

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

(21) **PI 0713706-0 A2**

(22) Data de Depósito: 11/06/2007  
(43) Data da Publicação: 30/10/2012  
(RPI 2182)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 241/24  
C07D 241/26  
C07D 401/12  
C07D 403/12  
C07D 405/12  
A61K 31/497  
A61P 25/32

**(54) Título:** COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU PROFILAXIA DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DOS RECEPTORES DE CB1 E USO DOS COMPOSTOS

**(30) Prioridade Unionista:** 19/06/2006 EP 06115646.9

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

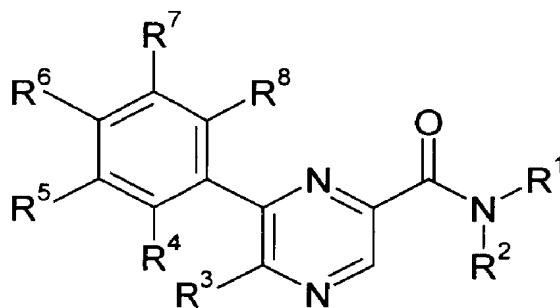
**(72) Inventor(es):** Beat Wirz, Hans Iding, Mathias Heinrich Nettekoven, Paul Hebeisen, Stephan Roever, Ulrike Obst Sander, Urs Weiss

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

**(86) Pedido Internacional:** PCT EP2007055703 de 11/06/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2007/147746de 27/12/2007

**(57) Resumo:** COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU PROFILAXIA DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DOS RECEPTORES DE CB1 E USO DOS COMPOSTOS. Refere-se a presente invenção aos compostos da fórmula em que R1 a R8 são tais como definidos na descrição e nas reivindicações, seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Os compostos são de utilidade para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de CB1, tais como obesidade.



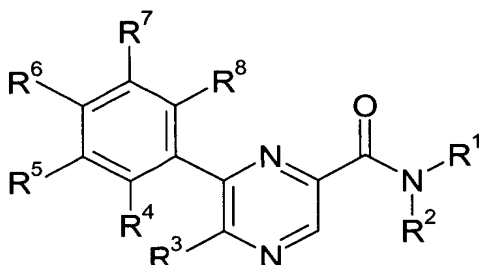
COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODO PARA O TRATAMENTO E/OU PROFILAXIA DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCIADAS COM A MODULAÇÃO DOS RECEPTORES DE CB1 E USO DOS

5

COMPOSTOS

Refere-se a presente invenção a novos derivados de 2-pirazinacarboxamida, à sua manufatura, composições farmacêuticas que os contêm e sua utilização como medicamentos. Os compostos ativos da presente invenção são de utilidade no tratamento de obesidade e de outros distúrbios.

Em particular, a presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral



15 em que

$R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste de cicloalquila que é não-substituído ou substituído por um grupo selecionado a partir de hidroxila, alcoxila inferior e hidroxialquila inferior,  $-CH_2-(CR^9R^{10})_m$ -cicloalquila em que o cicloalquila é não-substituído ou substituído por hidroxila ou hidroxialquila inferior, piperidinila e  $-CR^{11}R^{12}-COOR^{13}$ ;

- $m$  é 0 ou 1;
- $R^9$  é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila inferior e cicloalquila;
- $R^{10}$  é selecionado a partir do grupo que consiste de
- 5 hidrogênio, hidroxila e alcoxila inferior;
- $R^{11}$  e  $R^{12}$  independentemente a partir um do outro são hidrogênio ou alquila inferior;
- $R^{13}$  é alquila inferior;
- $R^2$  é hidrogênio;
- 10  $R^3$  é  $-OR^{14}$ , em que  $R^{14}$  é selecionado a partir do grupo que consiste de
- alquila inferior, halogenalquila inferior, cicloalquila, cicloalquila inferior, heterociclilalquila inferior, heteroarilalquila
- 15 inferior,
- alcoxialquila inferior, e hidroxialquila inferior; ou
- $-NR^{15}R^{16}$ , em que  $R^{15}$  é hidrogênio ou alquila inferior e
- 20  $R^{16}$  é selecionado a partir do grupo que consiste de
- alquila inferior, cicloalquila, cicloalquilalquila inferior, hidroxialquila inferior e
- 25 alcoxialquila inferior; ou
- $R^{15}$  e  $R^{16}$  em conjunto com o átomo de hidrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico selecionados a partir do grupo

que consiste de acetidina, pirrolidina, piperidina e azepano, sendo o dito anel heterocíclico não-substituído ou substituído por alcoxila;

- 5  $R^4$  e  $R^8$  independentemente um do outro são hidrogênio ou halogênio;
- $R^5$  e  $R^7$  independentemente um do outro são selecionados a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, halogenálquila inferior, halogenálcoxila inferior e ciano;
- 10  $R^6$  é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, halogenálquila inferior, halogenálcoxila inferior e ciano;
- e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos da fórmula I da presente invenção são moduladores do receptor de  $CB_1$ .

Dois subtipos diferentes de receptores de canabinóides ( $CB_1$  e  $CB_2$ ) foram isolados e os dois pertencem à superfamília receptora acoplada à proteína G. Formas divididas alternativas de  $CB_1$ ,  $CB_{1A}$ , e  $CB_{1B}$  também foram descritas, mas elas são expressas apenas sob baixos níveis nos tecidos testados. (D.Shire, C. Carrillon, M. Kaghad, B. Calandra, M. Rinaldi-Carmona, G. Le Fur, D. Caput, P. Ferrara, J. Biol. Chem. **270** (8) (1995) 3726-31; E. Ryberg, H. K. Vu, N. Larsson, T. Groblewski, S. Hjorth, T. Elebring, S. Sjögren, P. J. Greasley, FEBS Lett. **579** (2005) 259-264). O receptor de  $CB_1$  fica localizado principalmente no cérebro, enquanto que o receptor de  $CB_2$  é predominantemente dis-

tribuído na periferia e localizado principalmente no baço e células do sistema imune (S. Munro, K.L. Thomas, M. Abu-Shaar, *Nature* **365** (1993) 61-61). Conseqüentemente, a fim de se evitarem efeitos colaterais, é desejável um composto seletivo de CB<sub>1</sub>.

O  $\Delta^9$ -tetraidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC) é o composto psicoativo principal no cânhamo indiano (Y. Gaoni, R. Mechoulam, *J. Am. Chem. Soc.*, **86** (1964) 1646), *cannabis savita* (marijuanan), e tem vários usos medicinais (R. Mechoulam (Ed.) in "*Cannabinoids as therapeutic Agents*", 1986, pp. 1-20, CRC Press).  $\Delta^9$ -THC é um agonista receptor de CB<sub>1/2</sub> não seletivo e encontra-se disponível nos Estados Unidos como dronabinol (Marinol®) para o alívio da êmese induzida por quimioterapia de câncer (CIE) e a inversão da perda de peso corpóreo experimentada pelos pacientes de AIDS através do estímulo do apetite. Na Grã-Bretanha, utiliza-se Nabolinone (LY-109514, Cesamet®), um análogo sintético de  $\Delta^9$ -THC, para a CIE (R. G. Pertwee, *Farmaceut. Sci.* **3** (11) (1997) 539-545, E. M. Williamson, F. J. Evans, *Drugs* **60** (6) (2000) 1303-1314).

A anandamida (araquidoniletanolamida) foi identificada como o ligante endógeno (agonista) para o receptor de CB<sub>1</sub> (R.G. Pertwee, *Curr. Med. Chem.*, **6** (8) (1999) 635-664; W.A. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R.G. Pertwee, L.A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger, R. Mechoulam, *Science* **258** (1992) 1946-9). A anandamida e o 2-araquidonoil-glicerol (2-

AG) modulam no terminal do nervo pré-sináptico negativamente a ciclase de adenilate e canais  $Ca^{2+}$  sensíveis à tensão e estimula o canal de retificação  $K^+$  internamente (V. Di Marzo, D. Melck, T. Bisogno, L. De Petrocellis, Trends in Neuroscience **21** (12) (1998) 521-8), afetando, desta forma, a liberação e/ou ação de neurotransmissor, o que diminui a liberação de neurotransmissor (A. C. Porter, C.C. Felder, Pharmacol. Ther., **90** (1) (2001) 45-60).

10 A anandamida como  $\Delta^9$ -THC também aumenta a alimentação através do mecanismo mediado por receptor de  $CB_1$ . Os antagonistas seletivos de receptor de  $CB_1$  bloqueiam o aumento na alimentação associada com a administração de anandamida (C.M. Williams, T.C. Kirkham, 15 Psychopharmacology **143** (3) (1999) 315-317; C. C. Felder, E. M. Briley, J. Axelrod, J. T. Simpson, K. Mackie, W. A. Devane, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. **90** (16) (1993) 7656-60) e provocam a supressão de apetite e perda de peso (G. Colombo, R. Agabio, G. Diaz, C. Lobina, R. Reali, G. L. Gessa, Life Sci. **63** (8) (1998) 20 L113-PL117).

A leptina é o sinal principal através do qual o hipotálamo detecta o estado nutricional e modula a ingestão de alimento e equilíbrio de energia. Em seguida à restrição temporária de alimento, os camundongos amansados por receptor de  $CB_1$  comem menos do que os seus semelhantes do tipo arisco, e o antagonista de  $CB_1$  SR141716A reduz a ingestão de alimento nos camundongos 25

do tipo arisco, mas não dos amansados. Além disso, a sinalização de leptina deficiente está associada com níveis de endocanabinóides hipotalâmicos, mas não cerebelares, elevados, em camundongos e ratos Zucker db/db e ob/ob obesos. O tratamento de ratos e de camundongos ob/ob normais com leptina intensa reduz o glicerol 2-araquidonoil no hipotálamo. Estas descobertas indicam que os endocanabinóides no hipotálamo podem ativar tonicamente os receptores de CB<sub>1</sub> para manter a ingestão de alimento e formar parte do circuito neural regulado por leptina (V. Di Marzo, S. K. Goparaju, L. Wang, J. Liu, S. Bitkai, Z. Jarai, F. Fezza, G. I. Miura, R. D. Palmiter, T. Sugiura, G. Kunos, *Nature* **410** (6830) 822-825).

Pelo menos dois antagonistas / agonistas inversos seletivos de CB<sub>1</sub> (SR-141716 e SLV-319), estão sendo atualmente submetidos a testes clínicos para o tratamento de obesidade e/ou com a finalidade de parar de fumar. Em um estudo controlado por placebo cego duplo, sob as doses de 10 e 20 mg diárias, o SR 141716 reduziu de forma significativa o peso corpóreo quando comparado ao placebo (F. Barth, M. Rinaldi-Carmona, M. Arnone, H. Heshmati, G. Le Fur, "*Cannabinóides antagonists: From research tools to potential new drugs.*" Abstracts de Papers, 222nd ACS National Meeting, Chicago, IL, United States, August 26-30, 2001). O SR-141716 reduziu o peso corporal, a circunferência de cintura e parâmetros metabólicos aperfeiçoados (HDL de plasma,

triglicérides e sensibilidade a insulina) em diversos estudos de fase III (RIO-lipids, RIO-Europe e RIO-North America). Adicionalmente, o SR-141716 mostrou ser eficaz em uma experiência de fase III com a finalidade de  
5 parar de fumar (STRATUS-US).

Piridinas, pirimidinas e pirazinas substituídas que são dotadas de atividade contra os receptores de canabinóides encontram-se expostos no pedido de patente US 04/0259887 e nos Pedidos de patente do PCT  
10 WO 03/051850, WO 03/051851, WO 03/084930, WO 04/110453, WO 04/111033, WO 04/111034, WO 04/111038, WO 04/111039 e no pedido de patente FR 2856684.

Outros compostos que foram propostos como antagonistas receptores de CB<sub>1</sub>, respectivamente, ago-  
15 nistas inversos, são pirazóis substituídos tais como expostos nas patentes US 5624941, 6028084 e 6509367, nos pedidos de patentes do PCT WO 98/031227, WO 98/041519, WO 98/043636, WO 98/043635, WO 04/192667, WO 04/0099157 e no pedido de patente EP 658546 ou aminoal-  
20 quilindóis (AAI; M. Pacheco, S. R. Childers, R. Arnold, F. Casiano, S. J. Ward, J. Farmacol. Exp. Ther. **257** (1) (1991) 170-183). Exemplos de aminoalquilindóis são 6-bromo- (WIN54661; F. M. Casiano, R. Arnold, D. Haycock, J. Kuster, S. J. Ward, NIDA Res. Monogr. **105** (1991)  
25 295-6) ou 6-iodopravadolina (AM630, K. Hosohata, R. M. Quock, R.M; Hosohata, T. H. Burkey, A. Makriyannis, P. Consroe, W. R. Roeske, H. I. Yamamura, Life Sci. **61** (1997) 115 - 118; R. Pertwee, G. Griffin, S. Fernando,



X. Li, A. Hill, A. Makriyannis, *Life Sci.* **56** (23-24) (1995) 1949-55). Além disso, derivados de aril-benzo[b]tiofeno e benzo[b]furan (LY320135, C. C. Felder, K. E. Joyce, E. M. Briley, M. Glass, K. P. Mackie, K. J. Fahey, G. J. Cullinan, D. C. Hunden, D. W. Johnson, M. O. Chaney, G. A. Koppel, M. Brownstein, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **284** (1) (1998) 291-7) como exposto em WO9602248 ou US5596106, 3-alkuil-(5,5-difenil)imidazolidino-dionas (M. Kanyonyo, S. J. Govaerts, E. Hermans, J. H. Poupaert, D. M. Lambert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **9** (15) (1999) 2233 - 2236.), bem como 3-alkuil-5-arilimidazolidina-dionas (F. Ooms, J. Wouters, O. Oscaro. T. Happaerts, G. Bouchard, P.-A. Carrupt, B. Testa, D. M. Lambert, *J. Med. Chem.* **45** (9) (2002) 1748-1756) são conhecidos como antagonistas do receptor de CB<sub>1</sub>, respectivamente, funcionam como um agonista inverso no receptor de hCB<sub>1</sub>. Em WO 00/15609 (FR2783246-A1), WO01/64634 (FR2805817-A1), WO 02/28346, WO 01/64632 (FR2805818-A1), e WO 01/64633 (FR2805810-A1) encontram-se expostos derivados de 1-bis(aril)metil-azetidinas substituídos como antagonistas de CB<sub>1</sub>. Na WO 01/70700 estão descritos derivados de 4,5-diidro-1H-pirazol como antagonistas de CB<sub>1</sub>. Em várias patentes encontram-se descritos derivados de 1,5-difenil-3-pirazol-carboxamida ligados e não ligados como antagonistas /agonistas inversos de CB<sub>1</sub> (WO 01/32663, WO 00/46209, WO 97/19063, EP 658546, EP 656354, US 5624941, EP 576357, e US 3940418). Entre-

tanto, permanece ainda uma necessidade quanto a moduladores de CB<sub>1</sub> de baixo peso molecular potentes que sejam dotados de propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas aperfeiçoadas adequadas para o uso como produtos farmacêuticos para seres humanos.

Constitui, portanto, um objetivo da presente invenção proporcionar antagonistas/agonistas inversos receptores de CB<sub>1</sub> seletivos, capazes de atuarem diretamente. Esses antagonistas/ antagonistas inversos são de utilidade em terapia medicinal, com particularidade no tratamento e/ou na prevenção de enfermidades que se encontram associadas com a modulação de receptores de CB<sub>1</sub>.

A não ser que de outro modo indicado, as definições apresentadas em seguida são expostas de forma a ilustrarem e definirem o significado e escopo dos vários termos utilizados para se descrever a invenção neste contexto.

Neste relatório, o termo "inferior" é utilizado no sentido de significar um grupo que consiste de um a sete, de preferência de um a quatro átomos de carbono.

O termo "alquila", individualmente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de hidrocarboneto alifático saturado monovalente de cadeia ramificada ou normal com de um a vinte átomos de carbono, de preferência de um a dezesseis átomos de carbono, com maior preferência de um a dez átomos de carbono.

O termo "alquila inferior" ou "C<sub>1-7</sub>-alquila", individualmente ou em combinação com outros grupos, refere-se a um radical de alquila monovalente de cadeia ramificada ou normal, de um a sete átomos de carbono, de preferência de um a quatro átomos de carbono. Este termo é ainda exemplificado por radicais tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, s-butila, t-butila, n-pentila, 3-metilbutila, n-hexila, 2-etilbutila e outros assemelhados.

10 O termo "alcoxila" refere-se ao grupo R'-O-, em que R' é alquila. O termo "alcoxila inferior" ou "C<sub>1-7</sub>-alcoxila", refere-se ao grupo R'-O-, em que R' é alquila inferior. Exemplos de grupos de alcoxila inferior são, por exemplo, metoxila, etoxila, propoxila, isopropoxila, butoxila, isobutoxila e hexiloxila, com o metoxila sendo especialmente preferido.

O termo "alcoxialquila inferior" ou "C<sub>1-7</sub>-alcoxi-C<sub>1-7</sub>-alquila" refere-se a um grupo de alquila inferior tal como definido anteriormente, que é mono- ou multiplamente substituído com um grupo de alcoxila inferior, tal como definido anteriormente. Exemplos de grupos de alcoxialquila inferior são, por exemplo, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> e os grupos especificamente exemplificados neste contexto. Com maior preferência, alcoxialquila inferior é metoxietila.

25 O termo "hidroxialquila inferior" ou "hidroxi-C<sub>1-7</sub>-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente, em que pelo

menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo hidroxila. Exemplos de grupos de hidroxialquila inferior são hidroximetila, 2-hidroxibutila, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropila e os grupos que se encontram especificamente exemplificados neste contexto.

O termo "halogênio" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo. Grupos de halogênio preferidos compreendem flúor ou cloro.

10 O termo "halogenalquila inferior" ou "halogênio-C<sub>1-7</sub>-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior que são mono- ou multiplamente substituídos com halogênio, preferentemente com fluoro ou cloro, com maior preferência com fluoro. Exemplos de grupos de halogenalquila inferior são, por exemplo, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>,  
15 -CH<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> e os grupos especificamente exemplificados neste contexto.

O termo "halogenalcoxila inferior" ou "halogênio-C<sub>1-7</sub>-alcoxila" refere-se aos grupos de alcoxila inferior, tais como definidos anteriormente, em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alcoxila inferior é substituído por um átomo de halogênio, preferentemente fluoro ou cloro, com maior preferência fluoro. Entre os grupos de alquila inferior preferidos halogenados encontram-se trifluorometoxi, difluorometoxi, fluormetoxi and clorometoxi, com trifluorometoxi sendo especialmente preferido.

O termo "cicloalquila" ou "C<sub>3-7</sub>-

cicloalquila" refere-se a um radical carbocíclico monovalente de três a sete, preferentemente de três a cinco átomos de carbono. Este termo é ainda exemplificado por radicais tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclo-  
5 pentila, cicloexila e cicloeptila, com o ciclopropila sendo especialmente preferido.

O termo "cicloalquilalquila inferior" ou "C<sub>3-7</sub>-cicloalquil-C<sub>1-7</sub>-alquila" refere-se ao a grupo de alquila inferior tal como definido anteriormente que é  
10 mono- ou multiplamente substituído, com um grupo de cicloalquila, tal como definido anteriormente. Exemplos de grupos de cicloalquilalquila inferior são, por exemplo, -CH<sub>2</sub>-ciclopropila, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-ciclopropila, -CH<sub>2</sub>-  
ciclo-  
15 pentila e os grupos especificamente exemplificados neste contexto.

O termo "heterociclila" refere-se a um anel de 3-, 4-, 5-, 6- ou 7-elementos, saturado ou parcialmente insaturado, que pode compreender um, dois ou  
20 três átomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre. Exemplos de anéis de heterociclila incluem piperidinila, piperazinila, azetidínila, azepínila, pirrolidinila, pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, oxiranila, ti-  
25 adiazolilidinila, oxetanila, dioxolanila, diidrofurila, tetraidrofurila, diidropiranila, tetraidropiranila, e tiomorfolinila. Os grupos de heterociclila preferidos são oxetanila, tetraidrofurila e [1,3]dioxolanila, com

o tetraidrofurila sendo especialmente preferido.

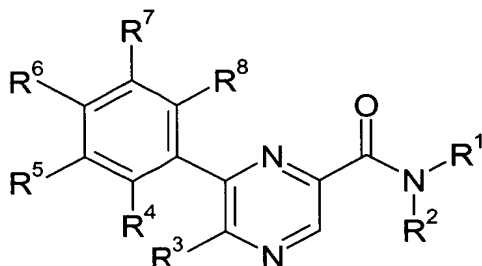
O termo "heterociclilalquila inferior" ou "heterociclil-C<sub>1-8</sub>-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior tais como definidos anteriormente em que  
5 pelo menos dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo de heterociclila, tal como definido anteriormente.

O termo "heteroarila" refere-se a um anel de 5- ou 6-elementos aromáticos que pode compreender  
10 um, dois ou três átomos selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio e/ou enxofre. Exemplos de grupos de heteroarila são, por exemplo, furila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, tienila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, oxazolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, oxadiazolila, oxatriazolila, tetrazolila, pentazolila, ou pirrolila. O grupo de heteroarila pode ser opcionalmente mono- ou di-substituído por alquila inferior. O termo "heteroarila" também inclui  
15 metades aromáticas bicíclicas dotadas de 9 a 10 átomos de anel com 1 a 3 heteroátomos tais como benzofuranila, benzotiazolila, indolila, benzoxazolila, quinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzisoxazolila, e benzotienila. Os grupos de heteroarila preferidos são isoxazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, imidazolila, triazolila, e tiazolila, grupos estes que podem  
20 opcionalmente ser mono- ou bi-substituídos por alquila inferior. Especialmente preferidos são piridila, pirazinila, piridazinila e pirimidinila.

O termo "heteroarilalquila inferior" ou "heteroaril-C<sub>1-8</sub>-alquila" refere-se aos grupos de alquila inferior, tais como definidos anteriormente em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo de alquila inferior é substituído por um grupo de heteroarila tal como definido anteriormente.

O termo "sais farmacêuticamente aceitáveis" abrange sais dos compostos da fórmula I com ácidos inorgânicos ou orgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfônico, ácido p-tolueno sulfônico, e outros assemelhados, os quais são não tóxicos para os organismos vivos. Sais com ácidos preferidos são formatos, maleatos, citratos, cloridratos, bromidratos, e sais de ácido metanossulfônico, com os cloridratos sendo especialmente preferidos.

Em detalhes, a presente invenção refere-se aos compostos da fórmula geral



em que

R<sup>1</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste de cicloalquila que é não-substituído ou substituído

por um grupo selecionado a partir de hidroxila,  
 alcoxila inferior e hidroxialquila inferior,  
 -CH<sub>2</sub>-(CR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>)<sub>m</sub>-cicloalquila em que o cicloalquila é  
 não-substituído ou substituído por hidroxila ou  
 5 hidroxialquila inferior,  
 piperidinila e -CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>-COOR<sup>13</sup>;  
 m é 0 ou 1;  
 R<sup>9</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste de  
 hidrogênio, alquila inferior e cicloalquila;  
 10 R<sup>10</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste de  
 hidrogênio, hidroxila e alcoxila inferior;  
 R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> independentemente a partir um do outro são  
 hidrogênio ou alquila inferior;  
 R<sup>13</sup> é alquila inferior;  
 15 R<sup>2</sup> é hidrogênio;  
 R<sup>3</sup> é -OR<sup>14</sup>, em que R<sup>14</sup> é selecionado a partir do grupo  
 que consiste de  
 alquila inferior, halogenalquila inferior,  
 cicloalquila, cicloalquila inferior,  
 20 heterociclilalquila inferior, heteroarilalquila  
 inferior,  
 alcoxialquila inferior, e hidroxialquila infe-  
 rior; ou  
 -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, em que R<sup>15</sup> é hidrogênio ou alquila inferi-  
 25 or e  
 R<sup>16</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste  
 de  
 alquila inferior, cicloalquila,



- cicloalquilalquila inferior, hidroxialquila inferior e  
alcoxialquila inferior; ou  
R<sup>15</sup> e R<sup>16</sup> em conjunto com o átomo de hidrogênio  
5 ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico selecionados a partir do grupo que consiste de acetidina, pirrolidina, piperidina e azepano, sendo o dito anel heterocíclico não-substituído ou substituído por alcoxila;
- 10 R<sup>4</sup> e R<sup>8</sup> independentemente um do outro são hidrogênio ou halogênio;
- R<sup>5</sup> e R<sup>7</sup> independentemente um do outro são selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, halogenalquila inferior, halogenalcoxila inferior e ciano;
- 15 R<sup>6</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, halogenalquila inferior, halogenalcoxila inferior e ciano;
- e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.
- 20 Preferidos são os compostos da fórmula I da invenção, em que R<sup>1</sup> é cicloalquila o qual é não-substituído ou substituído por um grupo selecionado a partir de hidroxila, alcoxila inferior e hidroxialquila inferior, com aqueles compostos sendo especialmente
- 25 preferidos, em que R<sup>1</sup> é cicloalquila substituído por hidroxila. Com maior preferência, R<sup>1</sup> é cicloexila que é não-substituído ou substituído por um grupo selecionado a partir de hidroxila, alcoxila inferior e hidro-

xialquila inferior. Com maior preferência,  $R^1$  é cicloexila substituído por hidroxila.

Ainda preferidos são os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção, em que  $R^1$  é -  
 5  $CH_2-(CR^9R^{10})_m$ -cicloalquila e em que o cicloalquila é não-substituído ou substituído por hidroxila ou hidroxialquila inferior,  $m$  é 0 ou 1,  $R^9$  é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila inferior e cicloalquila e  $R^{10}$  é selecionado a partir do  
 10 grupo que consiste de hidrogênio, hidroxila e alcóxila inferior.

De maior preferência são os compostos da fórmula I, em que  $R^1$  é  $-CH_2-(CR^9R^{10})_m$ -cicloalquila e em que  $m$  é 1,  $R^9$  é hidrogênio ou alquila inferior e  $R^{10}$  é  
 15 hidroxila.

Igualmente preferidos são os compostos da fórmula I de acordo com a invenção, em que  $R^1$  é  $-CH_2-(CR^9R^{10})_m$ -cicloalquila e em que cicloalquila é substituído por hidroxila ou hidroxialquila inferior e  $m$  é 0.

20 Além disso, são preferidos os compostos da fórmula I de acordo com a invenção em que  $R^1$  é piperidinila.

Outro grupo de compostos preferidos da fórmula I da presente invenção são aqueles em que  $R^3$  é  
 25  $-OR^{14}$  e em que  $R^{14}$  é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogenálquila inferior, cicloalquila, cicloalquilalquila inferior, heterociclíalquila inferior, heteroarilalquila inferior, alcóxi-

alquila inferior, e hidroxialquila inferior.

Dentro deste grupo, são preferidos aqueles compostos da fórmula I em que  $R^3$  é  $-OR^{14}$  e  $R^{14}$  é alquila inferior ou cicloalquila.

5 Ainda preferidos são os compostos da fórmula I da presente invenção, em que  $R^3$  é  $-OR^{14}$  e  $R^{14}$  é alcoxialquila inferior ou hidroxialquila inferior.

Especialmente preferidos são os compostos da fórmula I da invenção, em que  $R^3$  é  $-OR^{14}$  e  $R^{14}$  é 2-  
10 metoxietila.

Igualmente preferidos são os compostos da fórmula I de acordo com a qualquer uma das reivindicações 1 a 8, em que  $R^3$  é  $-OR^{14}$  e  $R^{14}$  é selecionado a partir do grupo que consiste de halogenalquila inferior,  
15 cicloalquilalquila inferior, heterociclilalquila inferior e heteroarilalquila inferior.

De maior preferência são os compostos da fórmula I, em que  $R^3$  é  $-OR^{14}$  e  $R^{14}$  é halogenalquila inferior, sendo especialmente preferidos aqueles compostos em que  $R^{14}$  é 2,2,2-trifluoroetila.  
20

Igualmente preferidos são os compostos da fórmula I, em que  $R^3$  é  $-OR^{14}$  e  $R^{14}$  é heterociclilalquila inferior. Especialmente preferidos são os compostos da fórmula I, em que  $R^{14}$  é tetraidrofuranilalquila inferior.  
25 or.

Ainda preferidos são os compostos da fórmula I, em que  $R^3$  é  $-OR^{14}$  e  $R^{14}$  é heteroarilalquila inferior. Especialmente preferidos são os compostos da

fórmula I, em que  $R^{14}$  é selecionado a partir do grupo que consiste de piridilalquila inferior, pirimidinilalquila inferior, pirazinilalquila inferior e piridazinilalquila inferior.

5                    Outro grupo de compostos preferidos da fórmula I da presente invenção são aqueles, em que  $R^3$  é  $-NR^{15}R^{16}$  e em que  $R^{15}$  é hidrogênio ou alquila inferior e  $R^{16}$  é selecionados a partir do grupo que consiste de alquila inferior, cicloalquila, cicloalquilalquila inferior,  
10 inferior, hidroxialquila inferior e alcoxialquila inferior; ou  $R^{15}$  e  $R^{16}$  em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico selecionado a partir do grupo que consiste de acetidina, pirrolidina, piperidina e azepano, sendo o  
15 dito anel heterocíclico não-substituído ou substituído por alcoxila.

Dentro deste grupo, são preferidos aqueles compostos da fórmula I, em que  $R^3$  é  $-NR^{15}R^{16}$ , em que  $R^{15}$  é hidrogênio ou alquila inferior e  $R^{16}$  é selecionado a  
20 partir do grupo que consiste de alquila inferior, cicloalquila, cicloalquilalquila inferior, hidroxialquila inferior e alcoxialquila inferior.

Além disso, são preferidos os compostos da fórmula I da presente invenção em que  $R^3$  é  $-NR^{15}R^{16}$  e  $R^{15}$   
25 e  $R^{16}$  em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico selecionado a partir do grupo que consiste de acetidina, pirrolidina, piperidina e azepano, sendo o dito anel

heterocíclico não-substituído ou substituído por alco-  
xila.

Ainda outros compostos preferidos da fór-  
mula I de acordo com a presente invenção são aqueles,  
5 em que R<sup>6</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste  
de halogênio, halogenálquila inferior, halogenálcoxila  
inferior e ciano.

Com maior preferência, R<sup>6</sup> é selecionado a  
partir do grupo que consiste de fluoro, cloro, bromo,  
10 trifluorometila e trifluorometoxila. Especialmente  
preferidos são os compostos, em que R<sup>6</sup> é trifluorometo-  
xila.

Igualmente preferidos são os compostos da  
fórmula I de acordo com a presente invenção, em que R<sup>4</sup>,  
15 R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são hidrogênio.

Compostos preferidos da fórmula geral I da  
presente invenção são os seguintes compostos:

- (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-  
azepan-1-il-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico,  
20 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-  
cloro-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico,  
  
(S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-  
(4-cloro-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-  
carboxílico,  
  
25 ((R)-2 ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-  
(4-cloro-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-

carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-

carboxílico,

5 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-azepan-1-il-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-

pirazina-2-carboxílico,

10 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-[metil-(3-metil-butil)-amino]-

pirazina-2-carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(hexil-metil-amino)-pirazina-2-

15 carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(ciclopropilmetil-amino)-pirazina-2-

carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-

20 azetidín-1-il-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(3-metoxi-azetidín-1-il)-pirazina-2-

carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(3-hetoxi-azetidín-1-il)-pirazina-2-carboxílico,

5 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(ciclopropil-metil-amino)-pirazina-2-carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-pirazina-2-carboxílico,

10 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-pirazina-2-carboxílico,

(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-fenil-5-piperidín-1-il-pirazina-2-carboxílico,

15 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-[metil-(3-metil-butyl)-amino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

20 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(ciclopropil-metil-amino)-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-

- (ciclopropil-metil-amino)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico,
- 5 ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico,
- ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-[metil-(3-metil-butil)-amino]-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico,
- 10 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(ciclopropil-metil-amino)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico,
- ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico,
- 15 ((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,
- ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-hetoxi)-pirazina-2-
- 20 carboxílico,
- (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopentylmetoxi-pirazina-2-carboxílico,
- ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 6-(4-



cloro-fenil)-5-ciclopentilmetoxi-pirazina-2-carboxílico,

5 ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2-metoxi-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

10 ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 6-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2-metoxi-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(3-metoxi-propoxi)-pirazina-2-carboxílico,

15 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(3-metil-butoxi)-pirazina-2-carboxílico,

((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(3-metil-butoxi)-pirazina-2-carboxílico,

20 piperidin-1-ilamida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(3-metil-butoxi)-pirazina-2-carboxílico,

(1-hidroximetil-ciclopropil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

piperidin-1-ilamida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-

- metoxi-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,
- (1-hidroxi-ciclopropilmetil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,
- (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-
- 5 ciclopropilmetoxi-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico,
- (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida 6-(4-fluoro-fenil)-5-(tetraidro-furan-2-ilmetoxi)-pirazina-2-carboxílico,
- 10 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-[(R)-1-(tetraidro-furan-2-il)metoxi]-pirazina-2-carboxílico,
- (2,2-diciclopropil-2-hidroxi-etil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-hetoxi)-pirazina-2-
- 15 carboxílico,
- (2,2-diciclopropil-2-hidroxi-etil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-pirazina-2-carboxílico,
- (1-hidroximetil-ciclopropilmetil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-hetoxi)-pirazina-2-
- 20 carboxílico,
- ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-[(S)-1-(tetraidro-furan-2-il)metoxi]-pirazina-2-carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-hidroxi-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

5 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-butoxi-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

10 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

15 ((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

20 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-fluoro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 6-(4-fluoro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 6-(4-

fluoro-fenil) -5- (2-metoxi-hetoxi) -pirazina-2-  
carboxílico,

(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil) -amida de ácido 5- (2-  
metoxi-hetoxi) -6- (4-trifluorometil-fenil) -pirazina-2-  
5 carboxílico,

(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil) -amida de ácido 5-  
ciclopentilmetoxi-6- (4-trifluorometil-fenil) -pirazina-  
2-carboxílico,

, (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil) -amida de ácido 5- (3-  
10 metoxi-propoxi) -6- (4-trifluorometil-fenil) -pirazina-2-  
carboxílico,

(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil) -amida de ácido 5- [(R) -  
1- (tetraidro-furan-2-il) metoxi] -6- (4-trifluorometil-  
fenil) -pirazina-2-carboxílico,

15 (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil) -amida de ácido 5- (3-  
metil-butoxi) -6- (4-trifluorometil-fenil) -pirazina-2-  
carboxílico,

(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil) -amidade ácido 5-  
butoxi-6- (4-trifluorometil-fenil) -pirazina-2-  
20 carboxílico,

((R) -2-ciclopropil-2-hidroxi-propil) -amida de ácido 5-  
[(S) -1- (tetraidro-furan-2-il) metoxi] -6- (4-  
trifluorometil-fenil) -pirazina-2-carboxílico,

((R) -2-ciclopropil-2-hidroxi-propil) -amida de ácido 5-

(2,2,2-trifluoro-hetoxi)-6-(4-trifluorometil-fenil)-  
pirazina-2-carboxílico,

5 ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-(2-  
metoxi-hetoxi)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-  
carboxílico,

((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-  
ciclopropilmetoxi-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-  
2-carboxílico,

10 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-  
(2-metoxi-hetoxi)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-  
2-carboxílico

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-  
ciclopropilmetoxi-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-  
2-carboxílico,

15 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-  
(4-fluoro-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-pirazina-2-  
carboxílico,

20 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-  
(4-fluoro-fenil)-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-pirazina-2-  
carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-  
(4-fluoro-fenil)-5-(piridazin-3-ilmetoxi)-pirazina-2-  
carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-

(4-fluoro-fenil)-5-(pirimidin-4-ilmetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

5 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-fluoro-fenil)-5-(pirazin-2-ilmetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

10 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 6-(4-fluoro-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

15 ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 6-(4-fluoro-fenil)-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

20 ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-(piridin-2-ilmetoxi)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-

(pirimidin-4-ilmetoxi)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-  
pirazina-2-carboxílico,

((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-  
(pirazin-2-ilmetoxi)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-  
5 pirazina-2-carboxílico,

((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-  
(4-cloro-fenil)-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-pirazina-2-  
carboxílico,

e todos os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

10 Um grupo de compostos preferidos compreende os seguintes:

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-  
(4-cloro-fenil)-5-[metil-(3-metil-butil)-amino]-  
pirazina-2-carboxílico,

15 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-  
(4-cloro-fenil)-5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-  
pirazina-2-carboxílico,

((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-  
(ciclopropilmetil-metil-amino)-6-(4-trifluorometoxi-  
20 fenil)-pirazina-2-carboxílico,

((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-[metil-  
(3-metil-butil)-amino]-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-  
pirazina-2-carboxílico,

- ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(ciclopropil-metil-amino)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico,
- 5 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico,
- ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,
- 10 ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,
- (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-
- 15 carboxílico,
- ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-[(R)-1-(tetraidro-furan-2-il)metoxi]-pirazina-2-carboxílico,
- ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-
- 20 (4-cloro-fenil)-5-[(S)-1-(tetraidro-furan-2-il)metoxi]-pirazina-2-carboxílico,
- ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-butoxi-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico,
- ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-



(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

5 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(2-metoxi-hetoxi)-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

10 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(2,2,2-trifluoro-hetoxi)-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(2-metoxi-hetoxi)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico

15 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

20 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-fluoro-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-fluoro-fenil)-5-(pirazin-2-ilmetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-

(4-cloro-fenil)-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

e todos os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Especialmente preferidos são os compostos  
5 selecionados a partir do grupo que consiste de:

((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

10 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

15 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

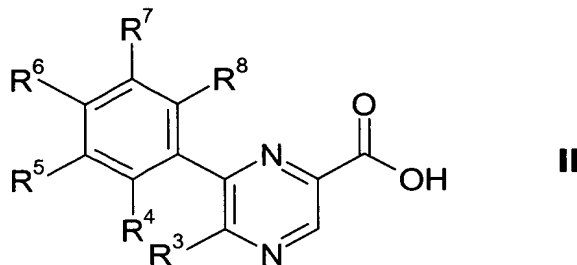
20 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

e todos os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

A presente invenção também se refere a um processo para a manufatura de compostos da fórmula I tais como definidos anteriormente, processo este que

compreende:

acoplar um composto da fórmula



em que R<sup>3</sup> até R<sup>8</sup> são tais como definidos anterior-  
5 mente neste contexto, com uma amina da fórmula



**III**

em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são tais como definidos anteriormente  
neste contexto, com o auxílio de um agente de ativação  
sob condições básicas,

10 e, se desejado, converter o composto resultante da fórmula I em um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

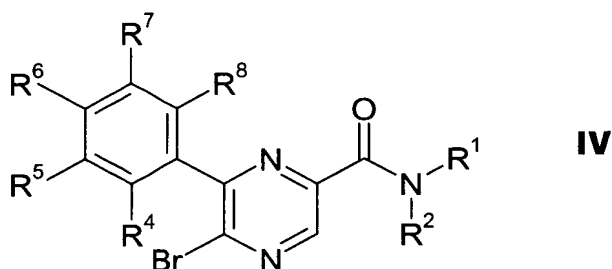
Agentes de ativação incluem agentes de acoplamento para a reação dos compostos da fórmula **II** com aminas da fórmula **III** tais como, por exemplo, N,N'-carbonildiimidazol (CDI), N,N'-dicicloexilcarbodiimida (DCC), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridínio-3-óxido hexafluorofosfato (HATU), 1-hidroxi-1,2,3-benzotriazol (HOBT), ou O-  
15 benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio tetrafluoroborato (TBTU). O agente de acoplamento preferido é TBTU. Além disso, o termo "agente de ativação" também

inclui (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetilamina que converte o ácido da fórmula II em um cloreto de ácido, o qual é então levado a reagir com a amina da fórmula III sob condições básicas para a obtenção do composto da fórmula I.

Bases que são adequadas incluem trietilamina, diisopropiletilamina e, preferentemente, a base de Hünig.

Alternativamente, a presente invenção também se refere a um processo para a manufatura de compostos da fórmula I tais como definidos anteriormente, processo este que compreende

acoplar um composto da fórmula



em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^4$  até  $R^8$  são tais como definidos anteriormente neste contexto, com uma amina fórmula



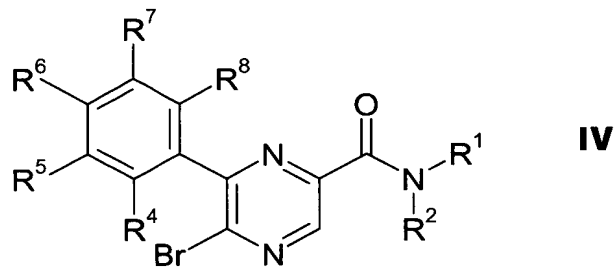
em que  $R^{15}$  e  $R^{16}$  são tais como definidos anteriormente neste contexto, com o auxílio de um agente de ativação sob condições básicas,

e, se desejado, converter o composto resultante da fórmula I em um sal farmacologicamente aceitável do mes-

mo.

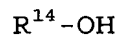
Alternativamente, a presente invenção também se relaciona com um processo para a manufatura de compostos da fórmula I tal como definida anteriormente, processo este que compreende

acoplar um composto da fórmula



em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>4</sup> até R<sup>8</sup> são tais como definidos anteriormente neste contexto, com um álcool da fórmula

10



**VI**

em que R<sup>14</sup> é tal como definido anteriormente neste contexto, na presença de um hidreto de metal ou carbonato de metal, e, se desejado, converter o composto resultante da fórmula I em um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Preferentemente, o hidreto de metal é hidreto de sódio. O carbonato de metal preferido é carbonato de césio.

Desta forma, os compostos da fórmula I podem ser manufaturados pelos métodos fornecidos adiante, pelos métodos apresentados nos exemplos ou por processos análogos. Condições de reação apropriadas para as

20

etapas de reação individuais são conhecidas daquele versado na técnica. Materiais de partida são ou encontrados disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por meio de métodos análogos aos métodos apresentados adiante ou nos exemplos ou por meio de métodos que são conhecidos na técnica.

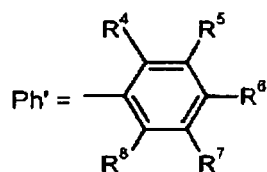
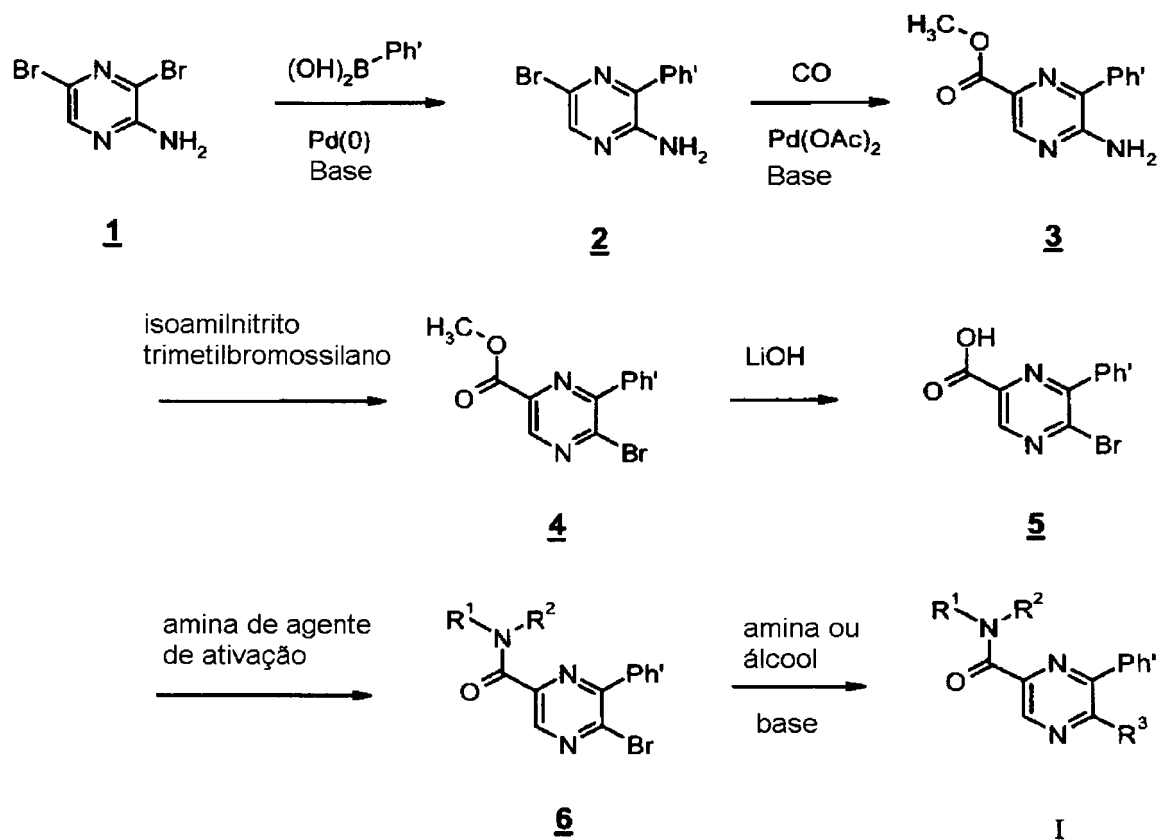
A síntese dos compostos com a estrutura geral I, pode ser realizada de acordo com os esquemas seguintes 1 a 3.

Um composto da fórmula 1 pode ser transformado para um composto da fórmula 2 por reação com ácidos aril borônicos (exemplificados, mas de forma alguma não restringidos, por ácido fenilborônico; ácido 4-fluorofenilborônico; ácido 4-clorofenilborônico, ácido (4-trifluorometil) fenilborônico ou ácido 4-trifluorometoxifenilborônico) em um solvente apropriado, tal como 1,2-dimetoxietano na presença de um catalisador adequado tal como tetraquis (trifenilfosfina) paládio (0) e uma base adequada, tal como carbonato de sódio a temperaturas variáveis tipicamente, de 0°C a 120°C; um protocolo comumente conhecido como a reação de Suzuki.

A transformação de um composto da fórmula 2 para um composto da fórmula 3 pode ser efetuada por inserção de monóxido de carbono catalisado por paládio na ligação aril-bromo em um solvente que contém um álcool, tal como metanol sob uma atmosfera de monóxido de carbono sob pressão variável tipicamente, desde 1 bar

até 200 bar e temperaturas variando tipicamente de 20°C até 150°C.

**Esquema 1**



5

Os compostos da fórmula 3 podem ser convertidos para os compostos da fórmula 4 por reação com uma fonte de nitrito, preferentemente nitrito de isoamil na presença de uma fonte de brometo, tais como bro-

10

metos metálicos ou brometo que contém solventes tais como dibromo-metano e um agente de ativação, tal como ácido bromídrico ou trimetilbromossilana sob temperaturas variáveis de -20°C até 80°C, tipicamente, sob temperatura ambiente.

A saponificação dos compostos da fórmula 4 para os compostos da fórmula 5 pode ser realizada na presença de uma base adequada tal como um hidróxido de metal, preferentemente hidróxido de lítio, em um solvente apropriado tal como tetraidrofurano e suas misturas com água sob temperaturas variáveis de 0°C até 100°C, preferentemente a 20°C.

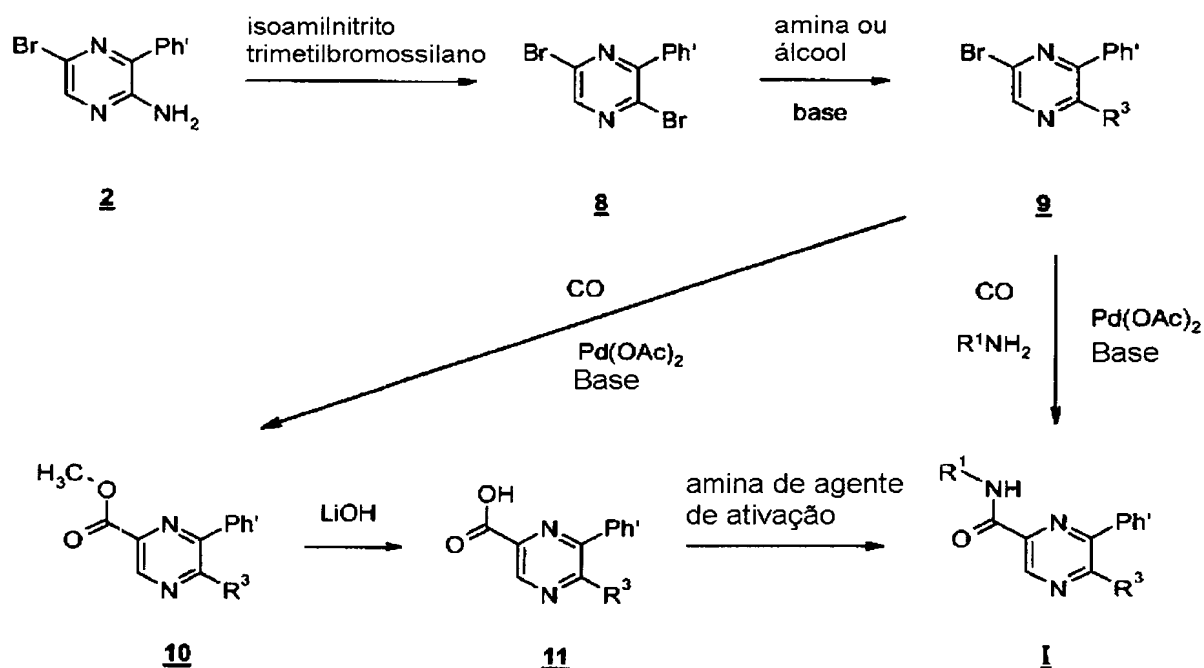
O acoplamento de compostos da fórmula geral 5 com aminas para proporcionar compostos da fórmula geral 6 pode ser realizado por métodos usados para a formação de ligações de peptídeos. De acordo com um aspecto particular da invenção, os compostos da fórmula geral v podem ser convertidos para os seus cloretos ácidos pela reação com (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetil-amina em um solvente inerte, tal como dicloro-metano e subsequentemente acoplado a aminas na presença de bases adequadas, tais como trietilamina ou base de Huenig.

Os compostos da fórmula geral 6 podem ser levados a reagir com um ampla variedade de álcoois e aminas em solventes adequados tais como dimetilformamida ou dimetilsulfóxido na presença de uma base adequada, preferentemente um excesso da própria amina ou ba-



ses de aminas terciárias exemplificadas por trietilamina, base de Huenig ou N,N,N',N'-tetrametilguanidina, no caso de reação com aminas ou no caso de reação com álcoois, na presença de bases adequadas, tais como hidretos de metais, preferentemente hidreto de sódio ou carbonatos de metais, tais como carbonato de céσιο, para proporcionar compostos da fórmula geral I.

## Esquema 2

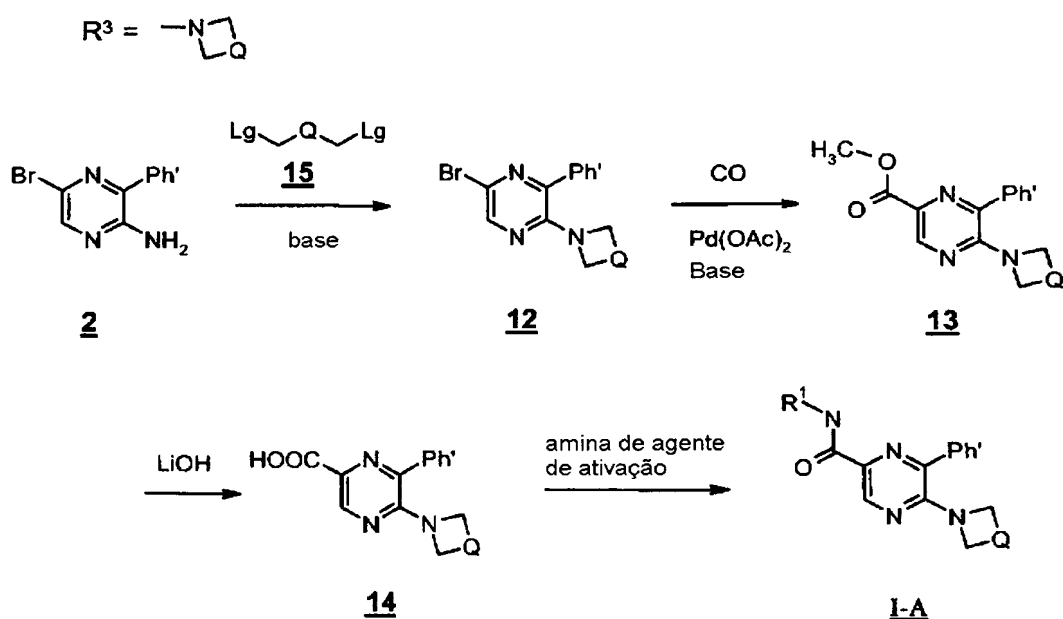


Alternativamente, os compostos da fórmula geral 2 podem ser transformados em compostos da fórmula geral 8 por essencialmente as mesmas condições tais como descritas anteriormente para a conversão de compostos da fórmula geral 3 para compostos da fórmula geral 4. Os compostos da fórmula 8 podem ser levados a reagir com aminas ou álcoois sob as condições descritas anteriormente para conversão de compostos da fórmula 6

em compostos da fórmula I proporcionando preferencialmente compostos da fórmula 9. Outra transformação dos compostos da fórmula geral 9 em compostos da fórmula geral I pode ser realizada via intermediários da fórmula geral 10, e compostos da fórmula geral 11 utilizando-se os métodos descritos para a transformação de compostos da fórmula geral 2 em compostos da fórmula geral 3 e de compostos da fórmula geral 4 em compostos da fórmula geral 6 via compostos da fórmula geral 5.

De acordo com outro aspecto da invenção, os compostos da fórmula geral 9 podem ser transformados em compostos da fórmula geral I diretamente por carbonilação catalisada por paládio na presença de aminas apropriadas sob condição de outro modo semelhante às transformações descritas anteriormente dos compostos da fórmula geral 2 em compostos da fórmula geral 3.

## Esquema 3



Os compostos da fórmula geral 2 podem ser transformados em compostos da fórmula geral 12 por reação com compostos da fórmula geral 15 em que a abreviatura Lg significa um grupo retirante adequado, tais como um grupo de halogênio ou um grupo de mesilato e Q significa uma cadeia de carbono que consiste de 2 a 3 unidades de metileno ou uma cadeia que consiste de uma unidade de metileno, um átomo de oxigênio e mais outra unidade de metileno. Transformação adicional em compostos da fórmula geral I-A pode ser realizada em analogia à transformação de compostos da fórmula geral 9 em compostos da fórmula geral I.

A invenção refere-se ainda aos compostos da fórmula I tais como definidos anteriormente, quando manufaturados de acordo com um processo tal como definido anteriormente.

Alguns compostos da fórmula I podem possuir centros assimétricos e são, conseqüentemente, capazes de existir em mais do que uma forma estereoisomérica. Desta maneira, a invenção também se refere aos compostos na forma isomérica substancialmente pura em um ou mais centros assimétricos, bem como na forma de misturas, incluindo as suas misturas racêmicas. Estes isômeros podem ser preparados por meio de síntese assimétrica, por exemplo utilizando-se intermediários quirais ou misturas podem ser decompostos por meio de métodos convencionais, por exemplo, por cromatografia (cromatografia com um adsorvente ou eluente quiral), ou

pelo uso de um agente de dissolução.

Será apreciado que os compostos de acordo com a fórmula geral I nesta invenção podem ser derivados nos grupos funcionais para proporcionarem derivados que são capazes de conversão de volta ao composto de origem *in vivo*.

Tal como se descreveu anteriormente, os compostos da fórmula I ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que se encontram associadas com a modulação dos receptores de CB1.

Conseqüentemente, a invenção também se refere às composições farmacêuticas que compreendem um composto tal como definido anteriormente e um carreador e/ou adjuvante farmacologicamente aceitáveis.

Além disso, a invenção refere-se aos compostos tais como definidos anteriormente para o uso como substâncias ativas terapêuticas, com particularidade como substâncias ativas terapêuticas para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que se encontram associadas com a modulação dos receptores de CB1.

De acordo com outra concretização, a invenção refere-se a um método para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de CB1, método este que compreende administrar um composto tal como definido anteriormente a um ser humano ou animal.

A invenção refere-se ainda ao uso dos compostos tais como definidos anteriormente, para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que se encontram associadas com a modulação de receptores de CB1.

5                   Adicionalmente, a invenção refere-se ao uso de compostos tais como definidos anteriormente para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que se encontram associadas com a modulação de receptores de CB1. Estes medicamen-  
10                   tos compreendem um composto tal como ficou definido anteriormente.

Neste contexto, a expressão "enfermidades associadas com a modulação de receptores de CB1" significa enfermidades CB1 que podem ser tratadas e/ou impedidas por meio da modulação dos receptores de CB1. Es-  
15                   tas enfermidades abrangem, sendo que não se fica limitado às mesmas, distúrbios psíquicos, especialmente ansiedade, psicose, esquizofrenia, depressão, abuso de psicotrópicos, por exemplo, abuso e/ou dependência de  
20                   substâncias, incluindo dependência alcoólica e dependência de nicotina, neuropatias, enxaqueca, estresse, epilepsia, *disquinesias*, doença de Parkinson, amnésia, distúrbios cognitivos e de memória, demência senil, doença de Alzheimer, distúrbios de alimentação, obesida-  
25                   de, diabetes do tipo II ou não dependentes de insulina (NIDD), enfermidades gastrintestinais, vômito, diarreia, distúrbios urinários, distúrbios cardiovasculares, distúrbios de infertilidade, inflamações, infecções,

câncer, distúrbios relacionados com demielinização, neuro-inflamação, com particularidade em aterosclerose, ou a síndrome de Guillain-Barré, encefalite virulenta, incidentes vasculares cerebrais e trauma craniano.

5 De acordo com um aspecto preferido, a expressão "enfermidades associadas com modulação de receptores de CB1" refere-se a distúrbios alimentares, obesidade, diabetes do tipo II ou diabetes não dependente de insulina (NIDD), neuro-inflamação, diarréia,  
10 abuso e/ou dependência de uma substância, incluindo dependência de álcool e dependência de nicotina. Em um aspecto de maior preferência, o referido termo está relacionado com distúrbios alimentares, obesidade, diabetes do tipo II ou diabetes não dependente de insulina  
15 (NIDD), abuso e/ou dependência de uma substância, incluindo dependência de álcool e de nicotina, com a obesidade sendo especialmente preferida.

Constitui mais outro objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de  
20 obesidade e distúrbios relacionados com obesidade, o qual compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula I em combinação ou associação com uma quantidade terapêuticamente efetiva de outras drogas para o  
25 tratamento de obesidade e distúrbios alimentares, de forma que em conjunto eles proporcionam um alívio efetivo. Outras drogas adequadas incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos, agentes anoréticos, inibi-

dores de lípases, e inibidores de reapreensão de serotonin seletivos (SSRI). Combinações ou associações dos agentes supra podem abranger a administração separada, sucessiva ou simultânea.

5 O inibidor de lípases preferido é tetraidroliipstatin.

Agentes anoréticos que são adequados para o uso em combinação com um composto da presente invenção incluem, sendo que não se fica limitado aos mesmos,  
10 aminorex, anfecloral, anfetamina, benzfetamina clorfen-  
termina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermi-  
na, ciclexedrina, dexfenfluramina, dextroanfetamina,  
dietilpropion, difemetoxidina, N-etilanfetamina, fenbu-  
trazato, fenfluramina, fenissorex, fenproporex, fludo-  
15 rex, fluminorex, furfurilmetilanfetamina, levanfetami-  
na, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metanfepra-  
mona, metanfetamina, norpseudofedrina, pentorex, fen-  
dimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanola-  
mina, picilorex e sibutramina, e os seus sais farmaceu-  
20 ticamente aceitáveis.

Os agentes anoréticos de maior preferência compreendem sibutramina e fentermina.

Os inibidores de reapreensão de serotonin seletivos que são adequados para o uso em combinação  
25 com um composto da presente invenção incluem: fluoxeti-  
na, fluvoxamina, paroxetina e sertralina, e os seus  
sais farmacologicamente aceitáveis.

Constitui um outro objetivo preferido pro-

porcionar um método de tratamento ou prevenção de diabetes do tipo II (diabetes mellitus não dependentes de insulina (NIDDM)) em um ser humano; o qual compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula I em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um inibidor de lípases, com particularidade em que o inibidor de lípases é orlistat. Também um objetivo da invenção é o método tal como descrito anteriormente para a administração simultânea, separada ou sucessiva de um composto de acordo com a fórmula I e um inibidor de lípases, com particularidade tetraidrolipstatin.

Constitui mais outro objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de diabetes do Tipo II (diabetes mellitus não dependente de insulina (NIDDM)) em um ser humano, que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula I em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente anti-diabético selecionado a partir do grupo que consiste de 1) agonistas de PPAR $\gamma$  tais como pioglitazona ou rosiglitazona, e assemelhados; 2) biguanidas tais como metformina, e assemelhados; 3) sulfoniluréias, tais como glibenclamida, e assemelhados; 4) agonistas de PPAR $\alpha/\gamma$  tais como GW-2331, e assemelhados 5) inibidores de DPP-IV- tais como LAF-237 (Vildagliptin) ou MK-0431, e assemelhados; 6) ativado-



res de Glucokinase tais como os compostos expostos, por exemplo, em WO 00/58293 A1, e assemelhados. Igualmente, um objetivo da invenção é o método tal como descrito anteriormente para a administração simultânea, separada ou sucessiva de um composto de acordo com a fórmula I e uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente anti-diabético tal como 1) agonistas de PPAR $\gamma$ , tais como pioglitazona ou rosiglitazona, e assemelhados; 2) biguanidas, tais como metformin, e assemelhados; 3) sulfoniluréias, tais como glibenclamida, e assemelhados; 4) agonistas de PPAR $\alpha/\gamma$  tais como GW-2331 GW-2331 e assemelhados; 5) inibidores de DPP-IV- tais como LAF-237 (Vildagliptin) ou MK-0431, e assemelhados; 6) ativadores de Glicocquinase, tais como os compostos expostos em, por exemplo, WO 00/58293 A1, e outros assemelhados.

Constitui mais outro objetivo preferido proporcionar um método de tratamento ou prevenção de dislipidemias em um ser humano, o qual compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de acordo com a fórmula I em combinação ou associação com uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente de abaixamento de lipídeos, tal como 1) seqüestrantes de ácido de bÍlis, tais como colestiramina, e assemelhados; 2) inibidores de reductase HMG-CoA tais como atorvastatin, e assemelhados; 3) inibidores de absorção de colesterol, tais como ezetimibe, e assemelhados; 4) inibidores de CETP tais como torcetra-

pib, JTT 705, e assemelhados; 5) agonistas de PPAR $\alpha$ -,  
tais como beclofibrato, fenofibrato, e assemelhados; 6)  
inibidores de síntese de lipoproteínas, tais como nia-  
cina, e assemelhados; e 7) agonistas receptores de nia-  
5 cina. Mais outro objetivo da invenção compreende o mé-  
todo tal como descrito anteriormente para a administra-  
ção simultânea, separada ou sucessiva de um composto de  
acordo com a fórmula I e uma quantidade terapêuticamen-  
te efetiva de um agente de abaixamento de lipídeos 1)  
10 seqüestrantes de ácido de bÍlis, tais como colestirami-  
na, e assemelhados; 2) inibidores de reductase HMG-CoA,  
tais como atorvastatin, e assemelhados; 3) inibidores  
de absorção de colesterol, tais como ezetimibe, e asse-  
melhados; 4) inibidores de CETP, tais como torcetrapib,  
15 JTT 705, e assemelhados; 5) agonistas de PPAR $\alpha$ , tais  
como beclofibrato, fenofibrato, e outros assemelhados;  
6) inibidores de síntese de lipoproteínas, tais como  
niacina, e assemelhados; e 7) agonistas aos receptores  
de niacina.

20 A demonstração de atividades biológicas  
adicionais dos compostos da presente invenção pode ser  
realizada através de ensaios *in vitro*, *ex vivo*, e *in*  
*vivo* que são amplamente conhecidos na técnica. Por e-  
xemplo, para se demonstrar a eficácia de um agente far-  
25 macêutico para o tratamento de distúrbios relacionados  
com obesidade tais como diabetes, Síndrome X, ou enfer-  
midade aterosclerótica e distúrbios relacionados, tais  
como hipertrigliceridemia e hipercolesteremia, podem

utilizar-se os ensaios expostos em seguida.

#### **Método para Medir Níveis de Glicose no Sangue**

Camundongos db/db (obtidos a partir de Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) são sangrados  
5 (seja pela veia do olho ou da cauda) e agrupados de acordo com níveis de glicose no sangue médios. Eles são dosados oralmente (por dosagem em um veículo os seus sais farmacologicamente aceitável) com o composto de teste uma vez por dia durante de 7 a 14 dias. Neste  
10 ponto, os animais são sangrados novamente pela veia do olho ou da cauda e os níveis de glicose do sangue são determinados.

#### **Método para Medição dos Níveis de Triglicerídeos**

Camundongos hApoA1 (obtidos a partir de Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) são sangrados  
15 (seja pela veia do olho ou da cauda) e agrupados de acordo com níveis de triglicerídeos de soro médio equivalentes. Eles são dosados oralmente (por dosagem em um veículo farmacologicamente aceitável) com o composto de teste uma vez por dia durante de 7 a 14 dias. Os  
20 animais são então sangrados novamente pela veia do olho ou da cauda e os níveis de triglicérides do soro são determinados.

#### **Método para Medição dos Níveis de Colesterol-HDL**

25 Para se determinarem os níveis de colesterol-HDL do plasma, camundongos hApoA1 são sangrados e agrupados com níveis de colesterol-HDL de plasma mé-

dios. Os camundongos são dosados oralmente uma vez diariamente com veículo ou composto de teste durante 7 a 14 dias e, então, sangrados no dia seguinte. O plasma é analisado quanto ao colesterol-HDL.

5                   Adicionalmente, para demonstrar as atividades de CNS dos compostos da presente invenção, podem utilizar-se os seguintes ensaios *in vivo*.

#### **Método para Testar Aprendizado de Tarefa e Memória Espacial**

10                   O Morris Water Maze é usado rotineiramente para se avaliar aprendizado de tarefas e memória espacial (Jaspers et al., Neurosci. Lett. 117:149-153, 1990; Morris, J. Neurosci. Métodos 11:47-60, 1984). Neste ensaio, os animais são colocados em uma piscina  
15 com água que é dividida em quadrantes. Uma plataforma fica oculta em um dos quadrantes. O animal é colocado na piscina com água e fica-se esperando que localize a plataforma oculta dentro de um tempo predeterminado. Durante um número de tentativas de adestramento, o ani-  
20 mal aprende a localização da plataforma e escapa da piscina. O animal passa por várias tentativas nesta tarefa. A distância total percorrida, número de tentativas para localizar a plataforma, latência para encontrar a plataforma e o percurso que o animal nadou é re-  
25 gistrado para cada animal. A capacidade de aprendizagem do animal é medida pela extensão de tempo ou número de tentativas requeridas para encontrar a plataforma

oculta. O déficit ou aperfeiçoamento de memória é determinado pelo número de tentativas ou pela latência para encontrar a plataforma em um nível de tempo predeterminado depois da aquisição. A propensão e memória  
5 podem ser medidas pelo número de vezes que o animal percorre o quadrante onde a plataforma estava localizada durante a fase de aquisição.

#### **Método para Testar a Dependência de Drogas**

A auto-administração em animais é um procedimento para prognosticar o potencial de abuso do  
10 composto em seres humanos. Modificações para este procedimento também podem ser usadas para identificar compostos que impedem ou que bloqueiam as propriedades de reforço de drogas que têm potencial de abuso. Um com-  
15 posto que suprime a auto-administração de uma droga pode impedir o abuso dessa droga ou a sua dependência. (Ranaldi et al., Psychopharmacol. 161:442-448, 2002; Campbell et al., Exp. Clin. Psychopharmacol. 8:312-25, 2000). Em um teste de auto-administração, animais são  
20 colocados nas câmaras operantes que contêm uma alavanca ativa e inativa. Cada resposta na alavanca ativa faz com que uma infusão, seja ela do composto de teste ou de uma droga conhecida, seja auto-administrada. Pressões na alavanca inativa não têm efeito, mas elas tam-  
25 bém são registradas. Os animais são então treinados para auto-administrarem composto /droga durante um período de tempo fixado em que têm acesso à droga em cada

sessão diária. A iluminação da luz das câmaras assinala o início da sessão e a disponibilidade do composto /droga. Quando a sessão termina, a luz da casa é desligada. Inicialmente, a infusão de droga ocorre com cada uma das pressões da alavanca ativa. Uma vez que tenha sido estabelecido o comportamento de prensagem de alavanca, o número de prensagens de alavanca para produzir uma infusão de droga é aumentado. Depois que se obtém uma auto-administração de composto /droga estável, o efeito de um segundo composto no efeito reforçado por droga poderá ser avaliado. A administração deste segundo composto antes da sessão poderá ou potenciar, ou extinguir, ou não produzir alteração no comportamento de auto-administração.

Os testes seguintes foram realizados com a finalidade de se determinar a atividade dos compostos da fórmula I.

A afinidade dos compostos da invenção com os receptores de CB1 canabinóides foi determinada utilizando-se preparados de membrana de rim embrionário humano (HEK) em que o receptor de CB1 canábis humano é transitoriamente transfectado utilizando-se o sistema Semliki Forest Virus em conjunto com [3H]-CP-55.940 como rádio-ligante. Depois de incubação de um preparado de membrana de células recém preparadas com o ligante [3H], com ou sem adição de compostos da invenção, realizou-se a separação do ligante aglutinado e livre por filtração sobre filtros de fibra de vidro. A radioati-

vidade no filtro foi medida por meio de contagem por cintilação de líquido.

A afinidade dos compostos da invenção com os receptores de CB2 canabinóides foi determinada utilizando-se preparados de membrana de rim embrionário humano (HEK) em que o receptor de CB2 canábico humano é transitoriamente transfectado utilizando-se o sistema Semliki Forest Virus em conjunto com [3H]-CP-55.940 como rádio-ligante. Depois de incubação de um preparado de membrana de células recém preparadas com o ligante [3H], com ou sem adição de compostos da invenção, realizou-se a separação do ligante aglutinado e livre por filtragem sobre filtros de fibra de vidro. A radioatividade no filtro foi medida por meio de contagem de cintilação de líquido.

A atividade antagonista de CB1 canabinóide dos compostos da invenção foi determinada por meio de estudos funcionais utilizando-se células de CHO em que receptores de CB1 canabinóide humano são expressos de maneira estável (vide M. Rinaldi-Carmona *et. al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 278 (1996) 871). A expressão estável do receptor canabinóide humano em sistemas de células foi primeiro descrito em Nature 1990, 346, 561-564 (CB1) e em Nature 1993, 365, 61-65 (CB2), respectivamente. A ciclase de adenilil foi estimulada utilizando-se *forskolin* e medida pela quantificação da quantidade de AMP cíclica acumulada. A ativação concomitante

dos receptores de CB1 pelos agonistas dos receptores de CB1 (por exemplo, CP-55,940 ou (R)-WIN-55212-2) pode atenuar o acúmulo de cAMP induzido por *forskolin* de uma maneira dependente de concentração. Esta resposta mediada por receptor de CB1 pode ser antagonizada pelos antagonistas dos receptores de CB1, tais como os compostos da invenção.

Os compostos da fórmula (I) exibem uma excelente afinidade para o receptor de CB1, determinada com as condições experimentais descritas em Devane *et.al.* Mol. Pharmacol. **34** (1988) 605-613. Os compostos da presente invenção ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis são antagonistas e seletivos para o receptor de CB1 com afinidades abaixo de  $K_i = 0,5 \mu\text{M}$ , de preferência abaixo de 200 nM, com maior preferência 1 nM a 100 nM. Eles exibem pelo menos uma seletividade de 10 vezes contra o receptor de CB2.

Composto do Exemplo	$K_i$ [ $\mu\text{M}$ ]
Exemplo 21	0,0354
Exemplo 27	0,0475
Exemplo 69	0,0122

Efeito do antagonista receptor de CB1 /agonista inverso em hipotermia induzida por CP 55.940- em camundongos NMRI

#### Animais



Utilizaram-se camundongos NMRI macho neste estudo, os quais foram obtidos a partir da Research Consulting Company Ltd (RCC) de Füllinsdorf (Switzerland). Neste estudo utilizaram-se camundongos, pesando 5 30-31g. A temperatura ambiente é de aproximadamente 20-21°C e a umidade relativa 55-65%. Mantém-se um ciclo de claro-escuro de 12 horas nos recintos, com todos os testes sendo realizados durante clara. O acesso a água corrente e alimento é mantido à vontade.

#### 10 **Método**

Todas as medições foram realizadas entre 12:00 am e 5:00 pm. Os camundongos foram trazidos para este ambiente e aclimatados durante pelo menos duas horas antes de se iniciar a experiência. Eles tiveram 15 sempre livre acesso ao alimento e à água. Para cada dose, utilizaram-se 8 camundongos. As medições de temperatura corpórea retal foram registradas por meio de uma sonda retal (RET2 da Physitemp) e de um termômetro digital (Digi-sense nº8528-20 da Cole Parmer, Chicago 20 USA). A sonda foi inserida cerca de 3,5 cm em cada camundongo.

A temperatura do corpo foi tirada 15 minutos antes da administração, seja do Veículo ou do antagonista/agonista inverso ao receptor de CB1. 30 ou 90 25 minutos depois i.p. ou p.o. da administração deste composto, respectivamente, a temperatura corpórea retal foi registrada a fim de se avaliar qualquer influência do composto propriamente dito. O agonista ao receptor

de CB, CP 55.940 (0.3 mg/kg) foi imediatamente administrado de forma intravenosa, então, 20 minutos depois da administração i.v. de CP 55.940, a temperatura do corpo foi medida novamente.

5                   A atividade *in vivo* dos compostos de fórmula (1) foi avaliada quanto à sua capacidade de regular o comportamento de alimentação pelo registro de consumo de alimento em animais privados de alimento.

10                   Treinaram-se ratos para terem acesso a alimento durante 2h por dia e foram privados de alimento durante 22 horas. Quando eles foram treinados dentro deste programa, a quantidade de alimento tomada a cada dia durante esta sessão de ingestão de alimento de 2h foi sistemática, dia após dia.

15                   Para se testar a capacidade dos compostos da fórmula I diminuir a ingestão de alimento, utilizaram-se 8 animais em um estudo de cruzamento. Os ratos foram alojados individualmente em caixas de Plexiglas com uma grade no piso e colocou-se um papel abaixo do  
20 fundo da gaiola para coletar qualquer material vazado. Um distribuidor de alimento (comedouro) preenchido com uma quantidade de alimento pré-pesada foi apresentado aos animais durante 2 horas. Ao final da sessão de ingestão de alimento, os ratos retornaram para a sua gai-  
25 ola de base. Cada um dos ratos foi submetido a pesagem antes do início da experiência e registrou-se a quantidade de alimento consumido durante esta sessão de in-

gestão de alimento de 2h. Uma de diferentes doses de composto de teste ou de veículo foi administrada oralmente 60 minutos antes da sessão de ingestão de alimento de 2h. Um controle positivo Rimonabant (SR141716) foi incluído na experiência. Utilizou-se uma análise Anova com medições repetidas seguidas por um teste *posthoc* Student Neumann-Keuls. \*  $P < 0,05$  comparado com ratos tratados com solução salina.

Além disso, a utilidade dos compostos da fórmula (1) em distúrbios ou enfermidades pode ser demonstrada em modelos de enfermidades em animais que foram reportados na literatura. Os seguintes são exemplos desses modelos de enfermidades em animais: a) redução de ingestão de alimento açucarado em sagüis (Behavioural Pharm, 1998, 9,179-181); b) redução de ingestão de sacarina e de etanol em camundongos (Psychopharm. 1997, 132, 104-106); c) atividade motora aumentada e condicionamento local em ratos (Psychopharm. 1998, 135, 324-332; Psychopharmacol 2000, 151: 25-30); d) atividade locomotora espontânea em camundongos (J. Pharm. Exp. Ther. 1996, 277, 586-594); e) redução na auto-administração de opiato em camundongos (Sci. 1999, 283, 401-404).

Os compostos da fórmula (I) e/ou seus sais farmacologicamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de preparados farmacêuticos para administração entérica, parenteral ou tó-

pica. Eles podem ser administrados, por exemplo, de forma peroral, ou seja, na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas, cápsulas de gelatina dura e macia, soluções, emulsões ou suspensões, retalmente, 5 por exemplo, na forma de supositórios, parenteralmente, por exemplo, na forma de soluções injetáveis ou soluções de infusão, ou topicamente, por exemplo, na forma de unguentos, cremes ou óleos. Prefere-se a administração por via oral.

10 A produção dos preparados farmacêuticos poderá ser realizada de uma maneira que será familiar a qualquer pessoa versada na técnica, ao se trazerem os compostos descritos na fórmula (I) e/ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis; opcionalmente em combina- 15 ção com outras substâncias terapêuticamente valiosas, a uma forma de administração galênica, em conjunto com materiais condutores sólidos ou líquidos terapêuticamente compatíveis e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

20 Materiais carreadores que são adequados são não somente os materiais condutores inorgânicos, mas também materiais condutores orgânicos. Assim, por exemplo, lactose, amido de milho ou seus derivados, talco, ácido esteárico ou os seus sais poderão ser uti- 25 lizados como materiais condutores para comprimidos, comprimidos revestidos, drágeas e cápsulas de gelatina dura. Materiais carreadores adequados para cápsulas de

gelatina macia são, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras e polióis semi-sólidos e líquidos (entretanto, na dependência da natureza do ingrediente ativo, nenhum carreador será requerido no caso das cápsulas de gelatina macia). Os materiais carreadores que são adequados para a produção de soluções e xaropes compreendem, por exemplo, água, polióis, sacarina, açúcar invertido e outros assemelhados. Os materiais carreadores que são adequados para soluções injetáveis compreendem, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol e óleos vegetais. Os materiais carreadores que são adequados para supositórios compreendem, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras e polióis semi-líquidos ou líquidos. Os materiais carreadores que são adequados para preparados tópicos compreendem glicerídeos, glicerídeos semi-sintéticos e sintéticos, óleos hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, álcoois graxos líquidos, esteróis, polietileno glicóis e derivados de celulose.

Estabilizadores, preservativos, agentes de umedecimento e emulsionamento, agentes de aperfeiçoamento de consistência, agentes de aperfeiçoamento de aroma, sais para variação de pressão osmótica, substâncias amortecedoras, solubilizantes, corantes e agentes dissimulantes e antioxidantes usuais entram em consideração como adjuvantes farmacêuticos.

A dosagem dos compostos da fórmula I poderá variar dentro de amplos limites, dependentes da enfermidade a ser controlada, da idade e da condição individual do paciente, bem como da modalidade de administração e será, naturalmente, ajustada aos requisitos individuais em cada caso particular. Para pacientes adultos, entra em consideração uma dosagem diária de cerca de 1 a 1000 mg, especialmente cerca de 1 a 100 mg. Na dependência da gravidade da enfermidade e do perfil fármaco-cinético exato, o composto poderá ser administrado com uma ou várias unidades de dosagem diária, por exemplo, em 1 a 3 unidades de dosagem.

Convenientemente, os preparados farmacêuticos contêm cerca de 1-500 mg, de preferência 1-100 mg, de um composto da fórmula (I).

Os Exemplos seguintes servem para ilustrar a presente invenção de maneira mais detalhada. Não obstante, os mesmos não se destinam a limitar o seu escopo de forma alguma.

20

### Exemplos

MS = espectrometria de massa; ISP = spray de íons, corresponde a ESI (eletro-spray); dados de NMR são reportados em partes por milhão ( $\delta$ ) em relação ao tetrametilsilano interno e são referenciados com o sinal de bloqueio de deutério proveniente do solvente de amostra ( $d_6$ -DMSO a não ser que de outro modo estabelecido); as constantes de acoplamento (J) são em Hertz, pf = ponto

25

de fusão; bp = ponto de ebulição.

**Exemplo 1**

5-Azepan-1-il-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico  
acid (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida

5                   A uma solução de 0,050 g de (2-  
ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-  
(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico em 2 ml dime-  
tilsulfoxido adicionou-se sob temperatura ambiente  
0,063 g de hexametilenoimina e a mistura foi submetida  
10 a agitação sob temperatura ambiente durante 2 horas. A  
mistura de reação foi dividida entre ácido cítrico a-  
quoso a 10% e acetato de etila. As fases foram separa-  
das e a fase orgânica foi lavada com bicarbonato de só-  
dio aquoso a 10% e salmoura, submetidas a secagem sobre  
15 sulfato de magnésio e evaporadas. O resíduo foi puri-  
ficado por cromatografia em gel de sílica com um gradi-  
ente de heptano para 25% de acetato de etila em hepta-  
no, para proporcionar 0,049 g do composto do título na  
forma de uma espuma branca. MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 413,5.

20 O material de partida foi preparado como se segue:

**Exemplo 1a:** 5-Bromo-3-(4-fluoro-fenil)-pirazin-2-  
ilamina

A uma solução de 5,058 g de 3,5-dibromo-  
pirazin-2-ilamina in 100,0 ml 1,2-dimetoxiethane adi-  
25 cionou-se sob temperatura ambiente 1,156 g de tetraquis

(trifenilfosfina) paládio (0) e submeteu-se a agitação durante 0,5 hora. À mistura resultante adicionou-se uma solução de 5,30 g de carbonato de sódio em 50,0 ml de água e 3,078 g de ácido 4-fluorofenilburônico. A  
5 mistura foi aquecida para 100°C durante 5 h. A solução amarela resultante foi dividida entre ácido cítrico aquoso a 10% e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso a 10% e salmoura, submetida a secagem sobre sulfato de magnésio e e-  
10 vaporada. O resíduo was purificado por cromatografia em gel de sílica com um gradiente de heptano para diclorometano para proporcionar 3,22g de composto do título, na forma de cristais brancos. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 268,1 e 270,1.

15 **Exemplo 1b:** Éster metílico de ácido 5-amino-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico

A uma solução de 1,87 g de 5-bromo-3-(4-fluoro-fenil)-pirazin-2-ilamina em 35 ml de metanol adicionaram-se 15 ml de acetato de etila, 0,260 g de  
20 complexo de cloreto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen] paládio(II) 1:1 com diclorometano e 1,95 ml de trietilamina e a mistura foi submetida a agitação a 110°C sob monóxido de carbono a 70 bar durante 18h. A mistura de reação foi evaporada e o resíduo foi purifi-  
25 cado por cromatografia em gel de sílica com heptano : acetato de etila = 1 : 1 para proporcionar 1,26 g de composto do título na forma de cristais brancos. MS



(ISP)  $(M+H^+) = 248,3$ .

**Exemplo 1c:** Éster metílico de ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico

A uma suspensão de 1,26 g de éster metílico de ácido 5-amino-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico em 25,0 ml de dibromometano adicionou-se 0,85 ml de nitrito de isoamila. À suspensão resultante adicionou-se durante 30 minutos uma solução de 0,82 ml de bromossilano de trimetila em 5 ml dibromometano sob temperatura ambiente. A mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 2 horas. À solução turva resultante adicionou-se bicarbonato de sódio aquoso a 10%, as fases foram separadas e a camada orgânica foi submetida a secagem sobre sulfato de magnésio, evaporada e purificada por cromatografia em gel de sílica utilizando-se um gradiente de heptano para acetato de etila a 10% em heptano para proporcionar 0,81 g de composto do título na forma de cristais brancos. MS (ISP)  $(M+H^+) = 311,1$  e  $313,0$ .

**Exemplo 1d:** Ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico

A uma solução de 0,81 g de éster metílico de ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico em 10 ml de tetraidrofurano adicionou-se sob temperatura ambiente 2,6 ml de uma solução 1M de hidróxido de lítio em água e a mistura foi submetida a agitação durante 15 minutos. A solução resultante foi

dividida entre ácido cítrico aquoso a 10% e acetato de etila. As fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi submetida a secagem sobre sulfato de magnésio e evaporado para proporcionar 0,78g de composto do título na forma de cristais brancos. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 297,2 e 299,0.

**Exemplo 1e:** (2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico

10 A uma solução de 0,78 g de ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico em 15,0 ml de diclorometano adicionou-se sob temperatura ambiente 0,39 g (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetil-amina e a mistura foi submetida a agitação durante 0,5 hora sob  
15 temperatura ambiente. À suspensão branca resultante adicionou-se 0,333 g 4-amino-2-ciclopropil-butan-2-ol e 0,45 ml de N-etildiisopropilamina e a mistura foi submetida a agitação durante 2 horas sob temperatura ambiente. A mistura resultante foi dividida entre ácido  
20 cítrico aquoso a 10% e diclorometano. As fases foram separadas e a camada orgânica foi submetida a secagem sobre sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica utilizando-se um gradient de heptano para acetato de etila a  
25 25% em heptano para proporcionar 0,70g de composto do título na forma de cristais brancos. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 394,1 e 396,0.

**Exemplo 2**

(2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

A uma solução de 0,050 g (0,00016 mol) de  
5 ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-  
carboxílico em 2 ml dimetilformamida adicionou-se sob  
temperatura ambiente 0,055 g (0,00032 mol) 1,1'-carbo-  
nil-diimidazol e a mistura foi submetida a agitação sob  
temperatura ambiente durante 30 min. À mistura resul-  
10 tante adicionou-se 0,072g (0,00063 mol) de 1-amino-2-  
ciclopropil-propan-2-ol, e a mistura foi submetida a  
agitação sob temperatura ambiente durante 17 horas. A  
mistura resultante foi dividida entre ácido cítrico a-  
quoso a 10% e acetato de etila. As fases foram separa-  
15 das e a fase orgânica foi submetida a secagem sobre  
sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi purifi-  
cada por cromatografia em gel de sílica utilizando-se  
um gradiente de heptano para acetato de etila para pro-  
porcionar 0,043g (66% de rendimento) de composto do tí-  
20 tulo na forma de um óleo levemente amarelado. MS (ISP)  
(M+H<sup>+</sup>) = 415.

O material de partida (2-ciclopropil-2-  
hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-  
fenil)-pirazina-2-carboxílico foi obtido pela seguinte  
25 seqüência de etapas:

**Exemplo 2a:** 5-Bromo-3-(4-cloro-fenil)-pirazin-2-ilamina

O composto do título foi obtido em analo-

gia ao exemplo 1a pela substituição de ácido 4-fluorofenilburônico com ácido 4-clorofenilburônico na forma de um sólido amarelo em 78% de rendimento. MS (ISP)  $(M+H^+) = 284,0$  e  $286,0$ .

5 **Exemplo 2b:** 5-Bromo-3-(4-cloro-fenil)-2-piperidin-1-il-pirazina

A uma solução de 0,5g (0,0018 mol) 5-bromo-3-(4-cloro-fenil)-pirazin-2-ilamina em 10 ml de dimetilformamida adicionou-se sob temperatura ambiente  
10 0,240 g de hidreto de sódio 55% em óleo (0,006 mol) e 0,49 g 1-bromo-5-cloro-pentano (0,0025 mol) e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 0,5 hora. Adicionou-se outro 0,130 g de hidreto de sódio a 55% em óleo e a mistura foi submetida a agi-  
15 tação sob temperatura ambiente durante 2,5 h. A mistura resultante foi dividida entre ácido cítrico aquoso a 10% e acetato de etila. As fases foram separadas, a fase orgânica foi submetida a secagem sobre sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi purificado por  
20 cromatografia em gel de sílica utilizando-se um gradiente de acetato de etila a 30% em heptano para acetato de etila para proporcionar 0,043 g (83% de rendimento) de composto do título na forma de um óleo levemente acastanhado. MS (ISP)  $(M+H^+) = 354,1$  e  $356,0$ .

25 **Exemplo 2c:** Éster metílico de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

O composto do título foi obtido a partir

de 5-bromo-3-(4-cloro-fenil)-2-piperidin-1-il-pirazina em analogia à transformação no exemplo 1b na forma de uma espuma incolor com 85% de rendimento. MS (ISP)  $(M+H^+) = 332,2$  and  $334,2$ .

5 **Exemplo 2d:** Ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

O composto do título foi obtido a partir de éster metílico de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico em analogia à  
10 transformação no exemplo 1d na forma de um sólido cristalino incolor com 93% de rendimento. MS (ISP)  $(M+H^+) = 318,0$  e  $320,0$ .

Alternativamente o composto do exemplo 2, (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-  
15 cloro-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico pode ser preparado a partir de (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico pela mesma metodologia tal como descrita no exemplo 1.

20 O material de partida, (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico, foi preparado pela seguinte seqüência de etapas.

**Exemplo 2e:** Éster metílico de ácido 5-amino-6-(4-cloro-  
25 fenil)-pirazina-2-carboxílico

O composto do título foi obtido a partir

de 5-bromo-3-(4-cloro-fenil)-pirazin-2-ilamina (exemplo 2a) em analogia ao exemplo 1b na forma de um sólido cristalino incolor com um ponto de fusão a 186-188°C com 82% de rendimento. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 264,1 e  
5 266,2.

**Exemplo 2f:** Éster metílico de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico

O composto do título foi obtido a partir de éster metílico de ácido 5-amino-6-(4-cloro-fenil)-  
10 pirazina-2-carboxílico, em analogia ao exemplo 1c na forma de um sólido cristalino incolor fundindo a 104-105°C com 82% de rendimento.

**Exemplo 2g:** Ácido 5-Bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico

15 O composto do título foi obtido a partir de éster metílico de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico em analogia ao exemplo 1d na forma de um sólido cristalino incolor fundindo a 190-191°C com 97,5% de rendimento.

20 **Exemplo 2h:** (2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico

A uma suspensão de 0,700 g (0,00223 mol) ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico em 7,0 ml diclorometano adicionou-se uma solução de  
25 0,35g (0,00262 mol) de (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetil-amina e a mistura foi submetida a agitação sob

temperatura ambiente durante 45 minutos. À solução amarela resultante adicionou-se gota a gota durante 15 minutos uma solução de 0,296 g (0,00257 mol) 1-amino-2-ciclopropil-propan-2-ol e 0,433 g etildiisopropilamina em 4,0 ml de diclorometano e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura resultante foi dividida entre ácido cítrico aquoso a 10% e acetato de etila. As fases foram separadas e a fase orgânica foi submetida a secagem sobre sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica com heptano para acetato de etila = 7 : 3 para proporcionar 0,748 g (81% Th) de composto do título na forma de uma espuma levemente amarela. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 410,1 e 412,0.

15

Exemplos 3 e 4

((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico e ((R)-2 ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

20

(2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico racêmico (exemplo 2) foi separado no enantiômero (-) e (+) por meio de cromatografia em uma coluna Chiral Pack AD utilizando-se uma mistura de heptano e etanol como eluente. O composto do exemplo 3 foi obtido na forma de uma espuma branca MS (ISP) 415,3

25

(M+H<sup>+</sup>); 397,0 (M-H<sub>2</sub>O+H<sup>+</sup>). O composto do exemplo 4 foi obtido na forma de uma espuma branca. MS (ISP): 415,3 (M+H<sup>+</sup>); 397,0 (M-H<sub>2</sub>O+H<sup>+</sup>). A estequiometria foi designada por meio da correlação com os exemplos 3a e 4a.

5

**Exemplos 3a e 4a**

((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico e ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico

10

Alternativamente, a separação de enantiômeros pode ser realizada no estágio de (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico (exemplo 2h); novamente por cromatografia em uma coluna Chiral Pack AD utilizando-se uma mistura de heptano e etanol como eluente. Os enantiômeros puros foram obtidos como sólidos cristalinos e a estereoquímica absoluta foi atribuída por análise de cristal simples por raio-X. O enantiômero de eluição mais rápido (-) foi determinado como ((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico (3a) (p.f.: 127-128°C) e o enantiômero de eluição mais lento (+) foi determinado como sendo ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico (4a) (p.f.: 125-126°C).

20

25

**Exemplo 5**

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-



(4-cloro-fenil)-5-pirrolidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

A uma solução de 0,020 g de ((R-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-  
5 (4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico (**4a**) em 2 ml de dimetilsulfóxido adicionou-se sob temperatura ambiente 0,017 g de pirrolidina. A mistura foi submetida a agitação durante 6 horas. O material de partida foi completamente consumido, conforme evidenciado por HPLC e  
10 TLC. A mistura de reação foi dividida entre ácido cítrico a 10% e acetato de etila. As fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com 10% bicarbonato de sódio e salmoura e submetida a secagem sobre sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi purificado por  
15 cromatografia em gel de sílica para proporcionar 0,017g (89% de rendimento) de composto do título na forma de uma espuma branca. MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 401,3.

#### Exemplo 6

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-  
20 azepan-1-il-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 5, entretanto substituindo-se a pirrolidina por hexametileno imina, obteve-se o composto do título na forma de um óleo incolor (96% de rendimento). MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 429,5.

25

#### Exemplo 7

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-[(2-metoxi-etil)-metil-amina]-

pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 5, entretanto substituindo-se a pirrolidina por N-(2-metoxietil) metilamina, obteve-se o composto do título na forma de um óleo (46% de rendimento). MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 419,3.

#### Exemplo 8

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-Cloro-fenil)-5-[metil-(3-metil-butil)-amino]-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 5, entretanto substituindo-se a pirrolidina por metil isoamilamina, o composto do título foi obtido na forma de um óleo amarelo claro (89% de rendimento). MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 431,4.

#### Exemplo 9

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(hexil-metil-amino)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 5, entretanto substituindo-se a pirrolidina por N-metil hexilamina, o composto do título foi obtido na forma de um sólido amarelo claro (98% de rendimento). MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 445,3.

#### Exemplo 10

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(ciclopropilmetil-amino)-pirazina-2-

carboxílico

O composto do título foi obtido na forma de um óleo incolor (69% de rendimento) em analogia ao exemplo 5 pela substituição de pirrolidina por aminometilciclopropano. MS (ISP)  $(M+H^+) = 401,3$ .

#### Exemplo 11

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-azetidin-1-il-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico

O composto do título foi obtido na forma de um óleo incolor (25% de rendimento) em analogia ao exemplo 5 substituindo-se pirrolidina por azetidina. MS (ISP)  $(M+H^+) = 387,3$ .

#### Exemplo 12

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-Cloro-fenil)-5-(3-metoxi-azetidin-1-il)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 5, entretanto substituindo-se a pirrolidina por 3-metoxi-azetidina, o composto do título foi obtido na forma de um óleo incolor (84% Th). MS (ISP)  $(M+H^+) = 417,5$ .

#### Exemplo 13

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-Cloro-fenil)-5-(3-etoxi-azetidin-1-il)-pirazina-2-carboxílico

O composto do título foi obtido na forma

de um óleo incolor (93% de rendimento) em analogia ao exemplo 5 pela substituição de pirrolidina por 3-etoxi-azetidina. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 431,4.

#### Exemplo 14

5 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(ciclopropil-metil-amino)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 5, entretanto substituindo-se a pirrolidina por ciclopropil-metil-amina,  
10 o composto do título foi obtido na forma de um óleo incolor (43% de rendimento). MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 401,5.

#### Exemplo 15

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-  
15 pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 5, entretanto substituindo-se a pirrolidina por ciclopropilmetil-metil-amina, o composto do título foi obtido na forma de um óleo incolor (43% de rendimento). MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) =  
20 415,5.

#### Exemplo 16

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-pirazina-2-carboxílico

25 O composto do título foi obtido na forma de um óleo incolor (99% de rendimento) em analogia ao

exemplo 5 utilizando-se 2-(metilamino) etanol em vez de pirrolidina. MS (ISP)  $(M+H^+) = 405,3$ .

#### Exemplo 17

(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-  
5 fenil-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 2, entretanto partindo-se de ácido 6-fenil-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico o composto do título foi obtido na forma de um óleo incolor. MS (ISP)  $(M+H^+) = 381,5$ .

10 O material de partida ácido 6-fenil-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico foi obtido pela seguinte seqüência de etapas:

#### Exemplo 17a: 5-Bromo-3-fenil-pirazin-2-ilamina

Em analogia ao exemplo 1a, entretanto  
15 substituindo-se ácido 4-fluorofenilburônico por ácido fenilburônico, o composto do título foi obtido na forma de um sólido amarelado (71% de rendimento). MS (ISP)  $(M+H^+) = 252,1$  e  $253,1$ .

#### Exemplo 17b: 5-Bromo-3-fenil-2-piperidin-1-il-pirazina

20 Em analogia ao exemplo 2b, entretanto partindo-se de 5-bromo-3-fenil-pirazin-2-ilamina, composto do título foi obtido as yellowish solid (86% de rendimento). MS (ISP)  $(M+H^+) = 318.0$  and  $320.1$ .

**Exemplo 17c: 6-Fenil-5-piperidin-1-il-pirazina-2-**  
25 **carboxílico acid metil ester**

Em analogia ao exemplo 2c, entretanto partindo-se de 5-bromo-3-fenil-pirazina-2-ilamina, composto do título foi obtido as yellowish solid (86% de rendimento). MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 297.2 and 299.1.

5 **Exemplo 17d:** 6-Fenil-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico acid

Em analogia ao exemplo 2d, entretanto partindo-se de éster metílico de ácido 6-fenil-5-piperidin-1-il-pirazina-2-carboxílico, o composto do  
10 título foi obtido na forma de um sólido levemente amarelado (95% de rendimento). MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 283,1 e 285,1

#### Exemplo 18

15 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-[metil-(3-metil-butyl)-amino]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico

Partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico, o composto do título foi obtido na forma de um óleo incolor em analogia  
20 ao exemplo 8. MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 465,5.

O material de partida, ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico, foi obtido  
25 do pela seguinte seqüência de etapas:

**Exemplo 18a:** 5-Bromo-3-(4-trifluorometil-fenil)-

pirazin-2-ilamina

Em analogia ao procedimento tal como descrito para o exemplo 1a, entretanto substituindo-se ácido 4-fluorofenilburônico por ácido (4-trifluorometil)fenilburônico, o composto do título foi obtido na forma de um sólido amarelado (69% de rendimento). MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 317,9 e 320,0.

**Exemplo 18b:** Éster metílico de ácido 5-amino-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 2e, entretanto partindo-se de 5-bromo-3-(4-trifluorometil-fenil)-pirazin-2-ilamina, o composto do título foi obtido na forma de um sólido castanho claro (61% de rendimento). MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 298,1.

**Exemplo 18c:** Éster metílico de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao procedimento descrito para o exemplo 2f, o composto do título foi obtido partindo-se de éster metílico de ácido 5-amino-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico na forma de um óleo incolor (59% de rendimento). MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 361,0 e 363,0.

**Exemplo 18d:** Ácido 5-Bromo-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 2g, o composto do título foi obtido partindo-se de éster metílico de áci-

do 5-bromo-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico na forma de um sólido incolor (100% de rendimento). MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 346,9 e 348,9.

**Exemplo 18e:** (2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de  
5 ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 2h, o composto do título foi obtido partindo-se de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico na forma  
10 de um sólido branco (47% de rendimento) MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 443,9 e 445,9.

**Exemplos 18f e 18g:** ((S)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico e ((R)-2-ciclopropil-2-  
15 hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao procedimento descrito para a síntese dos exemplos 3a e 4a, obtiveram-se compostos dos títulos por HPLC de preparação quiral de (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluoro-metil-fenil)-pirazina-2-carboxílico na  
20 forma de espumas brancas (43,2% e 43,6% Th). MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 444,3 e 446,2; MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 444,1 e 446,0.

25

**Exemplo 19**

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-



(ciclopropilmetil-metil-amino)-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 15, o composto do título foi obtido, partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-  
5 hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico, na forma de um sólido amarelo claro. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 449,3.

#### Exemplo 20

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-  
10 (ciclopropil-metil-amino)-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 14, o composto do título foi obtido partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-  
hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-  
15 trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico na forma de um sólido amarelo claro. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 435,3.

#### Exemplo 21

((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-  
(ciclopropil-metil-amino)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-  
20 pirazina-2-carboxílico

A uma solução de 0,052 g de ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico em 2 ml de dimetilsulfóxido adicionou-se sob temperatura ambi-  
25 ente 0,024 g de cloridrato de ciclopropil-metil-amina e 0,04 ml de N-etildiisopropilamina. A mistura foi sub-

metida a agitação sob temperatura ambiente durante 72 horas. A mistura de reação foi dividida entre ácido cítrico aquoso a 10% e acetato de etila. As fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso a 10% e salmoura, submetidas a secagem durante a noite sulfato de magnésio e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica para proporcionar 0,033 g (61% de rendimento) de composto do título na forma de um óleo incolor. MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 451,1.

O material de partida ((1R,2R)-2-hidroxicicloexil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometoxifenil)-pirazina-2-carboxílico foi preparado por meio da seguinte seqüência de reações:

15 **Exemplo 21a:** 5-Bromo-3-(4-trifluorometoxifenil)-pirazin-2-ilamina

A uma solução de 10,0 g de 3,5-dibromopirazin-2-ilamina em 100,0 ml de 1,2-dimetoxietano adicionou-se sob temperatura ambiente 2,285 g de tetraquis (trifenilfosfina) paládio e a mistura foi submetida a agitação durante 0,5 horas. À solução de cor laranja-avermelhado resultante adicionou-se uma solução de 10,5 g de carbonato de sódio em 50,0 ml de água e 8,96 g de ácido 4-trifluoro-metoxifenilburônico. A mistura foi aquecida para 100°C durante 6 horas com agitação. A solução amarela resultante foi refrigerada para a temperatura ambiente e dividida entre ácido cítrico aquoso

a 10% e acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso a 10% e salmoura, submetida a secagem durante a noite sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica utilizando-se a gradient de 100% de heptano para 100% de acetato de etila para proporcionar 10,42 g (79%Th) de composto do título na forma de um sólido amarelo claro. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 334,1 e 336,4.

**Exemplo 21b:** Éster metílico de ácido 5-amino-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico

A uma solução de 10,20 g (0,029 mol) 5-bromo-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazin-2-ilamina in 100 ml de metanol e 40 ml de acetato de etila adicionou-se 0,500 g (0,0006 mol) de PdCl<sub>2</sub> dppf CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, adutor de diclorometano de cloreto de ([1,1'-Bis(difenil-fosfina)ferroceno]paládio(II), Cas Registry No. [95464-05-4]) e 8,113 ml (5,9 g, 0,058 mol) de trietilamina e a mistura foi submetida a agitação a 110°C sob 70 bar de pressão de monóxido de carbono durante 4 h. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica com um gradient de 100% de heptano para 100% de acetato de etila para proporcionar 6,800 g (73% de rendimento) do composto do título na forma de um sólido cristalino incolor. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 314,0.

**Exemplo 21c:** Éster metílico de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico

A uma suspensão de 6,8 g (0,022 mol) de éster metílico de ácido 5-amino-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico em 150 ml dibromomethane adicionou-se 3,50 ml (3,052 g; 0,026 mol) de isoamilnitrito. À suspensão resultante adicionou-se drop wise durante 30 minutos uma solução de 3.38 ml (3.38 g; 0.026 mol) trimetilbromosilane in 5 ml dibromomethane at 0 °C. A mistura foi submetida a agitação at 0 °C for 0.5 hours and 2 hours sob temperatura ambiente. To the resulting turbid reaction mistura adicionou-se ca 150 ml de a 10% bicarbonato de sódio aquoso solution with stirring. As fases foram separadas a fase orgânica was dried over sulfato de magnésio, evaporated and purificada por cromatografia em gel de sílica with a gradient de 100 % heptano to 10 % acetato de etila in heptano to yield 6.38 g de composto do título na forma de um sólido cristalino incolor. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 377,0 e 379,0.

**Exemplo 21d:** Ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico

A uma solução de 6,38 g (0,016 mol) éster metílico de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico em 120 ml de tetraidrofurano adicionaram-se sob temperatura ambiente 17 ml de uma solução de hidróxido de lítio 1M em água (0,017 mol) e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 45 minutos. A mistura de reação límpida

resultante foi dividida entre solução de ácido cítrico aquoso a 10% e acetato de etila. As fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura, submetidas a secagem sobre sulfato de magnésio e evaporadas para proporcionarem 6,05 g (99% de rendimento) de composto do título na forma de um sólido cristalino branco. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 363,0 e 364,9

**Exemplo 21e:** ((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico

A uma solução de 1,0 g (0,0028 mol) de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico em 80,0 ml de diclorometano adicionou-se sob temperatura ambiente 0,4 ml (0,405 g 0,0030 mol) de (1-cloro-2-metil-propenil)-dimetil-amina e a mistura foi submetida a agitação durante 0,5 hora. À solução escura resultante adicionou-se 0,35 g (0,0030 mol) de (1R,2R)-2-amino-cicloexanol e 0,94 ml (0,712 g, 0,0060 mol) de N-etildiisopropilamina e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi então dividida entre ácido cítrico aquoso a 10% e acetato de etila. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso a 10% e salmoura, submetidas a secagem over sulfato de magnésio e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica com um gradiente de 100 % heptano para heptano com 40% de ace-

tato de etila para proporcionar 1,107g do composto do título na forma de um sólido ceroso branco. MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 360,0 e 362,0.

#### Exemplo 22

5 ((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-6-(4-trifluorometoxifenil)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 21, o composto do título foi obtido por substituição de cloridrato de ciclopropil-metil-amina com cloridrato de ciclopropilmetil-metil-amina na forma de uma espuma incolor (22% de rendimento). MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 465,4.

#### Exemplo 23

15 ((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-[metil-(3-metil-butil)-amino]-6-(4-trifluorometoxifenil)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 21, o composto do título foi obtido pela substituição de cloridrato de ciclopropil-metil-amina com cloridrato de metil-(3-metil-butil)-amina na forma de uma espuma incolor (22% de rendimento). MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 481,4.

#### Exemplo 24

25 ((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(ciclopropil-metil-amino)-6-(4-trifluorometoxifenil)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 14, o composto do

título foi obtido partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico na forma de um óleo amarelo claro. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 451.

5 O material de partida ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico foi obtido a partir de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico (exemplo 21d) em analogia  
10 ao exemplo 2h e exemplo 4a.

#### Exemplo 25

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico

15 Em analogia ao exemplo 24, o composto do título foi obtido na forma de um óleo amarelo claro pela substituição de cloridrato de ciclopropil-metil-amina com cloridrato de ciclopropilmetil-metil-amina. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 465.

20 Exemplo 26

((S)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

25 A uma solução de 0,05 g (0,0006 mol) etilenglicolmonometileter em 2 ml dimetilsulfoxido adicionou-se sob temperatura ambiente 0,015 g (0,0004 mol) de

hidreto de sódio 55% em óleo e a mistura foi submetida a agitação durante 30 minutos sob temperatura ambiente. À suspensão resultante adicionou-se 0,050g (0,00012 mol) de ((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico e a mistura foi submetida a agitação durante 2 horas sob temperatura ambiente. A mistura de reação foi então dividida entre ácido cítrico aquoso a 10% e acetato de etila. As fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso a 10% e salmoura, submetidas a secagem sobre sulfato de magnésio e evaporadas. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica com um gradiente de 100% heptano para 100% acetato de etila para proporcionar 0,028 g (57% de rendimento) do composto do título na forma de um óleo incolor. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 406,4

#### Exemplo 27

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 26, o composto do título foi obtido partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 406,4.

25

#### Exemplo 28

(2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopentilmetoxi-pirazina-2-carboxílico



O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 26 partindo-se de (-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico e substituindo-se etilenglicolmonometiléter por ciclopentilmetanol. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 430,1.

#### Exemplo 29

((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-ciclopentilmetoxi-pirazina-2-carboxílico

O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 26 partindo-se de ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico e substituindo-se etilenglicolmonometiléter por ciclopentilmetanol. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 430,1.

**Exemplo 29a:** ((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico

O material de partida foi preparado em analogia ao exemplo 21e pela substituição de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico com ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 410,0 e 412,0.

#### Exemplo 30

((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 26 pela utilização de ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico em vez de ((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 406,1.

### Exemplo 31

(2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

A uma solução de 0,030 g (0,0009 mol) de ácido 6-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico em 2,0 ml de dimetilformamida adicionou-se sob temperatura ambiente 0,029g (0,0018 mol) de 1,1'-carbonildiimidazol e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 1 hora. À solução de cor castanha resultante adicionou-se 0,020 g (0,0018mol) de 1-amino-2-ciclopropil-propan-2-ol e a mistura foi submetida a agitação durante 3 horas. A mistura de reação foi então dividida entre ácido cítrico aquoso a 10% e acetato de etila. As fases foram separadas e a camada orgânica foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso a 10% e salmoura, submetida a secagem sobre sulfato de sódio e evaporada. O resíduo foi purificada por cromatografia em gel de sílica utilizando-se um gradiente de heptano para acetato de etila para

proporcionar 0,021 g de composto do título na forma de um óleo incolor. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 440,4.

O material de partida ácido 6-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico foi preparado pela seguinte seqüência de reações:

**Exemplo 31a:** 5-Bromo-3-(2,4-dicloro-fenil)-pirazin-2-ilamina

O composto do título foi preparado em analogia ao exemplo 1a pela substituição de ácido 4-fluorofenilburônico por ácido 2,4-diclorofenilburônico. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) 4,53 (s, 2H); 7,37-7,43 (m, 2H); 7,54 (d, J=1,5Hz, 1H); 8,12 (s, 1H).

**Exemplo 31b:** 2,5-Dibromo-3-(2,4-dicloro-fenil)-pirazina

O composto do título foi preparado a partir de 5-bromo-3-(2,4-dicloro-fenil)-pirazin-2-ilamina em analogia à transformação no exemplo 21c e obtido na forma de cristais incolores que fundiram a 128-130°C.

**Exemplo 31c:** 5-Bromo-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-(2-metoxi-etoxi)-pirazina

A uma solução de 0,077 g (0,001 mol) 2-metoxietanol em 2 ml de dimetilsulfóxido adicionou-se sob temperatura ambiente 0,088 g (0,002 mol) de hidreto de sódio (55% em óleo) e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 1 h. À solução resultante adicionou-se 0,352 g de 2,5-dibromo-3-(2,4-dicloro-fenil)-pirazina e a mistura foi submetida a a-

gitação sob temperatura ambiente durante 3 h. A mistura de reação resultante foi dividida entre água e acetato de etila, as fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada duas vezes com água, submetida a secagem com sulfato de sódio e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica utilizando-se diclorometano : heptano = 3 : 1 para diclorometano na forma de um eluente para proporcionar 0,090 g (24% de rendimento) do composto do título como o composto de eluição mais rápido na forma de cristais brancos que fundiram a 92-93°C e 0,171 g (45% de rendimento) de seu isômero 2-bromo-3-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina como o composto de eluição mais lento na forma de um óleo amarelado.

**Exemplo 31d:** Éster metílico de ácido 3-(2,4-Dicloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

O composto do título foi obtido a partir de 5-bromo-3-(2,4-dicloro-fenil)-2-(2-metoxi-etoxi)-pirazina em analogia à transformação no exemplo 21b. MS (ISP) (M+H+) = 357,0 and 359,1.

**Exemplo 31e:** Ácido 6-(2,4-Dicloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

O composto do título foi obtido a partir de éster metílico de ácido 3-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico em analogia à transformação descrita no exemplo 2d. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 343,1 e 344,9.

**Exemplo 32**

((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 6-(2,4-dicloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

5 Em analogia ao exemplo 31, o composto do título foi obtido pela substituição de 1-amino-2-ciclopropil-propan-2-ol com (1R,2R)-2-amino-cicloexanol na forma de um óleo amarelo claro (50% de rendimento). MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 440,4.

10

**Exemplo 33**

(2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(3-metoxi-propoxi)-pirazina-2-carboxílico

15 Em analogia ao exemplo 26, o composto do título foi obtido pela substituição de etilenglicolmonometiléter por propileneglicolmonometiléter. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 420,1.

**Exemplo 34**

20 (2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(3-metil-butoxi)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 31, partindo-se de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(3-metil-butoxi)-pirazina-2-carboxílico o composto do título foi obtido na forma de um óleo incolor (47% de rendimento). MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 418,3.

25

O material de partida ácido 6-(4-cloro-

fenil)-5-(3-metil-butoxi)-pirazina-2-carboxílico foi obtido pela seguinte seqüência de reações:

**Exemplo 34a:** 5-Bromo-3-(4-cloro-fenil)-2-(3-metil-butoxi)-pirazina

5                   A uma suspensão de 12,00 g (0,033 mol) 5-bromo-3-(4-cloro-fenil)-pirazin-2-ilamina em 80 ml de dibromometano adicionou-se 5,93 g de nitrito de isoamil. À mistura resultante adicionou-se gota a gota durante cerca de 45 min uma solução de 7,75 g de trimetilbromossilano em 20 ml de dibromometano com agitação sob temperatura ambiente. A mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 2 h. À solução escura resultante adicionaram-se 100 ml de bicarbonato de sódio aquoso a 10%. As fases foram separadas e

10                   a fase orgânica foi lavada com salmoura. À fase orgânica adicionou-se sílica gel (ca. 100 g) e o solvente foi removido sob vácuo de aspiração. O produto foi purificado por cromatografia com diclorometano : heptano

15                   = 1 : 3 para proporcionar 11,93 g (79% de rendimento) de 2,5-dibromo-3-(4-cloro-fenil)-pirazina na forma de cristais brancos que fundiram a 123-125°C e como um subproduto 0,300 g de 5-bromo-3-(4-cloro-fenil)-2-(3-metil-butoxi)-pirazina na forma de um óleo amarelo. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 357,0 e 355,0.

20                   

25                   **Exemplo 34b:** Éster metílico de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(3-metil-butoxi)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 1b, o composto do

título foi obtido partindo-se de 5-bromo-3-(4-cloro-fenil)-2-(3-metil-butoxi)-pirazina em 82% de rendimento na forma de um sólido branco. MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 335,2 e 337,2.

5 **Exemplo 34c:** Ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(3-metil-butoxi)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 1c, o composto do título foi obtido partindo-se de éster metílico de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(3-metil-butoxi)-pirazina-2-  
10 carboxílico em rendimento quantitativo na forma de um sólido branco. MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 321,1 and, 323,2.

**Exemplo 35**

((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(3-metil-butoxi)-pirazina-2-carboxílico

15 Em analogia ao exemplo 34, o composto do título foi obtido na forma de uma espuma branca partindo-se de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(3-metil-butoxi)-pirazina-2-carboxílico e (1R,2R)-2-amino-cicloexanol. MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 418,4.

20 **Exemplo 36**

Piperidin-1-ilamida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(3-metil-butoxi)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 34, o composto do título foi obtido na forma de uma espuma branca, partindo-se de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(3-metil-butoxi)-  
25 pirazina-2-carboxílico e 1-aminopiperidine. MS (ISP)

(M+H<sup>+</sup>) = 403,5.

**Exemplo 37**

(1-Hidroximetil-ciclopropil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

5                   A uma suspensão de 0,05 g (0,00016 mol) de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico em 2,0 ml de diclorometano adicionou-se 0,024 g de 1-cloro-*N,N*,2-trimetil-1-propenilamina e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambi-

10                   ente durante 30 minutos. À solução resultante levemente acastanhada adicionou-se 0,040 g de cloridrato de (1-amino-ciclopropil)-metanol e gota a gota 0,1 ml de *N*-etildiisopropil-amina. A mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 30 minutos. A

15                   mistura resultante foi dividida entre ácido cítrico aquoso a 10% e acetato de etila. As fases foram separadas e a fase orgânica foi submetida a secagem sobre sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica utilizando-se

20                   um gradiente de heptano para acetato de etila para proporcionar 0,035 g (55% de rendimento) do composto do título na forma de um sólido incolor. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 378,3.

                  O material de partida, ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico       foi

25                   obtido pela seguinte seqüência de reações:

**Exemplo 37a:** 5-Bromo-3-(4-cloro-fenil)-2-(2-metoxi-



etoxi)-pirazina

A uma solução de 2,942 g (0,035 mol) metoxietanol (submetida a secagem sobre crivos moleculares 3A) em 50 ml de dimetilsulfóxido (submetida a secagem sobre crivos moleculares 3A) adicionou-se 3,37g de hidreto de sódio a 55% em óleo (0,077mol) e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 30 minutos. À solução resultante adicionou-se 10,00 g de 2,5-dibromo-3-(4-cloro-fenil)-pirazina (exemplo 34a) e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 1 h. A mistura de reação escura foi dividida entre água e acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com ácido cítrico aquoso a 10%, bicarbonato de sódio aquoso a 10% e salmoura, submetida a secagem sobre sulfato de magnésio e purificada por cromatografia em gel de sílica com heptano : diclorometano = 3 : 1 para proporcionar 2,2 g (18% Th) do composto do título na forma de cristais brancos que fundiram a 79-80°C.

**Exemplo 37b:** Éster metílico de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 1b, o composto do título foi obtido partindo-se de 5-bromo-3-(4-cloro-fenil)-2-(2-metoxi-etoxi)-pirazina na forma de um sólido branco (82% de rendimento). MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 323,3.

**Exemplo 37c:** Ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 1d, o composto do título foi obtido partindo-se de éster metílico de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico na forma de um sólido branco cristalino (83% de rendimento) fundindo a 155-156°C.

#### Exemplo 38

Piperidin-1-ilamida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 36, o composto do título foi obtido na forma de um sólido incolor partindo-se de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico (54% de rendimento). MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 391,1.

#### Exemplo 39

(1-Hidroxi-ciclopropilmetil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 37, o composto do título foi obtido na forma de um sólido incolor, partindo-se de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico e 1-(aminometil)-1-ciclopropanol (33% de rendimento). MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 378,3.

#### Exemplo 40

(2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 26, o composto do

título foi obtido partindo-se de (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico e ciclopropilmetanol na forma de uma espuma branca (73% de rendimento). MS

5 (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 386,4.

#### Exemplo 41

(2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-fluoro-fenil)-5-(tetraidro-furan-2-ilmetoxi)-pirazina-2-carboxílico

10 Em analogia ao exemplo 26, o composto do título foi obtido na forma de uma espuma branca, partindo-se de (2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico e (tetraidrofuran-2-il)-metanol (47% de rendimento). MS

15 (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 416,5.

#### Exemplo 42

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-[(R)-1-(tetraidro-furan-2-il)metoxi]-pirazina-2-carboxílico

20 Em analogia ao exemplo 26, o composto do título foi obtido na forma de uma espuma branca, partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico e (R)-1-(tetraidro-furan-2-il)-metanol (75% de

25 rendimento). MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 432,3.

#### Exemplo 43

(2,2-Diciclopropil-2-hidroxi-etil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 32, o composto do título foi obtido na forma de uma espuma branca, partindo-se de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico (exemplo 37c) e 2-amino-1,1-diciclopropil-etanol (36% de rendimento). MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 432,3.

O material de partida 2-amino-1,1-diciclopropil-etanol foi preparado pela seguinte sequência de etapas:

**Exemplo 43a:** 1,1-Diciclopropil-2-dibenzilamino-etanol

A 20 ml de uma solução de 0,5 M (0,010 mol) de cloreto de ciclopropilmagnésio em tetraidrofurano adicionou-se uma solução de 1,00 g (0,004 mol) de éster etílico de ácido dibenzilamino-acético em 10 ml de tetraidrofurano e a mistura foi deixada em agitação sob temperatura ambiente durante 18 h. A mistura de reação foi dividida entre cloreto de amônio aquoso a 10% e acetato de etila, as fases foram separadas e a fase orgânica foi purificada por cromatografia em gel de sílica com heptano : acetato de etila = 9:1 para 4:1 para proporcionar 0,29 g (26%Th) do composto do título na forma de um óleo amarelo claro. MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 322,3.

**Exemplo 43b:** 2-Amino-1,1-diciclopropil-etanol

A uma solução de 0,28 g de 1,1-

diciclopropil-2-dibenzilamino-etanol (0,00087 mol) em 10 ml metanol adicionou-se 0,060 g Pd(OH)<sub>2</sub> / carvão vegetal (Fluka 7663; 20%) e a mistura foi hidrogenada sob pressão de hidrogênio de 8 bars a 60°C durante 2 horas.

5 O catalisador foi removido por filtração, o líquido mãe foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia em gel de sílica com MeCl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> 90:10:1 para proporcionar 0,10 g (81% de rendimento) de composto do título na forma de um óleo incolor. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 10 300MHz, δ ppm) 0,28-0,45 (m, 8H); 0,71-0,78 (m, 2H); 2,77 (s, 2H) ppm.

#### Exemplo 44

(2,2-Diciclopropil-2-hidroxi-etil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-metoxi-pirazina-2-carboxílico

15 Em analogia ao exemplo 26, o composto do título pode ser obtido na forma de um sólido branco partindo-se de (2,2-diciclopropil-2-hidroxi-etil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico e metanol. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 388,3.

20 O material de partida (2,2-diciclopropil-2-hidroxi-etil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico pode ser preparado a partir de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico (exemplo 2g) e 2-amino-1,1-diciclopropil-25 etanol (exemplo 43b) em analogia ao exemplo 2h.

#### Exemplo 45

(1-Hidroximetil-ciclopropilmetil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 37, o composto do título foi obtido partindo-se de (1-aminometil-  
5 ciclopropil)-metanol e ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico na forma de um sólido branco cristalino fundindo-se a 93-94°C.

#### Exemplo 46

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-  
10 (4-cloro-fenil)-5-[(S)-1-(tetraidro-furan-2-il)metoxi]-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 26, o composto do título foi obtido partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-  
15 fenil)-pirazina-2-carboxílico e (S)-1-(tetraidro-furan-2-il)-metanol na forma de uma espuma branca (73% de rendimento). MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 432,5.

#### Exemplo 47

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-  
20 (4-cloro-fenil)-5-(2-hidroxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 26, o composto do título foi obtido partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-  
25 fenil)-pirazina-2-carboxílico e etilenoglicol na forma de um espuma branca (62% de rendimento). MS (ISP)

(M+H<sup>+</sup>) = 392,1

**Exemplo 48**

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-butoxi-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico

5                    Em analogia ao exemplo 26, o composto do título foi obtido na forma de uma espuma branca, partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico e n-butanol (91% de rendimento). MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) =  
10 404,4.

**Exemplo 49**

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

15                    A uma solução de 0,0041 g (0,0001 mol) ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico em 1,0 ml de 2,2,2-trifluoroetanol adicionou-se 0,200 g (0,0006 mol) de carbonato de céσιο e a mistura foi submetida a agitação sob temperatura ambiente durante 7  
20 dias. A mistura de reação foi dividida entre água e acetato de etila, as fases foram separadas e a fase orgânica foi purificada por cromatografia em gel de sílica com heptano : acetato de etila = 2 : 1 para proporcionar 0,042 g (98% de rendimento) de composto do título  
25 lo na forma de um cristais brancos que fundiram a 96-

97°C.

**Exemplo 50**

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-  
5 pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 49, o composto do título foi obtido na forma de uma espuma branca, partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-  
10 carboxílico e de 1,1,1-trifluoro-1-propanol (37% de rendimento). MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 444,1.

**Exemplo 51**

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-  
15 carboxílico

Em analogia ao exemplo 26, o composto do título foi obtido na forma de uma espuma branca, partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxí-  
20 lico e ciclopropanol (91% de rendimento). MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 386,3.

**Exemplo 52**

((S)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-  
25 carboxílico

Em analogia ao exemplo 26, o composto do



título foi obtido na forma de uma espuma branca, partindo-se de ((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico e ciclopropanol (91% de rendimento). MS

5 (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 386,1.

#### Exemplo 53

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-fluoro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

10 Em analogia ao exemplo 49, o composto do título foi obtido partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico, na forma de um sólido cristalino branco (100% de rendimento) fundindo-se a  
15 103-104°C.

#### Exemplo 54

((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 6-(4-fluoro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

20 Em analogia ao exemplo 49, o composto do título foi obtido partindo-se de ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico, na forma de um sólido branco cristalino (97,5% de rendimento) fundindo-se a 133-  
25 134°C.

O material de partida foi obtido como se segue:

**Exemplo 54a:** ((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 21e, o composto do título foi obtido partindo-se de ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico (exemplo 1d) na forma de um sólido branco cristalino (68% de rendimento). MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 394,2 e 396,1.

#### Exemplo 55

((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 6-(4-fluoro-fenil)-5-(2-metoxi-etoxi)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 26, o composto do título foi obtido partindo-se de ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico na forma de um sólido branco cristalino (78% de rendimento). MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 390,4.

#### Exemplo 56

(2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 26, o composto do título foi obtido partindo-se de (-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico (exemplo 18e) na forma de um óleo incolor (70% de rendimento). MS (ISP) ( $M+H^+$ ) = 440,3.

**Exemplo 57**

(2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-ciclopentilmetoxi-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico

5                    Em analogia ao exemplo 28, o composto do título foi obtido partindo-se de (-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico (exemplo 18e) na forma de um óleo incolor (91%Th). MS (ISP)

10    (M+H<sup>+</sup>) = 464,3.

**Exemplo 58**

(2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(3-metoxi-propoxi)-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico

15                    Em analogia ao exemplo 33, o composto do título foi obtido partindo-se de (-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico (exemplo 18e) na forma de um óleo incolor (58% de rendimento).

20    MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 436,9.

**Exemplo 59**

(2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-[(R)-1-(tetraidro-furan-2-il)metoxi]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico

25                    Em analogia ao exemplo 42, o composto do título foi obtido partindo-se de (-2-ciclopropil-2-

hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico (exemplo 18e) na forma de um óleo incolor (55% de rendimento). MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 466,1.

5

**Exemplo 60**

(2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(3-metil-butoxi)-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico

O composto do título foi obtido em analogia ao exemplo 56, entretanto pela substituição de metoxietanol por 3-metil butanol na forma de um óleo incolor (87% de rendimento). MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 452,3.

**Exemplo 61**

(2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-butoxi-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico

o composto do título foi obtido em analogia ao exemplo 56, entretanto pela substituição de metoxietanol por n-butanol na forma de um óleo incolor (72%Th). MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 438,1.

**Exemplo 62**

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-[(S)-1-(tetraidro-furan-2-il)metoxi]-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico

25

o composto do título foi obtido em analogia ao exemplo 46 partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-

hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico (exemplo 18g) na forma de um óleo incolor (23%Th). MS (ISP)  $(M+H^+) = 466,3$ .

5

**Exemplo 63**

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 49, o composto do  
10 título foi obtido partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico (exemplo 18g) na forma de um óleo incolor (23% de rendimento). MS (ISP)  $(M+H^+) = 466,3$ .

15

**Exemplo 64**

((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-(2-metoxi-etoxi)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 30, o composto do  
20 título foi obtido partindo-se de ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico (exemplo 21e) na forma de um sólido cristalino (27% de rendimento). MS (ISP)  $(M+H^+) = 456,5$ .

25

**Exemplo 65**

((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-

Ciclopropilmetoxi-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-  
2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 64, o composto do  
título foi obtido pela substituição de metoxietanol com  
5 hidroximetilciclopropano na forma de um sólido crista-  
lino (60% de rendimento). MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 452,3.

#### Exemplo 66

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-  
(2-metoxi-etoxi)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-  
10 2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 26, o composto do  
título foi obtido partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-  
hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-  
trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico (exemplo  
15 18g) na forma de um óleo incolor (60% de rendimento).  
MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 455,9.

#### Exemplo 67

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-  
ciclopropilmetoxi-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-  
20 2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 51, o composto do  
título foi obtido na forma de um óleo incolor partindo-  
se de ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de á-  
cido 5-bromo-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-  
25 carboxílico (exemplo 18g) (45% de rendimento). MS (ISP)  
(M+H<sup>+</sup>) = 452,0.

**Exemplo 68**

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-fluoro-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-pirazina-2-carboxílico

5                    Em analogia ao exemplo 51, o composto do título foi obtido na forma de um óleo amarelo claro partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico e de piridin-2-il-metanol. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 423,2.

10

**Exemplo 69**

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-fluoro-fenil)-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-pirazina-2-carboxílico

15                    Em analogia ao exemplo 51, o composto do título foi obtido na forma de um óleo amarelo claro partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico e de pirimidin-2-il-metanol. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 424,2.

20

**Exemplo 70**

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-fluoro-fenil)-5-(piridazin-3-ilmetoxi)-pirazina-2-carboxílico

25                    Em analogia ao exemplo 51, o composto do título foi obtido na forma de um óleo amarelo claro

partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-  
amida de ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-  
carboxílico e de piridazin-3-il-metanol. MS (ISP)  
(M+H<sup>+</sup>) = 424,2.

5

**Exemplo 71**

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-  
(4-fluoro-fenil)-5-(pirimidin-4-ilmetoxi)-pirazina-2-  
carboxílico

Em analogia ao exemplo 51, o composto do  
10 título foi obtido na forma de um óleo amarelo claro,  
partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-  
amida de ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-  
carboxílico e de pirimidin-4-il-metanol. MS (ISP)  
(M+H<sup>+</sup>) = 424,2.

15

**Exemplo 72**

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-  
(4-fluoro-fenil)-5-(pirazin-2-ilmetoxi)-pirazina-2-  
carboxílico

Em analogia ao exemplo 51, o composto do  
20 título foi obtido na forma de um óleo amarelo claro  
partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-  
amida de ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-  
carboxílico e de pirazin-2-il-methanol. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>)  
= 424,2.

25

**Exemplo 73**

((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-



(4-cloro-fenil)-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 26, o composto do título foi obtido na forma de um sólido amarelo claro partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico e de pirimidin-2-il-metanol. MS (ISP)  $(M+H^+) = 440,2$ .

#### Exemplo 74

10 ((R)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 66, o composto do título foi obtido na forma de um sólido incolor partindo-se de ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico (exemplo 18g) e de pirimidin-2-il-metanol. MS (ISP)  $(M+H^+) = 490,2$ .

#### Exemplo 75

20 ((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 6-(4-fluoro-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 55, o composto do título foi obtido na forma de um sólido incolor partindo-se de ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico e de

piridin-2-il-metanol. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 423,2.

**Exemplo 76**

((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 6-(4-fluoro-fenil)-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 55, entretanto partindo-se de ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico e de pirimidin-2-il-methanol, o composto do título foi obtido na forma de um sólido incolor. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 424,2.

**Exemplo 77**

((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-(piridin-2-ilmetoxi)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 64, o composto do título foi obtido na forma de um sólido incolor partindo-se de ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico (exemplo 21e) e de piridin-2-il-metanol. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 489,2.

**Exemplo 78**

((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 64, entretanto par-

tindo-se de ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico (exemplo 21e) e de pirimidin-2-il-metanol o composto do título foi obtido na forma de um sólido in-

5 color. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 490,2.

#### Exemplo 79

((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-(pirimidin-4-ilmetoxi)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico

10 Em analogia ao exemplo 64, o composto do título foi obtido na forma de um sólido amarelo claro partindo-se de ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico (exemplo 21e) e de pirimidin-4-il-metanol.

15 MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 490,2.

#### Exemplo 80

((1R,2R)-2-Hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-(Pirazin-2-ilmetoxi)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico

20 Em analogia ao exemplo 64, o composto do título foi obtido na forma de um óleo castanho partindo-se de ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico (exemplo 21e) e de pirazin-2-il-metanol. MS

25 (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 490,2.

#### Exemplo 81

((S)-2-Ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-pirazina-2-carboxílico

Em analogia ao exemplo 26, entretanto partindo-se de ((S)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-bromo-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico e de pirimidin-2-il-metanol, o composto do título foi obtido na forma de um sólido amarelo claro. MS (ISP) (M+H<sup>+</sup>) = 440,2.

10

### Exemplos Galênicos

#### Exemplo A

Comprimidos revestidos de película contendo os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturados de uma maneira convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por Comprimido</u>	
<b>Núcleo:</b>		
Composto da formula (I)	10,0 mg	200,0 mg
Celulose microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
Lactose hídrica	60,0 mg	70,0 mg
Povidone K30	12,5 mg	15,0 mg
Glicolato de amido de sódio	12,5 mg	17,0 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg	4,5 mg
(Peso do Núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
<b>Revestimento de película:</b>		
Hidroxipropil metil celulose	3,5 mg	7,0 mg
Polietileno glicol 6000	0,8 mg	1,6 mg

Talco	1,3 mg	2,6 mg
Óxido de ferro (amarelo)	0,8 mg	1,6 mg
Bióxido de titânio	0,8 mg	1,6 mg

O ingrediente ativo é peneirado e misturado com celulose microcristalina e a mistura é granulada com uma solução de polivinilpirrolidona em água. O granulado é misturado com glicolato de amido de sódio e estearato de magnésio e comprimido para se proporcionarem núcleos de 120 ou de 350 mg, respectivamente. Os núcleos são laqueados com uma solução / suspensão do revestimento de película mencionado anteriormente.

10

**Exemplo B**

Cápsulas que contém os ingredientes expostos em seguida podem ser manufaturadas de uma maneira convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>Por cápsula</u>
Composto da fórmula (I)	25,0 mg
Lactose	150,0 mg
Amido de milho	20,0 mg
Talco	5,0 mg

Os componentes são peneirados e misturados e preenchem-se cápsulas de tamanho 2 com os mesmos.

**Exemplo C**

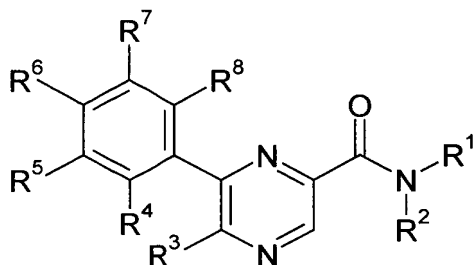
Soluções para injeção podem ter a composição exposta em seguida:

Composto da fórmula (I)	3,0 mg
Polyethylene Glycol 400	150,0 mg
Ácido acético	para um pH final de 5,0
Água para soluções de injeção	aj. 1,0 ml

O ingrediente ativo é dissolvido em uma mistura de Polyetilene glycol 400 e de água para injeção (parte). O pH é ajustado para 5,0 mediante  
5 adição de ácido acético. O volume é ajustado para 1,0 ml pela adição da quantidade residual de água. A solução é filtrada, vazada em frascos utilizando-se excedente apropriado e esterilizada.

**REIVINDICAÇÕES**

1 - Compostos, **caracterizados** por compreenderem a fórmula geral



5 em que

- $R^1$  é selecionado a partir do grupo que consiste de cicloalquila que é não-substituído ou substituído por um grupo selecionado a partir de hidroxila, alcóxila inferior e hidroxialquila inferior,
- 10  $-CH_2-(CR^9R^{10})_m$ -cicloalquila em que o cicloalquila é não-substituído ou substituído por hidroxila ou hidroxialquila inferior,
- piperidinila e  $-CR^{11}R^{12}-COOR^{13}$ ;
- $m$  é 0 ou 1;
- 15  $R^9$  é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila inferior e cicloalquila;
- $R^{10}$  é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, hidroxila e alcóxila inferior;
- $R^{11}$  e  $R^{12}$  independentemente a partir um do outro são
- 20 hidrogênio ou alquila inferior;
- $R^{13}$  é alquila inferior;
- $R^2$  é hidrogênio;
- $R^3$  é  $-OR^{14}$ , em que  $R^{14}$  é selecionado a partir do grupo que consiste de

alquila inferior, halogenalquila inferior,  
cicloalquila, cicloalquila inferior,  
heterociclilalquila inferior, heteroarilalquila  
inferior,  
5 alcoxialquila inferior, e hidroxialquila infe-  
rior; ou  
-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, em que R<sup>15</sup> é hidrogênio ou alquila inferi-  
or e  
R<sup>16</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste  
10 de  
alquila inferior, cicloalquila,  
cicloalquilalquila inferior, hidroxialquila in-  
ferior e  
alcoxialquila inferior; ou  
15 R<sup>15</sup> e R<sup>16</sup> em conjunto com o átomo de hidrogênio  
ao qual eles estão vinculados formam um anel  
heterocíclico selecionados a partir do grupo  
que consiste de acetidina, pirrolidina, piperi-  
dina e azepano, sendo o dito anel heterocíclico  
20 não-substituído ou substituído por alcoxila;  
R<sup>4</sup> e R<sup>8</sup> independentemente um do outro são hidro-  
gênio ou halogênio;  
R<sup>5</sup> e R<sup>7</sup> independentemente um do outro são sele-  
cionado a partir do grupo que consiste de hidrogê-  
nio, halogênio, halogenalquila inferior, haloge-  
25 nalcoxila inferior e ciano;



$R^6$  é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, halogênio, halogenálquila inferior, halogenálcoxila inferior e ciano; e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

5                    2 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** por  $R^1$  ser cicloalquila, o qual é não-substituído ou substituído por um grupo selecionado a partir de hidroxila, alcoxila inferior e hidroxialquila inferior.

10                   3 - Compostos da fórmula I, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, **caracterizados** por  $R^1$  ser cicloalquila substituído por hidroxila.

                    4 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** por  $R^1$  ser  $-\text{CH}_2-$   
15  $(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m$ -cicloalquila e em que o cicloalquila é não-substituído ou substituído por hidroxila ou hidroxialquila inferior,  $m$  é 0 ou 1,  $R^9$  é selecionado a partir do grupo que consiste de hidrogênio, alquila inferior e cicloalquila e  $R^{10}$  é selecionado a partir do grupo que  
20 consiste de hidrogênio, hidroxila e alcoxila inferior.

                    5 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizados** por  $R^1$  ser  $-\text{CH}_2-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m$ -cicloalquila e em que  $m$  é 1,  $R^9$  é hidrogênio ou alquila inferior e  $R^{10}$  é hidroxila.

25                   6 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizados** por  $R^1$  ser  $-\text{CH}_2-(\text{CR}^9\text{R}^{10})_m$ -cicloalquila e em que cicloalquila é substituído por hidroxila ou hidroxialquila in-

ferior e m é 0.

7 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** por R<sup>1</sup> ser piperidínila.

5 8 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizados** por R<sup>3</sup> ser -OR<sup>14</sup>, em que R<sup>14</sup> é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior, halogenálquila inferior, cicloalquila, cicloalquilalquila inferior, 10 heterociclilalquila inferior, heteroarilalquila inferior, alcoxialquila inferior, e hidroxialquila inferior.

9 - Compostos da fórmula I, de acordo com as reivindicações 1 a 8, **caracterizados** por R<sup>3</sup> ser -OR<sup>14</sup> e R<sup>14</sup> ser alquila inferior ou cicloalquila.

15 10 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizados** por R<sup>3</sup> ser -OR<sup>14</sup> e R<sup>14</sup> ser alcoxialquila inferior ou hidroxialquila inferior.

20 11 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizados** por R<sup>3</sup> ser -OR<sup>14</sup> e R<sup>14</sup> ser selecionado a partir do grupo que consiste de halogenálquila inferior, cicloalquilalquila inferior, heterociclilalquila inferior e heteroarilalquila inferior.

25 12 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizados** por R<sup>3</sup> ser -NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, em que R<sup>15</sup> é hidrogênio ou alquila inferior e R<sup>16</sup> é selecionado a partir do grupo que con-

siste de alquila inferior, cicloalquila, cicloalquilalquila inferior, hidroxialquila inferior e alcoxialquila inferior; ou  $R^{15}$  e  $R^{16}$  em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formam um anel heterocíclico selecionado a partir do grupo que consiste de acetidina, pirrolidina, piperidina e azepano, sendo o dito anel heterocíclico não-substituído ou substituído por alcoxila.

13 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou 12, **caracterizados** por  $R^3$  ser  $-NR^{15}R^{16}$ , em que  $R^{15}$  é hidrogênio ou alquila inferior e  $R^{16}$  é selecionado a partir do grupo que consiste de alquila inferior, cicloalquila, cicloalquilalquila inferior, hidroxialquila inferior e alcoxialquila inferior.

14 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou 12, **caracterizados** por  $R^3$  ser  $-NR^{15}R^{16}$  e  $R^{15}$  e  $R^{16}$  em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão vinculados formarem um anel heterocíclico selecionado a partir do grupo que consiste de acetidina, pirrolidina, piperidina e azepano, sendo o dito anel heterocíclico não-substituído ou substituído por alcoxila.

15 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizados** por  $R^6$  ser selecionado a partir do grupo que consiste de halogênio, halogenalquila inferior, halogenalcoxila inferior e ciano.

16 - Compostos da fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **caracterizados** por R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> serem hidrogênio.

17 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** por serem selecionados a partir do grupo que consiste de:

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-[metil-(3-metil-butil)-amino]-pirazina-2-carboxílico,

10 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-pirazina-2-carboxílico,

15 ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-[metil-(3-metil-butil)-amino]-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

20 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(ciclopropil-metil-amino)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

5 ((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

10 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-[(R)-1-(tetraidro-furan-2-il)metoxi]-pirazina-2-carboxílico,

15 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-[(S)-1-(tetraidro-furan-2-il)metoxi]-pirazina-2-carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-butoxi-6-(4-cloro-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

20 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

(2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(2-

metoxi-hetoxi)-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

5 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(2,2,2-trifluoro-hetoxi)-6-(4-trifluorometil-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-(2-metoxi-hetoxi)-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico

10 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-fluoro-fenil)-5-(piridin-2-ilmetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

15 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-fluoro-fenil)-5-(pirazin-2-ilmetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

20 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(pirimidin-2-ilmetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

e todos os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

18 - Compostos da fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizados** por serem selecionados a partir do grupo que consiste de:

((1R,2R)-2-hidroxi-cicloexil)-amida de ácido 5-(ciclopropilmetil-metil-amino)-6-(4-trifluorometoxifenil)-pirazina-2-carboxílico,

5 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2-metoxi-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 6-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-hetoxi)-pirazina-2-carboxílico,

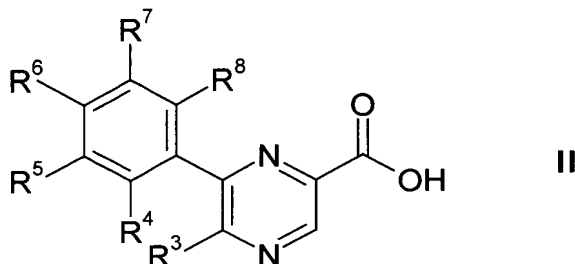
10 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-(4-fluoro-fenil)-pirazina-2-carboxílico,

15 ((R)-2-ciclopropil-2-hidroxi-propil)-amida de ácido 5-ciclopropilmetoxi-6-(4-trifluorometoxifenil)-pirazina-2-carboxílico,

e todos os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

19 - Processo para a manufatura de compostos da fórmula I, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **caracterizado** por o processo  
20 compreender:

a) acoplar um composto da fórmula

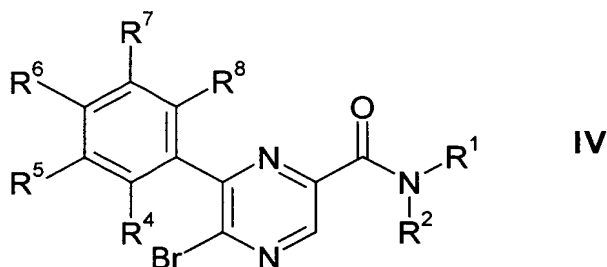


em que R<sup>3</sup> até R<sup>8</sup> são tais como definidos na reivindicação 1, com uma amina da fórmula



em que R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são tais como definidos na reivindicação 5 1, com o auxílio de um agente de ativação sob condições básicas,  
e, se desejado, converter o composto resultante da fórmula I em um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou alternativamente,.

10 b) acoplar um composto da fórmula



em que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>4</sup> até R<sup>8</sup> são tais como definidos na reivindicação 1, com uma amina da fórmula

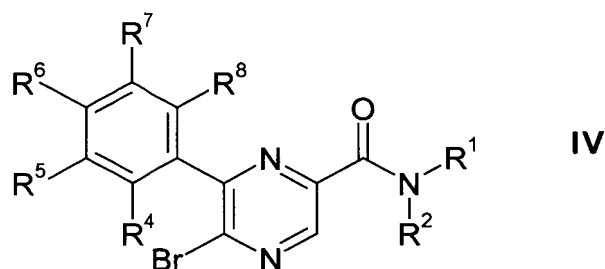


15 em que R<sup>15</sup> e R<sup>16</sup> são tais como definidos na reivindicação 1, com o auxílio de um agente de ativação sob condições básicas,

e, se desejado, converter o composto resultante da fórmula I em um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou alternativamente,

20 c) acoplar um composto da fórmula





em que  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^4$  até  $R^8$  são tais como definidos na reivindicação 1, com um álcool da fórmula



5        em que  $R^{14}$  é tal como definido anteriormente neste contexto, na presença de um hidreto de metal ou carbonato de metal, e, se desejado, converter o composto resultante da fórmula I em um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

10        20 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **caracterizados** por serem manufaturados por um processo de acordo com a reivindicação 19.

15        21 - Composições farmacêuticas, **caracterizadas** por compreenderem um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, e um carreador e/ou adjuvante farmacologicamente aceitável.

20        22 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **caracterizados** por serem para o uso como substâncias ativas terapêuticas.

23 - Compostos, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **caracterizados** por serem para o uso como substâncias ativas terapêuticas para o

tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que estão associadas com a modulação do receptor de CB1.

24 - Método para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que estão associadas com a modulação dos receptores de CB1, **caracterizado** por o método compreender administrar um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18 a um ser humano ou animal.

25 - Método, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado** por ser para o tratamento e/ou profilaxia de distúrbios alimentares, obesidade, diabetes do tipo II ou diabetes não dependentes de insulina, abuso e/ou dependência de uma substância, incluindo dependência alcoólica e dependência de nicotina.

26 - Uso de compostos conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **caracterizada** por ser para a preparação de medicamentos para o tratamento e/ou profilaxia de enfermidades que estão associadas com a modulação de receptores de CB1.

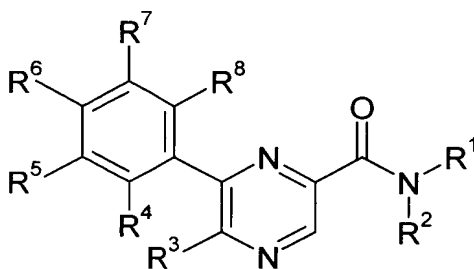
27 - Uso, de acordo com a reivindicação 26, **caracterizada** por ser para o tratamento e/ou profilaxia de distúrbios alimentares, obesidade, diabetes do tipo II ou diabetes não dependentes de insulina, abuso e/ou dependência de uma substância, incluindo dependência alcoólica e dependência de nicotina.

RESUMO

COMPOSTOS, PROCESSO PARA A SUA MANUFATURA, COMPOSIÇÕES  
FARMACÊUTICAS QUE OS COMPREENDEM, MÉTODO PARA O TRATA-  
MENTO E/OU PROFILAXIA DE ENFERMIDADES QUE ESTÃO ASSOCI-  
5 ADAS COM A MODULAÇÃO DOS RECEPTORES DE CB1 E USO DOS

COMPOSTOS

Refere-se a presente invenção aos compos-  
tos da fórmula



10 em que R<sup>1</sup> a R<sup>8</sup> são tais como definidos na descrição e  
nas reivindicações, seus sais farmacologicamente aceitá-  
veis. Os compostos são de utilidade para o tratamento  
e/ou profilaxia de enfermidades que estão associadas  
15 com a modulação de receptores de CB1, tais como obesi-  
dade.