



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

(21) PI 0720732-8 A2



(22) Data de Depósito: 17/12/2007
(43) Data da Publicação: 08/04/2014
(RPI 2257)

(51) Int.Cl.:
C07D 231/12
C07D 231/18
C07D 401/12
C07D 403/06
A61K 31/415
A61K 31/4155
A61P 3/00

(54) Título: MODULADORES DE RECEPTOR CB1

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 18/12/2006 GB 06 25197.9,
14/09/2007 GB 07 17998.9, 14/09/2007 GB 07 17998.9, 18/12/2006
GB 06 25197.9

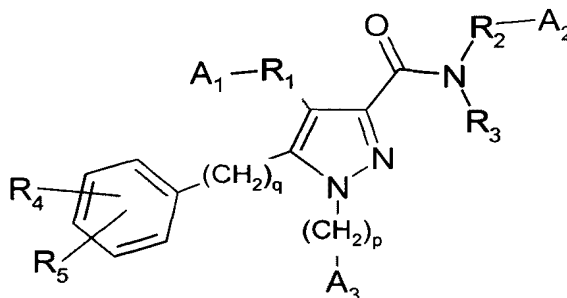
(73) Titular(es): 7Tm Pharma A/S

(72) Inventor(es): Anthony Murray, Jean-Marie Receveur, Jean-
Michel Linget, Martin Cooper, Peter Aadal Nielsen, Pia Karina
Noeregaard, Thomas Hoegberg

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

(86) Pedido Internacional: PCT GB2007004831 de
17/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/075012de
26/06/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MODULADORES DE RECEPTOR CB1**".

A presente invenção refere-se a compostos que são moduladores de receptor CB1 canabinóide e que suprimem a atividade de sinalização normal de tais receptores. A invenção também se refere a composições e métodos empregando os referidos compostos para o tratamento de doenças ou condições que são mediadas pela atividade de sinalização do receptor CB1, tal como o tratamento de obesidade e sobrepeso, prevenção de ganho de peso, tratamento de doenças e condições diretamente ou indiretamente associadas com obesidade e sobrepeso tal como síndrome metabólica, diabetes tipo 2, doença cardiovascular, disfunções metabólicas em indivíduos obesos, com sobrepeso ou de peso normal, distúrbios ou doenças metabólicas, cânceres, doenças do fígado e outras doenças secundárias referidas abaixo, bem como para o tratamento de alguns distúrbios não necessariamente relacionados com obesidade e sobrepeso, tais como distúrbios alimentares, distúrbios aditivos, distúrbios mentais, distúrbios neurológicos, disfunções sexuais, disfunções reprodutivas, doenças do fígado, doenças relacionadas a fibrose e outras indicações clínicas referidas abaixo. A invenção também refere-se a composições farmacêuticas contendo os compostos da invenção, e ao emprego dos compostos em combinação com outros tratamentos de tais distúrbios.

Antecedentes da Invenção

A prevalência de obesidade na América do Norte e na maioria dos países da Europa mais do que dobrou nos últimos 20 anos e mais da metade da população adulta está agora com sobrepeso ou obesa. A obesidade é agora reconhecida como uma doença crônica e um resultado de saúde global crítico (Fiegel e outros, 1998, Int. J. Obesity 22:39-47, Mokdad e outros, 1999, JAMA 282:1519-1522; Halford, 2006, Appetite, 46, 6-10). Os "sintomas e sinais identificáveis" de obesidade incluem um excesso de acúmulo de gordura ou tecido adiposo, um aumento no tamanho ou no número de células de gordura (diferenciação de adipócito), resistência à insulina, níveis de glicose aumentados (hiperglicemia), pressão sanguínea aumenta

da, colesterol e níveis de triglicerídeo elevados e níveis diminuídos de lipoproteína de densidade elevada. A obesidade está associada com um risco significativamente elevado para diabetes tipo 2, doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral, hipertensão, vários tipos de câncer e numerosas outras enfermidades maiores, e mortalidade global de todas as causas (Must e outros, 1999, JAMA 282:1523-1529, Calle e outros, 1999, N. Engl. J. Med. 341:1097-1105). Um grupo de fatores de risco metabólicos para doença cardiovascular e diabetes tipo 2 é frequentemente referido como síndrome metabólica, síndrome X ou síndrome de resistência à insulina. Os componentes principais da síndrome metabólica X incluem excesso de gordura abdominal (também conhecido como adiposidade visceral, de padrão masculino ou em forma de maçã), dislipidemia aterogênica (colesterol de lipoproteína de densidade elevada diminuído (HDL-C)), triglicerídeos elevados), hipertensão, hiperglicemia (diabetes melito tipo 2 ou glicose de jejum prejudicada, tolerância à glicose prejudicada, ou resistência à insulina), um estado pró-inflamatório e um estado pró-trombótico (cf. AHA/NHLBI/ADA Conference Proceedings, Circulation 2004; 109:551-556). Outras anormalidades frequentemente associadas com a síndrome metabólica incluem concentrações aumentada de apolipoproteína B, níveis de plasma de adiponectina baixos, partículas de lipoproteína de densidade baixa densa pequenas (LDL), hiperuricemia, doença do fígado graxo não-alcoólica/esteatose hepática, transaminases de fígado elevadas, gama-glutamyl-transferase e microalbuminúria.

Como a obesidade, a prevalência de doenças relacionadas à obesidade tal como diabetes da mesma forma continua a elevar-se. Redução de peso é crítica para o paciente obeso visto que pode melhorar os valores cardiovasculares e metabólicos para reduzir a mortalidade e morbidez relacionadas à obesidade (Blackburn, 1999, Am. J. Clin. Nutr. 69:347-349, Galuska e outros, 1999, JAMA 282:1576). Foi mostrado que 5-10% da perda de peso corporal pode melhorar substancialmente os parâmetros metabólicos tais como níveis de glicose no sangue pós-prandial e no jejum, HbA1c (hemoglobina glicosilada), insulina, colesterol de plasma total, lipoproteínas de baixas densidade (LDL), triglicerídeo, ácido úrico e pressão arterial e re-

duzir o risco de desenvolvimento de diabetes, câncer e doenças cardiovasculares (Goldstein, 1992, J. Obesity, 6, 397 - 415).

Desse modo, um objetivo primário de tratamento para obesidade, e distúrbios relacionados à obesidade, é a perda de peso. Inicialmente, os tratamentos são baseados em dieta e mudanças no estilo de vida aumentadas por terapia com terapias farmacológicas. Porém, enquanto exercício físico e reduções na absorção dietética de calorias podem melhorar a condição obesa, a complacência com este tratamento é muito inferior por causa de estilos de vida sedentários e consumo de alimento em excesso, especialmente alimentos contendo alto teor de gordura. Adicionalmente, o tratamento com as terapias farmacológicas disponíveis para facilitar a perda de peso fracassa ao fornecer benefício adequado a muitos pacientes obesos por causa de efeitos colaterais experimentados, contra-indicações, ou falta de resposta positiva. Consequentemente, há ímpeto por desenvolver tratamentos novos e alternativos para administração da obesidade.

Vários agentes antiobesidade potenciais são atualmente investigados (para uma revisão, veja Bays, 2004, Obesity Research, 12, 1197-1211) tal como

- i) agentes do sistema nervoso central que afetam os neurotransmissores ou canais de íon neurais (por exemplo, antidepressivos (bupropiona), inibidores de recaptção de noradrenalina (GW320659), agonistas de receptor 5HT 2c seletivos, agentes antiepilépticos (topiramato, zonisamida), alguns antagonistas de dopamina, antagonistas do receptor do canabinóide CB-1 (rimonabante);
- ii) agentes de via de reação do sistema nervoso central/insulina/leptina (por exemplo, análogos de leptina, promotores do receptor e/ou transporte de leptina, CNTF (Axokine), antagonistas de NPY, antagonistas de AgRP, promotores de POMC, promotores de CART, análogos de MSH, agonistas do receptor de MC4, agentes que afetam a atividade/metabolismo de insulina [inibidores de PTP-1B, antagonistas do receptor de PPAR, agonista de D2 de curta ação (ergoset), agonistas de somatostatina (octreotida), e adiponectina/Acrp30 (Famoxina ou Indutor de Oxidação

Metabólica de Ácido Graxo]]);

iii) agentes de via de reação gastrointestinal-neural (por exemplo, agentes que aumentam a atividade de CCK e PYY, agentes que aumentam a atividade de GLP-1 (extendina 4, liraglutida, inibidor de dipeptidil peptidase IV), agentes que diminuem a atividade de grelina, amilina (pranlinitida), agonistas de neuropeptídeo Y);

iv) agentes que podem aumentar a taxa metabólica em repouso (agonistas beta-3, homólogos de UCP, agonistas do receptor da tireoide); e

v) outros agentes mais diversos, tais como por exemplo incluindo antagonistas do hormônio concentrador de melanina (MCH), análogos de fitostanol, óleos funcionais, P57, inibidores de amilase, fragmentos do hormônio de crescimento, análogos sintéticos de DHEAS (fluasterona), antagonistas de atividade de adipócito 11beta-hidroxisteroide desidrogenase tipo 1, agonistas de CRH, inibidores de carboxipeptidase, inibidores de síntese de ácido graxo (cerulenina e C75), indanonas/indanóis, aminoesteróis (tro-dusquemina), e outros inibidores de lipase gastrointestinais (ATL962).

Fármacos eficazes no tratamento de obesidade podem agir por vários mecanismos tal como por: uma redução da entrada de alimento (por exemplo, induzindo-se a saciedade ou sinais de saciedade), alterando-se o metabolismo (por exemplo, modificando-se a absorção de nutrientes, por exemplo, por inibição da absorção de gordura), aumentando-se o gasto de energia (por exemplo, aumentar a termogênese), inibição de lipogênese ou estimulação de apoptose de adipócito. Porém, apenas poucos fármacos estão disponíveis para o tratamento de obesidade (para revisões, veja Gadde e Allison, 2006, *Circulation*, 114, 974-984; Weigle, 2003, *J Clin Endocrinol Metab.*, 88, 2462-2469; Schiöth, 2006, *CNS Neurol. Disorders Drug Targets*, 5, 241-249). Sibutramina é um inibidor misto de ação central de serotonina e recaptação pré-sináptica de norepinefrina. Orlistate é um inibidor de lipases gastrointestinais que reduzem a absorção de gordura no intestino. Rimona-bante (SR141716, Acomplia®) é um modulador de canabinóide CB1 de ação central e periférica (antagonista e agonista reverso) que foi recentemente aprovado para o tratamento da obesidade (para uma revisão veja, Pagotto

e outros, 2006, Endocrine Reviews, 27, 73-100; para relatos sobre experiências Clínicas de fase III veja Despres e outros, 2005, N. Engl. J. Med. 353, 212; van Gaal e outros, 2005, Lancet, 16, 1389; Pi-Sunyer e outros, 2006, JAMA, 295, 761).

5 Agora, dois receptores canabinóide foram caracterizados: CB1, um receptor encontrado no cérebro de mamífero e em vários outros locais nos tecidos periféricos; e CB2, um receptor periférico encontrado principalmente em células relacionadas ao sistema imune. Para revisões sobre os moduladores de receptores canabinóides CB1 e CB2, veja Pertwee, 2000, 10 Exp. Opin. Invest. Drugs, 9, 1553-1571 e Muccioli, 2005, Cur. Med. -Chem., 12, 1361-1394. Um corpo significativo de evidência indica que antagonistas de CB1 (por exemplo, rimonabante) são capazes de modular a homeostasia de energia e que antagonistas de CB1 são capazes de modular a absorção de alimento bem como periféricamente bloquear os processos lipogênicos 15 (Pagotto e outros, 2006, Endocrine Reviews, 27, 73-100; Tucci e outros, 2006, Curr. Med. Chem. 13, 2669-2680; Lange e Kruse, 2004, Current Opinion in Drug Discovery & Dev., 7, 498-506). Os efeitos periféricos de antagonistas de CB1 podem ser mediados por vários mecanismos e órgãos-alvo i) fígado: bloqueio de lipogênese *de novo*, ii) músculos: aumento na captação 20 de glicose, iii) tecido adiposo: estimulação da expressão e/ou secreção de adiponectina, inibição de enzimas lipogênicas, estimulação de GLUT4, geração de ciclos fúteis, iv) pâncreas: regulação de insulina e v) trato gastrointestinal: estimulação de sinais de saciedade.

Rimonabante (Acomplia ®) é aprovado como um suplemento 25 para dieta e exercício para tratamento de obesidade. Enquanto os efeitos sobre o peso corporal e parâmetros metabólicos (níveis de triglicerídeo de plasma, níveis de colesterol HDL, níveis de insulina de plasma, níveis de HbA1c [hemoglobina glicosilada], resistência à insulina, e níveis de adiponectina) são muito encorajadores, há também efeitos colaterais indesejáveis, 30 possivelmente centralmente mediados (distúrbios do sistema nervoso e psiquiátricos), tais como ansiedade, transtornos depressivos, transtornos do sono, náusea, e vômito (cf. <http://emc.medicines.org.uk>;

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acompria/AcompriaEparScientificD-en.pdf>). Consequentemente, ainda existe uma necessidade quanto aos antagonistas do receptor CB1 alternativos associados com perfis de efeitos farmacocinéticos, farmacológicos e colaterais.

- 5 O receptor CB1 foi invocado em muitos estados de doença (cf. revisão por Pacher e outros, 2006, *Pharmacol. Rev.* 58, 389-462). Moduladores da atividade do receptor CB1 podem ser úteis no tratamento de doenças e condições associadas com o receptor CB1 tais como obesidade e sobre-
- 10 peso, prevenção de ganho de peso (por exemplo, induzido por medicações ou cessamento do fumo), e no tratamento de doenças e condições diretamente ou indiretamente associadas com obesidade (cf. Bray, 2004, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 2583-9; Manson e outros, 1995, *N. Engl. J. Med.* 333, 677-85; Grundy, 2004, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 2595-600; Esposito e outros, 2004, *JAMA* 291; 2978-84; Ejerblad e outros, 2006; *J. Am. Soc. Nephrol.* 17, 695-702; Whitmer e outros, 2005, *BMJ* 330 (7504), 1360) tal como
- 15 - síndrome metabólica, da mesma forma referida como síndrome X ou síndrome de resistência à insulina,
- diabetes tipo 2,
- doenças cardiovasculares (por exemplo, aneurismas, angina, arritmia, aterosclerose, cardiomiopatia, acidente cerebrovascular (acidente vascular cerebral), doença cerebrovascular, cardiopatia congênita, insuficiência cardíaca congestiva, miocardite, doença da válvula, doença da artéria coronária, cardiomiopatia dilatada, disfunção diastólica, endocardite, pressão arterial elevada (hipertensão), cardiomiopatia hipertrófica e suas arritmias e tonteira
- 20 associadas, prolapso da válvula mitral, infarto do miocárdio (ataque cardíaco), tromboembolismo venoso, veias varicosas e embolia pulmonar, estado pró-inflamatório, tendência aumentada à trombose (estado pró-trombótico), e hipertensão intracraniana,
- 25 - disfunções metabólicas em indivíduos obesos, com sobrepeso ou normopeso (por exemplo, dislipidemia, hiperlipidemia, níveis de colesterol HDL baixos e/ou LDL altos, hipertrigliceridemia, níveis de adiponectina baixos,
- 30 tolerância à glicose prejudicada, resistência à insulina, aumento nos níveis

de HbA1c [hemoglobina glicosilada], diabetes melito, diabetes tipo 2, atividade metabólica reduzida),

- distúrbios ou doenças metabólicas (condições em que há uma divergência a partir de ou causada por um processo metabólico anormal; podem ser congênitas devido à anormalidade de enzima herdada ou adquirida devido à doença de um órgão endócrino ou insuficiência de um órgão metabolicamente importante tal como o fígado.),
- cânceres (por exemplo, câncer colorretal, câncer de mama, câncer uterino, câncer de cólon),
- 10 - doenças do fígado (por exemplo, doença esteatose hepática não-alcoólica, esteatohepatite, esteatose, fibrose hepática, cirrose hepática), e
- outras doenças secundárias relacionadas à obesidade e sobrepeso, tal como distúrbios menstruais, doença de refluxo gastroesofágico, colelitíase (cálculos biliares), hérnia, incontinência urinária, insuficiência renal crônica,
- 15 hipogonadismo (masculino), parto de natimorto, *stretch marks*, *acanthosis nigricans*, linfedema, celulite, carbúnculos, intertrigo, hiperuricemia, imobilidade, osteoartrite, dor do dorso inferior, meralgia parestésica, cefaléia, síndrome do túnel do carpo, demência, dispnéia idiopática, apnéia do sono obstrutiva, síndrome de hipoventilação, síndrome de Pickwickian, asma, depressão,
- 20 baixa autoestima, distúrbio dismórfico corporal, estigmatização social.

O receptor CB1 não foi invocado em muitos estados de doença não necessariamente relacionados à obesidade e sobrepeso tais como

- distúrbios alimentares,
- distúrbios aditivos (por exemplo, vício por maconha, psicoestimulantes, nicotina, álcool, cocaína, e opiatos),
- 25 - distúrbios mentais (por exemplo, esquizofrenia, distúrbio esquizoafetivo, distúrbios bipolares, ansiedade, transtorno de pânico),
- distúrbios neurológicos,
- disfunções sexuais (por exemplo, disfunção erétil),
- 30 - disfunções reprodutivas (por exemplo, síndrome de ovário policístico, infertilidade),
- doenças do fígado (por exemplo, hepatite viral, disfunção de fígado em ou-

- tras doenças infecciosas, doenças de fígado inflamatórias (por exemplo, hepatite autoimune), doença do fígado alcoólica, doença do fígado tóxica, tumores de fígado (tais como carcinoma de célula de fígado, carcinoma hepatocelular, hepatoma, colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiossarcoma de fígado, sarcoma de célula de Kupffer, outros sarcomas de fígado), esteatohepatite, doença esteatose hepática não-alcoólica, fibrose hepática, cirrose hepática, hipertensão portal cirrótica, doenças de fígado metabólicas (tal como hemocromatose, doença de Wilson, síndrome de Gilbert, síndrome de Crigler-Najjar, síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor)),
- 5 - doenças relacionadas à fibrose (tais como fibrose cística do pâncreas e pulmões, fibrose endomiocardial, miocardiopatia idiopática, fibrose pulmonar idiopática do pulmão, doença pulmonar parenquimatosa difusa, fibrose mediastinal, mileofibrose, síndrome da dor pós-vasectomia, fibrose retroperitoneal, fibrose maciça progressiva, fibrose proliferativa, fibrose neoplástica, anemia falciforme podem causar dilatação e finalmente fibrose do baço),
- 10 - e outras indicações clínicas tais como epilepsia, osteoporose, artrite reumatoide, doença intestinal inflamatória (colite ulcerativa (UC) e doença de Crohn (CD), doença pulmonar obstrutiva congestiva (COPD), inflamação, dor inflamatória, aterosclerose, diarreia, asma, constipação, doenças de pele, glaucoma e perda de cabelo.
- 15
- 20

Desde que a obesidade leva a, ou significativamente aumenta o risco de, comorbidades que envolvem vários sistemas corporais (veja Bays, 2004, *Obesity Research*, 12, 1197-1211) incluindo:

- 25 i) cardiovasculares (hipertensão, cardiomiopatia congestiva, varicosidades, embolia pulmonar, cardiopatia coronária [CHD], neurológica (acidente vascular cerebral, hipertensão intracraniana idiopática, meralgia parestésica),
- ii) respiratórios (dispnéia, apnéia do sono obstrutiva, síndrome de hipoventilação, síndrome de Pickwickian, asma),
- 30 iii) musculoesquelética (imobilidade, osteoartrite degenerativa, dor do dorso inferior),
- iv) pele (*striae distensae* ou "stretch marks", estase venosa das

extremidades inferiores, linfedema, celulite, intertrigo, carbúnculos, *acanthosis nigricans*, adesivos de pele),

v) gastrointestinais (distúrbio de refluxo gastroesofágico, esteatose hepática não-alcoólica/esteatohepatite, colelitíase, hérnias, câncer de cólon),

vi) genitourinários (incontinência de estresse, glomerulopatia relacionada à obesidade, câncer de mama e uterino),

vii) psicológicos (depressão e baixa auto-estima, qualidade de vida prejudicada), e

viii) endócrinos (síndrome metabólica, diabetes tipo 2, dislipidemia, hiperandrogenemia em mulheres, síndrome ovariana policística, dismenorréia, infertilidade, complicações de gravidez, hipogonadismo masculino)

É também útil combinar um modulador de CB1 com medicamentos usados para o tratamento de tais doenças. É também útil combinar um modulador de CB1 com medicamentos usados para o tratamento de doenças que não podem ser relacionadas à obesidade tais como distúrbios alimentares, distúrbios aditivos, distúrbios mentais, distúrbios neurológicos, disfunções sexuais, disfunções reprodutivas, doenças do fígado, doenças relacionadas à fibrose, e outras indicações Clínicas que podem não estar relacionadas à obesidade.

Breve Descrição da Invenção

A presente invenção torna disponível uma classe de compostos de pirazol que modulam a atividade do receptor do canabinóide CB1. As seguintes publicações se referem a outros compostos de pirazol que têm atividade moduladora de CB1:

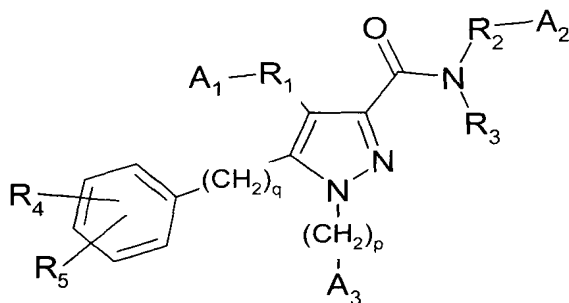
WO1997021682, WO1997019063, WO2000046209, WO2001058869, WO200129007, WO2003088968, WO2003020217, WO2004052864, WO2005080343, WO2006067443, WO2006087480, WO 2006133926, EP00576357, EP00658546, US20030199536, US20040119972, US20040192667, US20050261281, US20050624941, US2006028084, US20060509367, J. Med. Chem. 1999 42, 769-776, Biochem. Pharmacol, 2000, 60, 1315-1323, J. Med, -CHem. 2003, 46, 642-645, Bioorg & Med.

Chem. Lett. 2004, 14, 2393-2395, Current Med. Chem. 2005, 12, 1361-1394.

Como descrito aqui, os compostos da invenção são úteis para o tratamento de obesidade e sobrepeso, prevenção de ganho de peso, e no tratamento de doenças e condições discutidas acima que se beneficiam da supressão da atividade de sinalização normal de receptores CB1. Como mencionado, tais doenças e condições incluem obesidade e sobrepeso e aquelas diretamente ou indiretamente associadas com obesidade e sobrepeso (por exemplo, síndrome metabólica, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos, cânceres, doenças do fígado, e outras doenças secundárias) bem como algumas que podem não estar relacionadas à obesidade (por exemplo, distúrbios alimentares, distúrbios aditivos, distúrbios mentais, distúrbios neurológicos, disfunções sexuais, disfunções reprodutivas, doenças do fígado, doenças relacionadas à fibrose e outras indicações Clínicas). Eles são úteis para modular o peso corporal e gasto de energia em mamíferos e para modular parâmetros de plasma envolvidos na síndrome metabólica tais como níveis de colesterol HDL baixos e/ou LDL altos e/ou partículas de LDL densas pequenas, níveis de triglicerídeo altos, níveis de adiponectina baixos e níveis de HbA1c altos [hemoglobina glicosilada] e para modular outras características da síndrome metabólica tal como tolerância à glicose prejudicada, resistência à insulina, tecido com gordura excessivo em e ao redor do abdômen, doença esteatose hepática não-alcoólica, esteatohepatite, esteatose, fibrose hepática, cirrose hepática, tumores de fígado, doenças de fígado metabólicas e pressão arterial alta.

Os compostos da invenção exibem propriedades físicoquímicas variadas e são úteis para modular os receptores CB1 periféricos e receptores de CB1 centrais de grau variado. Aqueles compostos da invenção associados com uma ação central diminuída em receptores CB1 podem ter uma tendência reduzida para induzir efeitos colaterais dos sistemas nervoso e psiquiátrico.

Pedido de Patente Internacional Pendente Nº PCT/EP2005/005726 se refere a compostos que têm atividade moduladora do receptor CB1 de fórmula:



em que

A_1 é hidrogênio, $-\text{COOH}$, ou tetrazolila, e A_2 é hidrogênio, $-\text{COOH}$, tetrazolila, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{COR}_6$, $-\text{SO}_2\text{R}_6$, $-\text{OR}_7$, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NHCOR}_6$, ou $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_8$ contanto que um de A_1 e A_2 seja $-\text{COOH}$ ou tetrazolila;

5 p é 0 ou 1 e A_3 é fenila ou cicloalquila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com R_4 e/ou R_5 ;

q é 0 ou 1;

R_1 é uma ligação, ou $-(\text{CH}_2)_a\text{B}_1(\text{CH}_2)_b-$ em que a e b são, independentemente, 0, 1, 2 ou 3 contanto que $a+b$ não seja maior do que 4, e B_1 é $-\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHOH}-$ ou $-\text{NR}_7-$.

10 R_2 é uma ligação, $-(\text{CH}_2)_a\text{B}_1(\text{CH}_2)_b-$ ou $-(\text{CH}_2)_a\text{B}_1(\text{CH}_2)_b]_n\text{A}_4-[(\text{CH}_2)_c\text{B}_2(\text{CH}_2)_d]_m-$ em que a , b , e B_1 são como definidos para R_1 ; B_2 é como definido para B_1 , c e d são, independentemente, 0, 1, 2 ou 3; com a condição de que $a+b+c+d$ não seja maior do que 6, n e m são, independentemente, 0 ou 1 e A_4 é um anel monocarbocíclico ou mono-heterocíclico, tendo de 3 a 8 átomos de anel, opcionalmente substituídos com um ou mais de $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila, cicloalquila, $-\text{OR}_9$, oxo ou $-\text{NR}_7\text{R}_8$;

15 R_3 é hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila, cicloalquila, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}_9$, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-(\text{CH}_2)_s\text{COR}_6$, $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2\text{R}_6$, $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}_7\text{COR}_6$, $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}_7\text{COOR}_8$, $-(\text{CH}_2)_s\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_6$, em que s é 1, 2, 3 ou 4;

20 R_4 e R_5 independentemente $-\text{R}_9$, $-\text{CN}$, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{OR}_9$, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NR}_7\text{COR}_6$, $-\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_6$, $-\text{COR}_6$, $-\text{SR}_9$, $-\text{SOR}_9$, $-\text{SO}_2\text{R}_6$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquil})\text{OR}_9$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquil})\text{NR}_7\text{R}_8$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquil})\text{NR}_7\text{COR}_6$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquil})\text{NR}_7\text{COOR}_8$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquil})\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_6$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquil})\text{COR}_6$, $-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquil})\text{SO}_2\text{R}_6$, $-\text{NR}_7\text{COOR}_8$, ou $-\text{[N-(C}_1\text{-C}_4 \text{ alquil)]-tetrazolila}$;

25 R_6 é $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila, cicloalquila, $-\text{CF}_3$ ou $-\text{NR}_7\text{R}_8$;

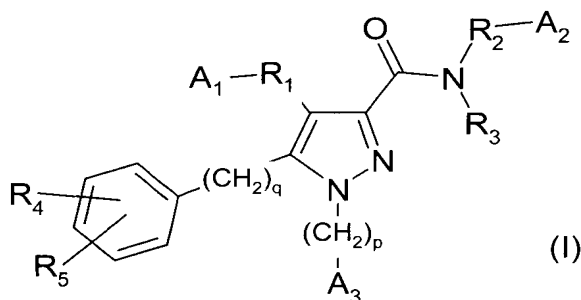
R_7 e R_8 são, independentemente, hidrogênio, C_1 - C_4 alquila ou cicloalquila; e

R_9 é hidrogênio, C_1 - C_4 alquila, cicloalquila, completamente ou parcialmente fluorado C_1 - C_4 alquila.

- 5 Os compostos com os quais esta invenção está envolvida diferem na estrutura daqueles de PCTEP2005/005726 principalmente na identidade do radical $-R_1$ - e/ou grupo $-N(R_2)-R_3-A_2$.

Descrição Detalhada da Invenção

- 10 De acordo com um primeiro aspecto da invenção, é fornecido um composto da fórmula (I), ou um sal, hidrato, solvato, enantiômero único ou N-óxido deste:



em que:

A_1 é hidrogênio, $-COOH$, ou tetrazolila, e A_2 é hidrogênio, $-COOH$, tetrazolila, contanto que um de A_1 e A_2 é $-COOH$ ou tetrazolila;

- 15 p é 0 ou 1 e A_3 é fenila ou cicloalquila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com R_4 e/ou R_5 ;

q é 0 ou 1;

R_3 é hidrogênio, C_1 - C_4 alquila, cicloalquila, $-CF_3$, ou $-OR_9$;

- 20 R_4 e R_5 independentemente $-R_9$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OR_9$, $-NR_7R_8$, $-NR_7COR_6$, $-NR_7SO_2R_6$, $-COR_6$, $-SR_9$, $-SOR_9$ ou $-SO_2R_6$;

R_6 é C_1 - C_4 alquila, cicloalquila, $-CF_3$ ou $-NR_7R_8$;

R_7 e R_8 são, independentemente, hidrogênio, C_1 - C_4 alquila ou cicloalquila;

- 25 R_9 é hidrogênio, C_1 - C_4 alquila, cicloalquila, ou completamente ou parcialmente fluorado C_1 - C_4 alquila;

R_1 é (i) uma ligação, ou (ii) $-(CH_2)_aB_1(CH_2)_b-$ em que a e b são, independentemente, 0, 1, 2 ou 3 contanto que $a+b$ não seja maior do que 4; ou

- (iii) $-C(R_{10})(R_{11})-^*$, $-C(R_{10})(R_{11})-O-^*$, $-C(R_{10})(R_{11})CH_2-^*$, $-C(R_{10})(R_{11})CH_2-O-^*$, $-CH_2C(R_{10})(R_{11})-^*$, $-CH_2C(R_{10})(R_{11})-O-^*$, $-CH_2-O-C(R_{10})(R_{11})-^*$ ou $-C(R_{10})(R_{11})-O-CH_2-^*$, em que a ligação indicada por um asterisco é ligada ao anel de pirazol;

R_2 é um radical divalente da fórmula $-Q_1-[A_4]_v-[Q_2]_w-$

- A_4 é um anel monocíclico carbocíclico ou monocíclico heterocíclico, tendo de 3 a 8 átomos de anel, opcionalmente substituídos com um ou mais de $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-CF_3$, C_1-C_4 alquila, cicloalquila, $-OR_9$, oxo, $-NR_7R_8$ ou $-SO_2R_6$;

v e w são, independentemente, 0 ou 1;

- quando w for 0, Q_1 é $-C(R_{10})(R_{11})-$, $-CH_2-C(R_{10})(R_{11})-CH_2-$, ou em orientação $-C(R_{10})(R_{11})CH_2-$, ou $-CH_2-B-C(R_{10})(R_{11})-$; e
- quando w é 1,

- (i) Q_1 é $-C(R_{13})(R_{14})-$, $-CH_2-C(R_{13})(R_{14})-CH_2-$, ou em orientação $-C(R_{13})(R_{14})CH_2-$, ou $-CH_2-B-C(R_{13})(R_{14})-$ e Q_2 é $-C(R_{10})(R_{11})-$, ou em orientação $-C(R_{10})(R_{11})-B-$, $-B-CH_2-C(R_{10})(R_{11})-$, $-B-C(R_{10})(R_{11})-CH_2-$ ou $-CH_2-B-C(R_{10})(R_{11})-$; ou

- (ii) Q_1 é $-C(R_{10})(R_{11})-$, $-CH_2-C(R_{10})(R_{11})-CH_2-$, ou em orientação $-C(R_{10})(R_{11})CH_2-B-$, ou $-CH_2-B-C(R_{10})(R_{11})-$ e Q_2 é $-C(R_{13})(R_{14})-$, ou em orientação $-C(R_{13})(R_{14})-B-$, $-B-CH_2-C(R_{13})(R_{14})-$, $-B-C(R_{13})(R_{14})-CH_2-$, ou $-CH_2-B-C(R_{13})(R_{14})-$;

- B é $-O-$, $-CH(OH)-$, $-SO_2-$, $-CH_2-$ ou $-NR_7-$;

B_1 é $-CO-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CHOH-$ ou $-NR_7$;

- R_{10} é hidrogênio e R_{11} é (C_1-C_3) alquila ou $-OH$; ou R_{10} e R_{11} são ambos (C_1-C_3) alquila; ou R_{10} e R_{11} tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel de (C_3-C_5) cicloalquila; e

R_{13} e R_{14} são, independentemente, hidrogênio ou (C_1-C_3) alquila; ou R_{13} e R_{14} são ambos (C_1-C_3) alquila; ou R_{13} e R_{14} tomados juntos com o

átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel de (C₃-C₅)cicloalquila.

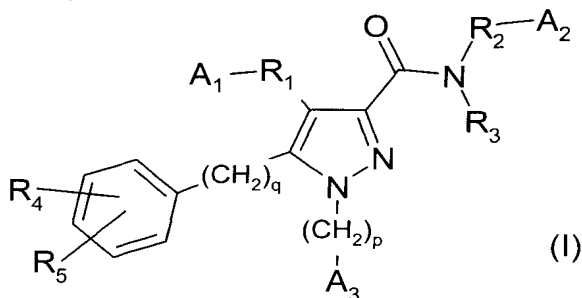
Nos compostos de acordo com o primeiro aspecto acima da invenção:

5 **A₄** quando presente pode ser um anel monocíclico carbocíclico ou monocíclico heterocíclico, tendo de 3 a 8 átomos de anel, opcionalmente substituídos com um ou mais de -F, -Cl, -Br, -CN, -CF₃, C₁-C₄ alquila, cicloalquila, -OR₉, oxo, ou -NR₇R₈; e

10 **B₁** quando presente pode ser -CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CH₂-, -CHOH- ou -NR₇; e

R₁₀ pode ser hidrogênio, ao mesmo tempo que R₁₁ pode ser (C₁-C₃)alquila; ou R₁₀ e R₁₁ podem ser (C₁-C₃)alquila; ou R₁₀ e R₁₁ tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel de (C₃-C₅)cicloalquila.

15 Desse modo, a invenção inclui um composto da fórmula (I), ou um sal, hidrato, solvato, enantiômero único ou N-óxido deste:



em que :

A₁ é hidrogênio, -COOH, ou tetrazolila, e A₂ é hidrogênio, -COOH, ou tetrazolila, contanto que um de A₁ e A₂ é -COOH ou tetrazolila;

20 **p** é 0 ou 1 e **A₃** é fenila ou cicloalquila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com R₄ e/ou R₅;

q é 0 ou 1;

R₃ é hidrogênio, C₁-C₄ alquila, cicloalquila, -CF₃, ou -OR₉;

25 **R₄** e **R₅** independentemente -R₉, -CN, -F, -Cl, -Br, -OR₉, -NR₇R₈, -NR₇COR₆, -NR₇SO₂R₆, -COR₆, -SR₉, -SOR₉, ou -SO₂R₆;

R_6 é C_1 - C_4 alquila, cicloalquila, $-CF_3$ ou $-NR_7R_8$;

R_7 e R_8 são, independentemente, hidrogênio, C_1 - C_4 alquila, $-CF_3$, ou cicloalquila;

R_9 é hidrogênio, C_1 - C_4 alquila, cicloalquila, completamente ou
5 parcialmente fluorado C_1 - C_4 alquila;

R_1 é (i) uma ligação, ou

(ii) $-(CH_2)_aB_1(CH_2)_b-$ em que **a** e **b** são, independentemente, 0, 1, 2 ou 3 contanto que $a+b$ seja 1, 2 ou 3; ou

(iii) $-C(R_{10})(R_{11})-^*$, $-C(R_{10})(R_{11})-O-^*$, $-C(R_{10})(R_{11})CH_2-^*$,
10 $C(R_{10})(R_{11})CH_2-O-^*$, $-CH_2C(R_{10})(R_{11})-^*$, $-CH_2C(R_{10})(R_{11})-O-^*$, $-CH_2-O-$
 $C(R_{10})(R_{11})-^*$ ou
 $-C(R_{10})(R_{11})-O-CH_2-^*$, em que a ligação indicada por um asterisco é ligada
ao anel de pirazol;

R_2 é um radical divalente da fórmula $-Q_1-A_4-[Q_2]_w-^*$ em que a
15 ligação marcada com um asterisco é ligada a A_2 .

A_4 é (i) um anel monocíclico carbocíclico, tendo de 3 a 8 átomos de anel, opcionalmente substituído com um ou mais de $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-CF_3$, C_1 - C_4 alquila, cicloalquila, $-OR_9$, oxo ou $-NR_7R_8$ ou SO_2R_6 ; ou

(ii) um anel monocíclico heterocíclico, tendo de 4 a 8 átomos de
20 anel, opcionalmente substituídos com um ou mais de $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-CF_3$, C_1 - C_4 alquila, cicloalquila, $-OR_9$, oxo ou $-NR_7R_8$ ou SO_2R_6 ;

w é 0 ou 1;

quando w é 0, Q_1 é $-C(R_{10})(R_{11})-$, $-CH_2-C(R_{10})(R_{11})-CH_2-$, ou em
orientação $-C(R_{10})(R_{11})CH_2-$, ou $-CH_2-B-C(R_{10})(R_{11})-$; e

25 quando w for 1,

(i) Q_1 é $-C(R_{13})(R_{14})-$, $-CH_2-C(R_{13})(R_{14})-CH_2-$, ou em orientação
 $-C(R_{13})(R_{14})CH_2-$, ou $-CH_2-B-C(R_{13})(R_{14})-$ e Q_2 é $-C(R_{10})(R_{11})-$, ou
em orientação $-C(R_{10})(R_{11})-B-$, $-B-CH_2-C(R_{10})(R_{11})-$,

$-B-C(R_{10})(R_{11})-CH_2-$ ou $-CH_2-B-C(R_{10})(R_{11})-$; ou

30 (ii) Q_1 é $-C(R_{10})(R_{11})-$, $-CH_2-C(R_{10})(R_{11})-CH_2-$, ou em orientação $-$
 $C(R_{10})(R_{11})CH_2-B-$, ou $-CH_2-B-C(R_{10})(R_{11})-$ e Q_2 é $-C(R_{13})(R_{14})-$, ou em orien-
tação $-C(R_{13})(R_{14})-B-$, $-B-CH_2-C(R_{13})(R_{14})-$, $-B-C(R_{13})(R_{14})-CH_2-$, ou $-CH_2-B-$

$C(R_{13})(R_{14})-$;

B é -O-, -CH(OH)-, -SO₂-, -CH₂- ou -NR₇-, contanto que quando **B** for diretamente ligado a A₂, então **B** não é -O-, -SO₂- ou -NR₇-;

B₁ é -CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CH₂-, -CHCH₃-, -CH(OH)- ou -NR₇-;

R₁₀ é hidrogênio e R₁₁ é (C₁-C₃)alquila ou -OH; ou R₁₀ e R₁₁ são ambos (C₁-C₃)alquila; ou R₁₀ e R₁₁ tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel de (C₃-C₅)cicloalquila; e

R₁₃ e R₁₄ são, independentemente, hidrogênio ou (C₁-C₃)alquila; ou R₁₃ e R₁₄ são ambos (C₁-C₃)alquila; ou R₁₃ e R₁₄ tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel de (C₃-C₅)cicloalquila.

Outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula (I) ou um sal, hidrato, solvate ou N-óxido deste, juntamente com um ou mais excipientes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis.

Para compostos administráveis oralmente com os quais a invenção está envolvida, é preferível, de acordo com os princípios químicos medicinais conhecidos, ter um peso molecular de composto máximo de 750, ou até mais preferivelmente um máximo de 650.

Os compostos com os quais a invenção está envolvida suprimem a atividade de sinalização normal do receptor CB1 de canabinóide. Portanto, outros aspectos da invenção são:

(i) O emprego de um composto da fórmula (I) ou um sal, hidrato, solvate ou N-óxido deste na preparação de uma composição para o tratamento de doenças ou condições que são mediadas pela atividade de sinalização do receptor CB1. Exemplos de tais doenças foram listados acima; e

(ii) Um método para o tratamento de doenças ou condições que são mediadas pela atividade de sinalização do receptor CB1, método o qual compreende administrar a um indivíduo sofrendo de tal doença ou condição uma quantidade efetiva de um composto da fórmula (I) ou um sal, hidrato, solvate ou N-óxido deste. Outrossim, exemplos de tais tratamentos foram

listados acima.

Terminologia

Como empregado aqui, o termo " (C_a-C_b) alquila" em que a e b são números inteiros refere-se a um radical alquila de cadeia reta ou ramificada tendo de a a b átomos de carbono. Desse modo, quando a for 1 e b for 6, por exemplo, o termo inclui metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutyla, sec-butyla, t-butyla, n-pentila e n-hexila.

Como empregado aqui, o não qualificado termo "carbocíclico" refere-se a um radical mono-, bi- ou tricíclico tendo até 16 átomos de anel, todos os quais são carbono, e incluem arila e cicloalquila.

Como empregado aqui o termo não qualificado "cicloalquila" refere-se a um radical carbocíclico saturado monocíclico tendo de 3-8 átomos de carbono e inclui, por exemplo, ciclopropila, ciclobutyla, ciclopentila, ciclohexila, ciclo-heptila e ciclo-octila.

Como empregado aqui, o termo não qualificado "arila" refere-se a um radical aromático mono-, bi- ou tricíclico carbocíclico, e inclui radicais tendo dois anéis monocíclicos carbocíclicos os quais são diretamente ligados por uma ligação covalente. Ilustrativo de tais radicais são fenila, bifenila e naftila.

Como empregado aqui, o termo não qualificado "heteroarila" refere-se a um radical aromático mono-, bi ou tricíclico contendo um ou mais heteroátomos selecionados de S, N e O, e inclui radicais tendo dois tais anéis monocíclicos, ou um tal anel monocíclico e um anel de arila monocíclico, os quais são diretamente ligados por uma ligação covalente. Ilustrativo de tais radicais são tienila, benztienila, furila, benzfurila, pirrolila, imidazolila, benzimidazolila, tiazolila, benztiazolila, isotiazolila, benzisotiazolila, pirazolila, oxazolila, benzoxazolila, isoxazolila, benzisoxazolila, isotiazolila, triazolila, benztriazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, triazinila, indolila e indazolila.

Como empregado aqui, o termo não qualificado "heterociclila" ou "heterocíclico" inclui "heteroarila" como acima definido, e além disso significa um radical não aromático mono-, bi- ou tricíclico contendo um ou mais hete-

roátomos selecionados de S, N e O, e a grupos consistindo em um radical monocíclico não-aromático contendo um ou mais tais heteroátomos os quais é covalentemente ligado a um outro tal radical ou a um radical monocíclico carbocíclico. Ilustrativo de tais radicais são pirrolila, furanila, tienila, piperidila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, pirazolila, piridinila, pirrolidinila, pirimidinila, morfolinila, piperazinila, indolila, morfolinila, benzofuranila, piranila, isoxazolila, benzimidazolila, metilenodioxifenila, etilenodioxifenila, maleimido e grupos succinimido.

A não ser que de outro modo especificado no contexto no qual ocorre, o termo "substituído" quando aplicado a qualquer porção aqui significa substituído com até quatro substituintes compatíveis, cada um dos quais independentemente pode ser, por exemplo, (C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alcóxi, hidróxi, hidróxi(C₁-C₆)alquila, mercapto, mercapto(C₁-C₆)alquila, (C₁-C₆)alquiltio, halo (incluindo flúor, bromo e cloro), completamente ou parcialmente fluorado (C₁-C₃)alquila, (C₁-C₃)alcóxi ou (C₁-C₃)alquiltio tal como trifluorometila, trifluorometóxi, e trifluorometiltio, nitro, nitrila (-CN), oxo, fenil, fenóxi, heteroarila ou heteroarilóxi monocíclico com 5 ou 6 átomos de anel, tetrazolila, -COOR^A, -COR^A, -OCOR^A, -SO₂R^A, -CONR^AR^B, -SO₂NR^AR^B, -NR^AR^B, OCONR^AR^B, -NR^BCOR^A, -NR^BCOOR^A, -NR^BSO₂OR^A ou -NR^ACONR^AR^B em que R^A e R^B são, independentemente, hidrogênio ou um grupo (C₁-C₆)alquila ou, no caso onde R^A e R^B são ligados ao mesmo átomo N, R^A e R^B tomados juntos com o qual nitrogênio pode formar um anel de amino cíclico, tal como um anel morfolina, piperidinila ou piperazinila. Onde o substituinte é fenila, fenóxi ou heteroarila ou heteroarilóxi monocíclico com 5 ou 6 átomos de anel, o anel fenila ou heteroarila deste pode por si próprio ser substituído por qualquer dos substituintes acima exceto fenila, fenóxi, heteroarila ou heteroarilóxi. Um "substituinte opcional" pode ser um dos grupos substituinte antecedentes.

Como empregado aqui, o termo "sal" inclui sais quaternários, de adição de base, e de adição de ácido. Os compostos da invenção os quais são acídicos podem formar sais, incluindo sais farmacologicamente aceitáveis, com bases tais como hidróxidos de metal de álcali, por exemplo, hidró-

xidos de sódio e potássio; hidróxidos de metal alcalino-terroso, por exemplo hidróxidos de cálcio, bário e magnésio; com bases orgânicas, por exemplo, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)amino-metano de colina, L-arginina, L-lisina, N-etil piperidina, dibenzilamina e similares. Aqueles compostos (I) que
5 são básicos podem formar sais, incluindo sais farmaceuticamente aceitáveis com ácidos inorgânicos, por exemplo, com ácidos alogenídrícos tais como ácidos clorídricos ou bromídricos, ácido sulfúrico, ácido nítrico ou ácido fosfórico e similares, e com ácidos orgânicos por exemplo, com ácidos acéticos, tartáricos, succínicos, fumáricos, maleicos, málicos, salicílicos, cítricos, metanossulfônicos, p-toluenossulfônicos, benzoicos, benzenossulfônicos, glutâmicos, lácticos, e mandélicos e similares.
10

Para uma revisão de sais adequados, ver Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, e Use por Stahl e Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

15 O termo 'solvato' é empregado aqui para descrever um complexo molecular compreendendo o composto da invenção e uma quantidade estoiquiométrica de uma ou mais moléculas de solvente farmaceuticamente aceitável, por exemplo, etanol. O termo 'hidrato' é empregado quando o referido solvente é água.

20 Os compostos com os quais a invenção está envolvida os quais podem existir em uma ou mais formas estereoisoméricas, por causa da presença de átomos assimétricos ou restrições rotacionais, podem existir como vários estereoisômeros com estereoquímica R ou S em cada centro quiral como atropisômeros com estereoquímica R ou S em cada eixo quiral. A invenção inclui todos os tais enantiômeros e diastereoisômeros e misturas destes.
25

Os compostos da invenção incluem compostos da fórmula (I) como anteriormente definidos, incluindo todos polimorfos e hábitos de cristal destes, pró-fármacos e isômeros destes (incluindo isômeros ópticos, geométricos e tautoméricos) como posteriormente definido e compostos isotopicamente rotulados da fórmula (I).
30

Os assim chamados 'pró-fármacos' dos compostos da fórmula (I)

estão também dentro do escopo da invenção. Desse modo, certos derivados dos compostos da fórmula (I) os quais podem ter pouca ou nenhuma atividade farmacológica por si mesmos podem, quando administrados no ou sobre o corpo, ser convertidos nos compostos da fórmula (I) tendo a atividade desejada, por exemplo, por clivagem hidrolítica. Tais derivados são referidos como 'pró-fármacos'. Outra informação sobre o emprego de pró-fármacos pode ser encontrada em Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi e V.J. Stella) e Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association; C.S. Larsen e J. Østergaard, Design e application of prodrugs, In Textbook of Drug Design e Discovery, 3ª Edição, 2002, Taylor e Francis).

Os pró-fármacos de acordo com a invenção podem, por exemplo, ser produzidos substituindo-se funcionalidades apropriadas presentes nos compostos da fórmula (I) com certas porções conhecidas por aqueles versados na técnica como 'pró-porções' como descrito, por exemplo, em Design of Prodrugs por H. Bundgaard (Elsevier, 1985). Tais exemplos podem ser pró-fármacos de um grupo carboxila (tal como $-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{tBu}$ como empregado no pró-fármaco de pivampicilina de ampicilina), uma amida ($-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{NAlk}_2$) ou uma amidina ($-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3)-\text{NH}_2$).

São também incluídos no escopo da invenção metabólitos de compostos de fórmula (I), isto é, compostos formados *in vivo* na administração de fármaco. Alguns exemplos de metabólitos incluem

(i) onde o composto de fórmula I contém um grupo metila, um derivado de hidroximetila do mesmo ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{OH}$);

(ii) onde o composto de fórmula I contém um grupo alcóxi, um derivado de hidróxi do mesmo ($-\text{OR} \rightarrow -\text{OH}$);

(iii) onde o composto de fórmula I contém um grupo amino terciário, um derivado de amino secundário do mesmo ($-\text{NR}^1\text{R}^2 \rightarrow -\text{NHR}^1$ ou $-\text{NHR}^2$);

(iv) onde o composto de fórmula I contém um grupo amino secundário, um derivado primário do mesmo ($-\text{NHR}^1 \rightarrow -\text{NH}_2$);

(v) onde o composto de fórmula I contém uma porção de fenila,

um derivado de fenol do mesmo (-Ph -> -PhOH); e

(vi) onde o composto de fórmula I contém um grupo amida, um derivado de ácido carboxílico do mesmo (-CONH₂ -> COOH).

Para uso de acordo com a invenção, as seguintes características estruturais são atualmente consideradas, em qualquer combinação compatível, nos compostos (I):

Os Grupos A₁ e A₂

Submeter à condição que um dentre A₁ e A₂ seja -COOH ou tetrazolila, A₁ e A₂ sejam independentemente hidrogênio, -COOH, ou tetrazolila. O caso onde A₁ é tetrazolila é frequentemente preferido. Em muitas modalidades preferidas, A₁ é tetrazolila e A₂ é hidrogênio.

O grupo A₃

A₃ é fenila ou cicloalquila tal como ciclopentila ou ciclo-hexila, opcionalmente substituída com R₄ e/ou R₅. Atualmente preferido é o caso onde A₃ é fenila, opcionalmente substituída com R₄ e/ou R₅. Substituintes R₄ e/ou R₅ foram definidos acima, porém atualmente preferidos são casos onde eles são selecionados independentemente a partir de hidrogênio, -F, -CN e -Cl. Quando A₃ for fenila ou heteroarila de 6 membros, quaisquer substituintes de R₄ e R₅ no anel de fenila mostrado na fórmula (I) quando ligado a -(CH₂)_q- e em A₃, frequentemente estarão nas posições para e/ou orto destes anéis. Por exemplo, no anel de fenila mostrado na fórmula (I) quando ligado a -(CH₂)_q- R₄ pode ser hidrogênio e R₅ pode ser hidrogênio e na posição para em -(CH₂)_q-, e separadamente ou em combinação com esse aspecto, quando A₃ for fenila ou heteroarila de 6 membros, em A₃ R₄ pode ser hidrogênio e R₅ pode ser diferente de hidrogênio e na posição orto em -(CH₂)_p-.

O índices p e q

O índices p e q são, independentemente, 0 ou 1, porém atualmente preferidos são casos onde p e q são cada qual 0.

O radical divalente R₁

R₁ foi definido acima. No radical R₁ quando não uma ligação, por meio de exemplo, R₁₀ pode ser hidrogênio e R₁₁ pode ser metila, hidróxi ou etila; ou R₁₀ e R₁₁ podem cada qual independentemente ser metila ou etila;

ou R_{10} e R_{11} empregados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados podem formar um anel de ciclopropila, ciclopentila ou ciclo-hexila.

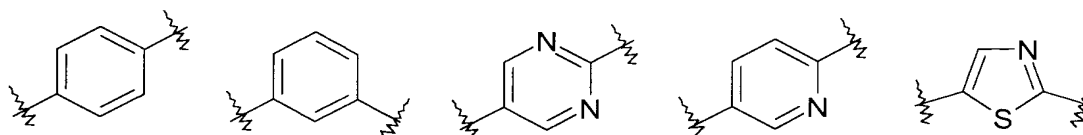
Quando R_1 for $-(CH_2)_aB_1(CH_2)_b-$, a e b são, independentemente, 0, 1, 2 ou 3 contanto que $a+b$ não seja maior que 4, e B_1 seja $-CO-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CH_2-$, $-CHCH_3-$, $-CHOH-$ ou $-NR_7-$ onde R_7 pode ser, por exemplo, hidrogênio, metila ou etila. Por exemplo, a e b pode cada qual ser 1, ou a pode ser 1 enquanto b for 0. Em muitos casos preferidos, radicais B_1 são $-CH_2-$ e $-O-$.

Exemplos específicos do radical divalente R_1 incluem $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2O^*$ em que a ligação indicada por um asterisco é ligada ao anel de pirazol, e $-CH_2OCH_2-$.

O radical divalente R_2

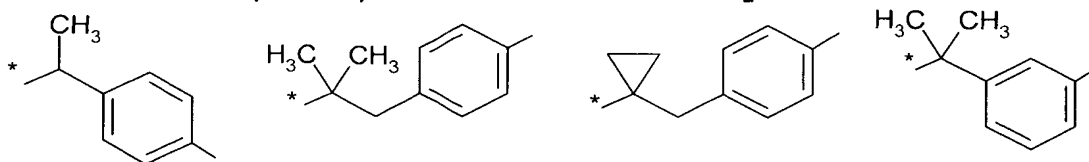
O radical R_2 foi definido acima como um radical divalente de fórmula $-Q_1-[A_4]_v-[Q_2]_w-$. Em Q_1 e em Q_2 (quando presentes) R_{10} podem ser hidrogênio e R_{11} podem ser metila ou etila; ou R_{10} e R_{11} podem cada qual independentemente ser metila ou etila; ou R_{10} e R_{11} empregados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados podem formar um anel de ciclopropila, ciclopentila ou ciclo-hexila; e R_{13} e R_{14} podem ser independentemente hidrogênio, metila ou etila; ou R_{13} e R_{14} podem ambos independentemente ser metila ou etila; ou R_{13} e R_{14} empregados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados podem formar um anel de ciclopropila, ciclopentila ou ciclo-hexila. A_4 quando presente é frequentemente um anel aromático, porém exemplos de anéis de A_4 incluem, por exemplo, uma piperidina divalente, piperazina, piperazina opcionalmente substituída por metila em um dos radicais de nitrogênio de anel, morfolina, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclo-hexano, ciclo-heptano, ou 2-oxo-pirrolidina, ou um radical de fenileno divalente ou heteroarileno monocíclico que tem de 5 ou 6 átomos de anel, opcionalmente substituídos com R_4 e/ou R_5 como definido com referência à fórmula (I) acima.

Desse modo, os exemplos de radicais de anel de A_4 incluem os seguintes:



todos opcionalmente substituídos com R_4 e/ou R_5 como definido com referência à fórmula (I) acima.

Exemplos específicos de radicais de R_2 incluem:



em que a ligação unida ao nitrogênio de amida é indicada por um asterisco, e o anel de fenila pode ser substituído opcionalmente por -F, -Cl, -Br, -CN, -CF₃, C₁-C₄ alquila, ciclopropila, -OR₉, oxo ou -NR₇R₈ em que R₉ é hidrogênio, C₁-C₄ alquila ou -CF₃, e R₇ e R₈ são, independentemente, hidrogênio ou C₁-C₄ alquila. Dos substituintes anteriores, -F, -Cl, -Br, -CN, -CF₃, OCF₃ são mais preferidos.

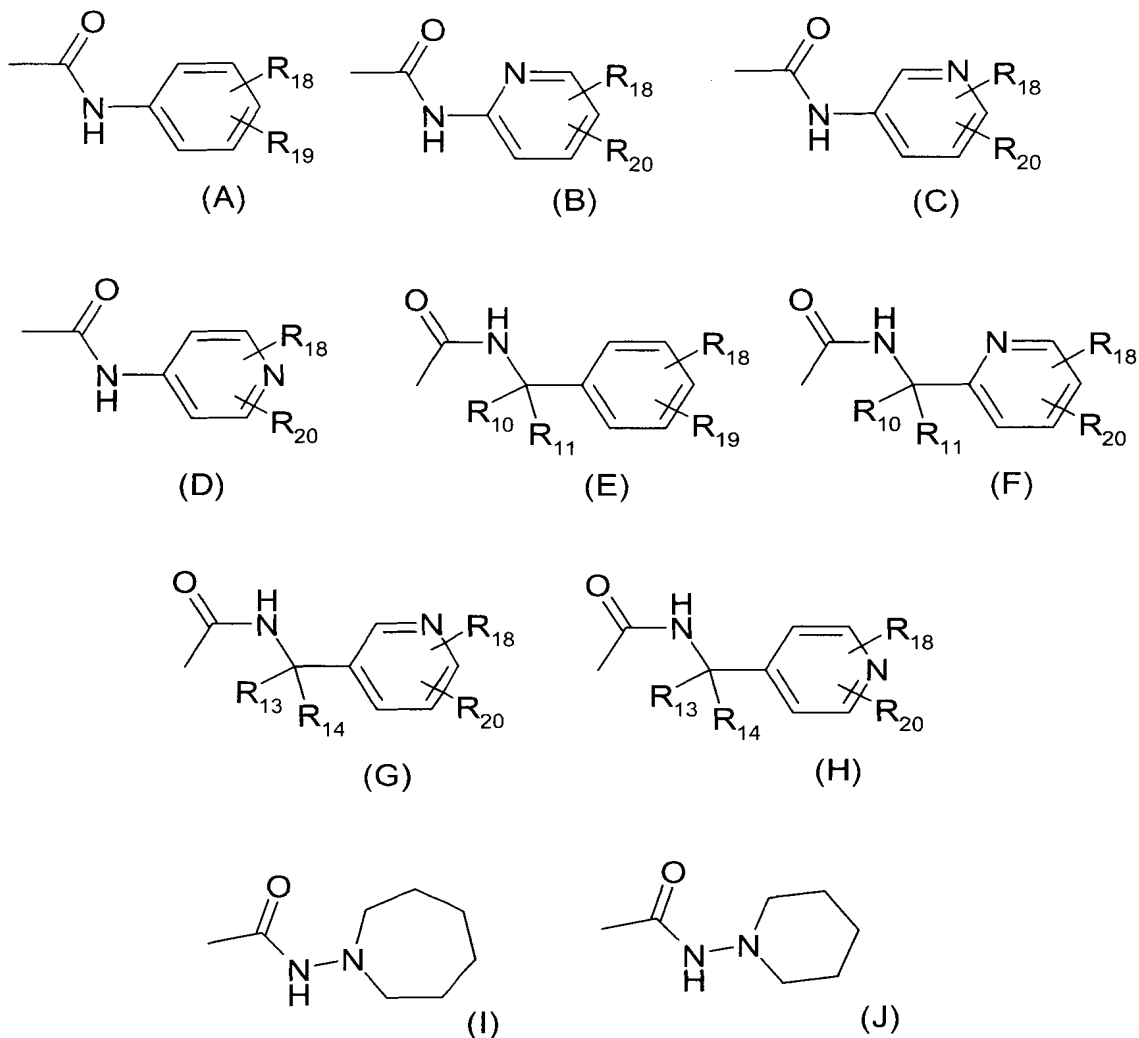
Quando A₂ for -SO₂R₆, -OR₉, -NR₇R₈, -NR₇COR₆, ou -NR₇SO₂R₆, em seguida R₆ pode ser selecionado a partir de, por exemplo, metila, etila, -CF₃, ciclopropila, -NH₂, -NH(CH₃), ou -N(CH₃)₂; R₇ pode ser selecionado a partir de, por exemplo, hidrogênio, metila, etila, -CF₃ e ciclopropila; e R₈ pode ser selecionado a partir de, por exemplo, hidrogênio, metila, etila, ciclopropila, e -CF₃.

O Grupo R₃

As possibilidades para R₃ são como definido acima em relação à fórmula (I), por exemplo, hidrogênio, metila, etila, ciclopropila, -CF₃, -(CH₂)_sCOCH₃, -(CH₂)_sSO₂CH₃, -(CH₂)_sNHCOCH₃, -(CH₂)_sNHCOOCH₃, ou -(CH₂)_sNHSO₂CH₃, em que s é 2, 3 ou 4 ou frequentemente 1. Porém, em muitas modalidades preferidas, R₃ será frequentemente hidrogênio.

Tipos específicos de grupos -C(=O)N(R₃)(R₄)A₂

Exemplos específicos do grupo -C(=O)N(R₃)(R₄)A₂ na fórmula (I) incluem aqueles de fórmulas (A)-(J):



em que

R_{10} , R_{11} , R_{13} e R_{14} são como definidos acima;

R_{18} e R_{19} são selecionados independentemente a partir de hidrogênio, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquila, $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilsulfonila, e

$-\text{COOH}$, tetrazolila

R_{20} é selecionado a partir de F , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CN}$,

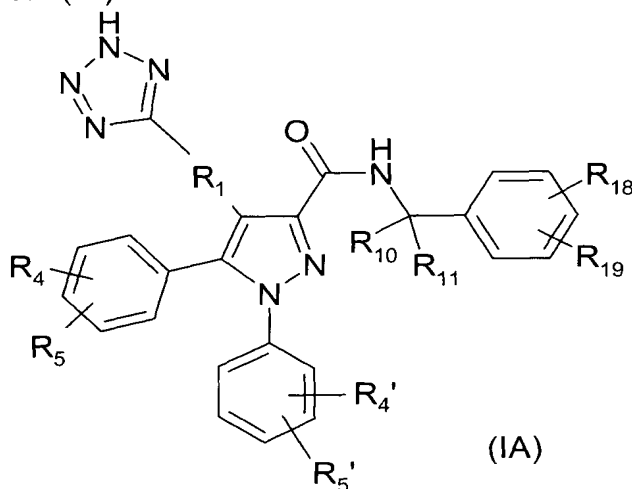
$-\text{OH}$ e $-\text{COOH}$.

Com referência às fórmulas (A)-(J) quaisquer substituintes em um anel heteroaromático devem ser, é claro, consistentes com os princípios da química medicinal conhecida. Por exemplo, é improvável que qualquer halogênio substituinte ou CN em um anel heteroaromático contendo nitrogê-

nio seja adjacente ao átomo de nitrogênio, visto que tal substituinte é esperado proceder como um bom grupo de saída, insinuando que *in vivo* tais compostos teriam um potencial forte em reagir com entidades nucleofílicas, levando à formação de ligação covalente, geralmente considerada indesejável por razões de toxicidade potenciais. Da mesma forma, por exemplo, é provável que qualquer substituinte de OH seja adjacente ao átomo de nitrogênio visto que novamente tais compostos podem levar à toxicidade potencial.

Dos grupos (A)-(J) anteriores, aqueles de fórmula (E) em que R_{10} , R_{11} , R_{18} e R_{19} são como definido acima, estão frequentemente presentes em compostos preferidos da invenção. Em tais casos (E), R_{10} pode ser, por exemplo, hidrogênio ou metila, R_{11} pode ser por exemplo metila ou etila, e R_{18} e R_{19} podem ser selecionados independentemente a partir de, por exemplo, hidrogênio, flúor, cloro, bromo, ciano, trifluorometila, trifluorometóxi, e metilsulfonila.

Um subconjunto específico de compostos da invenção consiste naqueles de fórmula (IA):



em que

- R_1 - é $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ * em que a ligação indicada por um asterisco é ligada ao anel de pirazol, ou $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$;

R_{10} é hidrogênio e R_{11} é metila; ou R_{10} e R_{11} são ambos metila; ou R_{10} e R_{11} empregados juntos com o átomo de carbono ao qual eles ligados formam um anel de ciclopropila;

R₄, R₅, R₄' e R₅' são selecionados independentemente a partir de hidrogênio, -F, -CN e -Cl; e

R₁₈ e R₁₉ são, independentemente, selecionados a partir de hidrogênio, flúor, cloro, bromo, trifluorometila, trifluorometóxi, e metilsulfonila.

5 Nos compostos (IA), quando R₁₀ é hidrogênio e R₁₁ é metila, a configuração de estereoquímica ao carbono para o qual R₁₀ e R₁₁ são fixos é preferivelmente o R.

10 Nos compostos (IA), R₄ pode ser, por exemplo, hidrogênio e R₅ pode ser diferente de hidrogênio e na posição para. Separadamente ou em combinação com esse aspecto, nos compostos (IA), R₄' pode ser, por exemplo, hidrogênio e R₅ pode ser diferente de hidrogênio e na posição orto.

Compostos específicos da invenção incluem aqueles dos Exemplos aqui.

15 Os compostos da presente invenção agem no receptor do canabinóide central e periférico CB1. Alguns compostos distribuem-se a uma extensão menor ao sistema nervoso central, isto é, o composto cruza menos facilmente a barreira hematoencefálica e será associado com menos efeitos colaterais mediados pelo sistema nervoso central.

20 Os compostos da invenção modulam o receptor do canabinóide CB1 suprimindo-se sua função sinalizadora natural. Os compostos são, portanto, os antagonistas do receptor de CB1, agonistas reversos, ou agonistas parciais.

25 O termo "antagonista de CB1" ou "antagonista do receptor do canabinóide CB1" refere-se a um composto que liga-se ao receptor, ou em seu arredor, e necessita de qualquer capacidade substancial de ativar o próprio receptor. Um antagonista de CB1 pode desse modo prevenir ou reduzir a ativação funcional ou ocupação do receptor por um agonista de CB1 tal como, por exemplo, o agonista endógeno N-Araquidoniletanolamina (anandamida). Este termo é bem-conhecido na técnica.

30 O termo "agonista reverso de CB1" ou "agonista reverso do receptor do canabinóide CB1" refere-se a um composto que liga-se ao receptor e mostra o efeito farmacológico oposto ao que um agonista do receptor

de CB1 faz. Agonistas reversos são eficazes contra certos tipos de receptores que têm atividade intrínseca sem a ação de um ligante neles (da mesma forma referido como 'atividade constitutiva'). Este termo é bem-conhecido na técnica. É da mesma forma bem-conhecido na técnica que um tal agonista reverso de CB1 pode também ser nomeado um antagonista de CB1 visto que as propriedades gerais de ambos os tipos são equivalentes. Consequentemente, no contexto da presente invenção, o termo "antagonista de CB1" é em geral compreendido como incluindo tanto o "antagonista de CB1" como definido acima quanto o "agonista reverso de CB1".

O termo "agonista parcial de CB1" ou "agonista parcial do receptor do canabinóide CB1" refere-se a um composto que age no mesmo receptor como o agonista completo, porém, que produz uma resposta farmacológica máxima fraca e tem um baixo nível de atividade intrínseca. Este termo é bem-conhecido na técnica.

De acordo com uma modalidade preferida da presente invenção, o "modulador de CB1" ou "modulador do receptor do canabinóide CB1" é um antagonista de CB1 ou composto de agonista reverso.

Os compostos da invenção são úteis para o tratamento de doenças ou condições que são mediadas por atividade de sinalização do receptor de CB1. Exemplos de tais doenças e condições e tratamentos para estes foram listados acima. Sem limitação, eles incluem obesidade e sobrepeso, prevenção de ganho de peso, tratamento de doenças e condições diretamente ou indiretamente associado com obesidade (por exemplo, síndrome metabólica, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, disfunções metabólicas em indivíduos obesos, com sobrepeso ou normopeso, distúrbios ou doenças metabólicas, cânceres, doenças do fígado e as outras doenças secundárias referidas acima), e no tratamento de doenças e condições não necessariamente relacionadas à obesidade (por exemplo, distúrbios alimentares, distúrbios aditivos, distúrbios mentais, distúrbios neurológicos, disfunções sexuais, disfunções reprodutivas, doenças do fígado, doenças relacionadas à fibrose e outras indicações clínicas relacionadas acima). Eles são úteis para modular o peso corporal e consumo de energia em mamíferos e

para modular os componentes principais envolvidos na síndrome metabólica tal como excesso de gordura abdominal, dislipidemia aterogênica (níveis anormais de HDL-C, triglicerídeos, LDL, apolipoproteína B, adiponectina), hipertensão, hiperglicemia, hiperuricemia, esteatose hepática não-alcoólica/esteatose hepática, transaminases de fígado elevadas, gama-glutamyl-transferase e microalbuminúria. Os compostos da invenção exibem propriedades físicoquímicas variadas e são úteis para modular os receptores de CB1 periféricos e para variar o grau de receptores de CB1 centrais. Aqueles compostos da invenção associados com uma ação central diminuída em receptores do CB1 podem ter uma tendência reduzida em induzir os efeitos colaterais do sistema nervoso e psiquiátrico.

Os compostos da invenção podem ser combinados com outro agente terapêutico usado no tratamento da obesidade que age por um modo diferente de ação tal como ação central na saciedade ou sinais de fome, mecanismos de desejo, regulamento de apetite, séries de reação de leptina/insulina/sistema nervoso central, séries de reação gastrointestinal-neural, taxa metabólica, gasto de energia, entrada de alimento, armazenamento de gordura, excreção de gordura, motilidade gastrointestinal, lipogênese, transporte de glicose, glicogenólise, glicólise, lipólise, etc. incluindo moduladores (inibidores, agonistas, antagonistas, análogos) de receptores ou transportadores monoaminérgicos (NA (noradrenalina), 5-HT (serotonina), DA (dopamina)), canais de íon neurais, leptina ou receptor de leptina, receptores de neuropeptídeo Y, PP (polipeptídeo pancreático), PYY, Proteína YY3-36, grelina ou receptor de grelina, motilina ou receptor de motilina, orexinas ou receptores de orexina, bombesina ou receptores de peptídeo semelhante à bombesina, somatostatina ou receptores de somatostatina, MCHR1 (receptor do hormônio concentrador de melanina 1), CNTF (fator neurotrófico ciliar), AgRP (peptídeo relacionado a agouti), POMC (proopiomelanocortina), CART (transcrição regulada por anfetamina e cocaína), alfa-MSH (hormônio estimulador de alfa-melanócito), MC4 (melanocortina-4) ou receptor de MC3 (melanocortina-3), receptores de galanina, receptor de relaxina-3, receptor de GPR7, receptor de GPR119, receptor de GPR10, receptores de neuro-

medina U, receptores de ácido graxo livre, hormônio de crescimento, nesfati-
 na-1, receptores opióides, receptores de neuropeptídeo FF, PTP-1B (prote-
 ína-tirosina fosfatase), receptores PPAR (receptores ativados por prolifera-
 dores de peroxissoma), heterodímeros de receptor retinóide X, adiponectina
 5 da mesma forma conhecida como Acrp30 (proteína relacionada ao comple-
 mento de adipócito de 30kDa), metabolismo de ácido graxo, receptores de H
 (histamina), CCK-A (Colecistocinina-A) ou receptor de CCK-A, GLP-1 (peptí-
 deo-1 semelhante ao glucagon) ou receptor de GLP-1, oxintomodulina, a-
 drenomedulina, DPP-IV (dipeptidil peptidase IV), amilina, receptor beta-3-
 10 adrenérgico, UCP (proteína de desacoplamento), receptor de tireóide, recep-
 tor do hormônio estimulador da tireóide, 11beta-hidroxiesteróide desidroge-
 nase tipo 1, amilase, DHEAS (sulfato de desidroepiandrosterona), CRH
 (hormônio liberador de corticotropina) ou receptores de CRH, carboxipepti-
 dase, síntese de ácido graxo, HMG-CoA reductase, transporte de ácido biliar
 15 ileal, lipase gastrointestinal, P57, proteína cinase ativada por AMP (AMPK).

Os compostos da invenção podem ser combinados com outro
 agente terapêutico usado no tratamento de síndrome metabólica ou doenças
 relacionadas à obesidade tais como doenças cardiovasculares (hipertensão,
 cardiomiopatia congestiva, varicosidades, embolia pulmonar, cardiopatia co-
 20 ronária [CHD], cirrose hepática), neurológica (acidente vascular cerebral,
 hipertensão intracraniana idiopática, meralgia parestésica), respiratória
 (dispnéia, apnéia de sono obstrutiva, síndrome de hipoventilação, síndrome
 de Pickwickian, asma), musculoesquelética (imobilidade, osteoartrite dege-
 nerativa, dor do dorso inferior, osteoporose), pele (*striae distensae* ou "*stret-*
 25 *ch marks*", estase venosa das extremidades inferiores, linfedema, celulite,
 intertrigo, carbúnculos, *acanthosis nigricans*, adesivos de pele), gastrointes-
 tinal (distúrbio de refluxo gastroesofágico, esteatose hepática não-
 alcoólica/esteatohepatite, colelitíase, hérnias, câncer de cólon), genitouriná-
 ria (incontinência de estresse, glomerulopatia relacionada à obesidade, cân-
 30 cer de mama e uterino), psicológica (depressão e baixa autoestima, qualida-
 de de vida prejudicada), e endócrina (síndrome metabólica, diabetes tipo 2,
 dislipidemia, hiperandrogenemia em mulheres, síndrome de ovário policísti-

co, dismenorreia, infertilidade, complicações da gravidez, hipogonadismo masculino).

O uso dos compostos da invenção pode ser combinado com a própria redução na entrada de caloria dietética e exercício físico.

5 Será entendido que o nível de dose específico para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, tempo de administração, rotina de administração, taxa de excreção, combinação de fármaco e a gravidade da doença particular que
10 passa por tratamento. Níveis de dose ideais e frequência de dosagem serão determinados por tentativa clínica, como é requerido na técnica farmacêutica. Entretanto, para administração em pacientes humanos, a dose diária total dos compostos da invenção pode estar tipicamente na faixa de 1 mg a 1000 mg dependendo, claro, do modo de administração. Por exemplo, a
15 administração oral pode requerer uma dose diária total de 10 mg a 1000 mg, enquanto uma dose intravenosa pode apenas requerer de 1 mg a 500 mg. A dose diária total pode ser administrada em doses única ou dividida e pode, na discrição do médico, excluir-se da faixa típica dada aqui.

 Estas dosagens são baseadas em um indivíduo humano comum
20 que tem um peso de cerca de 60kg a 100kg. O médico poderá facilmente determinar doses para indivíduos cujo peso exclui-se desta faixa, tais como as crianças e os idosos, e os pacientes especialmente obesos.

 Os compostos com que a invenção está preocupada podem estar preparados para administração por qualquer rotina consistente com suas
25 propriedades farmacocinética. As composições oralmente administráveis podem ser na forma de comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, pastilhas, líquido ou preparações em gel, tais como suspensões ou soluções orais, tópicas, ou parenterais estéreis. Comprimidos e cápsulas para administração oral podem ser em forma de apresentação em dose unitária, e podem conter
30 excipientes convencionais tais como agentes de ligação, por exemplo xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto, ou polivinil-pirrolidona; cargas por exemplo lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicí-

na; lubrificante de tabletagem, por exemplo, estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica; desintegrantes por exemplo amido de batata, ou agentes de umectação aceitáveis tal como lauril sulfato de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem-conhecidos na prática farmacêutica normal. Preparações líquidas orais podem ser na forma de, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem ser apresentadas como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, por exemplo sorbitol, xarope, metil celulose, xarope de glicose, gorduras comestíveis hidrogenadas de gelatina; agentes emulsificantes, por exemplo lecitina, mono-oleato de sorbitano, ou acácia; veículos não-aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo óleo de amêndoa, óleo de coco fracionado, ésteres oleosos tais como glicerina, propileno glicol, ou álcool etílico; conservantes, por exemplo p-hidroxibenzoato de metila ou propila ou ácido sórbico, e se desejado agentes corantes ou flavorizantes convencionais.

O ingrediente ativo pode também ser administrado parenteralmente em um meio estéril. Dependendo do veículo e concentração usados, o fármaco pode ser suspenso ou dissolvida no veículo. Vantajosamente, adjuvantes tais como um anestésico local, conservantes e agentes de tampouamento podem ser dissolvidos no veículo.

Síntese

Há múltiplas estratégias sintéticas para a síntese dos compostos (I) com que a presente invenção está preocupada, porém todos confiam na química conhecida, conhecidos pelo químico orgânico sintético. Desse modo, compostos de acordo com a fórmula (I) podem ser sintetizados de acordo com procedimentos descritos na literatura padrão e são bem-conhecidos pela pessoa versada na técnica. Fontes de literatura típicas são "*Advanced organic chemistry*", 4th Edition (Wiley), J March, "*Comprehensive Organic Transformation*", 2^a Edição (Wiley), R.C. Larock, "*Handbook of Heterocyclic Chemistry*", 2^a Edição (Pergamon), A.R. Katritzky, P.G.M. Wuts e T.W. Gre-

ene "Greene's Protective Groups in Organic Chemistry" 4ª Edição (Wiley) artigos de revisão tais como encontrados em "Synthesis", "Acc. Chem. Res.", "Chem. Rev", ou fontes de literatura primárias identificadas por pesquisas de literatura padrão *on-line* ou de fontes secundárias tais como "Chemical Abstracts" ou "Beilstein".

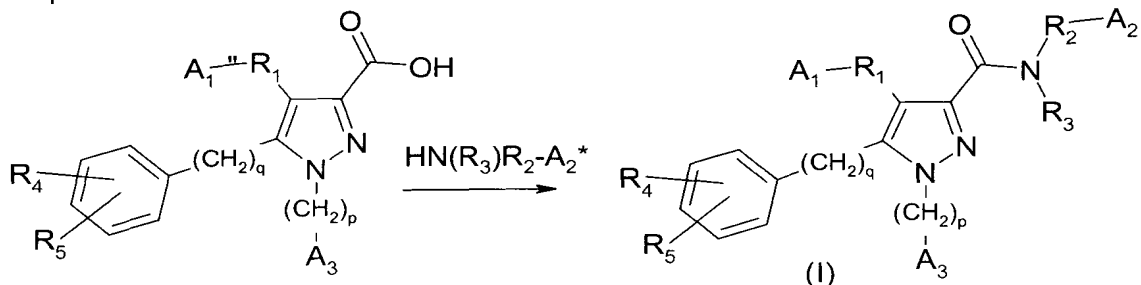
Rotinas sintéticas gerais

Rotinas esboçadas abaixo não constituem uma lista exaustiva.

Condições experimentais dadas são genéricas e podem ser encontradas em fontes de literatura padrões tais como aquelas citadas acima.

Referências específicas são citadas para informação e condições podem aplicar-se a um determinado substrato com ou sem modificação/otimização.

Os compostos de Fórmula I podem ser obtidos através da introdução da porção $-N(R_3)R_2-A_2$ a um ácido carboxílico correspondente ou uma forma protegida do ácido carboxílico descrito como esboçado no seguinte esquema:



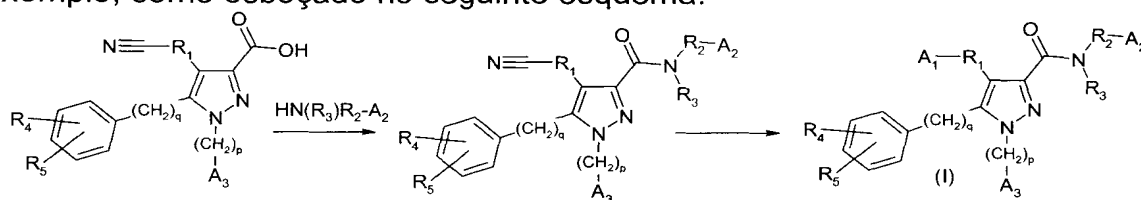
Esquema 1

Desse modo, a porção $HN(R_3)R_2-A_2^*$ contém um centro de nitrogênio nucleofílico e a parte restante pode incluir o substituinte final, uma versão protegida do substituinte (por exemplo, um éster) ou um grupo que pode ser convertido ao substituinte final usando procedimentos padrões conhecidos por aqueles versados na técnica (por exemplo, conversão da nitrila ao tetrazol). Desse modo, compostos de Fórmula I podem ser obtidos diretamente seguindo o procedimento no esquema 1 ou depois de conversões padrões tais como remoção de grupos protetores.

Os ácidos carboxílicos podem ser em formas ativadas (por exemplo, cloretos ácidos ou ésteres ativos) ou alternativamente a conversão pode ser feita diretamente do ácido usando reagentes de acoplamento ade-

quados tal como diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC), e promotores tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT).

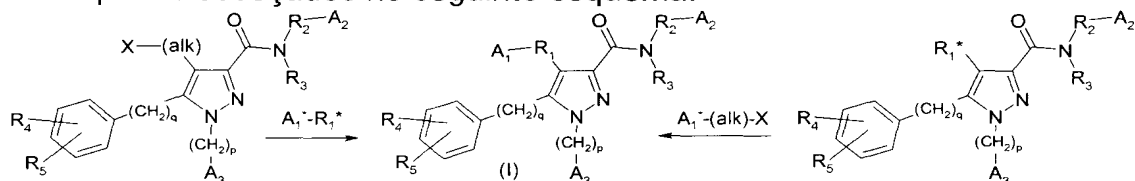
Compostos de Fórmula (I) podem também ser obtidos seguindo um procedimento relacionado àquele descrito acima em que um derivado de ácido carboxílico (por exemplo, nitrila, éster ou amida), ou outro precursor adequado é convertido no grupo A_1 depois da formação de amida. Por exemplo, como esboçado no seguinte esquema:



Esquema 2

Tal procedimento pode incluir a conversão de um grupo nitrila por exemplo em um tetrazol sob condições-padrão (por exemplo, por tratamento com azida de sódio e um ácido fraco tal como cloridrato de dimetilamina em um solvente polar tal como DMF) ou a conversão de um grupo nitrila em um ácido carboxílico. Esta última conversão pode ser obtida diretamente (por exemplo, por hidrólise sob condições ácidas ou básicas) ou em um processo de duas etapas envolvendo a formação inicial de um éster ou imidato (por exemplo, por tratamento com um álcool e cloreto de hidrogênio anidro) seguido por hidrólise sob condições-padrão (por exemplo, com hidróxido de sódio aquoso).

Uma estratégia alternativa para a preparação de compostos de fórmula (1) pode ser por introdução da porção A_1 por alquilação de um centro nucleofílico adequado. Desse modo, possíveis procedimentos poderiam incluir aqueles esboçados no seguinte esquema:



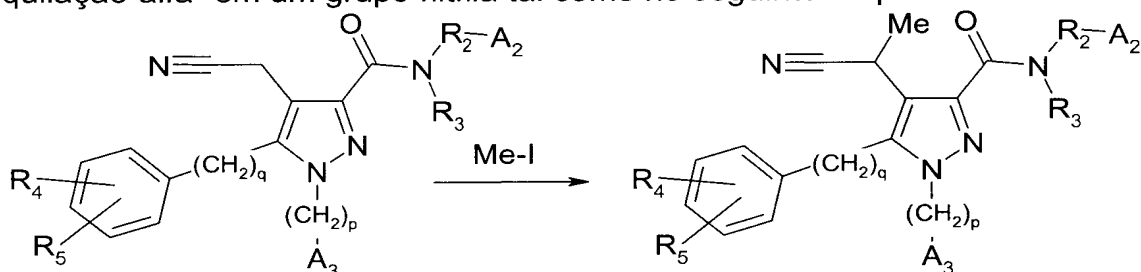
Esquema 3

Desse modo, a porção R_1^* contém um oxigênio nucleofílico, enxofre, nitrogênio ou carbono, X representa um grupo de saída apropriado

(por exemplo, bromo) e o grupo A_1^* poderia representar o substituinte final ou um precursor para o substituinte final tal como um grupo nitrila ou éster.

Os procedimentos anteriores são aplicáveis à síntese de compostos de fórmula (1) por meio dos quais um ou mais dos radicais R_1 , R_2 e R_3 incluem uma cadeia ramificada ou em que R_2 e R_3 juntos formam um anel. Alternativamente, estes compostos podem ser obtidos a partir de um derivado não-ramificado relacionado de fórmula (1) ou precursor a este. Por exemplo, reação de uma ou mais das porções R_1 , R_2 ou R_3 nas posições adequadamente ativadas com um agente de alquilação (por exemplo, iodo-

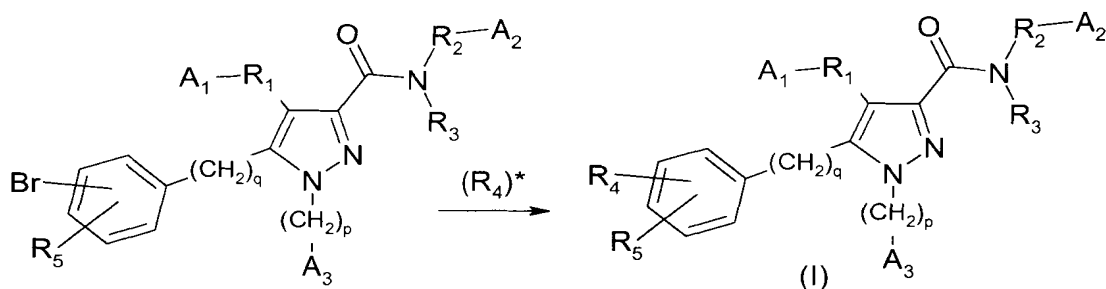
10 metano). Por exemplo, compostos de fórmula (1) podem ser obtidos por alquilação alfa- em um grupo nitrila tal como no seguinte esquema:



Esquema 4

Esta conversão pode ser realizada, por exemplo, usando uma base forte tal como di-isopropilamida de lítio (LDA), em um solvente aprótico (por exemplo, THF) e na presença de cofatores adequados (por exemplo, TMEDA) de acordo com procedimentos bem-conhecidos por aqueles versados na técnica. Compostos de fórmula (1) podem conseqüentemente ser obtidos por conversão do grupo nitrila a um tetrazol ou ácido carboxílico seguindo procedimentos previamente descritos.

20 Alternativamente, compostos de fórmula (1) podem ser obtidos a partir de outros compostos de fórmula (1) por interconversão de grupo funcional como a etapa final. Por exemplo, os substituintes R_4 e R_5 podem ser introduzidos em um estágio final no anel de fenila ou na porção A_3 como exemplificado no seguinte esquema:



Esquema 5

Por exemplo, isto pode envolver reagir um composto de bromo com cianeto de zinco na presença de um catalisador de metal tal como um complexo de paládio(0), para produzir um composto de fórmula (1) em que R_4 é ciano.

Tal conversão pode também ser feita em um intermediário que pode ser convertido aos compostos de Fórmula I ou em uma versão protegida dos intermediários. Analogamente, substituintes podem também ser introduzidos na porção R_2 no estágio final da sequência de reação.

Os reagentes usados nos esquemas anteriores podem ser descritos na literatura ou obtidos pelos seguintes procedimentos análogos àqueles descritos na literatura, em alguns casos seguidos por conversões de grupo funcional simples, familiares àqueles versados na técnica.

A seção experimental contém exemplos das rotinas sintéticas diferentes e a pessoa versada na técnica pode aplicar rotinas análogas usando procedimentos encontrados na literatura para preparar os compostos representados por Fórmula I.

Análise:

Ressonâncias de ^1H RMN foram medidas em um espectrômetro de 300 MHz Bruker Avance AMX e desvios químicos são citados para compostos selecionados em partes-por-milhões (ppm) a jusante relativo ao tetrametilsilano como padrão interno.

Análise de **LCMS** foi obtida sob condições padronizadas como segue:

Coluna; Gemini C18, 5 μm , 2,0x50mm. **Fluxo:** 1,2 ml/min; **Gradiente:** Acetonitrila em ácido trifluoroacético aquoso a 0,1%: acetonitrila a 10% a 95% durante 3,5 minutos em seguida acetonitrila a 95% durante 1,0

minuto. **Instrumento:** Agilent 1100 HPLC/MSD system, detecção UV de 254 nm. **Modo de ionização de MS:** API-ES (pos. ou neg.).

Dados são citados para todos os compostos como tempo de retenção (TR) e íon molecular $(M+H)^+$ ou $(M-H)^-$.

5 **UPLC/MS** foi realizado em uma Waters Acquity - sob as condições padronizadas como segue

Coluna: ACQUITY UPLC BEH C18, 1,7 μ m, 2,1x50mm. **Fluxo:** 0,5 ml/min **Gradiente:** 0,1 a 1,0 min: acetonitrila a 24 a 94% em água, 1 a 1,8 min: acetonitrila a 94%. **Modificador:** HCOOH a 0,1%. **Modo de ionização de MS:** API-ES (ionização pos. e neg.)

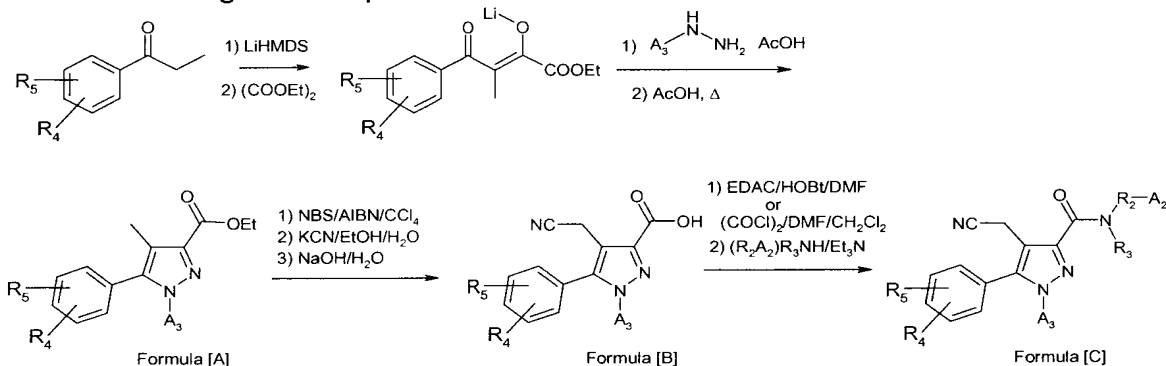
HPLC Preparativa:

Isto foi realizado com coleção de fração direcionada à massa sob condições padronizadas como segue:

Coluna: YMC 19x100 mm; **Fluxo:** 20 mL/min **Gradiente:** 0 a 8 min: MeCN a 10 a 70% em água, 8 a 9 min: MeCN a 70 a 95% em água, 9 a 12 min: MeCN a 95%. **Modificador:** TFA a 0,1%; **Modo de ionização de MS:** API-ES (pos.)

Síntese de intermediários:

Intermediários de fórmula [A], [B] e [C] foram preparados como descrito no seguinte esquema:



Esquema 6

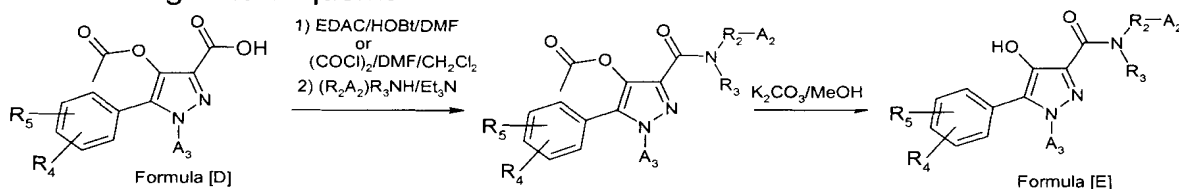
Derivado de pirazol de fórmula [A] pode ser obtido por métodos bem-conhecidos (J. Med -Chem, 1999, 42, 769-776).

Intermediários de fórmula [B] foram obtidos a partir de compostos de fórmula [A] por bromação com N-bromossuccinimida (NBS) na presen-

ção de 2,2'-azobisisobutironitrila catalítica (AIBN) em tetraclorometano, seguido por reação com cianeto de potássio em etanol aquoso em seguida hidrólise de éster com hidróxido de sódio aquoso.

Intermediários de fórmula [C] foram obtidos a partir dos intermediários respectivos de fórmula [B] e aminas R_3R_4NH por acoplamento usando cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDAC) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) ou por pré-formação do cloreto ácido com cloreto de oxalila e N,N-dimetilformamida catalítica (DMF).

Intermediários de fórmula [D] e [E] foram preparados como descrito no seguinte esquema:

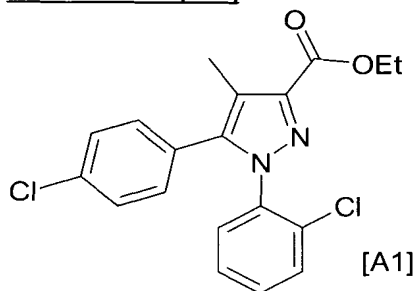


Esquema 7

Derivado de 4-acetoxipirazol de fórmula [D] pode ser obtido por métodos bem-conhecidos (WO 2006035310). O acoplamento com aminas R_3R_4NH como descrito acima seguido por hidrólise sob condições-padrão produziu intermediários de fórmula [E].

15 Fórmula [A]

Etil éster de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxílico [A1]



Uma solução de 4'-cloropropiofenona (33,7g, 200mmols) em heptano (340 mL) foi adicionado a uma solução agitada de bis(trimetilsilil)amida de lítio (1M em hexanos, 240ml, 240mols) sob nitrogênio em uma tal taxa que a temperatura interna não excedeu 25°C. Depois de 2 horas, dietiloxalato (29,9ml, 220mmols) foi adicionado e a mistura foi agi-

tada durante um adicional de 16 horas a 25°C.

O sólido resultante foi filtrado, lavado com heptano e parcialmente secado em vácuo para produzir sal de lítio de etil éster de ácido (Z)-4-(4-cloro-fenil)-2-hidróxi-3-metil-4-oxo-but-2-enoico (76g) como um sólido (76g).

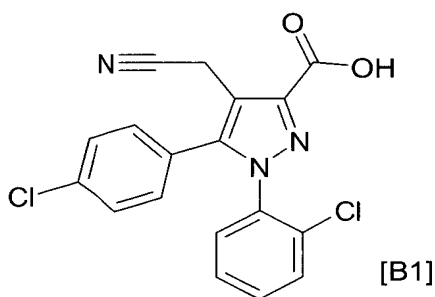
5 Este sólido (38g) foi dissolvido em ácido acético (350 mL) e cloridrato de 2-clorofenil-hidrazina (16,11g, 90mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3h, em seguida vertida em água (680 mL), agitada durante 2 horas, em seguida o sólido resultante coletado por filtração e parcialmente secado por sucção. O sólido foi dissolvido
10 em ácido acético (230 mL) e a solução aquecida em refluxo durante 18 horas, resfriada em temperatura ambiente e vertida em água (600 mL). Depois de agitar durante 24h, o precipitado resultante foi coletado por filtração, lavado com água em seguida purificado por recristalização a partir de 2-propanol/água. O sólido resultante foi secado em vácuo a 50°C para produzir
15 o composto do título [A1] (16,1g, 48%).

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,44 (3H,t), 2,36 (3H,s), 4,48 (2H,q), 7,09-7,12 (2H,m), 7,28-7,35 (6H,m).

LCMS: TR = 3,34 minutos, $(\text{M}+\text{H})^+ = 375$.

Fórmula [B]

20 Ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-4-cianometil-1H-pirazol-3-carboxílico
[B1]:



2,2'-Azobisisobutironitrilo (0,35 g, 2,13 mmols) foi adicionado a uma solução agitada de [A1] (16 g, 42,6 mmols) e N-bromossucinimida (8,35 g, 46,9 mmols) em tetraclorometano (160 ml) e a mistura aquecida em refluxo durante 2 horas em seguida resfriada em temperatura ambiente. Solução
25 de metabissulfito de sódio aquosa saturada (30 ml) foi adicionado e a mistu-

ra agitada durante 24 horas em seguida diluída com água (160 ml) mais salmoura (40 ml) e extraída com acetato de etila (240 ml). Os extratos orgânicos foram extraídos com 1M de solução de hidróxido de sódio (100 ml), secados em sulfato de magnésio anidro e evaporados em vácuo.

- 5 O resíduo foi dissolvido em etanol (100 ml) e uma solução de cianeto de potássio (8,33 g, 127,8 mmols) em água (25 ml) adicionada. A mistura aqueceu em refluxo durante 16 horas. Solução a 2M de hidróxido de sódio (20 ml) foram adicionados e o refluxo continuou durante 30 minutos.

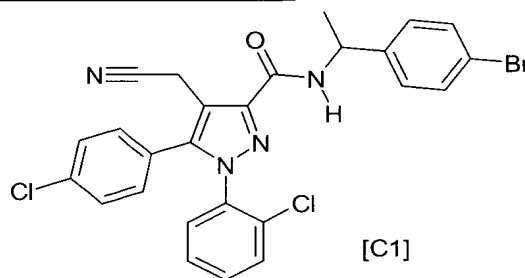
- 10 A mistura foi diluída com água (300 ml), acidificada com 2M de ácido clorídrico e extraída com acetato de etila (2x300 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados em sulfato de magnésio e filtrados através de uma almofada de sílica, lavando inicialmente com acetato de etila em seguida ácido acético a 1% em acetato de etila. O filtrado foi evaporado em vácuo em seguida o resíduo coevaporado com tolueno para remover o ácido acético e produzir o composto do título [B1] (14,7g, 93%) como uma espuma.

^1H RMN (DMSO- D_6): δ 3,91 (2H,s), 7,10 (2H,d), 7,23 - 7,37 (6H,m).

LCMS: TR = 2,476min, (M+H) $^+$ = 372.

Fórmula [C]

- 20 [1-(4-Bromo-fenil)-etil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-4-cianometil-1H-pirazol-3-carboxílico [C1]:

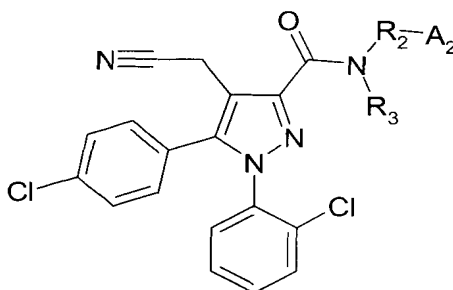


- 25 EDAC (386mg, 2,00mmols) foi adicionado a uma solução agitada de [B1] (500mg, 1,34 mmol) e HOBt (236mg, 1,75mmol) em diclorometano (80 mL) em temperatura ambiente sob argônio. Depois de 15 minutos, 1-(4-bromo-fenil)-etilamina (322mg, 1,61mmol) foi adicionado e a agitação continuou durante 16 horas. A mistura foi lavada com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (3x) em seguida com salmoura, secada em sul-

fato de magnésio, filtrada e evaporada em vácuo para produzir o composto do título **[C1]** (655mg, 1,18mmol, 88%) como uma espuma.

LCMS: TR = 3,450 min (M+H)⁺ = 555,0

- Os intermediários seguintes de fórmula **[C]** foram também preparados a partir de **[B1]** e as aminas respectivas, seguindo um procedimento análogo àquele descrito acima:

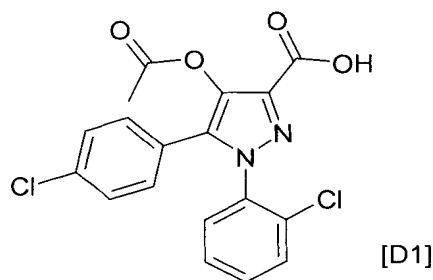


Número do Composto	Nome do composto		LCMS
[C2]	(1,1-dimetil-2-fenil-etil)-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-4-cianometil-1Hpirazol-3-carboxílico.		TR = 3,534min (M+H) ⁺ = 503,1
[C3]	[1-(4-flúor-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-4-cianometil-1H-pirazol-3-carboxílico.		TR = 3,298min, [M+H] ⁺ = 507,2.

Fórmula [D]

Ácido 4-acetóxi-5-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico

[D1]:

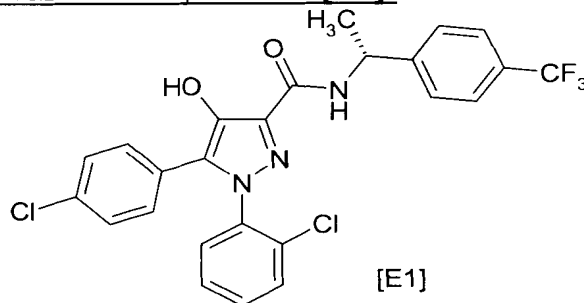


Preparado de acordo com o procedimento publicado (WO 2006035310).

^1H RMN (DMSO-D_6): δ 2,27 (3H,s), 7,20 (2H,d), 7,44 (2H,d), 7,59 (3H,m), 7,80 (1H,d), 13,28 (1H,s,br).

5 **Fórmula [E]**

Ácido {1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-[(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etilcarbamoil]-1H-pirazol-4-ilóxi}-acético [E1]:

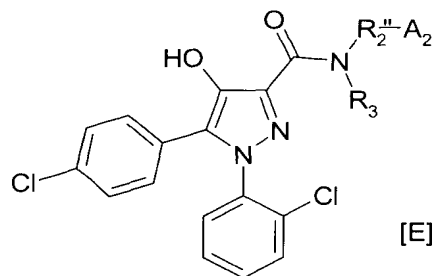


O ácido [D1] e (R)-1-[4-(trifluorometil-fenil)-etilamina foram aco-
plados de acordo ao procedimento esboçado acima para a preparação de
10 [C1] para produzir éster de ácido {1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-[(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etilcarbamoil]-1H-pirazol-4-ilóxi}-acético.

LCMS: tfa20p5.m TR: 3,49min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 562,0

Este éster (156mg, 0,28mmol) foi dissolvido em metanol quente.
Carbonato de potássio (42mg, 0,3mmol) foi adicionado em uma porção para
15 produzir uma solução amarelo-pálido claro que foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. A mistura de reação foi acidificada com 1M de ácido clorídrico, diluída com água e extraída duas vezes com diclorometano. As fases orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de magnésio anidro-
so, filtradas e evaporadas em vácuo para produzir o composto do título [E1]
20 (115mg, 80%) como um sólido branco

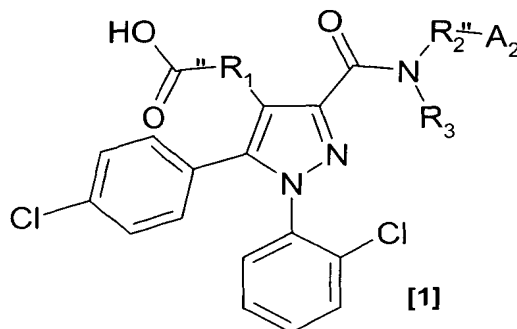
LCMS: tfa20p5.m TR: 3,71min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 520,0

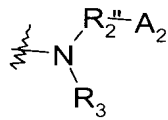
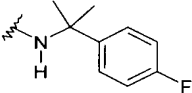
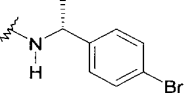
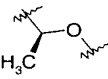
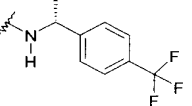
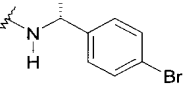
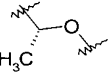


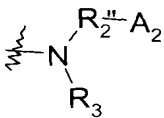
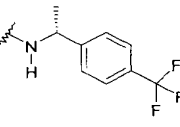
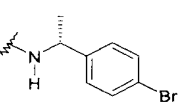
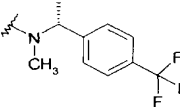
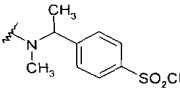
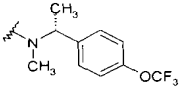
[E2] e [E3] foram preparados a partir de [D1] de uma maneira similar ao [E1] usando o (R) ou (S)-1-(4-bromofenil) etilamina, respectivamente

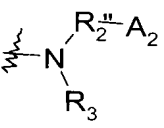
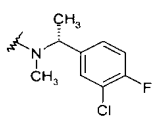
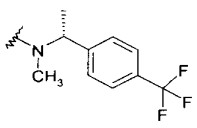
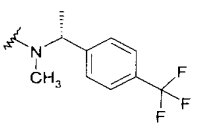
Número do Composto	Nome do composto		LCMS
[E2]	Ácido {1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-[(R)-1-(4-bromo-fenil)-etilcarbamoil]-1H-pirazol-4-ilóxi}-acético		TR = 3,5min (M+H) ⁺ = 503,1
[E3]	Amida de ácido {1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etilcarbamoil]-1H-pirazol-4-ilóxi}-acético		TR = 3,3min, [M+H] ⁺ = 507,2.

Compostos de fórmula geral [1]



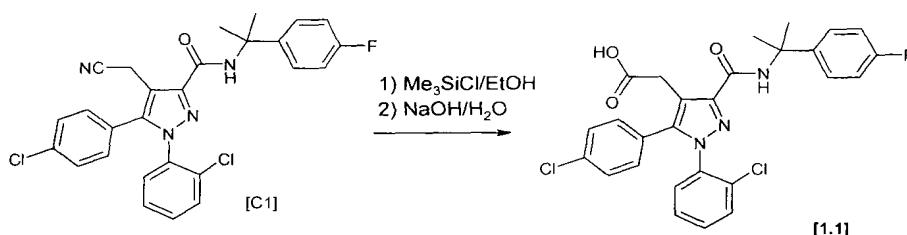
Número do Comp.	Nome do composto		R ₁	Análise LCMS / 1H RMN
[1.1]	Ácido {1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-[1-(4-flúor-fenil)-1-metil-etilcarbamoil]-1H-pirazol-4-il}-acético		-CH ₂ -	TR = 3,1min (M+H) ⁺ = 526 δ (DMSO-D ₆): 1,69 (6H,s), 3,59 (2H,s), 7,11 (2H,t), 7,21 (2H,d), 7,41- 7,56 (6H,m), 7,75 (1H,m), 8,03 (1H,s), 12,15 (1H,s).
[1.2]	Ácido (S)-2-[3-[(R)-1-(4-bromo-fenil)-etilcarbamoil]-1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilóxi]-propiónico			TR = 3,3min [M+H] ⁺ = 604,0
[1.3]	Ácido {1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-[(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etilcarbamoil]-1H-pirazol-4-ilóxi}-acético		-CH ₂ O-	TR = 3,1min [M+H] ⁺ = 578,1
[1.4]	Ácido (R)-2-[3-[(R)-1-(4-Bromo-fenil)-etilcarbamoil]-1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-4-ilóxi]-propiónico			TR = 3,2 minu- tos, [M+H] ⁺ = 604,0

Número do Comp.	Nome do composto		R ₁	Análise LCMS / 1H RMN
[1.5]	Ácido {1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-[(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etilcarbamoil]-1H-pirazol-4-il}-acético		-CH ₂ -	TR = 3,4min [M+H] ⁺ = 562,0
[1.6]	Ácido [3-[(R)-1-(4-Bromo-fenil)-etilcarbamoil]-1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-acético		-CH ₂ -	TR = 3,2 minu- tos, [M+H] ⁺ = 574,0
[1.7]	Ácido (1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-{Metil-[(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-carbamoil}-1H-pirazol-4-il)-acético		-CH ₂ -	TR = 3,4min [M+H] ⁺ = 576,1 δ (DMSO-D ₆): 1,55- 1,75 (3H, m), 2,70 e 2,90 (3H, 2 sin- gletos, rotâmeros de N-Me), 3,42- 3,78 (2H, m), 5,80-6,10 (1H, m), 7,28 (2H, d), 7,35- 7,85 (10H, m).
[1.8]	Ácido (1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-{metil-[1-(4-metilsufonil-fenil)-etil]-carbamoil}-1H-pirazol-4-il)-acético		-CH ₂ -	TR = 2,7 min [M+H] ⁺ = 586
[1.9]	Ácido (1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-{Metil-[(R)-1-(4-trifluorometóxi-fenil)-etil]-carbamoil}-1H-pirazol-4-il)-		-CH ₂ -	TR = 3,4min [M+H] ⁺ = 592,0

Número do Comp.	Nome do composto		R ₁	Análise LCMS / 1H RMN
	acético			
[1.10]	Ácido (1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-{Metil-[(R)-1-(3-cloro-4-fluorometóxi-fenil)-etil]-carbamoil}-1H-pirazol-4-il)-acético		-CH ₂ -	TR = 3,3min [M+H] ⁺ = 559,9
[1.11]	Ácido 2-{1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-{Metil-[(R)-1-(4-trifluoro metil-fenil)-etil]-carbamoil}-1H-pirazol-4-il}-propiónico		-CHMe -	TR = 3,3 min [M+H] ⁺ = 590 δ (DMSO-D ₆): 1,4-1,5 (3H, m); 1,5-1,6 (3H, m); 2,5-2,8 (3H, m), 3,5-3,7 (1H, m), 5,8-6,1 (1H, m), 7,2-7,8 (12H, arila), 12,3 (1H, s).
[1.12]	Ácido (1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-{Metil-[(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-carbamoil}-1H-pirazol-4-il)-2-hidroxiacético		-CH(OH)-	UPLCMS TR = 0,88 min [M+H] ⁺ = 593,1

Síntese:**Composto [1.1]**

Preparado de acordo com o procedimento esboçado no seguinte esquema:



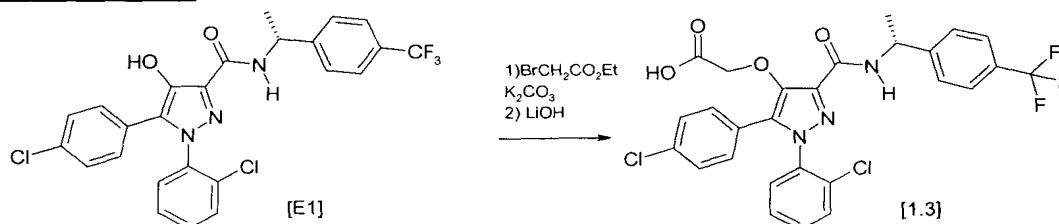
Esquema 8

Clorotrimetilsilano (0,5ml, 3,94mmols) foi adicionado a uma suspensão agitada de **[C1]** (0,10g, 0,197mmol) em etanol (1,5ml) sob nitrogênio em temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 60°C durante 3 horas, resfriada em temperatura ambiente e o solvente evaporado em vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano, lavado com solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada em seguida salmoura, secado em sulfato de magnésio anidro, filtrado e evaporado em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica, com eluição de gradiente acetato de etila/heptano para produzir etil éster de ácido [1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-(4-fenil-3,6-di-hidro-2H-piridina-1-carbonil)-1H-pirazol-4-il]-acético (8,4mg, 8%) como uma espuma.

LCMS: TR = 3,448min $[\text{M}+\text{H}]^+ = 554,1$

Uma solução deste éster (8,4mg, 0,015mmol) e hidrato de hidróxido de lítio (2,5mg, 0,06mmol) em tetra-hidrofurano/água (1:1,6ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas em seguida acidificada pela adição de 1M de ácido clorídrico. Salmoura foi adicionada e a mistura extraída com diclorometano. A fase orgânica foi passada através de um filtro de separação de fase e a solução evaporada em vácuo para produzir o composto do título **[1.1]** (6,4mg, 80%).

Composto **[1.3]**



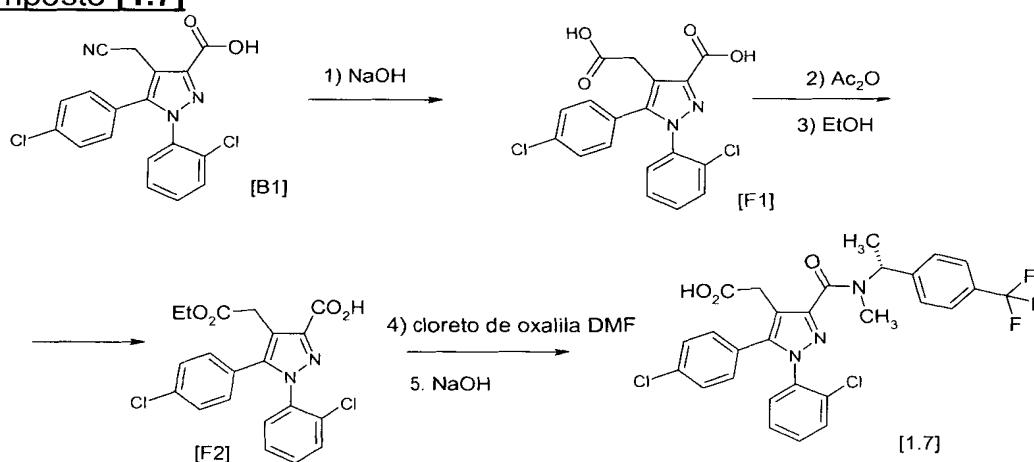
A uma solução de **[E1]** (156mg, 0,28mmol) em acetona foi adicionado carbonato de potássio (26mg) e 2-bromopropionato de etila (11,7ul,

0,10mmol). A suspensão resultante foi agitada durante a noite em temperatura ambiente em seguida dividida entre diclorometano e salmoura. A fase orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro, filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (2g) sílica, eluindo com diclorometano em seguida acetato de etila/heptano (1/1) para produzir 142mg de etil éster de ácido {1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-[(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etilcarbamoil]-1H-pirazol-4-ilóxi}-acético
 LCMS: TR = 3,71min $[M+H]^+ = 532$

A este éster foi adicionado hidróxido de lítio (12 mg) em 1,4 mL de uma mistura de 1:1 de THF/água e a mistura agitada durante 24h: a mistura foi em seguida concentrada em vácuo, acidificada com 1N de HCl, extraída usando DCM, secada e concentrada em vácuo para produzir 117 mg de **[1.3]** como um sólido branco
 LCMS: TR = 3,74min $[M+H]^+ = 532$.

Compostos **[1.2]** e **[1.4]** foram preparados de uma maneira similar a **[1.3]**, por **[E2]** e **[E3]** respectivamente, e substituindo 2-bromopropionato de etila na etapa de O-alkilação com (R)-2-(trifluorometilsulfonilóxi)propionato de etila ou (S)-2-(trifluorometilsulfonilóxi)propionato de etila respectivamente.

20 Composto **[1.7]**



Esquema 9

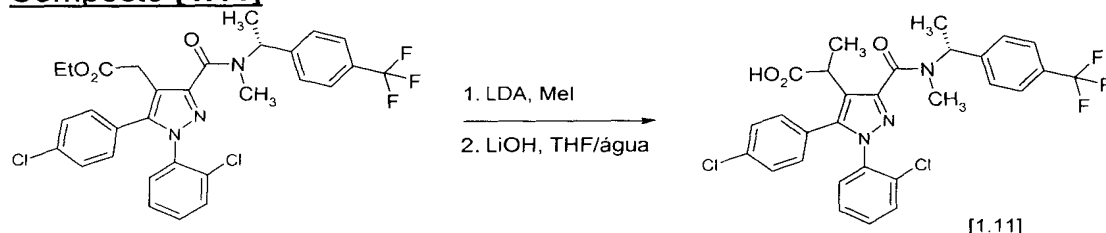
À nitrila (35g) em etanol (300 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (23g) e a mistura aquecida em refluxo durante a noite. Depois do res-

friamento, o precipitado de sal dissódico branco foi filtrado e lavado duas vezes com etanol (50 mL) e secado durante a noite em um dessecador a vácuo. O sólido foi em seguida adicionado em 500 mL de água e acidificado com 4N de HCl, e o produto sólido foi filtrado e secado durante 72h em um dessecador a vácuo para produzir 36g de diácido **[F1]**. A este produto em tolueno (300 mL) foi adicionado piridina (2,2mL) e anidrido acético (15,6mL) e a reação agitada durante a noite em temperatura ambiente. Quantidades adicionais de piridina (1mL) e anidrido acético (10 mL) foram adicionadas e a reação agitada 2 horas em temperatura ambiente seguido por 45 minutos a 50°C. Etanol foi adicionado em seguida (150 mL) e a reação agitada 48h em temperatura ambiente, concentrado em vácuo e o resíduo foi purificado por recristalização a partir de etanol para produzir monoéster **[F2]** (15,6g).

Ao monoéster **[F2]** (0,3 g) em diclorometano (2 mL) em temperatura de banho de gelo foi adicionado cloreto de oxalila (0,13 mL) e DMF (1 gota) e a reação agitada 30 min nesta temperatura e 2 horas em temperatura ambiente. Depois da concentração em vácuo, diclorometano (2 mL) foi adicionado ao resíduo e a reação resfriada em um banho de gelo. DIPEA (0,46 mL) e (R)-N-metil-1-[4-(trifluorometil)fenil]etilamina (0,17g) foi adicionado e a reação agitada durante a noite, concentrado e purificado por cromatografia para produzir o produto de amida (0,4 g). Este produto foi hidrolisado usando hidróxido de lítio (0,1 g) em água (1,5 mL) e THF (2 mL), concentrado em vácuo e purificado por recristalização a partir de acetato de etila e heptano para produzir **[1.7]** como um sólido branco (0,13 g)

Compostos **[1.5]-[1.6]** e **[1.8]** foram preparados a partir de **[F2]** usando a amina primária ou secundária relevante de uma maneira análoga àquela descrita para **[1.7]**.

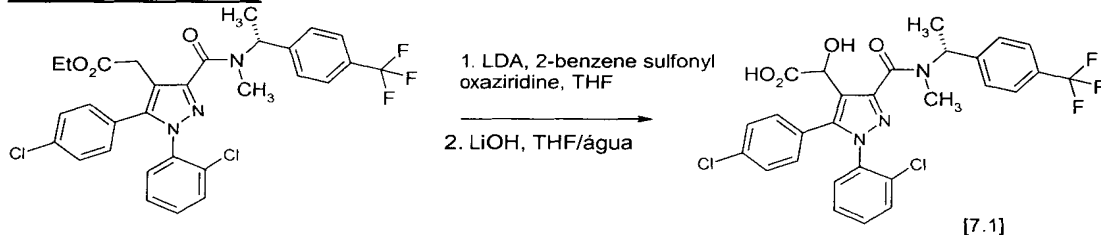
Composto **[1.11]**



Esquema 10

A uma solução de LDA (0,58 mmol)-40 em 5 mL THF foi adicionado etil éster de ácido (1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-{Metil-[(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-carbamoil}-1H-pirazol-4-il)-acético (0,69mmol) preparado como descrito para [1.7] na etapa 4, Esquema 9) em 1 mL de THF, e a reação agitada durante 30 min a -40°C. Iodeto de metila foi adicionado líquido e a reação agitada em um adicional de 1,5h nesta temperatura. A reação foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia *instantânea* para produzir 100 mg do éster bruto. Hidróxido de lítio (100mg) em uma mistura de 1:1 de THF água foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 72 horas, em seguida parcialmente concentrada sob pressão reduzida. A mistura foi acidificada com 1N de HCl, extraída com diclorometano, secada e purificada por cromatografia *instantânea* (eluente 2 acetato de etila:1 heptano) para produzir o composto do título (20 mg) como um sólido branco.

15 **Composto [1.12]**



Esquema 10b

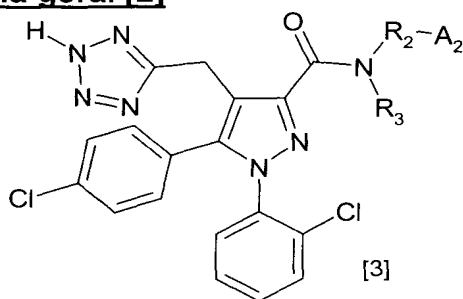
Legenda do esquema:

- 2-benzeno sulfonila
- oxaziridina

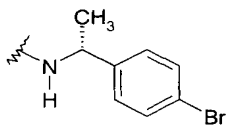
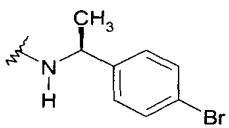
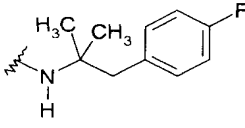
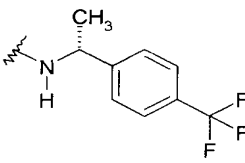
20 A uma solução de LDA (0,69 mmol)- 78°C entre 5 mL de THF foi adicionado etil éster de ácido (1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-{Metil-[(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-carbamoil}-1H-pirazol-4-il)-acético (0,58mmol, preparado como descrito para [1.7] na etapa 4, Esquema 9) em 1 mL de THF, e a reação agitada durante 30 min nesta temperatura. 2-Benzene sul-
25 fonil-3-oxaziridina (0,19g, 0,69mmol) em 1 mL de THF foi adicionado e a reação agitada em um adicional de 2 horas nesta temperatura antes de adição de 0,3 mL de água. A reação foi concentrada sob pressão reduzida, acetato de etila (20 mL) foi adicionado, e a fase orgânica lavada com água (4mL) e

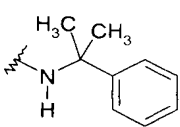
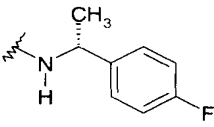
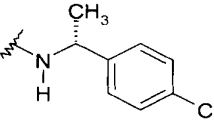
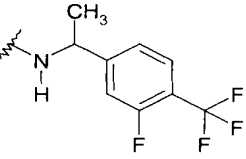
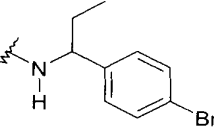
- concentrada para produzir o éster bruto. (UPLCMS TR = 1,02min $[M+H]^+ = 604,1$). Hidróxido de Lítio (100mg) em uma mistura de 1:1 de THF água foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 2 horas, em seguida parcialmente concentrada sob pressão reduzida. A mistura foi acidificada com 1N de HCl, com diclorometano, secada e purificada por cromatografia instantânea (eluente 2 acetato de etila:1 heptano) para produzir o composto do título.

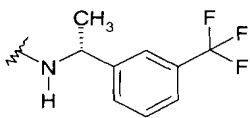
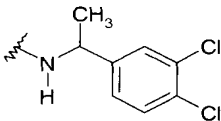
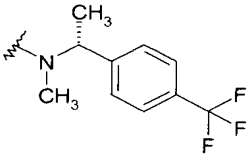
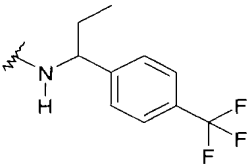
Compostos de fórmula geral [2]



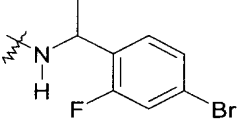
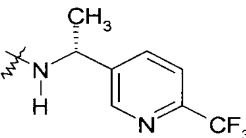
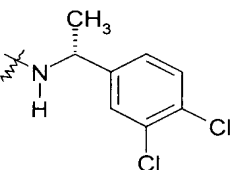
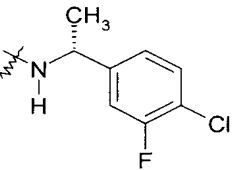
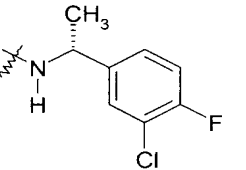
Número do composto	Nome do composto		Análise LCMS / 1H RMN
[2,1]	[1-(4-bromo-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,0min $[M+H]^+ = 598,1$ δ (DMSO-D ₆): 1,43 (3H,d), 4,21 (1H,d), 4,31 (1H,d), 5,06 (1H,quin.), 7,30-7,33 (4H,m), 7,39-7,42 (2H,m), 7,47-7,50 (3H,m), 7,52-7,56 (2H,m), 7,72-7,75 (1H,m), 8,84 (1H,d), 15,95 (1H,s,br).
[2.2]	1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico ácido (1,1-dimetil-2-fenil-etil)-amida		TR = 3,1min, (M+H)+ = 546,2. δ (DMSO-D ₆): 1,28 (6H,s), 3,03 (2H,s), 4,32 (2H,s), 7,02-7,04 (2H,m), 7,15-7,21 (4H,m), 7,30-7,33

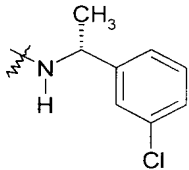
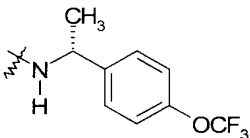
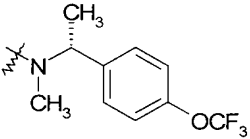
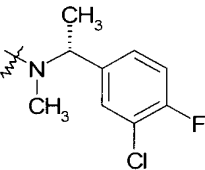
			(2H,m), 7,39-7,62 (5H,m), 7,63-7,67 (1H,m).
[2.3]	[(R)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,2 minutos, $[M+H]^+ = 598,0$
[2.4]	[(S)-1-(4-bromo-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,1min $[M+H]^+ = 598,0$
[2.5]	[2-(4-flúor-fenil)-1,1-dimetil-etil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,3 min $[M]^+ = 564,1$ δ ($CDCl_3$): 1,52 (6H, s), 3,17 (2H,s), 4,33 (2H, s), 6,91 - 7,05 (3H, m), 7,13-7,50 (9H, m), 14,9 (1H, br s).
[2.6]	[(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,3 min $[M]^+ = 586,1$ δ ($CDCl_3$): 1,47 (3H, d), 4,22 (1H, d), 4,32 (2H, dd), 5,17 (1H, q), 7,32 (2H, d), 7,42 (2H, d), 7,49-7,62 (5H, m), 7,67 (2H, d), 7,73-7,77 (1H, m), 8,91 (1H, d), 15,9 (1H, bs).

[2.7]	[1-(4-flúor-fenil)-1-metil-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,1min $[M+H]^+ = 550,1$
[2.8]	[(R)-1-(4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,0min $[M+H]^+ = 536$.
[2.9]	[(R)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,3min $[M+H]^+ = 552,1$
[2.10]	[1-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,2 min $[M]^+ = 604,1$ δ (CDCl ₃): 1,57 (3H, d), 4,22 (2H, d), 5,29 (1H, t), 7,15-7,61 (11H, m).
[2.11]	[1-(4-bromo-fenil)-propil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,3min $[M+H]^+ = 612,0$

	1H-pirazol-3-carboxílico		
[2.12]	[(R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,2 minutos, $[M+H]^+ = 586,0$
[2.13]	[1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,3min $[M+H]^+ = 588,0$
[2.14]	Metil-[(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,3min $[M+H]^+ = 600,1$
[2.15]	[1-(4-trifluorometil-fenil)propil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-		TR = 3,3min $[M+H]^+ = 600,1$

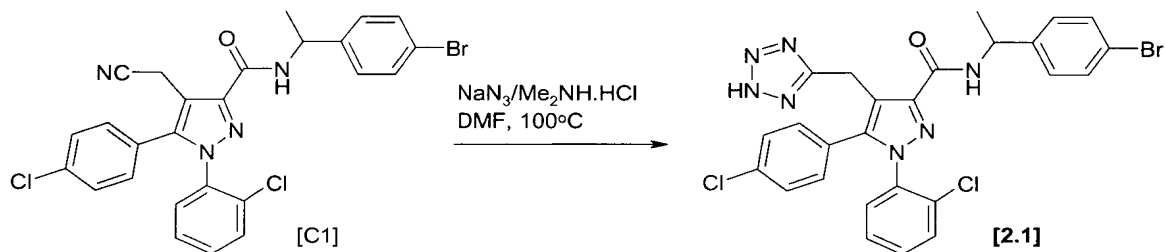
	carboxílico		
[2.16]	[1-(3,4 - difluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,0min [M+H] ⁺ = 554,1
[2.17]	[(R)-1-(3-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,0min [M+H] ⁺ = 536,1
[2.18]	[1-(3,5 - difluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,1min [M+H] ⁺ = 554,1
[2.19]	[1-(4-cloro-3-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,1min [M+1] ⁺ = 572,0

[2.20]	[1-(4-bromo-2-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,1min $[M+1]^+ = 616,0$
[2.21]	[(R)-1-(4-bromo-4-trifluorometil-3-piridil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 2,8min $[M+1]^+ = 587,0$
[2.22]	[(R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,4min $[M+1]^+ = 588,0$
[2.23]	[(R)-1-(3-flúor-4-cloro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,3min $[M+1]^+ = 570,0$
[2.24]	[(R)-1-(3-cloro-4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-		TR = 3,2 minutos, $[M+1]^+ = 570,0$

	1H-pirazol-3-carboxílico		
[2.25]	[(R)-1-(3-cloro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,2 minutos, $[M+1]^+ = 554,0$
[2.26]	[(R)-1-(4-trifluorometoxil-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,3min $[M+1]^+ = 602,0$
[2.27]	Metil-[(R)-1-(4-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,3min $[M+1]^+ = 616$
[2.28]	Metil-[(R)-1-(3-cloro-4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,1 min $[M+1]^+ = 584$

Síntese:**Composto [2.1]**

Preparado de acordo com o procedimento esboçado no seguinte esquema:



Esquema 11

5 Azida de sódio (50mg, 0,77mmol) e cloridrato de dimetilamônio (100mg, 1,22mmol) foram adicionados a uma solução de **[C1]** (50mg, 0,09mmol) em N,N-dimetilformamida (1ml) e a mistura agitada a 100°C durante 16 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e ácido clorídrico a 3% (10 mL) foi adicionado. Os precipitados resultantes foram filtra-

10 dos, lavados com água e secados em vácuo. O produto bruto foi purificado por recristalização a partir de acetato de etila/heptano seguido por cromatografia de coluna em sílica, eluindo com acetato de etila/heptano (1:2) para produzir o composto do título **[3,1]** (19mg, 0,032mmol, 35%).

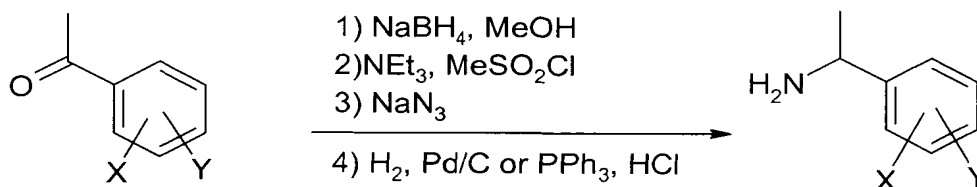
Intermediários de fórmula **[C]** foram obtidos a partir dos intermediários respectivos de fórmula **[B]** e aminas R_3R_4NH por acoplamento usando cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (EDAC) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) ou por pré-formação do cloreto ácido com cloreto de oxalila e N,N-dimetilformamida catalítica (DMF)

15

Compostos **[2.2]** a **[2.28]** foram também preparados a partir de intermediários de fórmula **[C]** (obtidos a partir de **[B1]**), usando aminas comerciais respectivas R_3R_4NH acoplando-se amida como descrito no Esquema 6. A conversão final dos intermediários **[C]** ao tetrazol correspondente foi feita por um procedimento análogo a **[2.1]** como descrito no Esquema 11. Para os Exemplos **[2.10]**, **[2.19]**, **[2.20]**, as aminas não comerciais respec-

20

25 vas foram sintetizadas a partir das cetonas correspondentes usando o procedimento seguinte;



Síntese de 1-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-etilamina.

Um frasco contendo 3-flúor-4-trifluorometil acetofenona (1g, 4,6 mmols) e metanol (10 mL) foi resfriado a 0°C, em que boroidreto de sódio (175 mg, 4,6 mmols) foi adicionado porção a porção com agitação. A mistura de reação foi permitida alcançar a t.a. e foi agitada durante 1h. Água foi adicionada e a mistura de reação foi extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas, e evaporadas para produzir 1-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-etanol. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1,52 (3H, d), 4,94 (1H, q), 7,22 - 7,27 (m, 2H), 7,59 (1H, t).

A este produto foi adicionado diclorometano (7 mL) e trietilamina (0,7 mL) adicionada e o frasco foi resfriado em um banho de gelo. Cloreto de metilsulfonila (0,32 mL) foi adicionado e a mistura de reação agitada em r.t durante 2h. O solvente foi removido e dimetil formamida (6 mL) e azida de sódio (0,50 g, 7,38 mmols) foram adicionadas. A reação foi agitada durante 2 horas em t.a., água foi adicionada e a mistura de reação foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas, e evaporadas para produzir o produto bruto. A purificação por cromatografia (sílica, EtOAc/Heptano, 1:1) produziu 0,4 g (37% total) de C-Azido-C-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-metilamina. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1,47 (3H, d), 4,60 (1H, q), 7,09-7,15 (m, 2H), 7,54 (1H, t).

O mesmo procedimento foi usado para sintetizar C-Azido-C-(3-flúor-4-cloro-fenil)-metilamina, ¹H RMN δ (CDCl₃): 1,53 (3H, d), 4,62 (1H, q), 7,07 (d, 1H), 7,15 (1H, dt), 7,41 (1H, dt), e C-Azido-C-(2-flúor-4-bromo-fenil)-metilamina. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1,42 (3H, d), 4,82 (1H, q), 7,16-7,28 (m, 3H).

C-Azido-C-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-metilamina (0,4 g) foi dissolvido em metanol (6 mL). O frasco foi evacuado e preenchido com atmosfera de nitrogênio antes que a quantidade catalítica de Pd/C seja adicionada ao frasco. A reação foi colocada sob atmosfera de hidrogênio e agitada

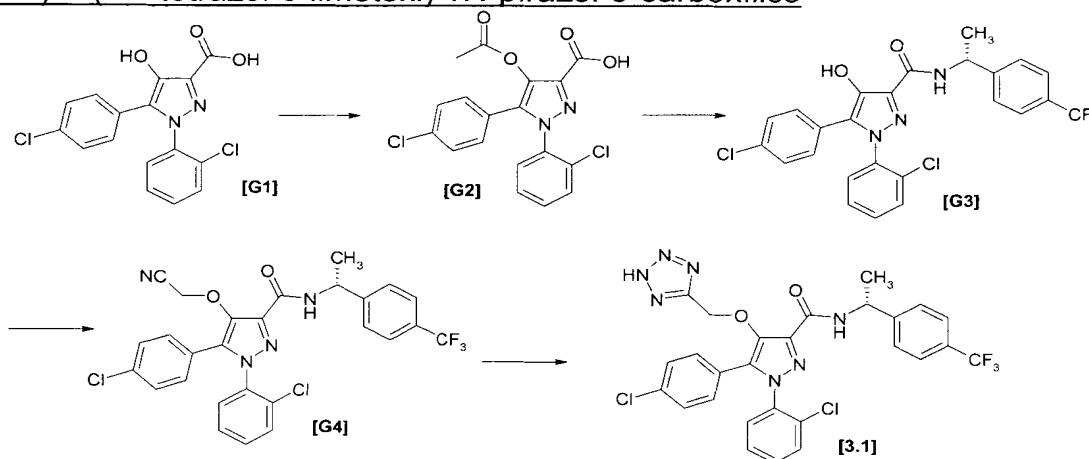
em t.a. durante a noite. O frasco foi evacuado e preenchido com nitrogênio antes da mistura de reação ser filtrada através de uma almofada de celite. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado em um colón (sílica, CH₂Cl₂ seguido por CH₂Cl₂/MeOH, 9:1) produzindo 120 mg (34%) de 1-(3-flúor-4-trifluorometil-fenil)-etilamina. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1,42 (3H, d), 4,22 (1H, q), 7,21-7,30 (m, 2H), 7,58 (1H, t).

A C-Azido-C-(2-flúor-4-bromo-fenil)-metilamina (0,35 g, 1,43 mmol) foram adicionados trifenilfospina (0,45 g, 1,72 mmol), 2N de HCl (2 mL), e THF (2 mL). A mistura de reação foi agitada em t.a. durante 2 horas e a reação extinguida com NaHCO₃ (10 mL) e pH ajustado em 8, extraída com diclorometano (2 x 30 mL) e lavada com salmoura. As fases orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, filtradas e evaporadas produzindo o produto bruto. A purificação por cromatografia (sílica, EtOAc/Heptano, 1:1, seguido por CH₂Cl₂/MeOH 9:1 e com adição de um colón de SCX) produziu 93 mg (30%) de 1-(2-flúor-4-bromo-fenil)-etilamina. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1,44 (3H, d), 2,48 (2H, br s), 4,41 (1H, q), 7,19-7,40 (3H, m).

O mesmo procedimento foi usado para síntese de 1-(3-flúor-4-cloro-fenil)-etilamina. ¹H RMN δ (CDCl₃): 1,38 (3H, d), 1,89 (2H, br s), 4,14 (1H, q), 7,09 (1H, d), 7,20 (1H, d), 7,35 (1H, t).

20 Composto [3.1]

[(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetóxi)-1H-pirazol-3-carboxílico



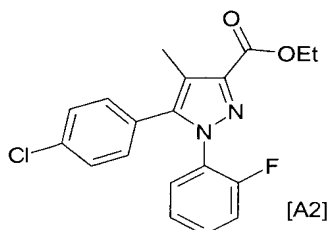
Esquema 11

Composto **[G1]** (2,83g, preparado como descrito em WO2006/035310) em diclorometano (40 mL) foi adicionado DIPEA (2,8mL) e anidrido acético (1,45mL) e a reação agitada durante a noite em temperatura ambiente, lavada com ácido cítrico, salmoura e secada, e concentrada a um volume de 10 mL. Heptano (40 mL) foi adicionado e o produto precipitado. Filtração e secagem em vácuo produziram 2,8g de composto **[G2]**. Ao **[G2]** (200mg) e HOBt (102 mg) em diclorometano (8mL) foi adicionado EDAC (147mg) e depois de agitar durante 40min foi adicionado (R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etilamina) (110mg) e a reação agitada durante a noite em temperatura ambiente, concentrada em vácuo e purificada por cromatografia para produzir 156mg de amida que foi tratada com carbonato de potássio (42 mg) em metanol (5mL) durante 2 horas em temperatura ambiente, parcialmente concentrada, acidificada com HCl dil. e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada e concentrada para produzir 115mg de **[G3]**. A uma solução de **[G1]** (65mg) em acetona foram adicionados bromoacetonitrila (9,6 μ L) e carbonato de potássio (35mg) e a mistura agitada durante a noite em temperatura ambiente em seguida dividida entre diclorometano e salmoura. A fase orgânica foi isolada, secada e concentrada para produzir 60mg de **[G4]**, que foi em seguida tratada com tributiltinóxido (30mg), trimetilsililazida (23 μ L) a 160 graus durante 10 minutos em um forno de micro-ondas. Uma alíquota do resíduo foi purificada por cromatografia para produzir 2,5 mg do composto do título.

LCMS TR = 3,2 minutos, $[M+H]^+ = 602,1$

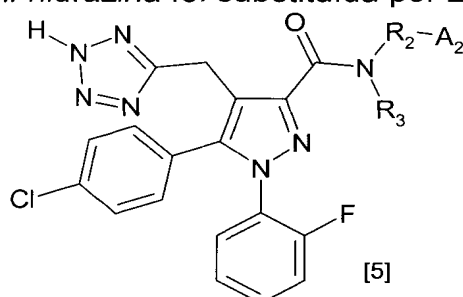
Compostos de fórmula geral [4]

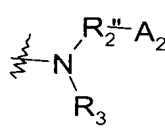
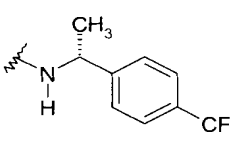
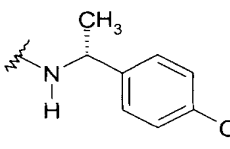
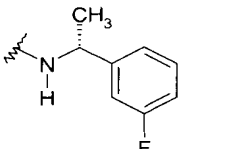
Preparados por intermediário **[A2]** usando o mesmo procedimento como esboçado no Esquema (6) e Esquema (10) e descritos para o composto **[2.1]**.



[A2] foi preparado de uma maneira similar ao intermediário **[A1]**

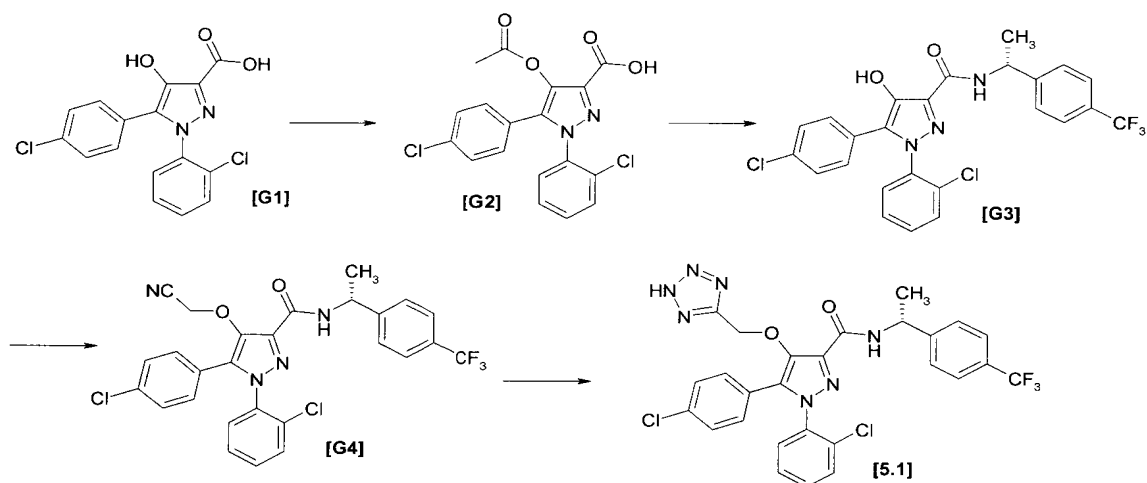
porém onde 2-clorofenil-hidrazina foi substituída por 2-fluorofenil-hidrazina



Número do composto	Nome do composto		Análise LCMS / 1H RMN
[4.1]	[(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-flúor-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,0min [M+H] ⁺ = 570,1
[4.2]	[(R)-1-(4-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-flúor-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 3,1min [M+H] ⁺ = 586,1
[4.3]	[(R)-1-(3-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-flúor-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 2,9min [M+H] ⁺ = 520,1

Composto [5.1]

[(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetóxi)-1H-pirazol-3-carboxílico



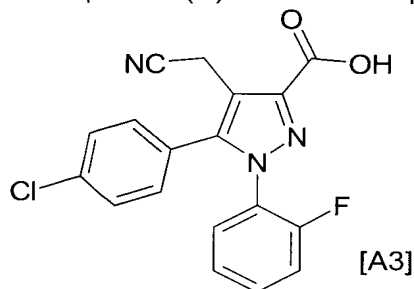
Esquema 12

Ao composto **[G1]** (2,83g, preparado como descrito em WO2006/035310) em diclorometano (40 mL) foi adicionado DIPEA (2,8mL) e anidrido acético (1,45mL) e a reação agitada durante a noite em temperatura ambiente, lavada com ácido cítrico, salmoura e secada, e concentrada em um volume de 10 mL. Heptano (40 mL) foi adicionado e o produto precipitado. Filtração e secagem em vácuo produziram 2,8g de composto **[G2]**. Ao **[G2]** (200 mg) e HOBt (102 mg) em diclorometano (8 mL) foi adicionado EDAC (147 mg) e depois de agitar durante 40min foi adicionado (R)-1-[4-(trifluorometil)fenil]etilamina) (110 mg) e a reação agitada durante a noite em temperatura ambiente, concentrada em vácuo e purificada por cromatografia para produzir 156 mg de amida que foi tratada com carbonato de potássio (42 mg) em metanol (5 mL) durante 2 horas em temperatura ambiente, parcialmente concentrada, acidificada com HCl dil. e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada e concentrada para produzir 115 mg de **[G3]**. A uma solução de **[G1]** (65 mg) em acetona foi adicionado bromoacetonitrila (9,6 μ L) e carbonato de potássio (35 mg) e a mistura agitada durante a noite em temperatura ambiente em seguida dividida em entre diclorometano e salmoura. A fase orgânica foi isolada, secada e concentrada para produzir 60 mg de **[G4]**, que foi em seguida tratado com tributiltinóxido (30 mg), trimetilsililazida (23 μ L) a 160 graus durante 10 minutos em um forno de micro-ondas. Uma alíquota do resíduo foi purificada por cromatografia para produzir 2,5 mg do composto do título.

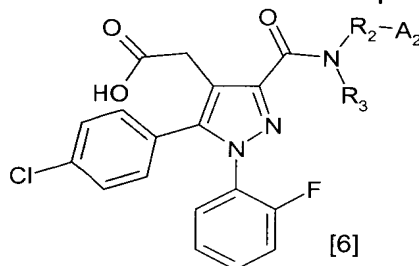
LCMS TR = 3,2 minutos, $[M+H]^+ = 602,1$

Compostos de fórmula geral [6]

Preparados por intermediário **[A3]** usando o mesmo procedimento como esboçado no Esquema (9) e descritos para o composto **[1.7]**.



5 **[A3]** foi preparado de uma maneira similar ao intermediário **[B1]** porém, onde 2-clorofeni-hidrazina foi substituída por 2-fluorofenil-hidrazina



Número do composto	Nome do composto		Análise UPLCMS
[6.1]	[(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 1,4min $[M+H]^+ = 546,1$
[6.2]	[(R)-1-(4-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 5-(4-cloro-fenil)-1-(2-flúor-fenil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico		TR = 1,4min $[M+H]^+ = 562,1$

Dados biológicos:

Compostos foram testados no ensaio do Receptor-1 Canabinóide funcional descrito abaixo, e seus valores de IC₅₀ para antagonizar um agonista do receptor CB1 foram avaliados.

5 Compostos [1.1], [1.3], [1.4], [1.5], [1.6], [1.7], [1.9], [1.10], [1.11], [1.12], [2.1], [2.2], [2.3], [2.5], [2.6], [2.8], [2.9], [2.10], [2.11], [2.12], [2.13], [2.14], [2.15], [2.16], [2.17], [2.18], [2.19], [2.20], [2.21], [2.22], [2.23], [2.24], [2.25], [2.26], [2.27], [2.28], [3.1], [4.1], [4.2], [4.3], [5.1], [6.1], [6.2] tiveram valor de IC₅₀ mais baixos que 0,30 µM.

10 Compostos [1.2], [1.8], [2.4], [2.7] tiveram valor de IC₅₀ entre 0,3 µM e 3,0 µM.

Composto teve valor de IC₅₀ entre 3,0 µM e 10 µM.

Avaliação biológica

15 **Transfecção e Cultura Celular** - O cDNA que codifica o receptor CB1 humano (Receptor-1 Canabinóide) (Número de acesso GenBank NM_016083) foi clonado a partir de uma biblioteca de cDNA de tecido adiposo humano e clonado no vetor de expressão eucariótico pcDNA3.1 (Invitrogen).

20 Células de Ovário de *Hamster* Chinês (CHO-K1) estavelmente expressando CB1 humano recombinante foram gerados transfectando-se o plasmídeo contendo a sequência de codificação do receptor CB1 humano em células de CHO-K1, usando lipofectamina, de acordo com as instruções do fabricante. Clones resistentes foram selecionados na presença de 600 µg/ml G418 (Life technology). Células de CHO-K1 estavelmente transfectadas foram mantidas em meio de cultura Ham's F-12 (Invitrogen), suplementado com 10% de soro de bezerro fetal (Invitrogen), 100 U/ mL de penicilina, 25 100 µg/ mL de estreptomicina (Life Technology), e 600 µg/ mL de G418.

Ensaio Funcional do Receptor-1 do Canabinóide.

30 Atividades funcionais dos exemplos anteriores dos compostos da invenção foram avaliadas *in vitro* medindo sua capacidade de inibir a ligação de [³⁵S]GTPγS induzida por CP55940 em membranas preparadas de células de CHO-K1 que expressam o receptor CB1 humano (descrito em

Transfecção e Cultura Celular). CP55940 é um agonista de receptor CB1 e CB2 não-seletivo bem-conhecido (por exemplo, Felder e outro, 1995, Molecular Pharmacology, (48) 443-50). Membranas foram preparadas por um procedimento-padrão. Brevemente, as células foram colhidas usando 10 mM de EDTA e coletadas por centrifugação. As células peletadas foram homogeneizadas em 20 mM de Hepes frio (pH 7,4), 10 mM de EDTA e inibidores de protease (Comprimido de coquetel inibidor de protease completo, Roche) usando um Homogeneizador Ultra Turrax. O homogenado foi centrifugado em 14 000 rpm durante 45 min a 40°C. O pélete resultante foi ressuspensão no mesmo tampão porém com apenas 0,1 mM de EDTA e foi centrifugado novamente em 14 000 rpm durante 45 min a 40°C. O pélete resultante (membranas) foi ressuspensão em 20 mM de Hepes (pH 7,4), 0,1 mM de EDTA, 2 mM de MgCl₂ e inibidores de protease e a concentração de proteína foi determinada por *Kit* de Reagente de Ensaio de Proteína Micro BCA (Pierce Biotechnology) de acordo com as instruções do fabricante. O ensaio de ligação de SPA (Ensaio de Proximidade de Cintilação) [³⁵S]GTP γ S foi realizado incubando-se 5µg/poço de membranas de hCB1 com 1 nM de [³⁵S]GTP γ S (Perkin Elmer - NEG 030H) na presença de 3 nM de CP55940 e várias concentrações dos compostos teste em temperatura ambiente durante 1h em placas de microtítulo de 96 poços. 0,4mg/poço de contas de SPA (PVT-WGA; RPNQ0001 Amersham Pharmacia Biotech) foi em seguida adicionado e a incubação continuou durante mais 30 min em um agitador orbital. O tampão de ensaio continha 50mM de HEPES (pH 7,5), 50 mM de NaCl, 2,5 mM de MgCl₂, BSA a 0,1%, 1 µM de GDP e 100 µg/ mL de Saponina. Placas de microtítulo foram centrifugadas em 1500 rpm durante 5 min e a radioatividade foi lida imediatamente usando uma Topcounter (PerkinElmer Life Sciences). Os dados foram analisados e os valores de IC₅₀ determinados por regressão não-linear usando o *software* Prism (GrafPad Software, San Diego).

30 **Efeito de medição de modelo In Vivo sobre o trânsito gastrointestinal**

Compostos de teste foram avaliados quanto à eficácia *in vivo* testando-se para o antagonismo dos efeitos do agonista de CB1 (Receptor 1

canabinóide) R-(+)-WIN 55.212, no trânsito gastrointestinal em ratos NMRI machos (pesando 20-30 g na entrada, com 5 g como faixa máxima por experiência). O método segue aquele descrito por Lacroix e Guillaume (*Current Protocols in Pharmacology*, Wiley, New York, 5.3,1. - 5.3,8., 1998).

5 O receptor CB1 foi implicado no controle do trânsito gastrointestinal em roedores. A estimulação com um agonista de CB1, tal como R-(+)-WIN 55.212, diminui o tempo de trânsito do trato gastrointestinal que pode ser bloqueado por um antagonista de CB1 (por exemplo, rimonabante). O tempo de trânsito depois do tratamento com R-(+)-WIN 55.212 é inalterado
10 em camundongos com uma deleção genética do receptor CB1. Foi da mesma forma mostrado que a administração de um antagonista de CB1 pode apenas mostrar o efeito oposto de um agonista de CB1; para aumentar o tempo de trânsito. (por exemplo, Izzo e outros, *European Journal of Pharmacology*, 384 (1999):37-42 e Carai e outros, *British Journal of Pharmacology* (2006): 1-8). Literatura científica sugere que a ação de antagonistas e ago-
15 nistas de CB1 seja principalmente mediada por receptores de CB1 periféricos no intestino (por exemplo, Casu e outros, *European Journal Pharmacology*, 459 (2003):97-105).

O modelo descrito foi amplamente usado para a caracterização
20 *in vivo* de antagonistas de CB1. Rimonabante, que é clinicamente ativo para o tratamento de obesidade, mostrou um efeito dependente de dose claro no modelo também suportando a relevância deste modelo para medir a eficácia *in vivo* do receptor CB1.

Os animais são mantidos em um ciclo de escuridão-luz de 12
25 horas de fase normal. Alimento (comida padrão) e água são fornecidos *ad libitum*, a menos que de outra maneira declarado. Compostos de teste são dissolvidos em veículo 1: 5% de NMetilpirrolidona (Sigma) e Solutol a 10% (HS-15 de BASF) em água e dosados oralmente por gavagem (p.o.) com um volume de administração de 5ml/kg. R-(+)-WIN 55.212 (Sigma) é disperso
30 em DMSO a 1% e 2-hidroxipropil-beta-ciclodextrina a 49,5% em água destilada (veículo 2) e dosado intraperitonealmente (i.p.) com um volume de administração de 10 ml/kg. 7 ratos são usados para cada grupo de tratamento.

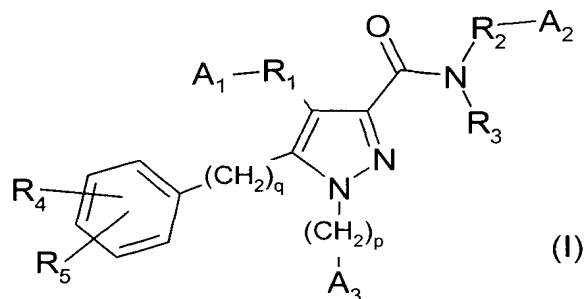
A experiência de trânsito gastrointestinal é iniciada depois da privação de alimento durante a noite dos camundongos. Os camundongos são administrados com uma suspensão de carvão a 10% (0,4 ml/camundongo oralmente por gavagem). Goma arábica a 2,5% é usada como solvente para carvão. Os animais são sacrificados 20 minutos depois por deslocação cervical e o intestino delgado é removido da cárdia ao ceco. A distância abrangida pela cabeça do marcador é medida e expressa como percentual do comprimento total do intestino delgado.

O efeito do compostos teste é avaliado em uma ou mais doses, administradas p.o., 45 minutos antes de R-(+)-WIN 55.212 (2,5 mg/kg) que é administrado i.p. 30 minutos antes do carvão.

A figura 1 mostra o efeito sobre o trânsito gastrointestinal depois da administração i.p. do agonista de CB1 R-(+)-WIN 55.212 (2,5 mg/kg) com ou sem o pré-tratamento (45 min) do Exemplo 1.7 (3 e 10 mg/kg p.o.) ou rimonabante (3 mg/kg p.o.).

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula (I), ou um sal, hidrato, solvato, enantiômero único ou N-óxido do mesmo:



em que:

5 A_1 é $-COOH$, ou tetrazolila, e A_2 é hidrogênio, $-COOH$, tetrazolila;

p é 0 ou 1 e A_3 é fenila ou cicloalquila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com R_4 e/ou R_5 ;

q é 0 ou 1;

10 R_3 é hidrogênio, C_1 - C_4 alquila, cicloalquila, $-CF_3$, ou $-OR_9$;

R_4 e R_5 independentemente $-R_9$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OR_9$, $-NR_7R_8$, $-NR_7COR_6$, $-NR_7SO_2R_6$, $-COR_6$, $-SR_9$, $-SOR_9$ ou $-SO_2R_6$;

R_6 é C_1 - C_4 alquila, cicloalquila, $-CF_3$ ou $-NR_7R_8$;

15 R_7 e R_8 são, independentemente, hidrogênio, C_1 - C_4 alquila ou cicloalquila;

R_9 é hidrogênio, C_1 - C_4 alquila, cicloalquila, ou C_1 - C_4 alquila completamente ou parcialmente fluorada;

R_1 é (i) uma ligação, ou

20 (ii) $-(CH_2)_aB_1(CH_2)_b-$ em que a e b são, independentemente, 0, 1, 2 ou 3 contanto que $a+b$ não seja maior do que 4; ou

(iii) $-C(R_{10})(R_{11})-^*$, $-C(R_{10})(R_{11})-O-^*$, $-C(R_{10})(R_{11})CH_2-^*$, $-C(R_{10})(R_{11})CH_2-O-^*$,

25 $-CH_2C(R_{10})(R_{11})-^*$, $-CH_2C(R_{10})(R_{11})-O-^*$, $-CH_2-O-C(R_{10})(R_{11})-^*$ ou $-C(R_{10})(R_{11})-O-CH_2-^*$, em que a ligação indicada por um asterisco é ligada ao anel de pirazol

R_2 é um radical divalente da fórmula $-Q_1-[A_4]_v-[Q_2]_w-$

A₄ é um anel monocíclico carbocíclico ou monocíclico heterocíclico, tendo 3 a 8 átomos de anel, opcionalmente substituído com um ou mais de -F, -Cl, -Br, -CN, -CF₃, C₁-C₄ alquila, cicloalquila, -OR₉, oxo, -NR₇R₈ ou -SO₂R₆;

5 v e w são, independentemente, 0 ou 1;

quando **w** é 0, **Q₁** é -C(R₁₀)(R₁₁)-, -CH₂-C(R₁₀)(R₁₁)-CH₂-, ou em orientação -C(R₁₀)(R₁₁)CH₂-, ou -CH₂-B-C(R₁₀)(R₁₁)-; e

quando w for 1,

10 (i) **Q₁** é -C(R₁₃)(R₁₄)-, -CH₂-C(R₁₃)(R₁₄)-CH₂-, ou em orientação -C(R₁₃)(R₁₄)CH₂-, ou -CH₂-B-C(R₁₃)(R₁₄)- e **Q₂** é -C(R₁₀)(R₁₁)-, ou em orientação -C(R₁₀)(R₁₁)-B-, -B-CH₂-C(R₁₀)(R₁₁)-, -B-C(R₁₀)(R₁₁)-CH₂- ou -CH₂-B-C(R₁₀)(R₁₁)-; ou

(ii) **Q₁** é -C(R₁₀)(R₁₁)-, -CH₂-C(R₁₀)(R₁₁)-CH₂-, ou em orientação -C(R₁₀)(R₁₁)CH₂-B-, ou -CH₂-B-C(R₁₀)(R₁₁)- e **Q₂** é -C(R₁₃)(R₁₄)-, ou em orientação -C(R₁₃)(R₁₄)-B-, -B-CH₂-C(R₁₃)(R₁₄)-, -B-C(R₁₃)(R₁₄)-CH₂-, ou -CH₂-B-C(R₁₃)(R₁₄)-;

B é -O-, -CH(OH)-, -SO₂-, -CH₂- ou -NR₇-;

B₁ é -CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CHOH- ou -NR₇;

20 **R₁₀** é hidrogênio e **R₁₁** é (C₁-C₃)alquila ou -OH; ou **R₁₀** e **R₁₁** são ambos (C₁-C₃)alquila; ou **R₁₀** e **R₁₁** tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel de (C₃-C₅)cicloalquila; e

R₁₃ e **R₁₄** são, independentemente, hidrogênio ou (C₁-C₃)alquila; ou **R₁₃** e **R₁₄** são ambos (C₁-C₃)alquila; ou **R₁₃** e **R₁₄** tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel de (C₃-C₅)cicloalquila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

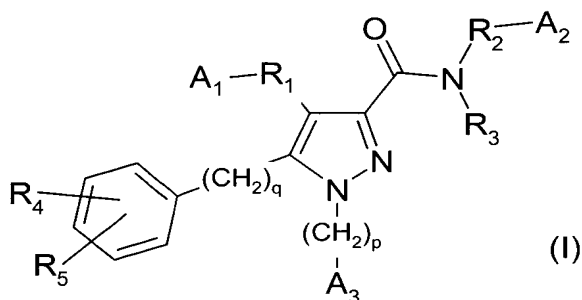
A₄ quando presente é um anel monocíclico carbocíclico ou monocíclico heterocíclico, tendo 3 a 8 átomos de anel, opcionalmente substituído com um ou mais de -F, -Cl, -Br, -CN, -CF₃, C₁-C₄ alquila, cicloalquila, -OR₉, oxo, ou -NR₇R₈; e

B₁ quando presente é -CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CH₂-, -CHOH-

ou $-NR_7$; e

R_{10} é hidrogênio e R_{11} é (C_1-C_3) alquila; ou R_{10} e R_{11} são ambos (C_1-C_3) alquila; ou R_{10} e R_{11} tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel de (C_3-C_5) cicloalquila.

- 5 3. Composto da fórmula (I), ou um sal, hidrato, solvato, enantiômero único ou N-óxido deste:



em que:

A_1 é $-COOH$, ou tetrazolila, e A_2 é hidrogênio, $-COOH$, ou tetrazolila;

- 10 p é 0 ou 1 e A_3 é fenila ou cicloalquila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com R_4 e/ou R_5 ;

q é 0 ou 1;

R_3 é hidrogênio, C_1-C_4 alquila, cicloalquila, $-CF_3$, ou $-OR_9$;

- 15 R_4 e R_5 independentemente $-R_9$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OR_9$, $-NR_7R_8$, $-NR_7COR_6$, $-NR_7SO_2R_6$, $-COR_6$, $-SR_9$, $-SOR_9$, ou $-SO_2R_6$;

R_6 é C_1-C_4 alquila, cicloalquila, $-CF_3$ ou $-NR_7R_8$;

R_7 e R_8 são, independentemente, hidrogênio, C_1-C_4 alquila, $-CF_3$, ou cicloalquila;

- 20 R_9 é hidrogênio, C_1-C_4 alquila, cicloalquila, completamente ou parcialmente fluorada C_1-C_4 alquila;

R_1 é (i) uma ligação, ou

(ii) $-CH_2$, $-(CH_2)_aB_1(CH_2)_b-$ em que a e b seja, independentemente, 0, 1, 2 ou 3 contanto que $a+b$ é 1, 2 ou 3; ou

- 25 (iii) $-C(R_{10})(R_{11})-^*$, $-C(R_{10})(R_{11})-O-^*$, $-C(R_{10})(R_{11})CH_2-^*$, $-C(R_{10})(R_{11})CH_2-O-^*$, $-CH_2C(R_{10})(R_{11})-^*$, $-CH_2C(R_{10})(R_{11})-O-^*$, $-CH_2-O-C(R_{10})(R_{11})-^*$ ou

-C(R₁₀)(R₁₁)-O-CH₂*, em que a ligação indicada por um asterisco é ligada ao anel de pirazol;

R₂ é um radical divalente da fórmula -Q₁-A₄-[Q₂]_w* em que a ligação marcada com um asterisco é ligada a A₂;

5 **A₄** é (i) um anel monocíclico carbocíclico, tendo de 3 a 8 átomos de anel, opcionalmente substituído com um ou mais de -F, -Cl, -Br, -CN, -CF₃, C₁-C₄ alquila, cicloalquila, -OR₉, oxo ou -NR₇R₈ ou SO₂R₆; ou

 (ii) um anel monocíclico heterocíclico, tendo de 4 a 8 átomos de anel, opcionalmente substituído com um ou mais de -F, -Cl, -Br, -CN, -CF₃,
10 C₁-C₄ alquila, cicloalquila, -OR₉, oxo ou -NR₇R₈ ou SO₂R₆;

w é 0 ou 1;

quando **w** for 0, **Q₁** será -C(R₁₀)(R₁₁)-, -CH₂-C(R₁₀)(R₁₁)-CH₂-, ou em orientação -C(R₁₀)(R₁₁)CH₂-, ou -CH₂-B-C(R₁₀)(R₁₁)-; e

quando **w** for 1,

15 (i) **Q₁** será -C(R₁₃)(R₁₄)-, -CH₂-C(R₁₃)(R₁₄)-CH₂-, ou em orientação
 ção

-C(R₁₃)(R₁₄)CH₂-, ou -CH₂-B-C(R₁₃)(R₁₄)- e **Q₂** é -C(R₁₀)(R₁₁)-, ou em orientação -C(R₁₀)(R₁₁)-B-, -B-CH₂-C(R₁₀)(R₁₁)-, -B-C(R₁₀)(R₁₁)-CH₂- ou -CH₂-B-C(R₁₀)(R₁₁)-; ou

20 (ii) **Q₁** será -C(R₁₀)(R₁₁)-, -CH₂-C(R₁₀)(R₁₁)-CH₂-, ou em orientação
 ção -C(R₁₀)(R₁₁)CH₂-B-, ou -CH₂-B-C(R₁₀)(R₁₁)- e **Q₂** será -C(R₁₃)(R₁₄)-, ou em orientação -C(R₁₃)(R₁₄)-B-, -B-CH₂-C(R₁₃)(R₁₄)-,

-B-C(R₁₃)(R₁₄)-CH₂-, ou -CH₂-B-C(R₁₃)(R₁₄)-;

25 **B** é -O-, -CH(OH)-, -SO₂-, -CH₂- ou -NR₇-, contanto que quando
 B for diretamente ligado ao A₂, então B não seja -O-, -SO₂- ou -NR₇-;

B₁ é -CO-, -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CH₂-, -CHCH₃-, -CH(OH)- ou -NR₇-;

30 **R₁₀** é hidrogênio e **R₁₁** é (C₁-C₃)alquila ou -OH; ou **R₁₀** e **R₁₁** são ambos (C₁-C₃)alquila; ou **R₁₀** e **R₁₁** tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel de (C₃-C₅)cicloalquila; e

R₁₃ e **R₁₄** são, independentemente, hidrogênio ou (C₁-C₃)alquila; ou **R₁₃** e **R₁₄** são ambos (C₁-C₃)alquila; ou **R₁₃** e **R₁₄** tomados juntos com o

átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel de (C₃-C₅)cicloalquila.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que A₁ é fenila, opcionalmente substituída com R₄ e/ou R₅;

5 5. Composto de acordo com a reivindicação 3, ou reivindicação 4 em que A₃ é um anel aromático, opcionalmente substituído como especificado na reivindicação 1.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5, em que o anel fenila carregando R₄ e R₅, R₄ é hidrogênio e R₅ está na
10 posição 'para' para -(CH₂)_q-.

7. Composto de acordo com a reivindicação 5 ou 6, em que o anel A₃ é fenila ou hereroarila de 6 membros, e no anel A₃ R₄ é hidrogênio e R₅ está na posição orto para -(CH₂)_p-.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 7, em que p e q são cada qual 0.

9. Composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 3 a 8, em que R₄ e R₅ são, independentemente, selecionados de hidrogênio, -F, -CN e -Cl.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 9, em que o radical -R₁- é -C(R₁₀)(R₁₁)-*, -C(R₁₀)(R₁₁)-O-*, -C(R₁₀)(R₁₁)-O-CH₂*, e R₁₀ é hidrogênio e R₁₁ é metila; ou R₁₀ e R₁₁ são ambos metila; ou R₁₀ e R₁₁ tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel de ciclopropila.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 9, em que R₁ é -(CH₂)_aB₁(CH₂)_b-, e B₁ é -CH₂- ou -O-.

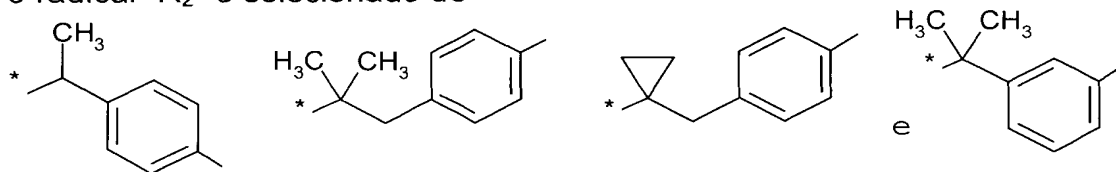
12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 9, em que o radical -R₁- é -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH(OH)-, -CH₂O-* em que a ligação indicada por um asterisco é ligada ao anel de pirazol, ou -CH₂OCH₂-.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 12, em que, no radical R₂, R₁₀ é hidrogênio e R₁₁ é metila; ou R₁₀ e R₁₁ são ambos metila; ou R₁₀ e R₁₁ tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel de ciclopropila; e R₁₃ e R₁₄ são, indepen-

dentemente, hidrogênio ou metila; ou R_{13} e R_{14} são ambos metila; ou R_{13} e R_{14} tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel de ciclopropila.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, em que, no radical R_2 , A_4 quando presente é uma piperidina divalente, piperazina, piperazina opcionalmente substituída por metila em um dos nitrogênios de anel, morfolina, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclo-hexano, ciclo-heptano, ou radical de 2-oxo-pirrolidina, ou um fenileno divalente ou radical heteroarileno monocíclico tendo de 5 ou 6 átomos de anel, opcionalmente substituído com R_4 e/ou R_5 como definido na reivindicação 1.

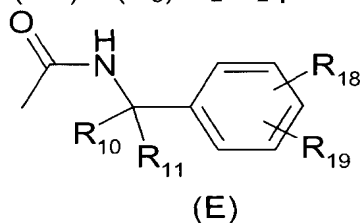
15. Composto de acordo com a reivindicação 13 ou 14, em que o radical $-R_2-$ é selecionado de



- em que a ligação ligada ao nitrogênio de amida é indicada por um asterisco, e o anel de fenila pode opcionalmente ser substituído por $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-CN$, $-CF_3$, C_1-C_4 alquila, ciclopropila, $-OR_9$, oxo, $-NR_7R_8$ ou SO_2R_6 , em que R_6 é C_1-C_4 alquila, cicloalquila, NR_7R_8 , R_9 é hidrogênio, C_1-C_4 alquila ou $-CF_3$, e R_7 e R_8 são, independentemente, hidrogênio ou C_1-C_4 alquila.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 15, em que R_3 é hidrogênio.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 12, em que o radical $-C(=O)-N(R_3)-R_2-A_2$ possui a fórmula (E):

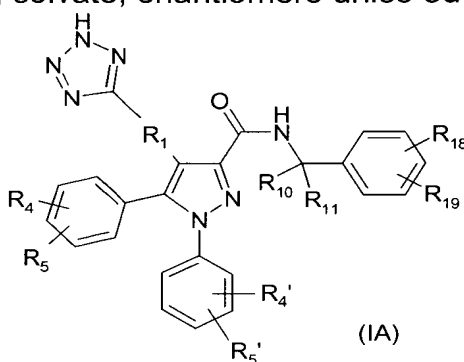


- em que R_{10} e R_{11} são como definidos na reivindicação 1, e R_{18} e R_{19} são, independentemente, selecionados de hidrogênio, (C_1-C_6) alquila, $-F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-Br$, $-Cl$, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CN$, $-COOH$, tetrazolila, e (C_1-C_6) alquilsulfonila.

18. Composto de acordo com a reivindicação 17, em que R_{10} é hidrogênio ou metila, R_{11} é metila ou etila, e R_{18} e R_{19} são, independentemente, selecionados de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -CN, -CF₃, -OCF₃, e -SO₂CH₃.

5 19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 18, em que A_1 é tetrazolila.

20. Composto de acordo com a reivindicação 3, tendo a fórmula (IA) ou um sal, hidrato, solvato, enantiômero único ou N-óxido do mesmo:



em que

10 - R_1 é -CH₂-, -CH(OH)-, -CH(CH₃)-, -CH₂O-* em que a ligação indicada por um asterisco é ligada ao anel de pirazol, ou -CH₂OCH₂-;

R_{10} é hidrogênio e R_{11} é metila; ou R_{10} e R_{11} são ambos metila; ou R_{10} e R_{11} tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel de ciclopropila;

15 R_4 , R_5 , R_4' e R_5' são, independentemente, selecionados de hidrogênio, -F, -CN e -Cl; e

R_{18} e R_{19} são, independentemente, selecionados de hidrogênio, -F, -Cl, -Br, -CN, CF₃, -OCF₃, e -SO₂CH₃.

20 21. Composto de acordo com a reivindicação 20, em que R_{10} é hidrogênio e R_{11} é metila e a configuração estereoquímica no carbono ao qual R_{10} e R_{11} são ligados é R.

22. Composto de acordo com a reivindicação 3, selecionado do grupo consistindo em:

25 ácido [3-[(R)-1-(4-Bromo-fenil)-etilcarbamoil]-1-(2-cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-1H-pirazol-4-il]-acético,

- ácido 1-(2-Cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-{metil-[(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-carbamoil}-1H-pirazol-4-il)-acético,
 [(R)-1-(3-flúor-4-cloro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-Cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico,
 5 [(R)-1-(4-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-Flouro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico,
 ácido {1-(2-Cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-3-[(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etilcarbamoil]-1H-pirazol-4-il}-acético,
 metil-[(R)-1-(4-trifluorometóxi-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-Cloro-fenil)-5-(4-
 10 cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 5-(4-Cloro-fenil)-1-(2-cloro-fenil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(R)-1-(3-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-Cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico,
 15 [(R)-1-(4-trifluorometil-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-Flúor-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(R)-1-(4-trifluorometoxil-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-Cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico,
 metil-[(R)-1-(3-cloro-4-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-Cloro-fenil)-5-(4-
 20 cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(R)-1-(3-flúor-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-Cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico,
 [(R)-1-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 1-(2-Cloro-fenil)-5-(4-cloro-fenil)-4-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-carboxílico,
 25 e sais, hidratos e solvatos dos mesmos.

23. Composição farmacêutica compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações precedentes, junto com um ou mais excipientes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis.

24. Uso como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a
 30 22, para o tratamento de doenças ou condições que são mediadas pela atividade de sinalização do receptor CB1.

25. Emprego de acordo com a reivindicação 24, para o tratamen-

to de obesidade, sobrepeso, tratamento de doenças e condições diretamente ou indiretamente associadas à obesidade e sobrepeso.

26. Uso de acordo com a reivindicação 25, em que a doença diretamente ou indiretamente associada à obesidade e ao sobrepeso é síndrome metabólica, diabetes tipo 2, doença cardiovascular, disfunção metabólica, distúrbio ou doença metabólica, ou doença do fígado.

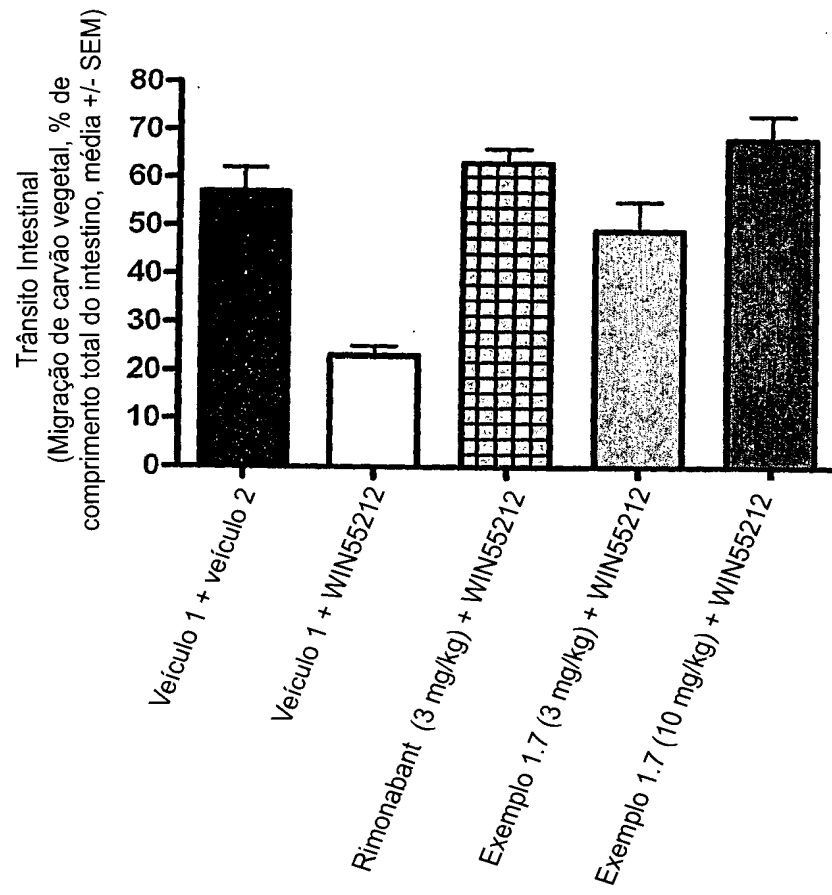
27. Uso de acordo com a reivindicação 24, para o tratamento de um distúrbio alimentar, um distúrbio aditivo, um distúrbio mental, distúrbios neurológicos, disfunção sexual, disfunção reprodutiva, doença do fígado ou doença relacionada à fibrose.

28. Método para o tratamento de doenças ou condições que são mediadas por atividade de sinalização de receptor CB1, cujo método compreende administrar a um indivíduo sofrendo de tal doença ou condição uma quantidade eficaz do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 22.

29. Método de acordo com a reivindicação 28, para o tratamento de obesidade, sobrepeso, tratamento de doenças e condições diretamente ou indiretamente associadas à obesidade e ao sobrepeso, cujo método compreende administrar a um indivíduo sofrendo de tal doença ou condição uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 22.

30. Método de acordo com a reivindicação 29, em que a doença diretamente ou indiretamente associada à obesidade e ao sobrepeso é síndrome metabólica, diabetes tipo 2, doença cardiovascular, disfunção metabólica, distúrbio ou doença metabólica, ou doença do fígado.

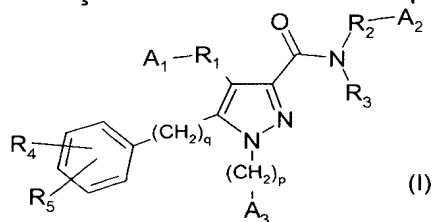
31. Método de acordo com a reivindicação 28, para o tratamento de um distúrbio alimentar, um distúrbio aditivo, um distúrbio mental, distúrbios neurológicos, disfunção sexual, disfunção reprodutiva, doença do fígado ou doença relacionada a fibrose.

**Fig.1**

RESUMO

Patente de Invenção: **"MODULADORES DE RECEPTOR CB1."**

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



que suprimem os receptores CB1 de atividade de sinalização normal, e são desse modo úteis no tratamento de doenças ou condições que são mediadas pela atividade de sinalização do receptor CB1, tal como tratamento de obesidade e sobrepeso, prevenção de ganho de peso, tratamento de doenças e condições diretamente ou indiretamente associadas à obesidade e ao sobrepeso em que:

- 5 A_1 é hidrogênio, $-COOH$, ou tetrazolila, e A_2 é hidrogênio, $-COOH$, ou tetrazolila, contanto que um de A_1 e A_2 seja $-COOH$ ou tetrazolila; p é 0 ou 1 e A_3 é fenila ou cicloalquila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com R_4 e/ou R_5 ; q é 0 ou 1; R_3 é hidrogênio, C_1 - C_4 alquila, cicloalquila, $-CF_3$, ou $-OR_9$; R_4 e R_5 independentemente $-R_9$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-OR_9$, $-NR_7R_8$, $-NR_7COR_6$, $-NR_7SO_2R_6$, $-COR_6$, $-SR_9$, $-SOR_9$, ou $-SO_2R_6$; R_6 é C_1 - C_4 alquila, cicloalquila, $-CF_3$ ou $-NR_7R_8$; R_7 e R_8 são, independentemente, hidrogênio, C_1 - C_4 alquila, $-CF_3$, ou cicloalquila; R_9 é hidrogênio, C_1 - C_4 alquila, cicloalquila, C_1 - C_4 alquila completamente ou parcialmente fluorada; R_1 é (i) uma ligação, ou (ii) $-(CH_2)_aB_1(CH_2)_b-$ em que a e b são, independentemente, 0, 1, 2 ou 3 contanto que $a+b$ seja 1, 2 ou 3; ou (iii) $-C(R_{10})(R_{11})-^*$, $-C(R_{10})(R_{11})-O-^*$, $-C(R_{10})(R_{11})CH_2-^*$, $-C(R_{10})(R_{11})CH_2-O-^*$, $-CH_2C(R_{10})(R_{11})-^*$, $-CH_2C(R_{10})(R_{11})-O-^*$, $-CH_2-O-C(R_{10})(R_{11})-^*$ ou $-C(R_{10})(R_{11})-O-CH_2-^*$, em que a ligação indicada por um asterisco é ligada ao anel de pirazol; R_2 é um radical divalente da fórmula $-Q_1-A_4-[Q_2]_w-$ em que Q_1 , A_4 Q_2 e w são como definidos na especificação; e R_{10} é hidrogênio e R_{11} é (C_1 - C_3)alquila ou $-OH$; ou R_{10} e R_{11} são ambos (C_1 - C_3)alquila; ou R_{10} e R_{11} tomados juntos com o átomo de carbono ao qual eles são ligados formam um anel de (C_3 - C_5)cicloalquila.