidade, distúrbios alimentares, dislipidemia e hipertensão.

Uma outra concretização preferida da presente invenção é o uso de um composto selecionado a
 15 partir de 3-ciclopropil-4-isopropil-2-metil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona; 1,2-diidro-5-metil-4-triciclo(3.3.1.1^{3,7})dec-1-il-3H-pirazol-3-ona; 1,2,3,4,6,7,8,9-octaidro-10H,12H-in-dazolo(1,2-a)indazol-10,12-diona;
 20 1,2,4,5,6,7-hexaidro -1-metil-2-fenil-3H-indazol-3-ona; 1,4,5,6-tetraidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-benzil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-etil-2-(4-metil)-fenil-3(2H)-ciclo-pentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-etil-2-fenil-3(2H) -ciclopentapirazolona; ou 1,4,5,6,
 25 7,8-hexaidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-cicloheptapirazolona para a preparação de medicamentos para o tratamento e

profilaxia de diabetes, obesidade, distúrbios alimentares, dislipidemia e hipertensão.

Particularmente preferido é o uso de um composto de acordo com a fórmula I tal como descrita
5 anteriormente para a preparação de medicamentos para o tratamento e profilaxia de diabetes do Tipo II.

Preferido é o uso de um composto selecionado a partir de 3-ciclopropil-4-isopropil-2-metil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona; 1,2-diidro-5-metil-4-triciclo
10 (3.3.1.13,7)dec-1-il-3H-pirazol-3-ona; 1,2,3,4,6,7,8,9-octaidro-10H,12H-indazolo(1,2-a)indazol-10,12-diona; 1,2,4,5,6,7-hexa-idro -1-metil-2-fenil-3H-indazol-3-ona; 1,4,5,6-tetraidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-benzil-2-fenil-3(2H)-
15 ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-etil-2-(4-metil)-fenil-3(2H)-ciclo-pentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-etil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; ou
1,4,5,6,7,8-hexaídrido-1-metil-2-fenil-3(2H)-cicloheptapirazolona para a preparação de medicamentos para o
20 tratamento e profilaxia de diabetes do Tipo II.

Outro objetivo da presente invenção compreende uma composto de acordo com a fórmula I tal como descrita anteriormente, quando manufaturado de acordo com qualquer um dos processos descritos.

25 Igualmente, um objetivo da invenção é um método para o tratamento e profilaxia de diabetes, obesidade, distúrbios alimentares, dislipidemia e hipertensão, método esse que compreende administrar uma

quantidade efetiva de um composto da fórmula I tal como descrita anteriormente.

Também, um objetivo da invenção é um método para o tratamento e profilaxia de diabetes, obesidade, distúrbios alimentares, dislipidemia e hipertensão, método esse que compreende administrar uma quantidade efetiva de um composto selecionado a partir de 3-ciclopropil-4-isopropil-2-metil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona; 1,2-diidro-5-metil-4-triciclo(3.3.1.13,7)dec-1-il-
 10 3H-pirazol-3-ona; 1,2,3,4,6,7,8,9-octaidro-10H,12H-indazolo(1,2-a)indazol-10,12-diona; 1,2,4,5,6,7-hexa-idro-1-metil-2-fenil-3H-indazol-3-ona; 1,4,5,6-tetraidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-benzil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona;
 15 1,4,5,6-tetraidro-1-etil-2-(4-metil)-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-etil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; ou 1,4,5,6,7,8-hexaidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-cicloheptapirazolona.

Particularmente preferido é um método para
 20 o tratamento e profilaxia de diabetes do Tipo II, método esse que compreende administrar uma quantidade efetiva de um composto de acordo com a fórmula I tal como descrita anteriormente.

Ainda preferido é um método para o tratamento e profilaxia de diabetes do Tipo II, método esse
 25 que compreende administrar uma quantidade efetiva de um composto selecionado a partir de 3-ciclopropil-4-isopropil-2-metil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona; 1,2-diidro

-5-metil-4-triciclo (3.3.1.13,7)dec-1-il-3H-pirazol-3-
 ona; 1,2,3,4,6,7,8,9-octaidro-10H,12H-in-dazolo(1,2-a)
 indazol-10,12-diona; 1,2,4,5,6,7-hexa-idro -1-metil-2-
 fenil-3H-indazol-3-ona; 1,4,5,6-tetraidro-1-metil-2-
 5 fenil-3(2H)-ciclopen-tapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-
 benzil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-
 tetraidro-1-etil-2-(4-me-til)-fenil-3(2H)-ciclo-penta-
 pirazolona; 1,4,5,6-tetrai-dro-1-etil-2-fenil-3(2H)-
 ciclopentapirazolona; ou 1,4,5,6,7,8-hexaidro-1-metil-
 10 2-fenil-3(2H)-cicloheptapirazolona.

Procedimentos de Ensaio

Expressão transitória e Purificação parcial:

O cDNA de codificação da proteína 11beta-
 HSD1 humana foi clonado no vetor de expressão pcDNA3
 15 (Stratagene). Esta construção (para detalhes vide Alex
 Odermatt *et al.*; J Biol Chem.,1999, Vol. 274, Issue 40,
 28762-28770) foi usada para expressar de forma transi-
 tória a proteína em células HEK293 (ATCC number: CRL-
 1573, descritas em Graham, F.L., Smiley, J., Russell,
 20 W.C., Nairn, R.; (1977)) utilizando-se lipofectamina.
 48 horas depois da transfecção as células foram lavadas
 duas vezes com PBS gelado (Solução salina Amortecida
 com Fosfato). A 1 volume de suspensão de células em
 PBS adicionaram-se 2 volumes de amortecedor de lise ge-
 25 lado (50 mM Tris; pH 7,5; 1 mM EDTA; 100mM NaCl). As
 células foram lisadas por homogeneização-Potter (20
 cursos). O homogeneizado resultante foi submetido a
 verificação sônica com um aparelho de verificação sôni-

ca de uma ponta (rendimento 10%; 2 x 30 seg.) e clarificado por uma centrifugação de baixa velocidade (10 min x 9000g; 4°C). A fração microssômica foi coletada por uma centrifugação de alta velocidade (60 min x 110'000g). A pílula resultante foi novamente colocada em suspensão em amortecedor de armazenamento (20 mM Tris pH 7,5; 1 mM EDTA; 10% Glycerol) e tornou a repetir-se a centrifugação. A pílula resultante que continha a fração microssômica foi novamente recolhida em amortecedor de armazenamento e mantiveram-se alíquotas congeladas em Nitrogênio líquido até serem utilizadas.

Geração de linhas de células estáveis para expressão de 11beta-HSD1:

A mesma construção utilizada para a expressão transitória de 11beta-HSD1 humana também foi usada para estabelecer linhas de células que expressaram a proteína de uma maneira estável. Sucintamente, células (HEK293) foram transfectadas com construção de 11beta-HSD1 utilizando-se o reagente de lipofectamina (Gibco BRL) de acordo com a instrução do fabricante. Dois dias depois da transfecção, iniciou-se seleção de geneticina (0,8 mg/ml) e isolaram-se vários clones estáveis. Um clone foi ainda usado para caracterização farmacológica.

Ensaio de microssoma:

Microssomas isolados a partir de células HEK293, expressaram transitoriamente 11beta-HSD1 humana (para detalhes vide retro) foram incubados em amortece-

dor de ensaio (100 mM NaCl; 1mM EDTA; 1 mM EGTA; 1 mM MgCl; 250 mM Sacarina; 20 mM Tris pH 7.4; Cortisona 50-200nM e NADPH 1mM) em conjunto com diferentes concentrações de substâncias de teste. Depois de 60 min. de
5 incubação a 37°C o ensaio foi sustado por meio de aquecimento a 80°C (5 min.) e por adição do inibidor Carbenoxolone (1 uM). A quantidade de Cortisol produzido neste ensaio foi determinada utilizando-se um kit de detecção-Cortisol baseado em ELISA commerciallydisponível
10 vel comercialmente (Distribuído pela Assay Design, Inc.). Os inibidores foram caracterizados por valores de IC₅₀ nos mesmos, por exemplo, a concentração sob a qual a produção de cortisol foi reduzida em 50%.

Neste teste os compostos preferidos tais
15 como descritos anteriormente tiveram valores de IC₅₀ abaixo de 1000 nM; os compostos de maior preferência tiveram valores de IC₅₀ abaixo de 100 nM. De maior preferência são os compostos dotados de valores de IC₅₀ abaixo de 10 nM.

20 **Ensaio Celular**

Para se medir o efeito de inibidores em células HEK293 intactas, cultivaram-se células que expressaram de forma estável 11beta-HSD1 humana (vide anteriormente) em placas de 96 cavidades em DMEM. Pri-
25 meiramente inibidores e 60 minutos depois Cortisone foram adicionados às células. Depois de 60 min de incubação a 37°C em uma atmosfera de CO₂ a 5% parte do meio

foi removido e a conversão de Cortisona para Cortisol foi medida utilizando-se um kit ELISA disponível comercialmente (Distribuído pela Assay Design, Inc.).

Os resultados obtidos no ensaio de microsomo utilizando-se os compostos representativos da invenção como os compostos de teste estão ilustrados na tabela seguinte:

<u>Composto</u>	<i>h</i> 11-beta-HSD 1 IC ₅₀ (nM)
Exemplo 1	21
Exemplo 51	133

Os compostos tais como descritos anteriormente têm valores de IC₅₀ inferiores a 1000 nM; compostos preferidos têm valores de IC₅₀ inferiores a 100 nM. Os compostos de maior preferência têm valores de IC₅₀ inferiores a 10 nM. Estes resultados foram obtidos mediante utilização do teste exposto anteriormente.

Os compostos de fórmula I e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos (por exemplo, na forma de preparados farmacêuticos). Os preparados farmacêuticos podem ser administrados internamente, tal como oralmente (por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura e macia, soluções, emulsões ou suspensões), de forma nasal (por exemplo, na forma de sprays nasais) ou de forma retal (por exemplo, na forma de supositórios). Entretanto, a

administração também pode ser realizada de forma parenteral ou intravenosamente (por exemplo, na forma de soluções para injeções).

Os compostos da fórmula I e os seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis podem ser processados com adjuvantes orgânicos ou inorgânicos farmacêuticamente inertes para a produção de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura. Lactose, amido de milho ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou seus sais e outros, podem ser utilizados, por exemplo, como tais adjuvantes para comprimidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura.

Adjuvantes que são adequados para cápsulas de gelatina macia são, por exemplo, cápsulas de gelatina macia, óleos vegetais, ceras, gorduras, substâncias semi-sólidas e polióis líquidos e assemelhados.

Adjuvantes que são adequados para a produção de soluções e xaropes são, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido, glicose, e outros.

Adjuvantes que são adequados para soluções injetáveis são, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol, óleos vegetais, e outros.

Os adjuvantes adequados para supositórios compreendem, por exemplo, óleos naturais e endurecidos, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos ou líquidos e assemelhados.

Além disso, os preparados farmacêuticos poderão conter preservativos, agentes de solubilização, substâncias de aumento de viscosidade, estabilizadores, agentes de umedecimento, emulsionadores, adoçantes co-
5 rantes aromatizantes, sais para variação da pressão osmótica, amortecedores, agentes de cobertura ou antioxidantes. Eles poderão conter, ainda, outras substâncias terapeuticamente valiosas.

De acordo com a invenção, os compostos da
10 fórmula I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser usados para a profilaxia e tratamento de artrite, enfermidades cardiovasculares, diabetes, deficiência renal e com particularidade distúrbios alimentícios e obesidade. A dosagem poderá variar dentro de limites
15 amplos e será adaptada, naturalmente, aos requisitos individuais de acordo com cada caso particular. De uma maneira geral, no caso de administração oral uma dose diária de cerca de 0,1 mg até cerca de 20 mg por kg, de peso corpóreo, preferentemente cerca de 0,5 mg até cerca
20 ca de 4 mg por kg de peso corpóreo (por exemplo, cerca de 300 mg por pessoa), divididos preferentemente em 1-3 individuais, que poderão consistir, por exemplo, das mesmas quantidades, serão apropriadas. Será evidente, não obstante, que o limite superior fornecido anteriormente
25 mente poderá ser excedido quando isto mostrar que é indicado.

Doravante a invenção é ilustrada por meio de Exemplos, os quais têm caráter não limitativo.

Exemplos

Exemplo 1

5 **4,5-Diciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona**

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-fenil-2,4-diidro-pirazol-3-ona

A uma solução de metil-3-ciclopropil-3-oxopropionato (17 g) em ácido acético (40 ml) em um ba-
10 lão de vidro de fundo redondo sob argônio foi adiciona-
da fenilidrazina (12,93 g). A mistura foi mergulhada em um banho de óleo e aquecida para 120°C durante a noite. O vaso de reação foi então refrigerado e o áci-
do acético foi evaporado *in vacuo* e o sólido remanes-
15 cente foi dissolvido em EtOAc e água. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com mais EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas *in vacuo* e azeotropicadas com tolueno (2x). O
20 resíduo bruto foi então purificado por meio de trituração with a 1:1 mixture of ether/pentane a umafford the desired 5-ciclopropil-2-fenil-2,4-diidro-pirazol-3-ona (20,8 g) na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺):201,3 ([M+H]⁺).

25 Etapa B] 5-Ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

A uma solução de 5-ciclopropil-2-fenil-2,4-diidro-pirazol-3-ona (5 g) em DMF (25 ml) foi adi-

cionado iodometano (1,56 ml) e a mistura foi colocada em uma bomba de pressão e vedada. O vaso de reação foi então aquecido em um banho de óleo a 100 ° C durante dois dias. O vaso de reação foi então refrigerado e o

5 DMF foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e saturado e então lavado com with solução de bicarbonato de sódio saturada. As fases foram separadas e a solução aquosa foi extraída com EtOAc outras duas vezes at neutral pH. As fases orgânicas combina-

10 das foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas *in vacuo* para proporcionarem um resíduo bruto. Cromatografia de coluna instantânea sobre sílica gel utilizando-se cromatografia *combiflash* ISCO e eluição com EtOAc/heptano e AcOH

15 a 3% proporcionou o 5-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona desejado (3,35 g) na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺): 215,3 ([M+H]⁺).

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

20 A uma solução de 5-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (3,35 g) em metilene chloride (80 ml) foi adicionada N-bromossuccinimida (2,78 g). O vaso de reação foi envolvido em ouropel de alumínio e submetido a agitação durante 24 horas. O

25 solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em EtOAc e água. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com mais EtOAc. As fases orgâ-

nicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e reduzidas *in vacuo* para proporcionarem um resíduo bruto. Cromatografia de coluna instantânea sobre sílica gel utilizando-se cromatografia *combiflash* ISCO e eluição com EtOAc/heptano proporcionou o 4-bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona desejado (3,89 g) na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺): 293,1 ([M+H]⁺).

Etapa D] 4,5-Diciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Em um tubo vedado sob argônio foi adicionado 4-bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (2,59 g), ácido ciclopropilborônico (1,23 g), fosfato de potássio (8,18 g), triciclohexil fosfina (0,30 g), tolueno (50 ml) e água (3,2 ml). A isto foi adicionado acetate de paládio (0,11 g) e o tubo foi vedado e submetido a agitação a 100°C durante 4 dias. O vaso de reação foi então refrigerado e então diluído com água/EtOAc. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc adicional. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas *in vacuo* para proporcionarem um resíduo bruto. Cromatografia de coluna instantânea sobre sílica gel utilizando-se cromatografia *combiflash* ISCO e eluição com EtOAc/heptano proporcionou o 4,5-diciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona desejado que foi ainda purificado por

cristalização a partir de EtOAc/pentano para proporcionar 1,12 g do composto do título desejado na forma de um sólido cristalino branco. MS (ESI⁺): 255,3 ([M+H]⁺).

5

Exemplo 2

4,5-Diciclopropil-2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1, utilizando-se cloridrato de 2-fluorofenil-
10 hidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2-fluoro-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-
15 diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 4,5-diciclopropil-2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-
20 diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺): 273,3 ([M+H]⁺).

Exemplo 3

4,5-Diciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

25

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se cloridrato de 4-fluorofenilidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediários

rios:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-2,4-diidro-
pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-
5 diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-1-
metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título
4,5-diciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-
10 diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido
amarelo claro. MS (ESI⁺): 273,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 4

**4,5-Diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-metil-1,2-
diidro-pirazol-3-ona**

15 Este material foi obtido em analogia ao
exemplo 1 utilizando-se cloridrato de 4-fluorofenil-
hidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediá-
rios:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-2,4-
20 diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-metil-
1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-
1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

25 Depois da etapa D o composto do título 4,5-
diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-metil-1,2-
diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido
castanho claro. (ESI⁺): 291,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 5**4,5-Diciclopropil-2-(3-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona**

5 Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se 3-fluorofenilhidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(3-fluoro-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

10 Etapa B] 5-Ciclopropil-2-(3-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(3-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título
15 4,5-diciclopropil-2-(3-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido não-branco. MS (ESI⁺): 273,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 6**2-(2-Cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona**
20

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se 2-clorofenilhidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 2-(2-Cloro-fenil)-5-ciclopropil-2,4-diidro-pirazol-3-ona
25

Etapa B] 2-(2-Cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-2-(2-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 2-(2-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido branco. MS (ESI⁺): 289,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 7

2-(3-Cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

10 Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se 3-clorofenilhidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 2-(3-Cloro-fenil)-5-ciclopropil-2,4-diidro-pirazol-3-ona

15 Etapa B] 2-(3-Cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-2-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 2-(3-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido amarelo claro. MS (ESI⁺): 289,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 8

4,5-Diciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

25 Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se 2-trifluorometilfenilhidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

5 Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 4,5-diciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido não-branco. MS (ESI⁺): 323,5 ([M+H]⁺).

Exemplo 9

4,5-Diciclopropil-1-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se 3-trifluorometilfenilhidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(3-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-1-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 4,5-diciclopropil-1-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de uma sólido amarelo claro. MS (ESI⁺): 323,5 ([M+H]⁺).

Exemplo 10

4,5-Diciclopropil-2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-

1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se 4-fluoro-3-trifluorometilfenil-hidrazina (preparado em analogia ao WO 2004/056324 a partir de 4-fluoro-2-trifluorometil-fenilamina) (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 4,5-diciclopropil-2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido branco. MS (ESI⁺): 341,2 ([M+H]⁺).

Exemplo 11**4,5-Diciclopropil-2-(2-metoxi-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona**

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se 2-metoxilfenilhidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2-metoxi-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-2-(2-metoxi-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(2-metoxi-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 4,5-diciclopropil-2-(2-metoxi-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um solido laranja claro. MS (ESI⁺): 285,1 ([M+H]⁺).

5

Exemplo 12

4,5-Diciclopropil-1-metil-2-naftalen-1-il-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se naftalen-1-il-hidrazina (etapa

10 A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-naftalen-1-il-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-1-metil-2-naftalen-1-il-1,2-diidro-pirazol-3-ona

15 Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-naftalen-1-il-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 4,5-diciclopropil-1-metil-2-naftalen-1-il-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido bege. MS
20 (ESI⁺): 305,4 ([M+H]⁺).

Exemplo 13

4,5-Diciclopropil-1-etil-2-(4-fluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao
25 exemplo 1 utilizando-se 4-fluorofenilhidrazina (etapa A) e iodoetano (etapa B) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-2,4-diidro-

pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-1-etil-2-(4-fluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-1-etil-2-(4-fluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 4,5-diciclopropil-1-etil-2-(4-fluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido amarelo claro. MS (ESI⁺): 287,1 ([M+H]⁺).

10

Exemplo 14

4,5-Diciclopropil-1-etil-2-(3-fluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se 3-fluorofenilhidrazina (etapa A) e iodoetano (etapa B) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(3-fluoro-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-1-etil-2-(3-fluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-1-etil-2-(3-fluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 4,5-diciclopropil-1-etil-2-(3-fluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido amarelo claro. MS (ESI⁺): 287,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 15

2-(2-Cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-etil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se 2-clorofenilhidrazina (etapa A) e iodoetano (etapa B) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 2-(2-Cloro-fenil)-5-ciclopropil-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 2-(2-Cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-etil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-2-(2-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-etil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 2-(2-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-etil-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido branco. MS (ESI⁺): 303,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 16

2-(3-Cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-etil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se 3-clorofenilhidrazina (etapa A) e iodoetano (etapa B) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 2-(3-Cloro-fenil)-5-ciclopropil-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 2-(3-Cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-etil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-2-(3-cloro-fenil)-5-ciclopropil-1-

etil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 2-(3-cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-etil-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido branco.

5 MS (ESI⁺): 303,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 17

4,5-Diciclopropil-1-etil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao
10 exemplo 1 utilizando-se 3-trifluorometilfenilhidrazina (etapa A) e iodoetano (etapa B) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

15 Etapa B] 5-Ciclopropil-1-etil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-1-etil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título
20 4,5-diciclopropil-1-etil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido amarelo claro. MS (ESI⁺): 337,4 ([M+H]⁺).

Exemplo 18

1-Benzil-4,5-diciclopropil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao
exemplo 1 utilizando-se 3-trifluorometilfenilhidrazina (etapa A) e benzilbromide (etapa B) por meio dos se-

guintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 1-Benzil-5-ciclopropil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 1-Benzil-4-bromo-5-ciclopropil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 1-benzil-4,5-diciclopropil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido amarelo claro. MS (ESI⁺): 399,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 19

4,5-Diciclopropil-1-ciclopropilmetil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se 3-trifluorometilfenilhidrazina (etapa A) e bromometil-ciclopropano (etapa B) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-1-ciclopropilmetil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-1-ciclopropilmetil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 4,5-diciclopropil-1-ciclopropilmetil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺): 363,3

$([M+H]^+)$.

Exemplo 20

2-Benzil-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

5 Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se benzilhidrazina (etapa A) e iodometano (etapa B) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 2-Benzil-5-ciclopropil-2,4-diidro-pirazol-3-
10 ona

Etapa B] 2-Benzil-5-ciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 2-Benzil-4-bromo-5-ciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

15 Depois da etapa D o composto do título 2-benzil-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido amarelo claro. MS (ESI^+) : 269,5 $([M+H]^+)$.

Exemplo 21

2,3-Diciclopropil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona

Setp A] 3-Ciclopropil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona

25 Este material foi obtido em analogia ao exemplo 49 utilizando-se 5-ciclopropil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (vide Exemplo 52, etapa A) e 1,5-dibromopentano para proporcionar 3-ciclopropil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona na

forma de um sólido branco. MS (ESI⁺): 193,5[M+H]⁺).

Etapa B] 2-Bromo-3-ciclopropil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1, etapa C, utilizando-se 3-ciclopropil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona para proporcionar 2-bromo-3-ciclopropil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺):

271,3[M+H]⁺).

Etapa C] 2,3-Diciclopropil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1, etapa D, utilizando-se 2-bromo-3-ciclopropil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona para proporcionar 2,3-diciclopropil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺): 233,2[M+H]⁺).

20

Exemplo 22

5-Ciclobutil-4-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se metil éster de ácido 3-ciclobutil-3-oxo-propionico (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclobutil-2-fenil-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclobutil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-

pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclobutil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 5-ciclobutil-4-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido amarelo claro. MS (ESI⁺): 269,5 ([M+H]⁺).

Exemplo 23

5-Ciclobutil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se metil éster de ácido 3-ciclobutil-3-oxo-propionico e 2-trifluorometilfenil-hidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclobutil-2-(2-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclobutil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclobutil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 5-ciclobutil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido amarelo claro. MS (ESI⁺): 337,4 ([M+H]⁺).

Exemplo 24

4-Ciclopropil-1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se metil éster de ácido 3-(1-metil-ciclopropil)-3-oxo-propionico (obtido de acordo com a *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2882-2889) e 2-
 5 trifluorometilfenilhidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-(1-Metil-ciclopropil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 1-Metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-
 10 trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 4-ciclopropil-1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de
 15 um sólido amarelo claro. MS (ESI⁺): 337,3 ([M+H]⁺).

Exemplo 25

5-tert-Butil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

20 Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se metil éster de ácido 4,4-dimetil-3-oxo-pentanóico e 2-trifluorometilfenilhidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

25 Etapa A] 5-tert-Butil-2-(2-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-tert-Butil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-tert-butil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 5-tert-butil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido amarelo claro. MS (ESI⁺): 339,2 ([M+H]⁺).

Exemplo 26

4-Ciclopropil-5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

10 Etapa A] Etil éster de ácido 3-(2,2-Dimetil-ciclopropil)-3-oxo-propionico

Este composto foi preparado em analogia ao *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2882-2889 utilizando-se 1-(2,2-dimetil-ciclopropil)-etanona (obtido de acordo com *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 374-379) para proporcionar uma mistura racêmica de etil éster de ácido 3-(2,2-dimetil-ciclopropil)-3-oxo-propionico na forma de um óleo amarelo claro.

Etapa B] 4-Ciclopropil-5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se metil éster de ácido 3-(2,2-dimetil-ciclopropil)-3-oxo-propionico e 2-trifluorometilfenilhidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-(2,2-Dimetil-ciclopropil)-2-(2-

trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-(2,2-Dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-
5 (2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 4-ciclopropil-5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido amarelo. MS (ESI⁺): 351,4
10 ([M+H]⁺).

Exemplo 27

3-Ciclopropil-1-fenil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona

Etapa A] metil éster de ácido 7-Bromo-3-oxo-heptanóico

15 Um balão de vidro de fundo redondo equipado com uma barra de agitação magnética foi lavado por jato com argônio e carregado com THF (40 ml) e solução de LDA (17,2 ml de uma solução 2M em THF) a -78°C. A isto foi adicionado metil éster de ácido 3-oxo-butírico
20 (2 g) dissolvido em THF (5 ml) gota a gota. A solução é então aquecida a 0°C e adicionou-se 1,3-dibromopropano (3,47 g), por meio de seringa, dissolvido em THF (5 ml). A reação foi submetida a agitação durante 1 hora e então extinta com 10 ml de solução de HCl aquosa
25 2N e extraída com éter, e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, bicarbonato de sódio aquoso solução e salmoura. Secagem sobre sulfato de sódio, filtração e evaporação dos voláteis *in vacuo* proporciona-

ram um óleo bruto. Cromatografia de coluna instantânea via cromatografia *Combiflash* ISCO (EtOAc/heptano) proporcionou o metil éster de ácido 7-bromo-3-oxo-heptanóico desejado (0,9 g) na forma de um óleo amarelo. MS (ESI⁺): 251,1 [M+H]⁺).

Etapa B] 1-Fenil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona

A uma solução de metil éster de ácido 7-bromo-3-oxo-heptanóico (0,35 g) em etanol (80 ml) em um
10 balão de vidro de fundo redondo sob argônio foi adicionada fenilhidrazina (0,16 g). A mistura foi mergulhada em um banho de óleo e aquecida a 120°C durante a noite. O vaso de reação foi então refrigerado e o ácido acético foi evaporado *in vacuo* e o sólido remanescente foi
15 dissolvido em EtOAc e água. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc adicional. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas *in vacuo* e azeotropizadas com tolueno (2x). O resíduo
20 bruto foi então purificado por meio de trituração com uma mistura 1:1 de éter/pentano para proporcionar o 1-fenil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona desejado (0,21 g) na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺): 215,4 ([M+H]⁺).

25 Etapa C] 3-Bromo-1-fenil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo [1,5-a]piridin-2-ona

A uma solução de 1-fenil-4,5,6,7-

tetraidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona (0.21 g) em cloro-
reto de metileno (4 ml) foi adicionado N-bromossuccini-
nimida (0,18 g). O vaso de reação foi embrulhado em
ouropel de alumínio e submetido a agitação durante 24
5 horas. O solvente was evaporado *in vacuo* e o resíduo
foi dissolvido em EtOAc e água. As fases foram separa-
das e a fase aquosa foi extraída com more EtOAc. As fa-
ses orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura,
secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e reduzidas
10 *in vacuo* para proporcionarem um resíduo bruto. Cromatografia de coluna instantânea sobre sílica gel utilizando-se cromatografia *combiflash* ISCO e eluição com EtOAc/heptano proporcionou o 3-bromo-1-fenil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona desejado (0,15
15 g) na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺):
295,2 ([M+H]⁺).

Etapa D] 3-Ciclopropil-1-fenil-4,5,6,7-tetraidro-
pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona

Em um tubo próprio para ser vedado sob ar-
20 gônio foi adicionada 3-bromo-1-fenil-4,5,6,7-tetraidro-
pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona (0.11 g), ácido ciclopropilborônico (0,064 g), fosfato de potássio (0,43 g), tricicloexil fosfina (0,016 g) e tolueno (1 ml) e água (0,1 ml). A isto foi adicionado acetate de paládio
25 palladium acetate (0,006 g) e o tube foi veado e submetido a agitação a 100°C durante 2 dias. O vaso de reação foi então refrigerado e o diluído com água/EtOAc.

As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc adicional. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas *in vacuo* para proporcionarem um resíduo bruto. Cromatografia de coluna instantânea sobre sílica gel utilizando-se cromatografia *combiflash* ISCO e eluição com EtOAc/heptano proporcionou o 3-ciclopropil-1-fenil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona desejado, na forma de um sólido amarelo claro. MS (ESI⁺): 255,4 ([M+H]⁺).

Exemplo 28

4-Ciclopropil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa A] 4-Ciclopropil-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este composto foi obtido em analogia ao exemplo 29 (etapa A e B) utilizando-se metil éster de ácido 3-oxo-butírico e fenilhidrazina (etapa A) para proporcionar 4-ciclopropil-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona na forma de um sólido amarelo claro. MS (ESI⁺): 229,5 ([M+H]⁺).

Etapa B] 5-Bromometil-4-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

A 4-ciclopropil-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (0,081 g) em um balão de vidro de fundo redondo sob argônio em dioxana (1,5 ml) foi adicionado bromo (0,057 g). A reação foi submetida a agi-

tação sob temperature ambiente durante 2 dias. A reação foi diluída com água e EtOAc e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com mais EtOAc e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas *in vacuo*. O material bruto foi purificado por meio de comatografia *Combiflash* ISCO (EtOAc/heptano) para proporcionar o 5-bromometil-4-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona desejado na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺): 307,1 ([M+H]⁺).

Etapa C] 4-Ciclopropil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

A uma solução de 5-bromometil-4-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (0,094 g) em acetonitrilo (5 ml), foi adicionado 4-fluorofenol (0,034 g), carbonato de cézio (0,1 g) e iodeto de potássio (3 cristais). A reação foi submetido a agitação durante a noite sob temperature ambiente e foi então diluída com água e EtOAc. As fases foram separadas e a aquosa foi extraída com mais EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com mais solução de HCl, salmoura e secadas com sulfato de sódio. Filtragem e evaporação dos voláteis *in vacuo* proporcionaram o 4-ciclopropil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona desejado (0,023 g) na forma de um sólido bege claro. MS (ESI⁺): 339,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 29

4-Ciclopropil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa A] 2-(4-Fluoro-fenil)-5-metil-2,4-diidro-pirazol-3-ona

5 A uma solução de metil éster de ácido 3-oxo-butírico (2m8 g) em ácido acético (6,5 ml) em um balão de vidro de fundo redondo sob argônio foi adicionada 4-fluorofenilhidrazina (3,05 g). A mistura foi mergulhada em um banho de óleo e aquecida a 120°C durante a noite. O vaso de reação foi então refrigerado e o ácido acético foi evaporado *in vacuo* e o sólido remanescente foi dissolvido em EtOAc e água. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com mais EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com
10 salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas *in vacuo* e azeotropizadas com tolueno (2x). O resíduo bruto foi então purificado por meio de cromatografia Combiflash ISCO utilizando-se EtOAc/heptano como eluente para proporcionar o 2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-2,4-diidro-pirazol-3-ona desejado (3,2 g) na forma de um sólido bege. MS (ESI⁺):193,3 ([M+H]⁺).

Etapa B] 2-(4-Fluoro-fenil)-1,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

25 A uma solução de 2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-2,4-diidro-pirazol-3-ona (1 g) em DMF (5 ml) foi adicionado iodometano (0,33 ml) e a mistura foi colocada em uma bomba de pressão e vedada. O vaso de reação

foi então aquecido em um banho de óleo a 100°C durante dois dias. O vaso de reação foi então refrigerado e o DMF foi evaporado *in vacuo*. O resíduo was dissolvido em EtOAc e saturado e lavado com solução de bicarbonato de sódio saturada. As fases foram separadas e a solução aquosa foi extraída com EtOAc outras duas vezes sob pH neutro. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas *in vacuo* para proporcionarem um resíduo bruto. Cromatografia de coluna instantânea sobre sílica gel utilizando-se cromatografia *combiflash* ISCO e eluição com EtOAc/heptano e AcOH a 3% proporcionou o 2-(4-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona desejado (0,5 g), na forma de um sólido castanho claro.

MS (ESI⁺): 207,1 ([M+H]⁺).

Etapa C] 4-Bromo-2-(4-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

A uma solução de 2-(4-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (0,5 g) em cloreto de metileno (10 ml) foi adicionado N-bromossuccinimida (0,43 g). O vaso de reação foi embrulhado em ouropel de alumínio e submetido a agitação durante 24 horas. O solvent foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em EtOAc e água. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com mais EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e reduzidas *in vacuo*

para proporcionarem um resíduo bruto. Cromatografia de coluna instantânea sobre sílica gel utilizando-se cromatografia *combiflash* ISCO e eluição com EtOAc/heptano proporcionou o 4-bromo-2-(4-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-
5 1,2-diidro-pirazol-3-ona desejado (0,43 g) na forma de um sólido não-branco. MS (ESI⁺): 287,0 ([M+H]⁺).

Etapa D] 4-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Em um tubo capaz de ser vedado sob argônio
10 foi adicionado 4-bromo-2-(4-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (0,439 g), ácido ciclopropilborônico (0,265 g), fosfato de potássio (1,75 g), triciclohexil fosfina (0,065 g), tolueno (3 ml) e água (0,35 ml). A isto foi adicionado acetato de paládio
15 (0,024 g) e o tubo foi vedado e submetido a agitação a 100°C durante 2 dias. O vaso de reação foi então refrigerada e então diluído com água/EtOAc. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com mais EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com
20 salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e evaporadas *in vacuo* para proporcionarem um resíduo bruto. Cromatografia de coluna instantânea sobre sílica gel utilizando-se cromatografia *combiflash* ISCO e eluição com EtOAc/heptano proporcionou o 4-ciclopropil-2-(4-fluoro-
25 fenil)-1,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona desejado na forma de um sólido bege. MS (ESI⁺): 247,1 ([M+H]⁺).

Etapa E] 5-Bromometil-4-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-

1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

A 4-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (0,32 g) em um balão de vidro de fundo redondo sob argônio em dioxana (5 ml) foi adicionado bromo (0,20 g). A reação foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 2 dias. A reação foi diluída com água e EtOAc e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com mais EtOAc e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas in vacuo. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia Combiflash ISCO (EtOAc/heptano) para proporcionar o 5-bromometil-4-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona desejado na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺): 327,1 ([M+H]⁺).

Etapa F] 4-ciclopropil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

A uma solução de 5-bromometil-4-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (0,130 g) in acetonitrilo (5 ml), foi adicionada 4-fluorofenol (0,045 g), carbonato de cézio (0,13 g) e iodeto de potássio (3 cristais). A reação foi submetida a agitação durante a noite sob temperatura ambiente e foi então diluída com água e EtOAc. As fases foram separadas e a aquosa foi extraída com mais EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com mais solu-

ção de HCl, salmoura e secadas com sulfato de sódio. Filtragem e evaporação dos voláteis *in vacuo* e purificação do resíduo por meio de cromatografia Combiflash ISCO (utilizando-se EtOAc/heptano) proporcionou o 4-ciclopropil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona desejado (0,023 g) na forma de um sólido bege claro. MS (ESI⁺): 357,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 30

10 **N-{4-[4-Ciclopropil-1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-acetamida**

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 29 utilizando-se N-(4-hidroxi-fenil)-acetamida (etapa F) para proporcionar N-{4-[4-ciclopropil-1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-acetamida, na forma de um sólido bege. MS (ESI⁺): 396,3[M+H]⁺.

Exemplo 31

20 **N-{4-[4-Ciclopropil-1-(2-fluoro-fenil)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-acetamida**

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 29 utilizando-se 2-fluorofenilhidrazina (etapa A) e N-(4-hidroxi-fenil)-acetamida (etapa F) por meio dos seguintes intermediários:

25 Etapa A] 2-(2-Fluoro-fenil)-5-metil-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 2-(2-Fluoro-fenil)-1,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-2-(2-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa D] 4-Ciclopropil-2-(2-fluoro-fenil)-1,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

5 Etapa E] 5-Bromometil-4-ciclopropil-2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa F o composto do título N-{4-[4-ciclopropil-1-(2-fluoro-fenil)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-acetamida foi ob-
 10 tido na forma de um sólido bege. MS (ESI⁺): 396,3[M+H]⁺.

Exemplo 32

4-Ciclopropil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

15 Este material foi obtido em analogia ao exemplo 29 utilizando-se 2-fluorofenilhidrazina (etapa A) para proporcionar 4-ciclopropil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona obtido na forma de um sólido bege. MS (E-
 20 SI⁺): 357,1[M+H]⁺.

Exemplo 33

4-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa A] Metil éster de ácido 5-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-
 25 pentanóico

A uma solução de diisopropil amida de lítio solução (17,2 ml of a 2 M solução em THF/hexano/etilbenzeno) em THF (50 ml) em um balão de vidro de

fundo redondo seco, jorrado com argônio foi adicionado a -78°C metil éster de ácido 3-oxo-butírico (2,0 g) dissolvido em THF (5 ml) gota a gota. A solução foi então aquecida para 0°C e uma solução de 4-fluoroben-
5 zilbrometo foi adicionada em THF (5 ml) rapidamente por meio de seringa. The reação foi deixada sob agitação durante mais 1 hora a 0°C e foi então extinta com solução de HCl aquoso 1N. A mistura foi extraída com EtOAc (3x) e as fases orgânicas combinadas foram lavadas
10 com água, solução de bicarbonato de sódio saturada e salmoura e secadas sobre sulfato de sódio. Filtragem e evaporação dos voláteis *in vacuo* proporcionou um resíduo bruto que foi purificado por meio de cromatografia Combiflash ISCO para proporcionar o metil éster de ácido
15 do 5-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-pentanóico desejado (0,87 g) na forma de um óleo amarelo pálido. MS (ESI⁺): 225,3[M+H]⁺.

Etapa B] 2-(4-Fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2,4-diidro-pirazol-3-ona

20 A uma solução de metil éster de ácido 5-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-pentanóico (0,43 g) em ácido acético (5 ml) em um tubo capaz de ser vedado foi adicionada 4-fluorofenilhidrazina.HCl (0,31 g). O vaso de reação foi vedado e mergulhado em um banho de óleo a
25 100°C durante 18 horas. O vaso de reação foi refrigerada para a temperatura ambiente, aberto e o conteúdo foi vazado em uma mistura de EtOAc e água. A fase a-

quosa foi extraída com EtOAc e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e secadas sobre sulfato de sódio. Filtragem e evaporação dos voláteis *in vacuo* proporcionou um material cristalino bruto. O produto
5 bruto foi lavado com éter para proporcionar o 2-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2,4-diidro-pirazol-3-ona desejado (0,37 g) na forma de um sólido cristalino bege. MS (ESI⁺): 301,1[M+H]⁺).

Etapa C] 2-(4-Fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-
10 etil]-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

A uma solução de 2-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2,4-diidro-pirazol-3-ona (0,34 g) em DMF (2 ml) foi adicionado iodometano (0,07 ml) e a mistura foi colocada em uma bomba de pressão e vedada.
15 da. O vaso de reação foi então aquecido em um banho de óleo a 100°C durante dois dias. O vaso de reação foi então refrigerada e o DMF foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e saturado e lavado com solução de bicarbonato de sódio saturada. As fases foram separadas e a solução aquosa foi extraída com EtOAc
20 outras duas vezes sob pH neutro. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas *in vacuo* a u-mafford a resíduo bruto. Cromatografia de coluna instantânea sobre sílica gel utilizando-se cromatografia *combiflash* ISCO e eluição com EtOAc/heptano proporcionou o 2-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1-

metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona desejado (0,296 g) na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺): 315,1 ([M+H]⁺).

Etapa D] 4-Bromo-2-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

A uma solução de 2-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (0,296 g) em cloreto de metileno (5 ml) foi adicionada N-bromossuccinimida (0,168 g). O vaso de reação foi
10 embrulhado em ouropel de alumínio e submetido a agitação durante 24 horas. O solvente foi evaporado *in vacuo* e o resíduo foi dissolvido em EtOAc e água. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com mais EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e reduzidas *in vacuo* para proporcionarem um resíduo bruto. Cromatografia de coluna instantânea sobre sílica gel utilizando-se cromatografia *combiflash* ISCO e eluição com EtOAc/heptano proporcionou o 4-bromo-2-
20 (4-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona desejado (0,312 g) na forma de um sólido branco. MS (ESI⁺): 395,0 ([M+H]⁺).

Etapa E] 4-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

25 Em um tubo capaz de ser vedado sob argônio foi adicionado 4-bromo-2-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

(0,312 g), ácido ciclopropilborônico (0,139 g), fosfato de potássio (0,924 g), triciclohexil fosfina (0,034 g) e tolueno (3,0 ml). A isto foi adicionado acetate de paládio (0,013 g) e o tubo foi vedado e submetido a
 5 agitação at 100°C durante 20 horas. O vaso de reação foi então refrigerada e o diluído com água/EtOAc. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com further EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e
 10 evaporadas *in vacuo* para proporcionar um resíduo bruto. Cromatografia de coluna instantânea sobre sílica gel utilizando-se cromatografia *combiflash* ISCO e eluição com EtOAc/heptano proporcionou o 4-ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1-metil-1,2-
 15 diidro-pirazol-3-ona desejado (0,055 g) na forma de um white cristalino sólido. MS (ESI⁺): 315,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 34

4-Ciclopropil-2-(2-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

20 Este material foi obtido em analogia ao exemplo 33 utilizando-se 2-fluorofenilhidrazina (etapa B) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa B] 2-(2-Fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-2,4-diidro-pirazol-3-ona

25 Etapa C] 2-(2-Fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa D] 4-Bromo-2-(2-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-

fenil)-etil]-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa E o composto do título 4-ciclopropil-2-(2-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na
5 forma de um sólido não-branco. MS (ESI⁺): 355,1[M+H]⁺).

Exemplo 35

4-Ciclopropil-1-etil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-2-(4-fluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao
10 exemplo 29 utilizando-se iodoetano (etapa B) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa B] 1-Etil-2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-1-etil-2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1,2-
15 diidro-pirazol-3-ona

Etapa D] 4-Ciclopropil-1-etil-2-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa E] 5-Bromometil-4-ciclopropil-1-etil-2-(4-fluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

20 Depois da etapa F o composto do título 4-ciclopropil-1-etil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-2-(4-fluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de sólido bege. MS (ESI⁺): 371,4[M+H]⁺).

Exemplo 36

25 **5-(4-Cloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona**

Etapa A] 5-Bromometil-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-

diidro-pirazol-3-ona

A 4-isopropil-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (0,8 g) em ua balão de vidro de fundo redondo sob argônio em dioxana (15 ml) foi adicionado bromo (0,55 g). A reação foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 5 horas. A reação foi diluída com água e EtOAc e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com mais EtOAc e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas *in vacuo*. O material bruto foi purificado por meio de cromatografia Combiflash ISCO (EtOAc/heptano) para proporcionar o 5-bromometil-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona desejado na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺): 309,3 ([M+H]⁺).

Etapa B] 5-(4-Cloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

A uma suspensão de hidreto de sódio (0,023 g de uma dispersão 50% em óleo mineral) em DMF (2 ml) a 0°C foi adicionado 4-clorofenol (0,042 g). A esta foi adicionada uma solução de 5-bromometil-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (0,10 g) em DMF (1 ml) e mistura de reação foi deixada sob agitação sob temperatura ambiente durante 18 horas. A reação foi então diluída com água e EtOAc. As fases foram separadas e a aquosa foi extraída com mais EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com mais salmou-

ra e secadas com sulfato de sódio. Filtragem e evaporação dos voláteis *in vacuo* e purificação do resíduo por meio de cromatografia Combiflash ISCO (utilizando-se EtOAc/heptano) proporcionou o 5-(4-cloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (0,020 g) na forma de um sólido amarelo claro. MS (ESI⁺): 357,1[M+H]⁺.

Exemplo 37

5-(2,4-Dicloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este composto foi obtido em analogia ao exemplo 36, utilizando-se 2,4-diclorofenol (etapa B) para proporcionar 5-(2,4-dicloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona na forma de um sólido branco. MS (ESI⁺): 392,0[M+H]⁺.

Exemplo 38

5-(4-Fluoro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este composto foi obtido em analogia ao exemplo 36, utilizando-se 4-flourofenol (etapa B) para proporcionar 5-(4-fluoro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona na forma de um sólido branco. MS (ESI⁺): 341,3[M+H]⁺.

Exemplo 39

5-(2-Cloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este composto foi obtido em analogia ao exemplo 36, utilizando-se 2-clorofenol (etapa B) para proporcionar 5-(2-cloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺): 357,0[M+H]⁺).

Exemplo 40

5-Isopropoximetil-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este composto foi obtido em analogia ao exemplo 36, utilizando-se propan-2-ol (etapa B) para proporcionar 5-isopropoximetil-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺): 289,2[M+H]⁺).

Exemplo 41

1-Etil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexaidro-indazol-3-ona

Etapa A] 2-Fenil-1,2,4,5,6,7-hexaidro-indazol-3-ona

A uma solução de etil éster de ácido cicloexanona-2-carboxílico (0,6 g) em ácido acético (1 ml) em um balão de vidro de fundo redondo sob argônio foi adicionada fenilhidrazina (0,38 g). A mistura foi mergulhada em um banho de óleo e aquecida a 120°C durante a noite. O vaso de reação foi então refrigerado e o ácido acético foi evaporado *in vacuo* e o sólido remanescente foi dissolvido em EtOAc e água. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com mais EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com

salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas *in vacuo* e azeotropicadas com tolueno (2x). O resíduo bruto foi então purificado por meio de cromatografia Combiflash ISCO (eluição com EtOAc/heptano) para proporcionar o 2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexaidro-indazol-3-ona desejado (0,56 g) na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺):215,4 ([M+H]⁺).

Etapa B] 1-Etil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexaidro-indazol-3-ona

10 A uma solução de 2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexaidro-indazol-3-ona (0,1 g) em DMF (1 ml) foi adicionado iodoetano (0,073 ml) e a mistura foi colocada em uma bomba de pressão e vedada. O vaso de reação foi então aquecido em um banho de óleo a 100°C durante três dias. O vaso de reação foi então refrigerado e o DMF foi evaporado *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e saturado e lavado com solução de bicarbonato de sódio saturada. As fases foram separadas e a solução aquosa foi extraída com EtOAc outras duas vezes sob pH neutro. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas *in vacuo* para proporcionarem um resíduo bruto. Cromatografia de coluna instantânea sobre sílica gel utilizando-se cromatografia *combiflash* ISCO e eluição com EtOAc/heptano e AcOH 3% proporcionou o 1-etil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexaidro-indazol-3-ona desejado (0,084 g) na forma de um sólido castanho claro. MS

(ESI⁺): MS (ESI⁺): 243,4 [M+H]⁺).

Exemplo 42

1-Metil-2-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-2H-cicloheptapirazol-3-ona

5 Este material foi obtido em analogia ao exemplo 41 utilizando-se metil éster de ácido 2-oxo-cicloheptanecarboxílico (etapa A) e iodometano (etapa B) por meio do seguinte intermediário:

Etapa A] 2-Fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-2H-cicloheptapirazol-3-ona
10

Depois da etapa B o composto do título 1-metil-2-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-2H-cicloheptapirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺): 243,4 [M+H]⁺.

15

Exemplo 43

1-Metil-2-(1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1,2,4,5,6,7-hexaidro-indazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 41 utilizando-se metil éster de ácido 2-oxo-ciclohexano carboxílico (etapa A) e iodometano (etapa B) por meio do seguinte intermediário:

Etapa A] 2-(1,7,7-Trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1,2,4,5,6,7-hexaidro-indazol-3-ona
20

Depois da etapa B o composto do título 1-metil-2-(1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1,2,4,5,6,7-hexaidro-indazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido bege. MS (ESI⁺): 289,4 [M+H]⁺.

25

Exemplo 44**2-(2,4-Dicloro-fenil)-1-metil-1,2,4,5,6,7-hexaidro-indazol-3-ona**

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 41 utilizando-se metil éster de ácido 2-oxo-ciclohexanecarboxílico e 2,4-diclorofenilhidrazina (etapa A) e iodometane (etapa B) por meio do seguinte intermediário:

Etapa A] 2-(2,4-Dicloro-fenil)-1,2,4,5,6,7-hexaidro-indazol-3-ona

Depois da etapa B o composto do título 2-(2,4-dicloro-fenil)-1-metil-1,2,4,5,6,7-hexaidro-indazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺): 297,4 [M+H]⁺.

15

Exemplo 45**1-Metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-2H-cicloheptapirazol-3-ona**

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 41 utilizando-se metil éster de ácido 2-oxo-cicloheptanocarboxílico e 2-trifluorometilfenilidrazina (etapa A) e iodometano (etapa B) por meio do seguinte intermediário:

Etapa A] 2-(2-Trifluorometil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-2H-cicloheptapirazol-3-ona

25

Depois da etapa B o composto do título 1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-2H-cicloheptapirazol-3-ona foi obtido na forma de um

sólido não-branco. MS (ESI⁺): 311,3 [M+H]⁺).

Exemplo 46

4-tert-Butil-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

5 A uma solução de tert-butanol (800 µl) e
1,5-dimetil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (0,150 g)
in dicloroetano (1 ml) foi adicionado trifluoreto die-
tileterato de boro (400 µl). A reação foi aquecida pa-
ra 40°C durante sete dias. A mistura de reação foi en-
10 tão refrigerada e vazada em uma mistura de gelo/água,
foi basificada para pH 10 utilizando-se solução de hi-
dróxido de sódio e foi extraída com EtOAc. A solução
foi acidulada com AcOH para pH =4 e ainda extraída com
EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com
15 salmoura e secadas sobre sulfato de sódio. Filtragem e
evaporação dos voláteis *in vacuo* proporcionaram um re-
síduo bruto que foi purificado por meio de cromatogra-
fia de coluna instantânea para proporcionar 4-tert-
butil-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona
20 (0,025 mg) na forma de um sólido branco. MS (ESI⁺):
245,4 [M+H]⁺).

Exemplo 47

4-tert-Butil-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

25 Etapa A] 2,5-Dimetil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona
Este composto foi obtido em analogia ao
exemplo 61 utilizando-se 5-metil-1-fenil-1,2-diidro-
pirazol-3-ona (*Synthesis* **1979**, 4, 283-287) para pro-

porcionar 2,5-dimetil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona na forma de um sólido branco. MS (ESI⁺): 189,4 [M+H]⁺).

Etapa B] 4-tert-Butil-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

5 Este composto foi obtido em analogia ao exemplo 46 utilizando-se 2,5-dimetil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona para proporcionar 4-tert-butil-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺): 245,4 [M+H]⁺).

10

Exemplo 48

4-Adamantan-1-il-5-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Uma suspensão de 5-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (4,0 g) e adamantan-1-ol (5,6 g) em um balão de vidro de fundo redondo foi refrigerada para
15 0°C com um banho de gelo/água. À suspensão refrigerada foi adicionado eterato de etil trifluoreto de boro (9,2 ml) durante 10 minutos. A mistura de reação foi então deixada aquecer até à temperatura ambiente e submetida a agitação durante 24 horas. A suspensão foi então no-
20 vamente refrigerada para 0°C e extinta com solução de KOH a 50%. A mistura foi então acidulada com solução HCl aquosa 2 N e diluída com EtOAc. O precipitado branco resultante foi então coletado por filtração e o sólido foi lavado com éter. O sólido branco foi secado
25 em um dessecador para proporcionar o 4-adamantan-1-il-5-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona desejado (9,2 g) na forma de um sólido branco. MS (ESI⁺): 233,3 [M+H]⁺).

Exemplo 49**2-Adamantan-1-il-3-metil-6,7-diidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona**

Em um vaso de pressão vedado foi colocado
5 4-adamantan-1-il-5-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (3,5 g) (tal como descrito no exemplo 48) juntamente com 1,3-dibromopropano (6,1 g) e DMF (40 ml) e um equivalente de carbonato de potássio sólido. O vaso de reação foi vedado e a solução foi aquecida para 100°C durante 20 horas. A reação foi então deixada esfriar e diluída com EtOAc e solução de bicarbonato de sódio saturada. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com mais EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas *in vacuo*. O resíduo ob-
15 tido foi purificado por meio de cromatografia Combiflash ISCO (sobre coluna de sílica, eluição com EtOAc/heptano) para proporcionar 2-adamantan-1-il-3-metil-6,7-diidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona (0,821 g) na
20 forma de um sólido branco. MS (ESI⁺): 273,0 [M+H]⁺).

Exemplo 50**2-Adamantan-1-il-3-metil-5,6,7,8-tetraidro-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona**

Este composto foi obtido em analogia ao
25 exemplo 49 utilizando-se 1,4-dibromo-butano para proporcionar 2-adamantan-1-il-3-metil-5,6,7,8-tetraidro-pirazolo[1,2-a]piridazin-1-ona na forma de um sólido não-branco. MS (ESI⁺): 287,3 [M+H]⁺).

Exemplo 51**2-Adamantan-1-il-3-metil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirazolo
[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona**

Este composto foi obtido em analogia ao
 5 exemplo 49 utilizando-se 1,4-dibromo-pentano para pro-
 porcionar 2-adamantan-1-il-3-metil-6,7,8,9-tetraidro-
 5H-pirazolo[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona, na forma de um
 sólido não-branco. MS (ESI⁺): 301,3 [M+H]⁺).

Exemplo 52

10 **2-Adamantan-1-il-3-ciclopropil-6,7-diidro-5H-pirazolo
[1,2-a]pirazol-1-ona**

Etapa A] 5-Ciclopropil-2,4-diidro-pirazol-3-ona

A uma solução de metil-3-ciclopropil-3-oxopropionato (10 g) e ácido acético (28 ml) em a balão
 15 de vidro de fundo redondo sob argônio foi adicionado
 hidrato de hidrazina (2,25 g). A mistura foi mergulha-
 da em um banho de óleo e aquecida a 100°C durante a
 noite. O vaso de reação foi então refrigerado e o áci-
 do acético foi evaporado *in vacuo* e o sólido remanes-
 20 cente foi adicionado a solução de hidróxido de sódio
 aquosa 1 N. O precipitado resultante foi coletado por
 filtragem e lavado com água e éter frio para proporcio-
 nar o 5-ciclopropil-2,4-diidro-pirazol-3-ona desejado
 (8,2 g) na forma de um sólido bege.

25 Etapa B] 4-Adamantan-1-il-5-ciclopropil-1,2-diidro-
 pirazol-3-ona

Este composto foi obtido em analogia ao

exemplo 48 utilizando-se 5-ciclopropil-2,4-diidro-pirazol-3-ona para proporcionar 4-adamantan-1-il-5-ciclopropil-1,2-diidro-pirazol-3-ona, na forma de um sólido branco. MS (ESI⁻): 259,1[M-H]⁻).

5 Part C] 2-Adamantan-1-il-3-ciclopropil-6,7-diidro-5H-pirazolo[1,2-a]pirazol-1-ona

Este composto foi obtido em analogia ao exemplo 49 utilizando-se 4-adamantan-1-il-5-ciclopropil-1,2-diidro-pirazol-3-ona para proporcionar 2-adamantan-1-il-3-ciclopropil-6,7-diidro-5H-pirazolo
10 [1,2-a]pirazol-1-ona, na forma de um sólido off-branco. MS (ESI⁺): 299,3[M+H]⁺).

Exemplo 53

4-Adamantan-1-il-1,2,5-trimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona
15 **ona**

Este composto foi obtido em analogia ao exemplo 48 utilizando-se 1,2,5-trimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (preparado tal como descrito por v. Aurers e Niemeyer in *J. Prakt. Chem.* **1925**, 110, 179) para
20 proporcionar 4-adamantan-1-il-1,2,5-trimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona na forma de um sólido não-branco. MS (ESI⁺): 261,4 [M+H]⁺).

Exemplo 54

4-Adamantan-1-il-1-benzil-2,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona
25 **pirazol-3-ona**

Etapa A] 1-Benzil-2,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao

exemplo 55 utilizando-se 2,5-dimetil-2,4-diidro-pirazol-3-ona e benzilbrometo para proporcionar 1-benzil-2,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona na forma de um sólido não-branco.

5 Etapa B] 4-Adamantan-1-il-1-benzil-2,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 48 utilizando-se 1-benzil-2,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona para proporcionar o 4-adamantan-1-il-1-benzil-2,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona dese-
10 jado na forma de um sólido não-branco. MS (ESI+): 337,4 [M+H]⁺).

Exemplo 55

4-Adamantan-1-il-1-isopropil-5-metil-1,2-diidro-
15 **pirazol-3-ona**

Um tubo capaz de ser vedado foi carregado com 4-adamantan-1-il-5-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (0,05 g), 2-bromopropano (0,026 g) e DMF e purgado com argônio e vedado. O vaso de reação foi mergulhado em
20 um banho de óleo aquecido a 110 graus C durante 48 horas. O vaso de reação foi então refrigerado e aberto cuidadosamente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e solução de NaHCO₃ aquosa e as fases foram separadas. A camada aquosa foi extraída com mais EtOAc e
25 as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com tiosulfato de sódio. As fases foram então secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e reduzidas *in vacuo*. A goma bruta foi cromatografada por adsorção sobre sílica

gel e submetida a cromatografia Combiflash Isco. Evaporação das frações desejadas proporcionou o product 4-adamantan-1-il-1-isopropil-5-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona desejado (0,01 g) na forma de um material não
 5 branco. MS (ESI+): 275,3 [M+H]⁺.

Exemplo 56

4-Adamantan-1-il-5-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este composto foi obtido em analogia ao
 10 exemplo 48 utilizando-se 5-metil-2-fenil-2,4-diidro-pirazol-3-ona para proporcionar 4-adamantan-1-il-5-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona na forma de um sólido amarelo claro. MS (ESI+): 309,3 [M+H]⁺.

Exemplo 57

4-Adamantan-1-il-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este composto foi obtido em analogia ao
 exemplo 48 utilizando-se 1,5-dimetil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona para proporcionar 4-adamantan-1-il-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona, na
 20 forma de um sólido branco. MS (ESI+): 323,1 [M+H]⁺.

Exemplo 58

4-Adamantan-1-il-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

25 Este composto foi obtido em analogia ao exemplo 61 utilizando-se 4-adamantan-1-il-5-metil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (vide exemplo 59) para proporcionar 4-adamantan-1-il-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-

diidro-pirazol-3-ona, na forma de um sólido não branco.
MS (ESI+): 323,3 [M+H]⁺).

Exemplo 59

4-Adamantan-1-il-5-metil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3- 5 ona

Este composto foi obtido em analogia ao exemplo 48 utilizando-se 5-metil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (*Synthesis* **1979**, 4, 283-287) na forma de um sólido branco. MS (ESI+): 309,4 [M+H]⁺).

10

Exemplo 60

4-Adamantan-1-il-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este composto foi obtido em analogia ao exemplo 48 utilizando-se 1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona para proporcionar 4-adamantan-1-il-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona na forma de um sólido branco. MS (ESI+): 295,3 [M+H]⁺).

15

Exemplo 61

4-Adamantan-1-il-2-metil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3- ona

20

Um tubo capaz de ser vedado foi carregado com 4-adamantan-1-il-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (0,05 g), iodometano (0,036 g) e DMF (1 ml) e purgado com argônio e vedado. O vaso de reação foi mergulhado em um banho de óleo aquecido a 110 graus C durante 16 horas. O vaso de reação foi então refrigerado e aberto cuidadosamente. A mistura de reação foi diluída com EtOAc e solução de bicarbonato de sódio aquoso e as fa-

25

ses foram separadas. A camada aquosa foi extraída com mais EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com tiosulfato de sódio. As fases foram então secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e reduzidas *in vacuo*. A goma bruta foi cromatografada por adsorção em sílica gel e sujeição a cromatografia Combiflash Isco. Evaporação das frações desejadas proporcionou o produto 4-adamantan-1-il-2-metil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona desejado (0,035 mg) na forma de um sólido branco. MS (ESI⁺): 309,4 [M+H]⁺.

Exemplo 62

4-Adamantan-1-il-5-metil-1-piridin-2-il-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa A] 5-Metil-1-piridin-2-il-1,2-diidro-pirazol-3-ona

A uma solução de piridin-2-il-hidrazina (1 g) em tert-butanol (15 ml) a 30°C foi adicionado metil éster de ácido but-2-inóico (1 g). O vaso de reação foi então refrigerado em um banho de gelo e foi tratado com tert-butóxido de potássio (2 g) por partes. A suspensão resultante foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 16 horas. O tert-butanol foi reduzido *in vacuo* e o resíduo foi coletado em água. A camada aquosa foi extraída uma vez com DCM. A camada aquosa foi então acidulada com AcOH para pH = 3 e o precipitado resultante foi coletado por filtração e lavadas com água. O sólido foi coletado e secado sobre

P₂O₅ em um dessecador para proporcionar 5-metil-1-piridin-2-il-1,2-diidro-pirazol-3-ona (0,3 g) na forma de um sólido branco. MS (ESI⁺): 176,3 [M+H]⁺).

Etapa B] 4-Adamantan-1-il-5-metil-1-piridin-2-il-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este composto foi obtido em analogia ao exemplo 48 utilizando-se 5-metil-1-piridin-2-il-1,2-diidro-pirazol-3-ona para proporcionar 4-adamantan-1-il-5-metil-1-piridin-2-il-1,2-diidro-pirazol-3-ona na forma de um sólido branco. MS (ESI⁺): 310,3 [M+H]⁺).

Exemplo 63

4-Adamantan-1-il-2,5-dimetil-1-piridin-2-il-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este composto foi obtido em analogia ao exemplo 61 utilizando-se 4-adamantan-1-il-5-metil-1-piridin-2-il-1,2-diidro-pirazol-3-ona para proporcionar 4-adamantan-1-il-2,5-dimetil-1-piridin-2-il-1,2-diidro-pirazol-3-ona na forma de um sólido não-branco. MS (ESI⁺): 324,5 [M+H]⁺).

Exemplo 64

4-Adamantan-1-il-1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este composto foi obtido em duas etapas em analogia ao exemplo 62 e 61, utilizando-se 4-fluorofenilidrazina (exemplo 62) e utilizando-se iodoetano e 4-adamantan-1-il-1-(4-fluoro-fenil)-5-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (exemplo 61) para proporcionar 4-adamantan-1-il-1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1,2-

diidro-pirazol-3-ona na forma de um sólido amarelo. MS (ESI+): 341,3 [M+H]⁺).

Exemplo 65

4-Adamantan-1-il-2-etil-5-metil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este composto foi obtido em duas etapas em analogia ao exemplo 61 utilizando-se 4-adamantan-1-il-5-metil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (exemplo 59) e iodoetano para proporcionar 4-adamantan-1-il-2-etil-5-metil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI+): 337,5 [M+H]⁺).

Exemplo 66

3-Adamantan-1-il-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona

15 Etapa A] Metil éster de ácido 8-bromo-3-oxo-octanóico

Um balão de vidro de fundo redondo equipado com uma barra de agitação magnética foi jorrado com argônio e carregado com THF (35 ml) e solução de LDA (17,2 ml de uma solução 2M em THF) a -78°C. A este
20 foi adicionado metil éster de ácido 3-oxo-butírico (2 g) dissolvido em THF (5 ml) gota a gota. A solução foi então aquecida para 0°C e 1,4-dibromobutano (3,72) foi adicionado por meio de seringa dissolvido em THF (5 ml). A reação foi submetida a agitação durante 1 hora
25 e então extinta com 10 ml de 2N solução HCl aquosa e extraída com éter, e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, bicarbonato de sódio aquoso solução e salmoura. Secagem sobre sulfato de sódio, fil-

tragem e evaporação dos voláteis *in vacuo* proporcionou um óleo bruto. Cromatografia de coluna instantânea por meio de Combiflash ISCO (EtOAc/heptano) proporcionou o metil éster de ácido 8-bromo-3-oxo-octanóico desejado
5 (1,5 g) na forma de um óleo amarelo. MS (ESI⁺): 251,1 [M+H]⁺.

Etapa B] 5,6,7,8-Tetraidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona

A uma solução de metil éster de ácido 8-bromo-3-oxo-octanóico (0,05 g) em etanol (2 ml) em um
10 balão de vidro de fundo redondo sob argônio foi adicionado hidrato de hidrazina (0,01 ml). A mistura foi mergulhada em um banho de óleo e aquecida para 110°C durante a noite. O vaso de reação foi então refrigera-
15 do e o etanol foi evaporado *in vacuo* e o sólido remanescente foi dissolvido em EtOAc e solução de sulfato de sódio aquoso. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com mais EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre
20 sulfato de sódio, filtradas e evaporadas *in vacuo*. O resíduo bruto foi então purificado por meio de trituração com uma mistura 1:1 de éter/pentano para proporcionar o 5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona desejado (0,02 g) na forma de um sólido branco. MS (ESI⁻): 153,1 ([M-H]⁻).
25

Etapa C] 3-Adamantan-1-il-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona

Este composto foi obtido em analogia ao

exemplo 48 utilizando-se 5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona para proporcionar 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona na forma de um sólido amarelo claro. MS (ESI⁺): 287,3 [M+H]⁺).

Exemplo 67

3-Adamantan-1-il-1-metil-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona

Este composto foi obtido em analogia ao exemplo 61 utilizando-se 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona para proporcionar 3-adamantan-1-il-1-metil-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona, na forma de um sólido amarelo claro. MS (ESI⁺): 301,5 [M+H]⁺).

Exemplo 68

3-Adamantan-1-il-1-metil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona

Etapa A] Metil éster de ácido 7-bromo-3-oxo-heptanóico

Este composto encontra-se descrito no exemplo 27, etapa A.

Etapa B] 4,5,6,7-Tetraidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona

Este composto foi obtido em analogia ao exemplo 66 etapa B utilizando-se metil éster de ácido 7-bromo-3-oxo-heptanóico para proporcionar 4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona na forma de um sólido castanho claro.

Etapa C] 3-Adamantan-1-il-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona

Este composto foi obtido em analogia ao exemplo 66 etapa C utilizando-se 4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona para proporcionar 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI+): 273,5 [M+H]⁺).

Etapa D] 3-Adamantan-1-il-1-metil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona

Este composto foi obtido em analogia ao exemplo 61 utilizando-se 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona para proporcionar 3-adamantan-1-il-1-metil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI+): 287,3 [M+H]⁺).

15

Exemplo 69

3-Adamantan-1-il-1-etil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona

Este composto foi obtido em analogia ao exemplo 61 utilizando-se 3-adamantan-1-il-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[1,5-a]azepin-2-ona e iodoetano para proporcionar 3-adamantan-1-il-1-etil-4,5,6,7-tetraidro-pirazolo[1,5-a]piridin-2-ona na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI+): 301,5 [M+H]⁺).

25

Exemplo 70

1,5-Dimetil-4-(4-metil-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este composto foi obtido em analogia ao

exemplo 71 etapa B, utilizando-se 1,5-dimetil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona para proporcionar 1,5-dimetil-4-(4-metil-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona na forma de um sólido branco. MS (ESI+):
 5 311,3[M+H]⁺).

Exemplo 71

2,5-Dimetil-4-(4-metil-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa A] 2,5-Dimetil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona
 10 Este composto foi obtido em analogia ao exemplo 61 utilizando-se 5-metil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (*Synthesis* **1979**, 4, 283-287) na forma de um sólido branco. MS (ESI+): 189,4[M+H]⁺).

Etapa B] 2,5-Dimetil-4-(4-metil-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona
 15

Uma suspensão de 2,5-dimetil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona (0,15 g) e adamantan-1-ol (0,1 g) in a balão de vidro de fundo redondo foi refrigerada to 0°C com um banho de gelo/água. À suspensão refrigerada
 20 foi adicionado eterato de borontrifluoreto de etil (0,18 ml) durante 10 minutos. A mistura de reação foi então deixada aquecer para a temperatura ambiente e submetida a agitação durante 20 dias. A suspensão foi então re-refrigerada para 0°C e extinta com solução de
 25 KOH a 50%. A mistura foi então acidulada para pH 6 e diluída com EtOAc. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com mais EtOAc. As fases orgânicas

combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre sulfato de sódio. Filtragem e remoção dos voláteis *in vacuo* proporcionaram um resíduo bruto que foi purificado por meio de cromatografia Combiflash ISCO (EtOAc/heptano) para proporcionar o 2,5-dimetil-4-(4-metil-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona desejado (0,032 g) na forma de um sólido branco. MS (ESI⁺): 311,4 [M+H]⁺.

Exemplo 72

10 4,5-Diciclopropil-2-(2,3-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se (2,3-dicloro-fenil)-hidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

15 Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2,3-dicloro-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-2-(2,3-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(2,3-dicloro-fenil)-1-
20 metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D, o composto do título 4,5-diciclopropil-2-(2,3-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido não-branco. MS (ESI⁺): 323,3 ([M+H]⁺).

25 Exemplo 73

1-Benzil-4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao

exemplo 1 utilizando-se (2,4-difluoro-fenil)-hidrazina (etapa A) e brometo benzílico (etapa B) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-2,4-
5 diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 1-Benzil-5-ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-
1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 1-Benzil-4-bromo-5-ciclopropil-2-(2,4-
difluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

10 Depois da etapa D, o composto do título 1-Benzil-4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido não-branco. MS (ESI⁺): 367,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 74

15 **4,5-Diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(2-fluoro-benzil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona**

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se (2,4-difluoro-fenil)-hidrazina (etapa A) e 1-bromometil-2-fluoro-benzeno (etapa B) por
20 meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-2,4-
diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(2-
fluoro-benzil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

25 Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-
1-(2-fluoro-benzil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D, o composto do título 4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(2-fluoro-

benzil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido não-branco. MS (ESI⁺): 385,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 75

4,5-Diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(4-fluoro- 5 benzil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se (2,4-difluoro-fenil)-hidrazina (etapa A) e 1-bromometil-4-fluoro-benzeno (etapa B) por meio dos seguintes intermediários:

10 Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(4-fluoro-benzil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-
15 1-(4-fluoro-benzil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(4-fluoro-benzil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido não-branco. MS (ESI⁺): 385,3 ([M+H]⁺).

20 Exemplo 76

4,5-Diciclopropil-2-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)- 1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se (3-fluoro-2-trifluorometil-
25 fenil)-hidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(3-fluoro-2-trifluorometil-

fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-2-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D, o composto do título 4,5-diciclopropil-2-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido branco. MS (ESI⁺): 341,1 ([M+H]⁺).

10

Exemplo 77

1-Benzil-4,5-diciclopropil-2-(2,5-difluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se (2,5-difluoro-fenil)-hidrazina (etapa A) e brometo benzílico (etapa B) por meio dos seguintes intermediários:

15

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2,5-difluoro-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

20

Etapa B] 1-Benzil-5-ciclopropil-2-(2,5-difluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 1-Benzil-4-bromo-5-ciclopropil-2-(2,5-difluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

25

Depois da etapa D, o composto do título 1-benzil-4,5-diciclopropil-2-(2,5-difluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido não-branco. MS (ESI⁺): 367,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 78

4,5-Diciclopropil-2-(2,5-difluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se (2,5-difluoro-fenil)-hidrazina

5 (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2,5-difluoro-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-2-(2,5-difluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

10 Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(2,5-difluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 4,5-diciclopropil-2-(2,5-difluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido

15 branco. MS (ESI⁺): 291,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 79

4,5-Diciclopropil-2-(2-metanossulfonil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se (2-metanossulfonil-fenil)-

20 hidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2-metanossulfonil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

25 Etapa B] 5-Ciclopropil-2-(2-metanossulfonil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(2-metanossulfonil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D, o composto do título 4,5-diciclopropil-2-(2-metanossulfonil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido branco. MS (ESI⁺): 333,3 ([M+H]⁺).

5

Exemplo 80**4,5-Diciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometoxi-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona**

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se (2-trifluorometoxi-fenil)-hidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2-trifluorometoxi-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometoxi-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometoxi-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D, o composto do título 4,5-diciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometoxi-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido branco. MS (ESI⁺): 339,1 ([M+H]⁺).

20

Exemplo 81**4,5-Diciclopropil-1-(2,4-difluoro-benzil)-2-(2,5-difluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona**

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se (2,5-difluoro-fenil)-hidrazina (etapa A) e 1-bromometil-2,4-difluoro-benzeno (etapa B)

25

por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2,5-difluoro-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-1-(2,4-difluoro-benzil)-2-(2,5-difluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-1-(2,4-difluoro-benzil)-2-(2,5-difluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D, o composto do título 4,5-diciclopropil-1-(2,4-difluoro-benzil)-2-(2,5-difluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido branco. MS (ESI⁺): 403,4 ([M+H]⁺).

Exemplo 82

4,5-Diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se (2,4-difluoro-fenil)-hidrazina (etapa A) e 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propano (etapa B) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D, o composto do título 4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido

na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺): 373,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 83

4,5-Diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se (2,4-difluoro-fenil)-hidrazina (etapa A) e 2-bromometil-piridina (etapa B) por meio dos seguintes intermediários:

10 Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

15 Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido castanho claro. MS (ESI⁺): 368,1 ([M+H]⁺).

20

Exemplo 84

4,5-Diciclopropil-1-metil-2-o-tolil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se o-tolil-hidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

25 Etapa A] 5-Ciclopropil-2-o-tolil-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-1-metil-2-o-tolil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-1-metil-2-o-tolil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

5 Depois da etapa D, o composto do título 4,5-diciclopropil-1-metil-2-o-tolil-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido não-branco. MS (ESI⁺): 269,5 ([M+H]⁺).

Exemplo 85

10 **2-Benzotiazol-2-il-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona**

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se benzotiazol-2-il-hidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

15 Etapa A] 2-Benzotiazol-2-il-5-ciclopropil-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 2-Benzotiazol-2-il-5-ciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 2-Benzotiazol-2-il-4-bromo-5-ciclopropil-1-
20 metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 2-benzotiazol-2-il-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido não-branco. MS (ESI⁺): 312,4 ([M+H]⁺).

25 **Exemplo 86**

4,5-Diciclopropil-2-(2,3-dimetil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao

exemplo 1 utilizando-se (2,3-dimetil-fenil)-hidrazina
(etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2,3-dimetil-fenil)-2,4-
diidro-pirazol-3-ona

5 Etapa B] 5-Ciclopropil-2-(2,3-dimetil-fenil)-1-metil-
1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(2,3-dimetil-fenil)-1-
metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D, o composto do título
10 4,5-diciclopropil-2-(2,3-dimetil-fenil)-1-metil-1,2-
diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido
branco. MS (ESI⁺): 283,4 ([M+H]⁺).

Exemplo 87

**4,5-Diciclopropil-2-(2-etil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-
15 pirazol-3-ona**

Este material foi obtido em analogia ao
exemplo 1 utilizando-se (2-etil-fenil)-hidrazina (etapa
A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2-etil-fenil)-2,4-diidro-
20 pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-2-(2-etil-fenil)-1-metil-1,2-
diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(2-etil-fenil)-1-
metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

25 Depois da etapa D, o composto do título
4,5-diciclopropil-2-(2-etil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-
pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido branco.

MS (ESI⁺): 283,5 ([M+H]⁺).

Exemplo 88

4,5-Diciclopropil-2-(2,5-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

5 Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se (2,5-dicloro-fenil)-hidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2,5-dicloro-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

10 Etapa B] 5-Ciclopropil-2-(2,5-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(2,5-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D, o composto do título
15 4,5-diciclopropil-2-(2,5-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido não-branco. MS (ESI⁺): 323,4 ([M+H]⁺).

Exemplo 89

4,5-Diciclopropil-2-(2-fluoro-3-metil-6-trifluorometil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

20 Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se (2-fluoro-3-metil-6-trifluorometil-fenil)-hidrazina (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

25 Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2-fluoro-3-metil-6-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-2-(2-fluoro-3-metil-6-

trifluorometil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona
 Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(2-fluoro-3-metil-6-trifluorometil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D, o composto do título
 5 4,5-diciclopropil-2-(2-fluoro-3-metil-6-trifluorometil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido branco. MS (ESI⁺): 355,3 ([M+H]⁺).

Exemplo 90

4-Ciclopropil-1-metil-5-trifluorometil-2-(2-trifluo-
 10 rometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 (exceto etapa B) utilizando-se (2-trifluorometil-fenil)-hidrazina e etil éster de ácido 4,4,4-trifluoro-3-oxo-butírico (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:
 15

Etapa A] 5-Trifluorometil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 1-Metil-5-trifluorometil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

20 A 19,5 ml (50,7 mmol) de dimetil sulfato foi adicionado 1,5 g (5,1 mmol) de 1-Metil-5-trifluorometil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona em um vaso de reação e submetido a agitação, a reação foi então refluída 120°C durante 15 minutos.
 25 A mistura de reação foi então trabalhada utilizando-se (2 × 40 ml) água e (2 × 50 ml) etil acetato, a solução orgânica foi separada em relação à camada aquo-

sa, secada (Na₂SO₄) e concentrada. Os componentes orgânicos foram separados e purificados por cromatografia de coluna (AcOEt 95:5 heptano) para proporcionar 1-metil-5-trifluorometil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona (918 mg, rendimento 58%) na forma de um sólido não-branco. MS (ESI⁺): 311,0 ([M+H]⁺).

Etapa C] 4-Bromo-1-metil-5-trifluorometil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D o composto do título 4-ciclopropil-1-metil-5-trifluorometil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de uma goma amarela. MS (ESI⁺): 351,1 ([M+H]⁺).

Exemplo 91

4-Ciclopropil-5-(2,2-difluoro-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa A] Cloreto de 2,2-difluoro-ciclopropanocarbonil

A uma solução de ácido 2,2-difluoro ciclopropânico disponível comercialmente (1,0 g, 8,2 mmol) em DCM (27,3 ml) foi adicionada 1 gota de DMF e a mistura foi submetida a agitação sob atmosfera de argônio inerte e refrigerada para 0°C em um banho de gelo. Cloreto de oxalil (1 equivalente) foi então injetado e o banho foi deixado aquecer lentamente para a temperatura ambiente e a solução submetida a agitação durante 18 horas. A solução foi então evaporada sob vácuo reduzido e o resíduo remanescente foi usado na reação seguinte sem qualquer outra purificação.

Etapa B] Etil éster de ácido 3-(2,2-difluoro-ciclopropil)-3-oxo-propiónico

A malonato de monoetil (2,164 g, 16,4 mmol) em um balão de vidro de fundo redondo sob atmosfera de argônio inerte, foram adicionados 60 ml de THF e o vaso foi refrigerado para -78°C. A este foi adicionada solução de n-butilítio (20,48 ml de 1,6 M em hexano, 32,8 mmol) e a temperatura foi elevada gradualmente até alcançar 0°C durante 15 minutos. A solução de malonato litiado foi então refrigerada para -78°C novamente e o cloreto de 2,2-difluoro-ciclopropanocarbonil bruto dissolvido em THF (10 ml) foi adicionado gota a gota durante 20 minutos e a mistura de reação foi aquecida para 0°C tempo esse em que a reação foi completada conforme mostrado por TLC (coloração de permanganato de potássio). A mistura de reação foi então trabalhada com (2 x 20 ml) de solução de carbonato de sódio hidrogênio saturado e (1 x 20 ml) solução de salmoura saturada. Esta foi então extraída com (2 x 20 ml) etil acetate e a parte orgânica da mistura de reação foi então reduzida *in-vacuo* e subseqüentemente adsorvida em sílica e cromatografada (AcOEt 10:90 heptano). Combinação das frações desejadas e evaporação proporcionaram etil éster de ácido 3-(2,2-difluoro-ciclopropil)-3-oxo-propiónico (678 mg, rendimento de 43%) na forma de um líquido incolor. MS (ESI⁺): 193,3, 4 ([M+H]⁺).

Etapa C] 5-(2,2-Difluoro-ciclopropil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 utilizando-se etil éster de ácido 3-(2,2-difluoro-ciclopropil)-3-oxo-propionico e (2-trifluorometil-fenil)-hidrazina (etapa A). MS (ESI⁺): 305,1 ([M+H]⁺).

Etapa D] 5-(2,2-Difluoro-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

10 Este material foi obtido em analogia ao exemplo 89 (etapa B) utilizando-se 5-(2,2-difluoro-ciclopropil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona e utilizando-se 5 minutos de tempo de reação. MS (ESI⁺): 319,1 ([M+H]⁺).

15 Etapa E] 4-Bromo-5-(2,2-difluoro-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 (etapa C) utilizando-se 5-(2,2-difluoro-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona.

20 Etapa F] 4-Ciclopropil-5-(2,2-difluoro-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1 (etapa D) utilizando-se 4-bromo-5-(2,2-difluoro-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-

fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona para proporcionar o 4-ciclopropil-5-(2,2-difluoro-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona desejado na forma de um sólido não-branco. MS (ESI⁺): 359,1
5 ([M+H]⁺).

Exemplo 92

4-Ciclopropil-5-(3,3-difluoro-ciclobutil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa A] Etil éster de ácido 3-(3,3-difluoro-ciclobu-
10 til)-3-oxo-propionico

Metal de zinco (0,558 g, pó de 10 micrômetros, 8,5 mmol) foi submetido a agitação em THF (2,5 ml) e ácido metano sulfônico (0,04 mmol) foi adicionado e submetido a refluxo a 76°C durante 10 minutos. A es-
15 te foi adicionado 3,3-difluoro-ciclobutanocarbonitrilo (500 mg, 4,3 mmol, preparado de acordo com Elend et al. *Synth Comm*, **2005**, 35, 657) e a mistura de reação foi aquecida durante mais 10 minutos. Etil bromoacetato (0,751 ml, 6,8 mmol) dissolvido em THF (0,5 ml) foi en-
20 tão injetado durante um período de 2 horas com o auxílio de uma bomba de seringa e depois da adição a mistura foi submetida a agitação durante mais 30 minutos. Adicionou-se HCl aquoso (3 ml de solução 3 M) na forma de gota a 0°C e a mistura de reação foi então submetida
25 a agitação durante 17 horas entre 0 e 20°C. A mistura de reação foi analisada por MS e TLC que mostraram a formação do produto e o consumo do material de partida e a reação foi trabalhada com (2 × 20 ml) água e (2 ×

20 ml) etil acetato, a parte orgânica foi então secada (Na₂SO₄) e reduzida in vacuo. O produto foi isolado e purificado utilizando-se cromatografia instantânea (A-cOEt 7:93 heptano) e etil éster de ácido 3-(3,3-
 5 difluoro-ciclobutil)-3-oxo-propiónico (599 mg, rendimento de 68%) foi obtido na forma de um líquido incolor. MS (ESI⁺): 207,1 ([M+H]⁺).

Etapa B] 5-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-ona

10 Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1, etapa A utilizando-se etil éster de ácido 3-(3,3-difluoro-ciclobutil)-3-oxo-propiónico e (2-trifluorometil-fenil)-hidrazina. MS (ESI⁺): 319,0 ([M+H]⁺).

15 Etapa C] 5-(3,3-Difluoro-ciclobutil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1, etapa B utilizando-se 5-(3,3-difluoro-ciclobutil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-2,4-diidro-pirazol-3-
 20 ona. MS (ESI⁺): 333,1 ([M+H]⁺).

Etapa D] 4-Bromo-5-(3,3-difluoro-ciclobutil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Este material foi obtido em analogia ao exemplo 1, etapa C utilizando-se 5-(3,3-difluoro-
 25 ciclobutil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona. MS (ESI⁺): 410,9 ([M+H]⁺).

Etapa E] 4-Ciclopropil-5-(3,3-difluoro-ciclobutil)-1-

metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-
ona

Este material foi obtido em analogia ao
exemplo 1, etapa D utilizando-se 4-bromo-5-(3,3-
5 difluoro-ciclobutil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-
fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona para proporcionar o 4-
ciclopropil-5-(3,3-difluoro-ciclobutil)-1-metil-2-(2-
trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona deseja-
do, na forma de uma goma amarela MS (ESI⁺): 373,1
10 ([M+H]⁺).

Exemplo 93

**4,5-Diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(2,2,2-
trifluoro-etil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona**

Este material foi obtido em analogia ao
15 exemplo 1 utilizando-se (2,4-difluoro-fenil)-hidrazina
(etapa A) e 2,2,2-trifluoro-etil éster de ácido triflu-
oro-metanossulfônico (etapa B) por meio dos seguintes
intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-2,4-
20 diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(2,2,2-
trifluoro-etil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-
1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona

25 Depois da etapa D, o composto do título
4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(2,2,2-
trifluoro-etil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona foi obtido na
forma de um óleo amarelo. MS (ESI⁺): 359,0 ([M+H]⁺).

Exemplo 94**4,5-Diciclopropil-2-(2,2-dimetil-propil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona**

Este material foi obtido em analogia ao
 5 exemplo 1 utilizando-se (2,2-dimetil-propil)-hidrazina
 (etapa A) por meio dos seguintes intermediários:

Etapa A] 5-Ciclopropil-2-(2,2-dimetil-propil)-2,4-
 diidro-pirazol-3-ona

Etapa B] 5-Ciclopropil-2-(2,2-dimetil-propil)-1-metil-
 10 1,2-diidro-pirazol-3-ona

Etapa C] 4-Bromo-5-ciclopropil-2-(2,2-dimetil-propil)-
 1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona

Depois da etapa D, o composto do título
 4,5-diciclopropil-2-(2,2-dimetil-propil)-1-metil-1,2-
 15 diidro-pirazol-3-ona foi obtido na forma de um sólido
 não-branco. MS (ESI⁺): 249,3 ([M+H]⁺).

Exemplo A

Um composto da fórmula I pode ser usado de
 uma maneira por si conhecida como o ingrediente ativo
 20 para a produção de comprimidos da seguinte composição:

Por comprimido

Ingrediente ativo	200 mg
Celulose microcristalina	155 mg
Amido de milho	25 mg
25 Talco	25 mg
Hidroxipropilmetilcelulose	<u>20 mg</u>
	425 mg

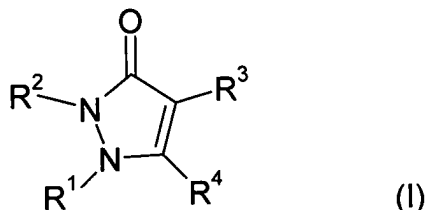
Exemplo B

Um composto da formula I pode ser usado de uma maneira por si conhecida como o ingrediente ativo para a produção de cápsulas da seguinte composição :

5		<u>Por cápsula</u>
	Ingrediente ativo	100,0 mg
	Amido de milho	20,0 mg
	Lactose	95,0 mg
	Talco	4,5 mg
10	Estearato de magnésio	<u>0,5 mg</u>
		220,0 mg

REIVINDICAÇÕES

1 - Compostos, **caracterizados** pela fórmula



em que

- 5 R^1 é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquil, aralquila, haloalquila, aril, piridinilmetil ou heterociclíl; e com a condição de que no caso de R^1 ser hidrogênio então R^3 é adamantanil ou adamantanil substituído com de um a três substituintes selecionados independentemente a partir de alquila, hidroxila, halogênio e haloalquila;
- 10 R^2 é hidrogênio, alquila, cicloalquila, aril, aralquila, benzotiazolil, biciclo(2.2.1)heptil ou biciclo(2.2.2)octil, em que biciclo(2.2.1)heptil e biciclo(2.2.2)octil são opcionalmente substituídos com de um a três substituintes selecionados independentemente a partir de alquila, hidroxila, halogênio e haloalquila;
- 15 ou R^1 e R^2 em conjunto com os átomos de nitrogênio aos quais eles estão vinculados formam pirazolidina, hexaidro-piridazina, (1,2)diazepano ou 2,3,4,5, tetraidro-1H-benzo(c)(1,2)diazepina, em que pirazolidina, hexaidro-piridazina, (1,2)diazepano e 2,3,4,5, tetraidro-1H-benzo(c)(1,2)diazepina são opcionalmente
- 20 substituídos com de um a três grupos de alquila;
- 25

ou R^1 e R^4 em conjunto formam $-(CH_2)_m-$;

m é 3, 4, 5 ou 6;

R^3 é ciclopropil, arilciclopropil, isopropil, tert.-

butil, adamantanil ou biciclo(2.2.2)octil, em que a-
 5 adamantanil e biciclo(2.2.2)octil são opcionalmente
 substituídos com de um a três substituintes selecio-
 nados independentemente a partir de alquila, hidro-
 xila, halogênio e haloalquila;

R^4 é hidrogênio, alquila, cicloalquila, ariloxialquila,
 10 alquilcarbonilaminoariloxialquila, alquiloxialquila,
 aril, aralquila, haloalquila ou halocicloalquila;

ou R^3 e R^4 em conjunto formam $-(CH_2)_n-$;

n é 3, 4, 5 ou 6;

e seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis; com
 15 a condição de que no caso de R^3 e R^4 em conjunto forma-
 rem $-(CH_2)_n-$ então R^1 é alquila e R^2 não é hidrogênio
 ou alquila; e com a condição de que no caso de R^4 ser
 hidrogênio ou alquila então R^3 não é isopropil; e com a
 condição de que no caso de 3-ciclopropil-4-isopropil-2-
 20 metil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona; 1,2-diidro-5-metil-4-
 triciclo(3.3.1.1^{3,7})dec-1-il-3H-pirazol-3-ona;

1,2,3,4,6,7,8,9-octaidro-10H,12H-indazol(1,2-a)indazol-
 10,12-diona; 1,2,4,5,6,7-hexaidro-1-metil-2-fenil-3H-
 indazol-3-ona; 1,4,5,6-tetraidro-1-metil-2-fenil-
 25 3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-
 benzil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-
 tetraidro-1-etil-2-(4-metil)-fenil-3(2H)-
 ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-etil-2-

fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; e 1,4,5,6,7,8-hexaidro-1-metil-2-fenil-3(2H)-cicloheptapirazolona são excluídos.

2 - Compostos, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** pelo fato que

R¹ é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, aralquila, haloalquila, aril ou heterociclil; e com a condição de que que no caso de R¹ ser hidrogênio então R³ é adamantanil ou adamantanil substituído com de um a três substituintes selecionados independentemente a partir de alquila, hidroxila, halogênio e haloalquila;

R² é hidrogênio, alquila, cicloalquila, aril, aralquila, biciclo(2.2.1)heptil ou biciclo(2.2.2)octil, em que biciclo(2.2.1)heptil e biciclo(2.2.2)octil são opcionalmente substituídos com de um a três substituintes selecionados independentemente a partir de alquila, hidroxila, halogênio e haloalquila;

ou R¹ e R² em conjunto com os átomos de hidrogênio aos quais eles estão vinculados formam pirazolidina, hexaidro-piridazina, (1,2)diazepanp ou 2,3,4,5, tetraidro-1H-benzo(c)(1,2)diazepina, em que pirazolidina, hexaidro-piridazina, (1,2)diazepano e 2,3,4,5, tetraidro-1H-benzo(c)(1,2)diazepina são opcionalmente substituídos com de um a três grupos de alquila;

ou R¹ e R⁴ em conjunto formam $-(CH_2)_m-$;

m é 3, 4, 5 ou 6;

R⁴ é hidrogênio, alquila, cicloalquila, ariloxialquila,

alquilcarbonilaminoariloxialquila, alquiloalquila,
 aril, aralquila ou haloalquila;
 ou R^3 e R^4 em conjunto formam $-(CH_2)_n-$; e
 n é 3, 4, 5 ou 6.

5 3 - Compostos, de acordo com a reivindica-
 ção 1 ou 2, **caracterizados** pelo fato de que R^3 é ciclo-
 propil, isopropil, tert-butil, adamantanil ou 4-metil-
 biciclo(2.2.2)octil.

10 4 - Compostos, de acordo com qualquer uma
 das reivindicações 1 a 3, **caracterizados** pelo fato de
 que R^3 é ciclopropil ou adamantanil.

15 5 - Compostos, de acordo com qualquer uma
 das reivindicações 1 a 4, **caracterizados** pelo fato de
 que R^4 é ciclopropil, ciclobutil, 1-metil-ciclopropil,
 tert-butil, 2,2-dimetil-ciclopropil, fluoro-fenoxime-
 til, fluoro-fenil-etil, cloro-fenoximetil, dicloro-
 fenoximetil, isopropoximetil, metil, hidrogênio ou tri-
 fluorometil.

20 6 - Compostos, de acordo com qualquer uma
 das reivindicações 1 a 5, **caracterizados** pelo fato de
 que R^4 é ciclopropil, ciclobutil, 1-metil-ciclopropil,
 tert-butil, 2,2-dimetil-ciclopropil ou 4-fluoro-
 fenoximetil.

25 7 - Compostos, de acordo com qualquer uma
 das reivindicações 1 a 5, **caracterizados** pelo fato de
 que R^3 é adamantanil e R^4 é hidrogênio, metil ou ciclo-
 propil.

8 - Compostos, de acordo com qualquer uma

das reivindicações 1 a 7, **caracterizados** pelo fato de que R¹ é hidrogênio, metil, etil, isopropil, ciclopropil, benzil, ciclopropilmetil, fenil, piridinil ou fluorofenil.

5 9 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizados** pelo fato de que R¹ é metil ou fenil.

10 10 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizados** pelo fato de que R¹ e R² em conjunto com os átomos de nitrogênio aos quais eles estão vinculados formam pirazolidina, hexaidro-piridazina ou (1,2)diazepano.

15 11 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizados** pelo fato de que R¹ e R⁴ em conjunto formam -(CH₂)_m-, em que m é 4 ou 5.

20 12 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 8, 9 e 10, **caracterizados** pelo fato de que R³ e R⁴ em conjunto formam -(CH₂)_n-, em que n é 4 ou 5.

25 13 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, 11 e 12, **caracterizados** pelo fato de que R² é hidrogênio, metil, etil, 1,7,7-trimetil-biciclo(2.2.1)hept-2-il, naftil, fenil ou fenil substituído, em que o fenil substituído é fenil substituído com de um a três substituintes selecionados independentemente a partir de fluoro, cloro, trifluorometil e hidroxila.

14 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, 11 a 13, **caracterizados** pelo fato de que R² é metil, fluoro-fenil, cloro-fenil ou trifluorometil-fenil.

5 15 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizados** pelo fato de serem selecionados a partir de:

4,5-Diciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

10 4,5-Diciclopropil-2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

4,5-Diciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

15 4,5-Diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

4,5-Diciclopropil-2-(3-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

2-(2-Cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

20 2-(3-Cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

4,5-Diciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

25 4,5-Diciclopropil-1-metil-2-(3-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

4,5-Diciclopropil-2-(4-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-

- 1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-2-(2-metoxi-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona,
- 4,5-Diciclopropil-1-metil-2-naftalen-1-il-1,2-diidro-
- 5 pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-1-etil-2-(4-fluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-1-etil-2-(3-fluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 10 2-(2-Cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-etil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 2-(3-Cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-etil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-1-etil-2-(2-trifluorometil-fenil)-
- 15 1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 1-Benzil-4,5-diciclopropil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-1-ciclopropilmetil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 20 2-Benzil-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 2,3-Diciclopropil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirazol[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona;
- 5-Ciclobutil-4-ciclopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-
- 25 pirazol-3-ona;

- 5-Ciclobutil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Ciclopropil-1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5 5-tert-Butil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Ciclopropil-5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 3-Ciclopropil-1-fenil-4,5,6,7-tetraidro-pirazol[1,5-
10 a]piridin-2-ona;
- 4-Ciclopropil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Ciclopropil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-2-(4-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 15 N-{4-[4-Ciclopropil-1-(4-fluoro-fenil)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-acetamida;
- N-{4-[4-Ciclopropil-1-(2-fluoro-fenil)-2-metil-5-oxo-2,5-diidro-1H-pirazol-3-ilmetoxi]-fenil}-acetamida;
- 4-Ciclopropil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-2-(2-fluoro-
20 fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Ciclopropil-2-(4-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Ciclopropil-2-(2-fluoro-fenil)-5-[2-(4-fluoro-fenil)-etil]-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 25 4-Ciclopropil-1-etil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-2-(4-

- fluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-(4-Cloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-(2,4-Dicloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-(4-Fluoro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-(2-Cloro-fenoximetil)-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 10 5-Isopropoximetil-4-isopropil-1-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 1-Etil-2-fenil-1,2,4,5,6,7-hexaidro-indazol-3-ona;
- 1-Metil-2-fenil-1,4,5,6,7,8-hexaidro-2H-cicloheptapirazol-3-ona;
- 15 1-Metil-2-(1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-1,2,4,5,6,7-hexaidro-indazol-3-ona;
- 2-(2,4-Dicloro-fenil)-1-metil-1,2,4,5,6,7-hexaidro-indazol-3-ona;
- 1-Metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,4,5,6,7,8-hexaidro-2H-cicloheptapirazol-3-ona;
- 20 4-tert-Butil-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-tert-Butil-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 25 4-Adamantan-1-il-5-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

- 2-Adamantan-1-il-3-metil-6,7-diidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;
- 2-Adamantan-1-il-3-metil-5,6,7,8-tetraidro-pirazol[1,2-a]piridazin-1-ona;
- 5 2-Adamantan-1-il-3-metil-6,7,8,9-tetraidro-5H-pirazol[1,2-a][1,2]diazepin-1-ona;
- 2-Adamantan-1-il-3-ciclopropil-6,7-diidro-5H-pirazol[1,2-a]pirazol-1-ona;
- 4-Adamantan-1-il-1,2,5-trimetil-1,2-diidro-pirazol-3-
10 ona;
- 4-Adamantan-1-il-1-benzil-2,5-dimetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Adamantan-1-il-1-isopropil-5-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 15 4-Adamantan-1-il-5-metil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Adamantan-1-il-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Adamantan-1-il-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-diidro-
20 pirazol-3-ona;
- 4-Adamantan-1-il-5-metil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Adamantan-1-il-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Adamantan-1-il-2-metil-1-fenil-1,2-diidro-pirazol-3-
25 ona;

4-Adamantan-1-il-5-metil-1-piridin-2-il-1,2-diidro-
pirazol-3-ona;

4-Adamantan-1-il-2,5-dimetil-1-piridin-2-il-1,2-diidro-
pirazol-3-ona;

5 4-Adamantan-1-il-1-(4-fluoro-fenil)-2,5-dimetil-1,2-
diidro-pirazol-3-ona;

4-Adamantan-1-il-2-etil-5-metil-1-fenil-1,2-diidro-
pirazol-3-ona;

3-Adamantan-1-il-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazol[1,5-
10 a]azepin-2-ona;

3-Adamantan-1-il-1-metil-5,6,7,8-tetraidro-4H-
pirazol[1,5-a]azepin-2-ona;

3-Adamantan-1-il-1-metil-4,5,6,7-tetraidro-pirazol[1,5-
a]piridin-2-ona;

15 3-Adamantan-1-il-1-etil-4,5,6,7-tetraidro-pirazol[1,5-
a]piridin-2-ona;

1,5-Dimetil-4-(4-metil-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-2-fenil-
1,2-diidro-pirazol-3-ona; e

2,5-Dimetil-4-(4-metil-biciclo[2.2.2]oct-1-il)-1-fenil-
20 1,2-diidro-pirazol-3-ona.

16 - Compostos, de acordo com qualquer uma
das reivindicações 1 a 15, **caracterizados** pelo fato de
serem selecionados a partir de:

4,5-Diciclopropil-2-(2-fluoro-fenil)-1-metil-1,2-
25 diidro-pirazol-3-ona;

- 2-(2-Cloro-fenil)-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-diidro-
pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-
1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5 5-Ciclobutil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-
fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Ciclopropil-1-metil-5-(1-metil-ciclopropil)-2-(2-
trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5-tert-Butil-4-ciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometil-
10 fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Ciclopropil-5-(2,2-dimetil-ciclopropil)-1-metil-2-(2-
trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4-Ciclopropil-5-(4-fluoro-fenoximetil)-2-(2-fluoro-
fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 15 2-Adamantan-1-il-3-metil-6,7-diidro-5H-pirazol[1,2-
a]pirazol-1-ona;
- 4-Adamantan-1-il-2,5-dimetil-1-fenil-1,2-diidro-
pirazol-3-ona; e
- 3-Adamantan-1-il-1-metil-4,5,6,7-tetraidro-pirazol[1,5-
20 a]piridin-2-ona.

17 - Compostos, de acordo com qualquer uma
das reivindicações 1 a 15, **caracterizados** pelo fato de
serem selecionados a partir de:

- 4,5-Diciclopropil-2-(2,3-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-
25 diidro-pirazol-3-ona;

- 1-Benzil-4,5-diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(2-fluoro-benzil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 5 4,5-Diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(4-fluoro-benzil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-2-(3-fluoro-2-trifluorometil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 1-Benzil-4,5-diciclopropil-2-(2,5-difluoro-fenil)-1,2-
10 diidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-2-(2,5-difluoro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-2-(2-metanossulfonil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 15 4,5-Diciclopropil-1-metil-2-(2-trifluorometoxi-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-1-(2,4-difluoro-benzil)-2-(2,5-difluoro-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(3,3,3-trifluoro-propil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
20
- 4,5-Diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-piridin-2-ilmetil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 4,5-Diciclopropil-1-metil-2-o-tolil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;
- 25 2-Benzotiazol-2-il-4,5-diciclopropil-1-metil-1,2-

diidro-pirazol-3-ona;

4,5-Diciclopropil-2-(2,3-dimetil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

4,5-Diciclopropil-2-(2-etil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-
5 pirazol-3-ona;

4,5-Diciclopropil-2-(2,5-dicloro-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

4,5-Diciclopropil-2-(2-fluoro-3-metil-6-trifluorometil-fenil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

10 4-Ciclopropil-1-metil-5-trifluorometil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

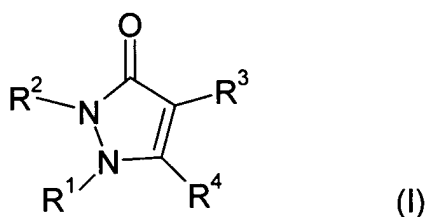
4-Ciclopropil-5-(2,2-difluoro-ciclopropil)-1-metil-2-(2-trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

4-Ciclopropil-5-(3,3-difluoro-ciclobutil)-1-metil-2-(2-
15 trifluorometil-fenil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona;

4,5-Diciclopropil-2-(2,4-difluoro-fenil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2-diidro-pirazol-3-ona; e

4,5-Diciclopropil-2-(2,2-dimetil-propil)-1-metil-1,2-diidro-pirazol-3-ona.

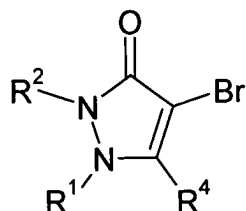
20 18 - Processo para a preparação de um composto da fórmula



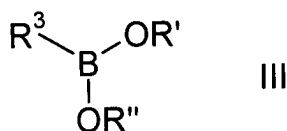
de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17,

caracterizado pelo fato compreender uma das seguintes reações:

a) reação de um composto de acordo com a fórmula

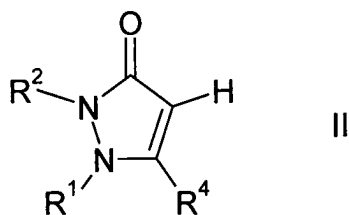


5 na presença de um composto da fórmula



a fim de obter um composto da fórmula I;

b) reação de um composto da fórmula



10 na presença de R³-OH a fim de obter-se um composto da fórmula I;

em que R¹ a R⁴ são definidos na reivindicação 1 e R' e R'' são hidrogênio ou R' e R'' formam em conjunto -(CH₂)₂- ou -(CH₂)₃-.

15 19 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizados** por serem para o uso como uma substância terapeuticamente ativa.

20 20 - Composto, **caracterizado** pelo fato de ser selecionado a partir de 3-ciclopropil-4-isopropil-2-metil-1-fenil-3-pirazolin-5-ona; 1,2-diidro-5-metil-

4-triciclo(3.3.1.1³,7)dec-1-il-3H-pirazol-3-ona;
 1,2,3,4,6,7,8,9-octaidro-10H,12H-in-dazolo(1,2-
 a)indazol-10,12-diona; 1,2,4,5,6,7-hexa-idro -1-metil-
 2-fenil-3H-indazol-3-ona; 1,4,5,6-tetraidro-1-metil-2-
 5 fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-
 benzil-2-fenil-3(2H)-ciclopentapirazolona; 1,4,5,6-
 tetraidro-1-etil-2-(4-metil)-fenil-3(2H)-ciclo-
 pentapirazolona; 1,4,5,6-tetraidro-1-etil-2-fenil-3(2H)-
 -ciclopentapirazolona; ou 1,4,5,6,7,8-hexaidro-1-metil-
 10 2-fenil-3(2H)-cicloheptapirazolona, para o uso como
 substância terapeuticamente ativa.

21 - Compostos, de acordo com qualquer uma
 das reivindicações 1 a 17 ou 20, **caracterizados por**
 serem para a preparação de medicamentos para a
 15 profilaxia e terapia de enfermidades que são causadas
 por distúrbios associados com a enzima 11beta-
 hidroxisteróide deidrogenase 1.

22 - Composição farmacêutica, **caracteriza-**
da por compreender um composto conforme descrito em
 20 qualquer uma das reivindicações 1 a 17 ou 20, e um
 carreador terapeuticamente inerte.

23 - Uso de um composto conforme descrito
 em qualquer uma das reivindicações 1 a 17 ou 20,
caracterizado por ser para a preparação de medicamentos
 25 para o tratamento e profilaxia de diabetes, obesidade,
 distúrbios alimentares, dislipidemia e hipertensão.

24 - Uso, de acordo com a reivindicação
 23, **caracterizado por** ser para a preparação de

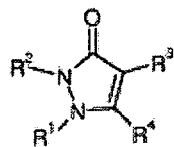
medicamentos para o tratamento e profilaxia de diabetes do Tipo II.

25 - Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado por** ser manufaturado conforme o processo da reivindicação 18.

26 - Método para o tratamento e profilaxia de diabetes, obesidade, distúrbios alimentares, dislipidemia e hipertensão, método esse **caracterizado por** compreender administrar uma quantidade efetiva de um composto tal como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17 ou 20.

27 - Método de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado por** ser para o tratamento e profilaxia de diabetes do Tipo II.

P10615039-0

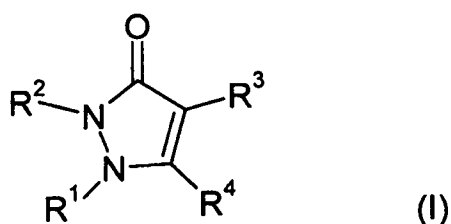


(i)

RESUMO

COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO, COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA QUE OS COMPREENDE, USO DESSES COMPOSTOS E
MÉTODO PARA O TRATAMENTO E PROFILAXIA DE DIABETES, OBE-
5 SIDADE, DISTÚRBIOS ALIMENTARES, DISLIPIDEMIA
E HIPERTENSÃO

Expõem-se compostos da fórmula



10 bem como os seus sais e ésteres farmacêuticamente acei-
táveis, em que R¹ a R⁴ têm os significados apresentados
na reivindicação 1, que podem ser usados na forma de
composições farmacêuticas.