

(11) Número de Publicação: **PT 1173169 E**

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

C07D 231/10 (2007.10) **C07D 207/30** (2007.10)
C07D 233/54 (2007.10) **A61K 31/40** (2007.10)
A61K 31/415 (2007.10) **A61K 31/421** (2007.10)
A61K 31/426 (2007.10) **A61K 31/496** (2007.10)
A61K 31/506 (2007.10) **A61K 31/4164**
(2007.10)
A61K 31/5377 (2007.10) **A61P 25/00**
(2007.10)

(22) Data de pedido: **2000.03.24**

(30) Prioridade(s): **1999.03.26 US 126553 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2002.01.23**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.05.12**
160/2010

(73) Titular(es):

EURO-CELTIQUE S.A.
2 AVENUE CHARLES DE GAULLE 1653
LUXEMBOURG **LU**

(72) Inventor(es):

DERK J. HOGENKAMP **US**
PHONG NGUYEN **US**
RAVINDRA UPASANI **US**

(74) Mandatário:

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **PIRAZOLES, IMIDAZOLES, OXAZOLES, TIAZOLES E PIRROLES SUBSTITUÍDOS
COM ARILO**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"Pirazoles, imidazoles, oxazoles, tiazoles e pirroles substituídos com arilo"

Campo da invenção

A presente invenção pertence ao campo da química medicinal. Em especial, a invenção refere-se a pirazoles, imidazoles, oxazoles, tiazoles e pirroles substituídos com arilo e à constatação de que estes compostos são anticonvulsivantes e actuam como bloqueadores dos canais de sódio (Na^+).

Antecedentes da Arte Relacionada

Foi demonstrado que várias classes de fármacos terapeuticamente úteis, incluindo anestésicos locais como a lidocaína e a bupivacaína, antiaritmicos como a propafenona e a amioclarona, e anticonvulsivantes como a lamotrigina, a fenitoína e a carbamazepina, partilham um mecanismo comum de acção, bloqueando ou modulando a actividade dos canais de Na^+ (Catterall, W.A., Trends Pharmacol. Sci. 8:57-65 (1987)). Crê-se que cada um destes agentes actua por interferência com o rápido afluxo de iões Na^+ .

Recentemente, demonstrou-se que outros bloqueadores dos canais de Na^+ , como a BW619C89 e a lifarizina, actuam como neuroprotectores em modelos animais de isquemia global e focal e, actualmente, encontram-se em ensaios clínicos (Graham et al., J Pharmacol. Exp. Ter. 269:854-859 (1994); Brown et al., British J. Pharmacol. 115:1425-1432 (1995)).

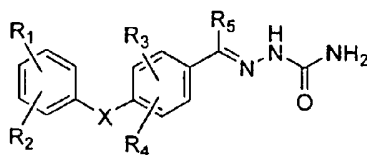
A actividade neuroprotectora dos bloqueadores dos canais de Na^+ deve-se à sua eficácia a reduzir a concentração extracelular de glutamato durante a isquemia, inibindo a libertação deste aminoácido neurotransmissor excitotóxico. Estudos mostraram que ao contrário dos antagonistas dos receptores de glutamato, os bloqueadores dos canais de Na^+ evitam danos hipóxicos na substância branca de mamíferos (Stys et al., J. Neurosci. 12:430-439 (1992)). Por isso, podem oferecer vantagens no tratamento de certos tipos de acidentes

vasculares cerebrais ou traumas neuronais em que os danos nos tractos de substância branca são proeminentes.

Outro exemplo da utilização clínica de bloqueadores dos canais de Na^+ é o riluzol. Este fármaco demonstrou prolongar a sobrevivência num subconjunto de pacientes com esclerose lateral amiotrófica (ELA) (Bensim *et al.*, New Eng. J Med. 330:585-591 (1994)) e posteriormente foi aprovado pelo FDA para o tratamento de ELA. Para além dos usos clínicos supramencionados, a carbamazepina, a lidocaína e a fenitoína são ocasionalmente usadas para tratar dor neuropática, tal como nevralgia do trigémeo, neuropatia diabética e outras formas de lesões nervosas (Taylor and Meldrum, Trends Pharmacol. Sci. 16:309-316 (1995)), e a carbamazepina e a lamotrigina têm sido usadas no tratamento de depressão maníaca (Denicott *et al.*, J Clin. Psychiatri 55:70-76 (1994)). Além disso, com base em várias semelhanças entre a dor crónica e o acufeno (Moller, A. R. Am. J. Otol. 18:577-585 (1997); Tonndorf, J. Hear. Res. 28:271-275 (1987)) foi proposto que o acufeno devia ser visto como uma forma de sensação de dor crónica (Simpson, J.J. and Davies, E.W. Tip. 20:12-18 (1999)). Na verdade, a lidocaína e a carbamazepina têm demonstrado ser eficazes no tratamento do acufeno (Majumdar, B. *et al.* Clin. Otolaryngol. 8:175-180 (1983); Donaldson, I. Laryngol. Otol. 95:947-951 (1981)).

Ficou estabelecido que há pelo menos cinco a seis locais nos canais de Na^+ sensíveis à tensão eléctrica que se ligam especificamente a neurotoxinas (Catterall, W.A., Science 242:50-61 (1988)). Estudos revelaram ainda que os antiarritmicos, os anticonvulsivantes e os anestésicos locais terapêuticos cujas acções são mediadas pelos canais de Na^+ , exercem a sua acção interagindo com o lado intracelular do canal de Na^+ e inibindo alostericamente a interacção com o local 2 do receptor da neurotoxina (Catterall, W.A., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 10:15-43 (1980)).

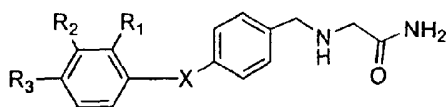
O Pedido Internacional PCT Publicado W096/40628 divulga semicarbazonas representadas pela seguinte fórmula:



na qual R_1 - R_4 são independentemente hidrogénio, halogéneo, alquilo C_{1-9} , cicloalquilo C_{3-9} , ciano, alcoxi C_{1-9} , ou ariloxi C_{6-10} ; R_5 é hidrogénio, alquilo C_{1-9} , cicloalquilo C_{3-9} , ou arilo C_{6-10} ; e X é oxigénio ou enxofre. Os compostos são divulgados como sendo úteis como anticonvulsivantes.

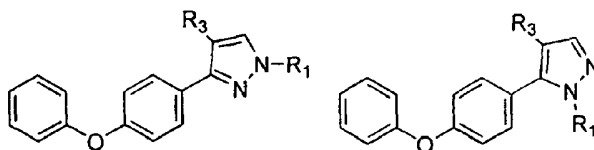
Dimmock *et al.*, (J. Med. Chem. 39:3984-3997 (1996)) divulgam semicarbazonas (ariloxi)arilo que apresentam actividade anticonvulsivante ao serem administradas intraperitonealmente a ratinhos ou oralmente a ratos.

Pevarello *et al.*, (J. Med. Chem. 41:579-590 (1998)) divulgam derivados de 2-[(arilalquil)amino]alcanamida representados pela seguinte Fórmula:



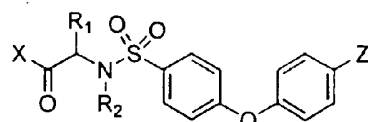
na qual R_1 é cloro, fluoro, trifluorometilo, R_2 é cloro, ciano, fluoro, metilo, nitro, metoxi e trifluorometilo, R_3 é cloro e fluoro e X é CH_2O , uma ligação, CH_2 , CH_2CH_2 , CH_2S , CH_2NH , OCH_2 , CH_2CH_2O , $CH_2CH_2CH_2O$, $CH_2N(Me)$, $NHCH_2$, $CONH$ e $CH=CH$. Os compostos são divulgados como sendo úteis como anticonvulsivantes devido à sua actividade como bloqueadores dos canais de sódio.

O Pedido Internacional PCT Publicado WO 98/52940 divulga pirazoles substituídos, com as seguintes fórmulas:



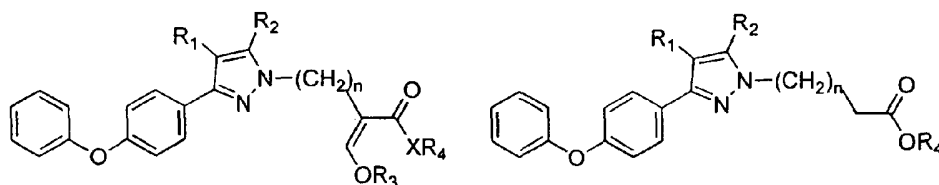
nas quais R_1 é alquilsulfinilo, arilsulfinilo, alquilsulfonilo e acilo e R_3 está limitado a piridinilo, pirimidinilo, quinolinilo, purinilo, malemidas ligadas a C e piridionas. Os compostos são divulgados como sendo úteis como inibidores da quinase p38.

O Pedido Internacional PCT Publicado WO 98/50348 divulga sulfonamidas substituídas da seguinte fórmula:



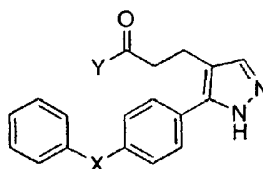
na qual Z é um grupo heteroarilo. Os compostos são divulgados como sendo inibidores da metaloproteínase.

O Pedido de Patente Japonesa JP 10168063 (CA 129:91737) divulga compostos com as seguintes fórmulas:



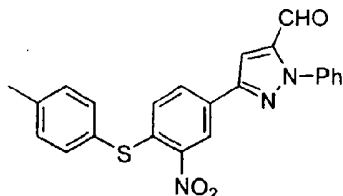
Os compostos são descritos como microbicidas.

O Pedido de Patente Europeia EP 446180 divulga pirazoles substituídos, com a seguinte fórmula:

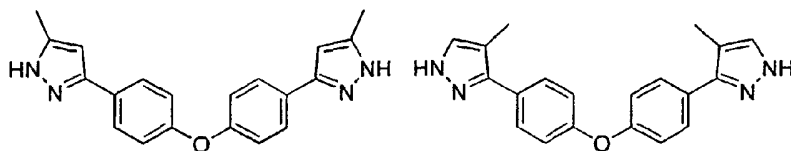


na qual X é oxigénio e Y é OC_2H_5 ou OH. Os compostos são divulgados como materiais de partida.

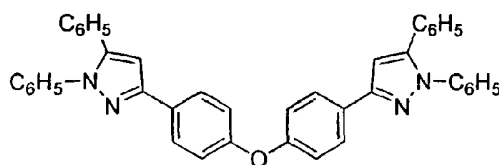
Radwan, S.M. (Collect. Czech. Chem. Commun. 57(7): 1553-1558 (1992)) descreve a síntese do composto com a seguinte fórmula:



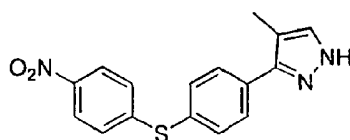
Corshak, K. K., et al., (Polym. Sci. USSR (Engl. Transl.) 6:1087, 1196-1198 (1964) e J. Polym. Sci. Parte A 3:2425-2439 (1965)) descrevem a síntese dos seguintes compostos:



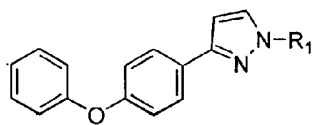
Stille et al., (J Polym. Sci. Parte A-1 6:2317-2330 (1968)) descrevem a síntese do seguinte composto:



Szmant et al., (J. Am. Chem. Soc. 78:4386-4389 (1956)) descrevem o seguinte composto:



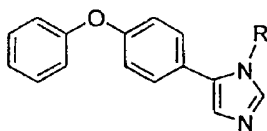
Grandberg et al. (J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl) 30: 1404-1408 (1960)) descrevem a síntese de 3-(4-fenoxifenil)pirazoles com a seguinte fórmula:



na qual R_1 é hidrogénio ou $C(O)NH_2$. Com R_1 sendo hidrogénio, também foi preparado o sal picrato. Os seguintes pirazoles fazem parte da Available Chemical Directory (ACD):

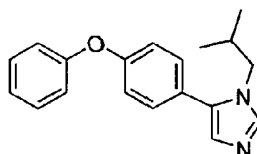
2-cloro-6-[4-(1H-pirazol-5-il)fenoxi]benzonitrilo; 2-cloro-6-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi]benzonitrilo; 2-cloro-6-[4-[1-(4-clorobenzoil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]benzonitrilo; 2-[4-(1-acetil-1H-pirazol-5-il)fenoxi]-6-clorobenzonitrilo; 2-cloro-6-(4-[1-[(4-clorofenil)sulfonil]-1H-pirazol-5-il]fenoxi)benzonitrilo; 2-cloro-6-[4-[1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]benzonitrilo; 2-cloro-6-[4-[1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]fenoxi]benzonitrilo; 3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazole; 3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazole; 3-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]-1H-pirazole; 3-[4-(feniltio)fenil]-1H-pirazole; 3-[4-(fenil-sulfonil)fenil]-1H-pirazole; 5-(metiltio)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazole; N1-fenil-5-(metiltio)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-1-carboxamida; (4-clorofenil)[5-(metiltio)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-il]metanona; N1-(4-clorofenil)-5-(metiltio)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-1-carboxamida; [5-(metiltio)-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-il]fenilmetanona; 3-(2-cloro-4-[4-clorofenoxi])fenilpirazole; 1-fenilcarbamoil-3-(2-cloro-4-[4-clorofenoxi])fenilpirazole; 3-(2-cloro-4[4-clorofenoxi])fenil-1-(4-clorofenilcarbamoil)pirazole; 3-(2-cloro-4[4-clorofenoxi])fenil-1-(4-clorobenzoil)pirazole; 1-(4-clorobenzenossulfonil)-3-(2-cloro-4-[4-clorofenoxi])fenilpirazole; 1-(2,4-diclorofenil-sulfonil)-3-dimetilamino-4-(4-fenoxifenil)pirazole; N1-fenil-5-morfolino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-1-carboxamida; 3-cloro-2-[5-[4-(feniltio)fenil]-1H-pirazol-1-il]-5-(trifluorometil)-piridina e 2-cloro-6-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenoxi]benzonitrilo.

Iamada *et al.* descrevem em Biosci. Biotechnol. Biochem. 56:1943-1948 (1992) a síntese de compostos com a seguinte fórmula:



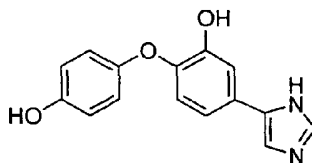
na qual R é H ou Et. Os compostos são inactivos como agentes lixiviantes em sementes de alfaca.

Kuwano *et al.* (Agric. Biol. Chem. 55:2999-3004 (1991)) descrevem a síntese do composto com a fórmula:

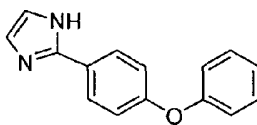


O composto é descrito como um insecticida.

Walcer *et al.* (J. Chem. Soc. 347-350 (1942)) descrevem o seguinte composto na forma do seu sal picrato:



Schubert *et al.* (J. Prakt. Chem. 18 (No. 3-4): 192-202 (1962)) descrevem um composto com a fórmula:



O Pedido de Patente Europeia N.º 269238 descreve 2-(4-fenoxifenil)-1H-imidazolo-4,5-dicarbonitrilo e 5-ciano-2-(4-fenoxifenil)-H-imidazolo-4-carboxamida como reguladores do crescimento de plantas.

WO 99/11627, JP 05287563, JP 59075257, Todorova *et al.* (Tr. Nauchnoizsled. Khim.-Farm. Inst. 10:85-94 (1978)), e Vodenicharov *et al.* (Dokl. Bolg. Acad. Nauk. 31(4):441-444 (1978)) descrevem derivados de benzimidazole substituídos.

Golanova et al. (Zh. Org. Khim. 29:1319-1324 (1993)), Ermikow et al. (Z. Obshch. Khim. 58:450-457 (1988)), e Trofimov et al. (Khim. Geterotsikl. Soedin. 4:489-491 (1978)) divulgam 2-(4-fenoxifenil)-1H-pirrole. Nenhuma utilização farmacêutica é descrita ou sugerida.

JP 07025849 descreve um método de preparação de 5-(4-fenoxifenil)-2-(trifluorometil)-1H-pirrólo-3-carbonitrilo, o qual é referido como sendo útil como intermediário para produtos agro-químicos e farmacêuticos.

Corostova et al. (Khim. Geterotsikl. Soedin. 5:609-613 (1992)) divulgam a síntese de 2-[4-(feniltio)fenil]-1H-pirrole.

Anderson et al. (J. Med. Chem. 22:977-980 (1979)) divulgam 1,2-dimetil-5-[4-(feniltio)]-1H-pirróles e 1,2-dimetil-5-[4-(fenilsulfonil)]-1H-pirróles substituídos que possuem actividade antileucémica.

WO 93/23374 descreve a preparação de vários derivados de indole que são referidos como tendo propriedades antiestrogénicas.

Dann et al. (Liebigs Ann. Chem. 3:409-425 (1984)) divulgam vários derivados de indole com actividade antimicrobiana.

A 2-[4-[3-(Aminoiminometil)fenoxi]fenil]-1H-indolo-6-carboximidamida foi descrita como tendo as propriedades anti-hipertensora, antitumoral, antifertilidade, antifúngica e antibacteriana.

Até agora, os compostos com a fórmula I não foram usados no tratamento de um distúrbio responsivo ao bloqueio dos canais de sódio num mamífero.

Sumário da Invenção

A invenção é como definida nas reivindicações anexadas.

A presente invenção refere-se à constatação de que pirazoles, imidazoles, oxazoles, tiazoles e pirróles

substituídos com arilo, representados pela Fórmula I, são anticonvulsivantes e actuam como bloqueadores dos canais de sódio (Na^+).

Um distúrbio responsivo ao bloqueio dos canais de sódio num mamífero que sofre de excessiva actividade dos referidos canais pode ser tratado pela administração de uma quantidade eficaz de um composto com a fórmula I conforme descrito neste documento.

A presente invenção é dirigida a um composto com a fórmula I para utilização no tratamento de danos neuronais resultantes de isquemia focal e global, no tratamento ou prevenção de condições neurodegenerativas tais como esclerose lateral amiotrófica (ELA), no tratamento de acufeno, como antimaníaco-depressivos, como anestésicos locais, como antiarritmicos, como anticonvulsivantes, no tratamento ou prevenção de neuropatia diabética, e no tratamento de dor, incluindo dor aguda e crónica e cefaleia de enxaqueca.

Um outro aspecto da presente invenção está direccionado para os compostos com a fórmula I para utilização como bloqueadores dos canais de sódio.

Um terceiro aspecto da presente invenção é proporcionar um composto com a fórmula I para o fabrico de um medicamento para tratar, prevenir ou melhorar a perda neuronal após isquemia global e focal; tratar, prevenir ou aliviar a dor, incluindo dor aguda, dor crónica e dor neuropática; tratar, prevenir ou melhorar convulsões e condições neurodegenerativas; tratar, prevenir ou aliviar depressão maníaca; utilizar como anestésicos locais, antiarritmicos e tratar acufeno. Uma série de compostos úteis na presente invenção não foram até agora divulgados. Assim, a presente invenção é também dirigida a pirazoles, imidazoles, oxazoles, tiazoles e pirroles substituídos com arilo, com a Fórmula I, e a uma composição farmacêutica útil para o tratamento de distúrbios responsivos ao bloqueio de canais de iões de sódio, contendo uma quantidade eficaz de um composto com a fórmula I misturado com um ou mais transportadores ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis.

Além disso, a presente invenção é dirigida a compostos com a Fórmula I marcados radioactivamente com ^3H e ^{14}C e à sua utilização como radioligandos no seu local de ligação do canal de sódio.

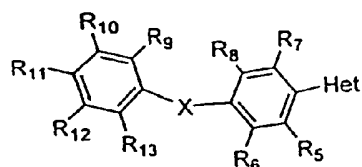
Outras concretizações, assim como as vantagens da invenção, serão apresentadas em parte na descrição que segue, e em parte serão óbvias a partir da descrição, ou podem ser aprendidas pela prática da invenção. As concretizações e vantagens da invenção serão realizadas e alcançadas através dos elementos e combinações especialmente destacados nas reivindicações anexadas.

Subentende-se que a descrição geral anterior e a descrição detalhada seguinte são dadas apenas a título de exemplo e de esclarecimento e não restringem a invenção, como reivindicada.

Descrição Detalhada da Invenção

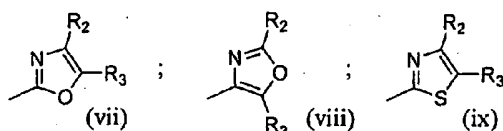
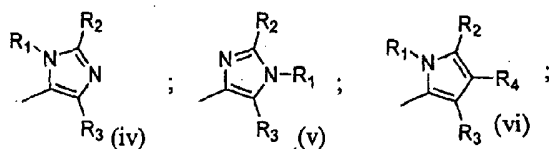
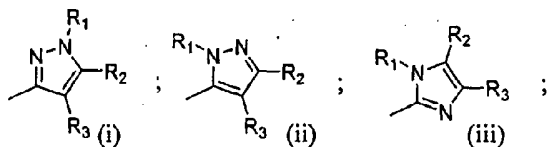
A presente invenção surge da constatação de que os pirazoles, imidazoles, oxazoles, tiazoles e pirroles substituídos com arilo da Fórmula I são anticonvulsivantes e actuam como bloqueadores dos canais de Na^+ . Atendendo a esta constatação, os compostos com a fórmula I são úteis para tratar distúrbios responsivos ao bloqueio dos canais de iões sódio.

Os compostos para utilização no tratamento de um distúrbio responsivo ao bloqueio dos canais de sódio deste aspecto da presente invenção são pirazoles, imidazoles, oxazoles, tiazoles e pirroles substituídos com arilo representados pela Fórmula I:

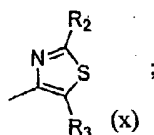


ou um seu sal, pró-fármaco ou solvato farmacêuticamente aceitável, em que:

Het é um heteroarilo seleccionado do grupo composto por:



e



R_1 é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, $C(O)R_{14}$, $CH_2C(O)R_{14}$, $S(O)R_{14}$, e SO_2R_{14} , os quais podem todos ser opcionalmente substituídos;

R_2 , R_3 , e R_4 são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, arilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, ciano, amino, alquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, alquilcarbonilo, heterociclocarbonilo, aminossulfonilo, alquilaminossulfonilo, alquilsulfonilo e heterociclossulfonilo, ou os grupos R em átomos de carbono adjacentes podem ser tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados para formar um carbociclo ou um heterociclo. Exemplos de pontes formadas por grupos R tomados em conjunto são $-OCH_2O-$, $-OCF_2O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-CH_2N(R_{15})CH_2-$, $-CH_2CH_2N(R_{15})CH_2-$, $-CH_2N(R_{15})CH_2CH_2-$ e $-CH=CH-CH=CH-$; em que R_{15} é hidrogénio, alquilo ou cicloalquilo;

R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , e R_{13} são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, halo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo saturado ou parcialmente insaturado, heteroarilo, alquilo, alcenilo, alcinilo, arilalquilo, arilalcenilo, arilalcinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcenilo, heteroarilalcinilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, amida, hidroxil, tiol, aciloxil, azido, alcoxi, carboxil, carbonilamido e alquiltiol; ou R_9 e R_{10} ou R_{10} e R_{11} tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados formam um carbociclo ou um heterociclo. Exemplos de pontes formadas por R_9 e R_{10} ou R_{10} e R_{11} tomados em conjunto são $-\text{OCH}_2\text{O}-$, $-\text{OCF}_2\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{15})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{15})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{15})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ e $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$; em que R_{15} , é como definido acima;

R_{14} é seleccionado do grupo constituído por amino, alquilo, alcenilo, alcinilo, OR_{16} , alquilamino, dialquilamino, alcenilamino, cicloalquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, arilalcenilo, arilalcinilo, arilalquilamino, dialquilamino-alcenilo, heterociclo, heterocicloalquilamino e cicloalquilalquilamino, os quais podem todos ser opcionalmente substituídos; em que

R_{16} é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, e um metal alcalino; e

X é um entre O, S, NR_{15} , CH_2 , $\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})$, ou $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{15}$, em que R_{15} é como atrás definido.

Um grupo de compostos úteis da invenção são compostos com a fórmula geral I, em que Het é (i)-(vi), R_1 - R_{16} e X são como definidos atrás, com as condições de que:

1) quando Het é (i) ou (ii),

a) R_1 é H e X é O ou S, pelo menos um entre R_2 , R_3 e R_1 - R_{13} é outro que não H, excepto que R_{11} não é NO_2 quando R_3 é CH_3 , e R_3 não é $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ quando os outros substituintes são cada um H;

b) R_1 é H, X é O e um entre R_9 - R_{13} é NO_2 ou OCH_3 , pelo menos um dos outros substituintes é outro que não H;

c) X é O, R₉ ou R₁₃ é CN e um grupo Cl está em *orto* relativamente ao CN, pelo menos um entre R₂, R₃ e R₅-R₈ é outro que não H;

d) X é O, R₅ e R₁₁ são Cl, pelo menos um entre R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₂ e R₁₃ é outro que não H;

e) X é O, R₂ é metiltio, R₁ é H ou C(O)R₁₄, em que R₁₄ é fenilo opcionalmente substituído, pelo menos um entre R₅-R₁₃ é outro que não H; ou

f) R₁ é C(O)NH₂ e X é O, pelo menos um entre R₂, R₃ e R₅-R₁₃ é outro que não H;

2) quando Het é (iii),

a) R₁ é H, X é O ou CH₂ e R₂ e R₃ em conjunto formam -CH=CH-CH=CH-, R₅-R₁₃ não são todos H;

b) R₁ é Et e R₂ e R₃ em conjunto formam -CH=CH-CH=CH-, X não é -NEt; ou

c) R₁ é H e X é O, R₂-R₁₃ não são todos H;

3) quando Het é (iv) e R₁ é H ou alquilo, R₂-R₁₃ não são todos H; ou

4) quando Het é (vi),

a) X é O, S, ou CH₂, R₂ e R₄ em conjunto não formam -CH=CH-CH=CH-;

b) R₁ é H e X é O ou S, R₂-R₁₃ não são todos H; ou

c) X é S e R₁ e R₂ são ambos Me, pelo menos um entre R₃ e R₄ é outro que não -CH₂OH.

Um grupo de compostos preferidos que é abrangido pelo âmbito da Fórmula **I** inclui compostos nos quais R₁ é C(O)R₁₄ ou SO₂R₁₄, em que R₁₄ é amino ou alquilo C₁₋₆ e X é O ou S.

Um grupo de compostos preferidos que é abrangido pelo âmbito da Fórmula **I** inclui compostos nos quais R_1 é heteroarilo opcionalmente substituído, alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído, ou $CH_2C(O)R_{14}$, em que R_{14} é um heterociclo opcionalmente substituído, tal como N-morfolinilo, N-pirrolidinilo ou N-piperazinilo, alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} , ou OR_{16} , em que R_{16} é alquilo C_{1-6} .

Um grupo de compostos preferidos que é abrangido pelo âmbito da Fórmula **I** inclui compostos em que Het é seleccionado do grupo constituído por (i), (ii), (iv) e (v).

Quando Het é (iii), (iv) ou (v), R_1 é preferivelmente H ou alquilo e R_2 e R_3 são ambos hidrogénio.

Preferivelmente, quando Het é (vi), R_1 é hidrogénio, R_2 é seleccionado do grupo constituído por aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, heterociclocarbonilo, aminossulfonilo, alquilaminossulfonilo, alquilsulfonilo e heterociclossulfonilo, preferivelmente aminocarbonilo, e R_3 e R_4 são ambos hidrogénio.

Um grupo de compostos preferidos que é abrangido pelo âmbito da Fórmula **I** inclui compostos em que Het é seleccionado do grupo constituído por (vii), (viii), (ix) e (x).

Preferivelmente, R_1 é seleccionado do grupo constituído por um alquilo opcionalmente substituído por halogéneo, hidroxí, carbamoíloxi, acilo C_{1-6} , alquilsulfonilamino C_{1-6} , arilo, preferivelmente fenilo, ou aminocarbonilo, heteroarilo, preferivelmente pirimidina, $C(O)R_{14}$, $CH_2C(O)R_{14}$, ou SO_2R_{14} , em que R_{14} é seleccionado do grupo constituído por alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} , OR_{16} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquil(C_{1-6})amino, alcenilamino C_{2-6} , dialquil(C_{1-6})aminoalcenilo, heterociclo e heterocicloalquil(C_{1-6})amino, os quais podem todos ser opcionalmente substituídos, e em que R_{16} é como atrás definido.

Preferivelmente, R_{14} é seleccionado do grupo constituído por alquilo C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} , OR_{16} , amino, alquilamino C_{1-6} , dialquil(C_{1-6})amino, alcenilamino C_{2-6} , dialquil(C_{1-6})amino-

alcenilo(C₂₋₆), heterociclo, e heterocicloalquil(C₁₋₆)amino, os quais podem todos ser opcionalmente substituídos, em que R₁₆ é como atrás definido .

Preferivelmente, R₂-R₄ são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo C₁₋₆ , alcenilo C₂₋₆ , alcinilo C₂₋₆ , aminoalquilo(C₁₋₆), amino, alquiltio C₁₋₆ , ciano, alquilsulfinilo C₁₋₆, hidroxialquilo(C₁₋₆), alcoxi C₁₋₆, aminocarbonilo, alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, aril(C₆₋₁₀)aminocarbonilo, aril(C₆₋₁₀)alquil(C₁₋₆)aminocarbonilo, alquil(C₁₋₆)carbonilamino, aril(C₆₋₁₀)carbonilamino, aril(C₆₋₁₀)-alquil(C₁₋₆)carbonilamino, alquil(C₁₋₆)carbonilo, heterociclocarbonilo, aminossulfonilo, alquilaminossulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, e heterociclossulfonilo, mais preferivelmente hidrogénio, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, aminoalquilo(C₁₋₆), alquiltio C₁₋₆ e aminocarbonilo.

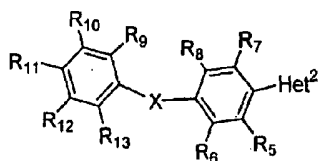
Os grupos preferidos R₅-R₁₃ incluem hidrogénio, halo, haloalquilo C₁₋₆, arilo C₆₋₁₀, cicloalquilo C₄₋₇, alquilo C₁₋₆, alcenilo C₂₋₆, alcinilo C₂₋₆, aril(C₆₋₁₀)-alquilo(C₁₋₆), aril(C₆₋₁₀)alcenilo(C₂₋₆), aril(C₆₋₁₀)-alcinilo(C₂₋₆), hidroxialquilo C₁₋₆ , nitro, amino, ureido, ciano, acilamido C₁₋₆, hidroxil, tiol, aciloxi C₁₋₆, azido, alcoxi C₁₋₆, ou carboxi. Os grupos R₅-R₁₃ tomam cada um o lugar de um átomo de hidrogénio que, de outra forma, estaria presente em qualquer posição do anel arilo ao qual o grupo R está ligado.

Os compostos especialmente preferidos são compostos em que R₅-R₈ são todos hidrogénio.

Preferivelmente X é O ou S, mais preferivelmente X é O.

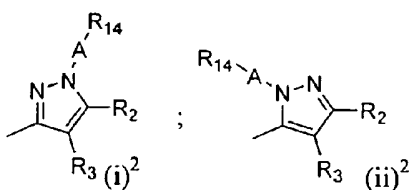
Preferivelmente, R₃ e R₄ são ambos H.

Outro grupo de compostos úteis desta invenção são aqueles com a Fórmula II:

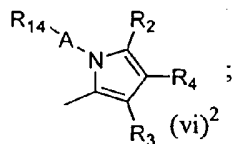
**II**

ou um seu sal, pró-fármaco ou solvato farmacologicamente aceitável, em que

Het² é seleccionado do grupo constituído por



e



A é seleccionado do grupo constituído por C(O), CH₂C(O), S(O) e SO₂;

R₂₋₁₅ são como anteriormente definidos em relação à Fórmula **I**;

X é O ou S,

com a condição de que quando Het² é (i)² ou (ii)²

a) X é O, R₂ é metiltio, R₁ é H ou C(O)R₁₄, em que R₁₄ é fenilo opcionalmente substituído, pelo menos um entre R₅-R₁₃ é outro que não H; ou

b) R₁ é C(O)NH₂ e X é O, pelo menos um entre R₂, R₃ e R₅-R₁₃ é outro que não H.

Os compostos especialmente preferidos em relação à Fórmula **II** incluem aqueles em que:

R_{14} é amino, alquilo C_1-C_6 opcionalmente substituído, alquilamino C_1-C_6 opcionalmente substituído ou heterociclo opcionalmente substituído, tal como N-morfolinilo, N-pirrolidinilo e N-piperazinilo;

R_2 , R_3 e R_4 são independentemente hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 ou alquilsulfinilo C_1-C_6 ; e

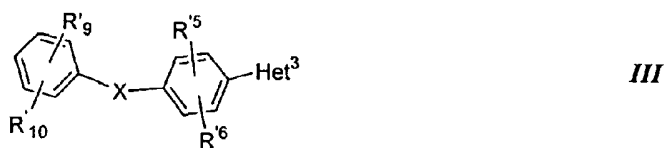
X é O;

com a condição de que o composto não seja 3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-1-carboxamida.

Os compostos igualmente preferidos da Fórmula **II** incluem aqueles nos quais A é C(O) ou $CH_2C(O)$, X é O e R_{14} , R_2 , R_3 , e R_4 são como atrás definidos.

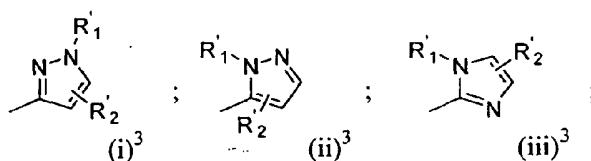
Outros compostos preferidos da Fórmula **II** incluem aqueles nos quais A é S(O) ou SO_2 , preferivelmente SO_2 , R_2-R_4 são independentemente H ou alquilo C_1-6 e X é O. Outros compostos igualmente preferidos da Fórmula **II** incluem aqueles nos quais A é S(O) ou SO_2 , preferivelmente SO_2 , R_2-R_4 são H, R_{14} é metilo e X é O.

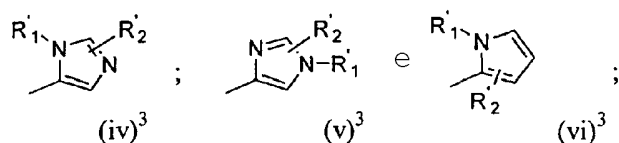
Outro grupo de compostos úteis da invenção são aqueles da Fórmula **III**:



ou um seu sal, pró-fármaco ou solvato farmaceuticamente aceitável, em que

Het³ é seleccionado do grupo constituído por





R'_1 é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, heteroarilo opcionalmente substituído, $\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$, $\text{S}(\text{O})\text{R}_{14}$, e SO_2R_{14} ;

R'_2 está ligado a um átomo de carbono que não está ligado ao grupo arilo e é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo, ciano, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilamino-carbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, alquilcarbonilo, heterociclocarbonilo, aminossulfonilo, alquilaminossulfonilo, alquilsulfonilo, e heterociclossulfonilo;

R'_5 , R'_6 , R'_9 , e R'_{10} são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, halo, haloalquilo, alquilo, alcenilo, alcinilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, amida, hidroxil, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido e alquiltiol;

R_{14} é seleccionado do grupo constituído por amino, alquilo, alcenilo, alcinilo, OR_{16} , alquilamino, dialquilamino, alcenilamino, dialquilaminoalcenilo, cicloalquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, arilalcenilo, arilalcenilo, heterociclo, heterocicloalquilo, e cicloalquilalquilamino, os quais podem ser todos opcionalmente substituídos; em que

R_{16} é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído e um metal alcalino; e

X é um entre O, S, NR_{15} , CH_2 , $\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})$, ou $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{15}$, em que R_{15} é como atrás definido, com as seguintes condições:

1) quando Het é (i)³ ou (ii)³,

a) R'_1 é H e X é O ou S, pelo menos um entre R'_2 , R'_5 , R'_6 , R'_9 e R'_{10} é outro que não H, excepto que R'_9 ou

R'_{10} não é NO_2 quando R'_2 é CH_3 , e R'_2 não é $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ quando os outros substituintes são cada um H;

b) R'_1 é H, X é O e R'_9 ou R'_{10} é NO_2 ou OCH_3 , pelo menos um dos outros substituintes é outro que não H;

c) X é O, R'_9 e R'_{10} são CN e um grupo Cl em *orto* relativamente ao CN, pelo menos um entre R'_2 , R'_5 ou R'_6 é outro que não H;

d) X é O, R'_5 e R'_9 são Cl, pelo menos um entre R'_6 ou R'_{10} é outro que não H;

e) X é O, R'_2 é metiltio, R'_1 é H ou $\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$, em que R_{14} é fenilo opcionalmente substituído, pelo menos um entre R'_5 , R'_6 , R'_9 ou R'_{10} é outro que não H; ou

f) R'_1 é $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ e X é O, pelo menos um entre R'_2 , R'_5 , R'_6 , R'_9 ou R'_{10} é outro que não H;

2) quando Het é (iii)³, R'_1 é H e X é O, R'_5 , R'_6 , R'_9 ou R'_{10} não são todos H;

3) quando Het é (iv)³ e R'_1 é H ou alquilo, R'_5 , R'_6 , R'_9 ou R'_{10} não são todos H; ou

4) quando Het é (vi)³, R'_1 é H e X é O ou S, R'_5 , R'_6 , R'_9 ou R'_{10} não são todos H.

Preferivelmente X é O ou S nos compostos com a fórmula **III**.

Preferivelmente, quando Het³ é (i)³ ou (ii)³, R'_1 é heteroarilo, $\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$, ou SO_2R_{14} , em que R_{14} é amino, alquilo, alquilamino ou heterociclo, mais preferivelmente amino, os quais podem ser todos opcionalmente substituídos. Quando R'_2 é aminocarbonilo, R'_1 é preferivelmente hidrogénio.

Preferivelmente, quando Het³ é (vi)³, R'_1 é hidrogénio e R'_2 é seleccionado do grupo constituído por aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, heterociclocarbonilo,

aminossulfonilo, alquilaminossulfonilo, alquilsulfonilo, e heterociclossulfonilo, preferivelmente aminocarbonilo.

Preferivelmente, quando Het^3 é (iii)³, (iv)³ ou (v)³, R'_1 é hidrogénio ou alquilo, e R'_2 é hidrogénio.

Preferivelmente, R'_2 é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), aminoalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), hidroxialquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxialquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfinilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, carboxialquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, aminocarbonilo, alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)aminocarbonilo, alquil($\text{C}_1\text{-C}_6$)carbonilo, heterociclocarbonilo, aminossulfonilo, alquilaminossulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ e heterociclossulfonilo; mais preferivelmente hidrogénio, alquilo, haloalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), aminoalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxialquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquiltio, alquilamino e aminocarbonilo. Mais preferivelmente R'_2 é hidrogénio ou aminocarbonilo.

Preferivelmente, R'_5 , R'_6 , R'_9 , e R'_{10} são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, halo, haloalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxialquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), aminoalquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), carboxialquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxialquilo($\text{C}_1\text{-C}_6$), nitro, amino, acilamino $\text{C}_1\text{-C}_6$, amida, hidroxil, tiol, aciloxil $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, carboxil, carbonilamido e alquiltiol $\text{C}_1\text{-C}_6$.

Quando Het^3 é (i)³, (ii)³ ou (vi)³, R'_2 está ligado preferivelmente a um átomo de carbono adjacente a um átomo de azoto.

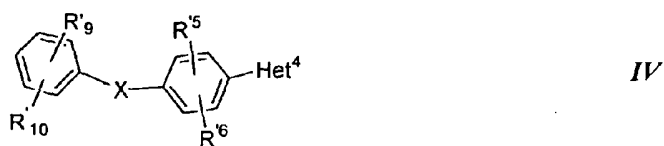
Preferivelmente, Het^3 é seleccionado do grupo constituído por (i)³, (ii)³, (iii)³, (iv)³ e (v)³.

Um grupo de compostos preferidos da Fórmula **III** inclui compostos nos quais Het^3 é (i)³ ou (ii)³; R'_1 é $\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$; R'_2 é como atrás definido; R'_5 , R'_6 , e R'_{10} são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, halo, haloalquilo, alquilo, alcenilo, alcinilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, amida, hidroxil, tiol, aciloxil, azido, alcoxi, carboxil, carbonilamido e alquiltiol; R'_9 é seleccionado do grupo constituído por halo, haloalquilo,

alcenilo, alcinilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, amida, hidroxil, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido e alquiltiol; e R_{14-16} e X são como atrás definidos.

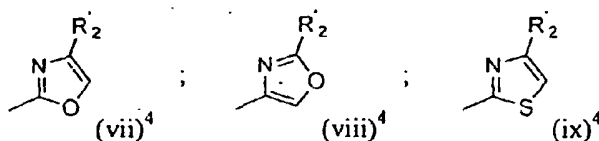
Outro grupo de compostos preferidos da Fórmula **III** inclui compostos nos quais Het^3 é (iii)³, (iv)³, (v)³ ou (vi)³; R'_1 é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, heteroarilo opcionalmente substituído, $C(O)R_{14}$, $CH_2C(O)R_{14}$, $S(O)R_{14}$, e SO_2R_{14} ; R'_2 é como atrás definido; R'_5 , R'_6 , e R'_{10} são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, halo, haloalquilo, alquilo, alcenilo, alcinilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, amida, hidroxil, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido e alquiltiol; R'_9 é seleccionado do grupo constituído por halo, haloalquilo, alcenilo, alcinilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, amida, hidroxil, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido e alquiltiol; e R_{14-16} e X são como atrás definidos.

Ainda outro grupo de compostos úteis da invenção refere-se àqueles da Fórmula IV:

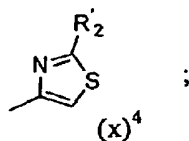


ou um seu sal, pró-fármaco ou solvato farmacêuticamente aceitável, em que

Het^4 é seleccionado do grupo constituído por



e



R'₂ é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo, ciano, haloalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, alquilcarbonilo, heterociclocarbonilo, aminossulfonilo, alquilaminossulfonilo, alquilsulfonilo, e heterociclossulfonilo;

R'₅, R'₆, R'₉, e R'₁₀ são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, halo, haloalquilo, alquilo, alcenilo, alcinilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, amida, hidroxí, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido e alquiltiol; e

X é um entre O, S, NR₁₅, CH₂, NR₁₅C(O), ou C(O)NR₁₅, em que R₁₅ é como atrás definido.

Het⁴ é preferivelmente seleccionado do grupo constituído por (vii)⁴ e (x)⁴. Preferivelmente, R'², R'₅, R'₆, R'₉, e R'₁₀ são como descritos pela Fórmula **III**.

Entre os compostos típicos preferidos que podem ser utilizados na invenção constam, sem lhes estar limitados:

3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole;

5-metiltio-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-1-carboxamida;

5-metilsulfinil-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-aminofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(3-cloro-2-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;
3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;
3-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;
3-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;
1-[3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazolil]etanona;
2-metil-1-[3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo]propanona;
1-metanossulfonil-3-(4-fenoxi)fenil-1H-pirazole;
2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-1-(4-metil)piperazin-1-iletanona;
1-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol;
1-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}propan-2-ona;
1-morfolin-4-il-2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}etanona;
1-[2-(metanossulfonilamino)etil]-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole;
1-(2-carbamóiloxietil)-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole;
3-[4-(4-fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;
3-[4-(4-fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazole;
2-[5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il]etanol;
dimetilamida do ácido 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxílico;
1-benzil-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole;
2-[3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazol-2-il]-1-pirrolidin-1-iletanona;
2-(N-metilacetamido)-3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazole;
2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}acetamida;
2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}acetamida;
3-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}propionamida;
3-[3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;
2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}pirimidina; e

2-{3-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]pirazol-1-il}pirimidina.

Outros compostos úteis da presente invenção incluem:

4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole;
4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazole;
4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazole, sal cloridrato;
4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole;
4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole, sal cloridrato;
4-[4-(2-fluoro-4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazole, sal cloridrato;
4-(4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil)-1H-imidazole, sal cloridrato;
4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-2-metil-1H-imidazole;
4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazolo-2-carboxamida;
2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole, sal cloridrato;
2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-benzimidazole;
2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazolo-4-carboxamida;
2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazolo-4-carbonitrilo;
5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirrolo-2-carboxamida;
5-(4-fenoxifenil)pirrolo-2-carboxamida;
5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirrolo-2-carboxilato de metilo;
2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]oxazole-4-carboxamida; e
4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]tiazolo-2-carboxamida.

Os grupos arilo úteis são arilo C₆₋₁₄, especialmente arilo C₆₋₁₀. Os grupos arilo C₆₋₁₄ típicos incluem fenilo, naftilo, fenantrilo, antracilo, azulenilo.

Os grupos cicloalquilo úteis são cicloalquilo C₃₋₈. Os grupos cicloalquilo típicos incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e ciclo-heptilo.

O termo "heteroarilo" como aqui empregue refere-se a grupos com 5 a 14 átomos de anel; 6, 10 ou 14 electrões π partilhados num arranjo cíclico; e contendo átomos de carbono e 1, 2 ou 3 heteroátomos de oxigénio, azoto ou enxofre (exemplos de grupos heteroarilo são: tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, benzofurilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzoxazonilo, cromenilo, xantenilo, fenoxatiinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3*H*-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4*H*-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, 4*aH*-carbazolilo, carbazolilo, β -carbolínilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo, fenantrolínilo, fenazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, fenotiazinilo, isoxazolilo, furazanilo, e fenoxazinilo).

Os grupos halo ou halogéneo úteis incluem flúor, cloro, bromo e iodo.

Os grupos alquilo úteis incluem grupos alquilo C_{1-10} de cadeia linear ou ramificada, mais preferivelmente grupos alquilo C_{1-6} . Os grupos alquilo C_{1-10} típicos incluem metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, 3-pentilo, hexilo e octilo.

Os grupos alcenilo úteis são grupos alcenilo C_{2-6} , preferivelmente alcenilo C_{2-4} . Os grupos alcenilo C_{2-4} típicos incluem etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, e sec-butenilo.

Os grupos alcinilo úteis são grupos alcinilo C_{2-6} , preferivelmente alcinilo C_{2-4} . Os grupos alcinilo C_{2-4} típicos incluem etinilo, propinilo, butinilo, e 2-butinilo.

Os grupos arilalquilo úteis incluem quaisquer grupos alquilo C_{1-10} supramencionados substituídos com quaisquer grupos arilo C_{6-14} supramencionados. Os grupos úteis incluem benzilo, fenetilo e naftilmetilo.

Os grupos arilalcenilo úteis incluem quaisquer dos supramencionados grupos alcenilo C_{2-4} substituídos com quaisquer dos supramencionados grupos arilo C_{6-14} .

Os grupos arilalcinilo úteis incluem quaisquer dos supramencionados grupos alcinilo C_{2-4} substituídos com quaisquer dos supramencionados grupos arilo C_{6-14} . Os grupos úteis incluem feniletinilo e fenilpropinilo.

Os grupos heteroarilalquilo úteis incluem quaisquer dos supramencionados grupos alquilo C_{1-10} substituídos com quaisquer dos supramencionados grupos heteroarilo.

Os grupos heteroarilalcenilo úteis incluem quaisquer dos supramencionados grupos alcenilo C_{2-4} substituídos com quaisquer dos supramencionados grupos heteroarilo.

Os grupos heteroarilalcinilo úteis incluem quaisquer dos supramencionados grupos alcinilo C_{2-4} substituídos com quaisquer dos supramencionados grupos heteroarilo.

Os grupos cicloalquilalquilo úteis incluem quaisquer dos supramencionados grupos alquilo C_{1-10} substituídos com quaisquer dos supramencionados grupos cicloalquilo.

Os grupos haloalquilo úteis incluem grupos alquilo C_{1-10} substituídos com ou mais átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo, e.g. os grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo e triclorometilo.

Os grupos hidroxialquilo úteis incluem grupos alquilo C_{1-10} substituídos com hidroxí, e.g. os grupos hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e hidroxibutilo.

Os grupos alcoxi úteis incluem oxigénio substituído com um dos grupos alquilo C_{1-10} supramencionados.

Os grupos alquiltio úteis incluem enxofre substituído com um dos grupos alquilo C_{1-10} supramencionados.

Os grupos acilamino úteis são quaisquer grupos acilo C_{1-6} (alcanoílo) ligados a um azoto amínico, e.g. acetamido, propionamido, butanoílamido, pentanoílamido, hexanoílamido, assim como grupos acilo substituídos com C_{2-6} substituído com arilo.

Os grupos aciloxi úteis são quaisquer grupos acilo C_{1-6} (alcanoílo) ligados a um grupo oxi ($-O-$), e.g. acetoxi, propionoíloxi, butanoíloxi, pentanoíloxi, hexanoíloxi e afins.

O termo heterociclo aqui empregue significa um sistema de anel saturado ou parcialmente insaturado monocíclico de 3-7 membros ou bicíclico de 7-10 membros, consistindo de átomos de carbono e de 1 a 4 heteroátomos independentemente seleccionados do grupo constituído por O, N, e S, em que os heteroátomos de azoto e enxofre são opcionalmente oxidados, o azoto pode ser opcionalmente quaternário, e inclui qualquer grupo bicíclico no qual qualquer um dos anéis heterocíclicos atrás definidos está fundido a um anel de benzeno, e em que o anel heterocíclico pode ser substituído num átomo de carbono ou de azoto se o composto resultante for estável. Entre os exemplos constam, mas não lhes estando limitados, pirrolidina, piperazina, morfolina, imidazolina, pirazolidina, benzodiazepinas e afins.

Os grupos heterocicloalquilo úteis incluem quaisquer dos supramencionados grupos alquilo C_{1-10} substituídos com quaisquer dos supramencionados grupos heterocíclicos.

Os grupos alquilamino e dialquilamino úteis são $-NHR_{17}$ e $-NR_{17}R_{18}$, em que R_{17} e R_{18} são grupos alquilo C_{1-10} .

O grupo aminocarbonilo é $-C(O)NH_2$.

Os grupos alquilaminocarbonilo úteis são grupos carbonilo substituídos com $-NHR_{17}$ e $-NR_{17}R_{18}$, em que R_{17} e R_{18} são grupos alquilo C_{1-10} como atrás definidos.

Os grupos alquilcarbonilo úteis são grupos carbonilo substituídos com quaisquer dos supramencionados grupos alquilo C_{1-10} .

Os grupos alquiltiol úteis incluem quaisquer dos supramencionados grupos alquilo C_{1-10} substituídos com um grupo -SH.

Os grupos alquilsulfinilo incluem quaisquer dos supramencionados grupos alquilo C_{1-10} ligados a um grupo sulfinilo (-SO-).

Os grupos alquilsulfonilo incluem quaisquer dos supramencionados grupos alquilo C_{1-10} ligados a um sulfonilo (-SO₂-).

Os grupos alquilaminossulfonilo incluem os grupos -NHR₁₇ e -NR₁₇R₁₈ ligados a um sulfonilo, em que R₁₇ e R₁₈ são grupos alquilo C_{1-10} como atrás definidos.

O aminossulfonilo é -SO₂NH₂.

Um grupo carbamoíloxi é -O-C(O)NH₂.

Um grupo carboxi é -COOH.

Um grupo azido grupo é -N₃.

Um grupo ureido é -NH-C(O)-NH₂.

Um grupo amino é -NH₂.

Um grupo amida é um radical orgânico tendo -NHC(O)- como um grupo funcional.

Os substituintes opcionais em R₁, R'₁ e R₁₄-R₁₆ incluem qualquer um entre os grupos halo, haloalquilo(C₁₋₆), arilo, heterociclo, cicloalquilo, alquilo C₁₋₆, alcenilo C₂₋₆, alcinilo C₂₋₆, aril-alquilo(C₁₋₆), aril-alcenilo(C₂₋₆), aril-alcinilo(C₂₋₆), cicloalquil-alquilo(C₁₋₆), heterocicloalquilo(C₁₋₆), hidroxialquilo(C₁₋₆), aminoalquilo(C₁₋₆), carboxi-alquilo(C₁₋₆), alcoxi-alquilo(C₁₋₆), nitro, amino, ureido, ciano, acilamino C₁₋₆, hidroxí, tiol, aciloxi C₁₋₆, azido, alcoxi C₁₋₆, carboxi, aminocarbonilo, carbamoíloxi, alquilsulfonilamino C₁₋₆, acilo C₁₋₆, e alquiltio C₁₋₆ supramencionados. Os substituintes preferidos opcionais incluem: halo, haloalquilo(C₁₋₆),

hidroxialquilo(C₁₋₆), aminoalquilo(C₁₋₆), hidroxí, nitro, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, aminocarbonilo, carbamoíloxi, alquilsulfonilamino C₁₋₆, acilo C₁₋₆ e amino.

Ao contrário das semicarbazonas divulgadas na Patente US N.º 5 741 818 de Dimmock *et al.*, que são moléculas um pouco flexíveis, as moléculas de pirazole, imidazole, oxazole, tiazole e pirrole são muito mais rígidas. Além disso, a electrónica dos anéis de pirazole, imidazole, oxazole, tiazole e pirrole é muito diferente daquela de uma semicarbazona. Por exemplo, o 2'-azoto presente na semicarbazona é agora substituído pelo átomo de azoto na posição 2 do pirazole e faz assim parte do anel aromático de seis electrões. Ao contrário das aminoalcanamidas descritas por Pevarello, que contêm uma amina básica (pK_a > 7), os compostos heteroarilo da invenção não têm de ser básicos. O pirazole, por exemplo, está meio-protonado apenas a um pH de 2,5 e a substituição com um carbonilo aceitador de electrões deverá reduzir ainda mais sua basicidade. Além disso, verificou-se que as amidas primárias presentes nas semicarbazonas e nas aminopropionamidas não são necessárias à actividade como os bloqueadores dos canais de sódio nos arilpirazoles e arilimidazoles reivindicados no pedido presente. Atendendo a estas considerações, é uma constatação inesperada que os pirazoles, imidazoles, oxazoles, tiazoles e pirroles substituídos com arilo apresentem boa actividade como bloqueadores dos canais de sódio.

Uma vez que os compostos com a fórmula I são bloqueadores dos canais de sódio (Na⁺), uma série de doenças e condições mediadas pelo afluxo de iões sódio pode ser tratada empregando estes compostos. Por conseguinte, a invenção está relacionada com compostos com a fórmula I para tratar, prevenir ou aliviar a perda neuronal associada com acidente vascular cerebral, isquemia global e focal, trauma do sistema nervoso central, hipoglicemia e cirurgia, trauma da medula espinhal; bem como o tratamento ou alívio de doenças neurodegenerativas incluindo a doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, doença de Parkinson, tratamento ou alívio de ansiedade, convulsões, glaucoma, enxaqueca e espasmo muscular. Os compostos com a fórmula I são também úteis como agentes contra o acufeno, antimaníaco-depressivos, anestésicos locais e antiarritmicos; bem como para tratar, prevenir ou aliviar a dor, incluindo dor

cirúrgica, crónica e neuropática. Uma quantidade eficaz do bloqueador dos canais de sódio da presente invenção, ou de um seu sal ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável, pode ser administrada a um animal com necessidade de um tratamento como descrito atrás.

Entende-se que a invenção aqui divulgada abrange todos os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos divulgados. Os sais farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não lhes estando limitados, sais metálicos tais como sal de sódio, sal de potássio, sal de cézio e similares; sais de metais alcalino-terrosos tais como sal de cálcio, sal de magnésio e similares; sais de amins orgânicas tais como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclo-hexilamina, sal de N,N"-dibenziletilenodiamina e similares; sais de ácidos inorgânicos como cloridrato, bromidrato, sulfato, fosfato e similares; sais de ácidos orgânicos, como formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartarato e similares; sulfonatos tais como metanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato e similares; sais de aminoácidos tais como arginato, asparaginato, glutamato e similares.

É também entendido que a invenção aqui divulgada abrange os compostos divulgados sendo marcados isotopicamente por um ou mais átomos substituídos por um átomo com uma massa atômica ou um número de massa diferente. Exemplos de isótopos que podem ser incorporados nos compostos divulgados incluem isótopos de hidrogénio, carbono, azoto, oxigénio, fósforo, flúor e cloro, como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{31}S , ^{18}F e ^{36}Cl , respectivamente.

Alguns dos compostos aqui divulgados podem conter um ou mais centros assimétricos, dando assim origem a enantiómeros, diastereómeros e outras formas estereoisoméricas. A presente invenção abrange também todas estas formas possíveis, bem como as suas formas racémicas e resolvidas e suas misturas. Quando os compostos aqui descritos contêm ligações duplas olefínicas ou outros centros de assimetria geométrica, e salvo indicação em contrário, entende-se que os isómeros geométricos E e Z também estão incluídos. Todos os tautómeros estão também englobados pela presente invenção.

Como aqui empregue, o termo "estereoisómeros" é um termo geral para todos os isómeros de moléculas individuais que diferem apenas na orientação dos seus átomos no espaço. Inclui os enantiómeros e isómeros dos compostos com mais de um centro quiral e que não são imagens um do outro no espelho (diastereómeros).

O termo "centro quiral" refere-se a um átomo de carbono ao qual estão ligados quatro grupos diferentes.

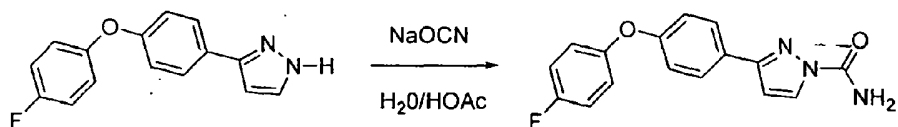
O termo "enantiómero" ou "enantiomérico" refere-se a uma molécula que não se sobrepõe à sua imagem no espelho, e é por isso opticamente activa, isto é, o enantiómero gira o plano da luz polarizada numa direcção e a sua imagem no espelho gira o plano de luz polarizada na direcção oposta.

O termo "racémico" refere-se a uma mistura de partes iguais de enantiómeros e que é opticamente inactiva.

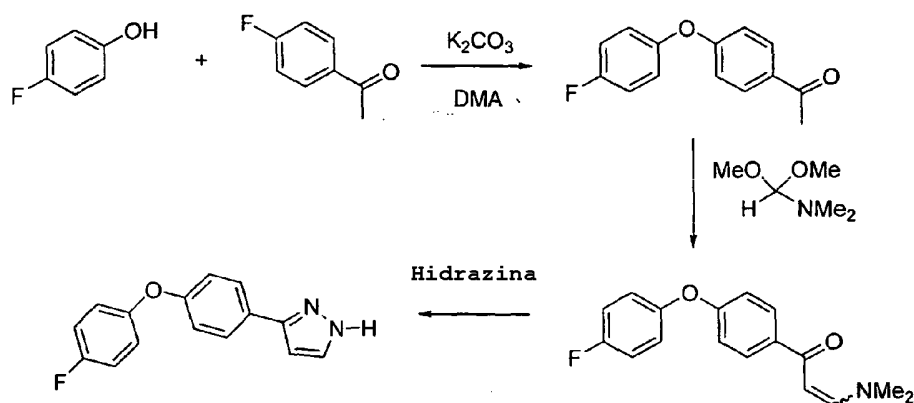
O termo "resolução" refere-se à separação ou concentração ou esgotamento de uma das duas formas enantioméricas de uma molécula.

A invenção é dirigida a compostos para utilização no tratamento de distúrbios responsivos ao bloqueio dos canais de sódio em animais que sofrem dos mesmos. As concretizações especialmente preferidas dos compostos de heteroarilo substituídos com arilo desta invenção estão representadas pelas Fórmulas **I-IV** anteriormente definidas.

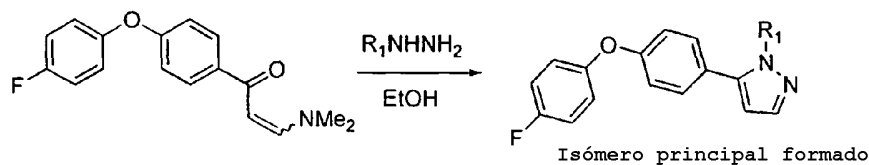
Os compostos desta invenção podem ser preparados por métodos conhecidos pelos peritos na especialidade. Os 1H-pirazoles da presente invenção podem ser preparados como ilustrado pelas reacções exemplificadas nos Esquemas 1 e 2. O Esquema 1 ilustra a formação de uma pirazolo-1-carboxamida a partir do correspondente 1H-pirazole substituído em 3 usando cianato de sódio:

Esquema 1

Os 1H-pirazoles substituídos em 3 foram preparados como se mostra no Esquema 2 ou foram obtidos comercialmente. Os 3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazole, 3-[(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazole, 3-[(4-metoxifenoxi)fenil]-1H-pirazole, 5-metiltio-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazole e 3-[(3-cloro-2-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazole foram obtidos de Ryan Scientific (Isle of Palms, SC).

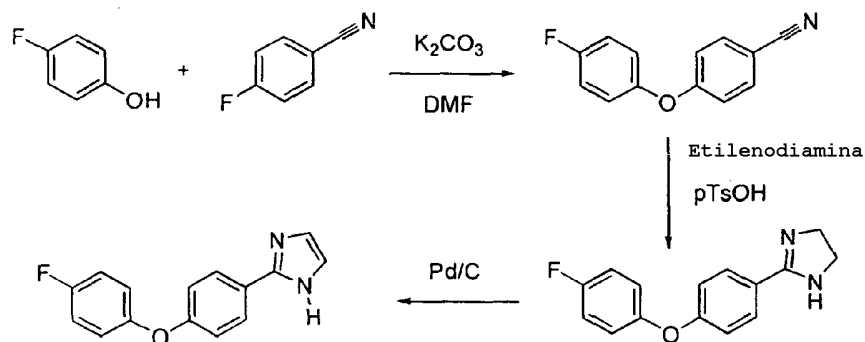
Esquema 2

Os pirazoles dissustituídos em 1 e 5 podem ser preparados como se mostra no Esquema 3.

Esquema 3

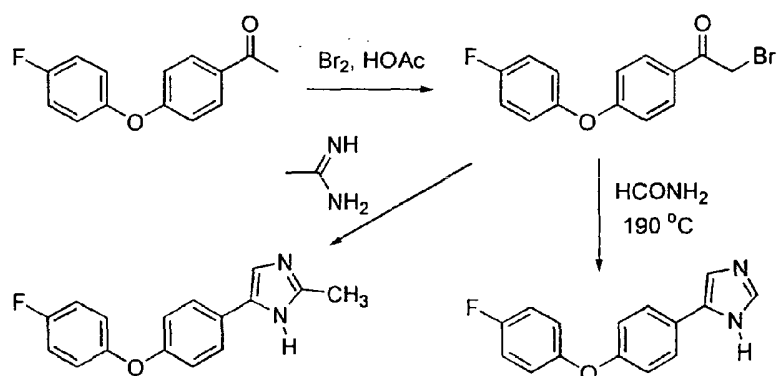
Os compostos com a fórmula **I**, na qual Het é (iii) podem ser preparados como ilustrado pelas reacções exemplificadas no Esquema 4.

Esquema 4



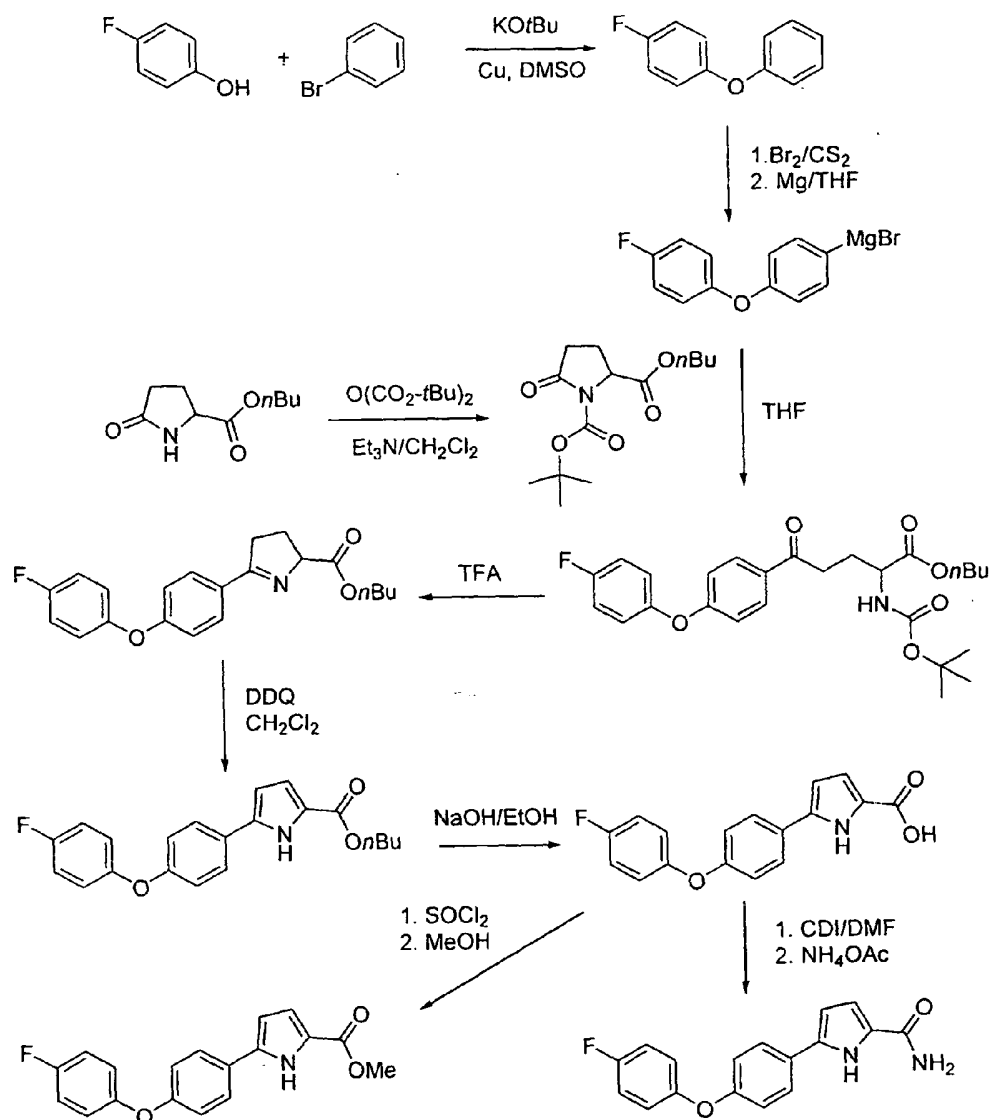
Os compostos com a fórmula **I**, na qual Het é (iv) e (v) podem ser preparados como ilustrado pelas reacções exemplificadas no Esquema 5.

Esquema 5



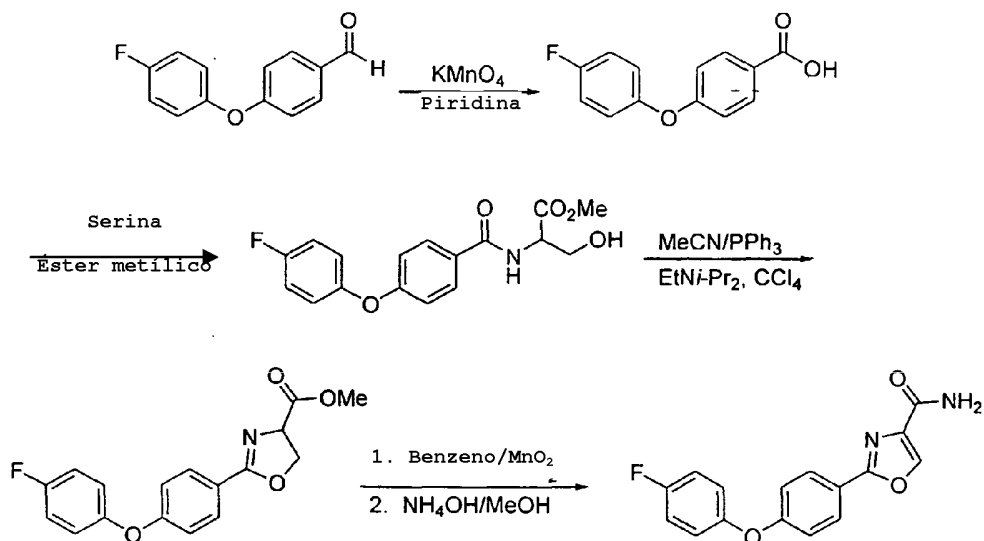
Os compostos com a fórmula **I**, na qual Het é (vi) podem ser preparados como ilustrado pelas reacções exemplificadas no Esquema 6, usando o método de Pichon, M. *et al.* (Tetrahedron Lett. 37: 7963-7966 (1966)) e Fournie-Zalusqui, M-C. *et al.* (J. Med. Chem. 39:2594-2608 (1996)).

Esquema 6



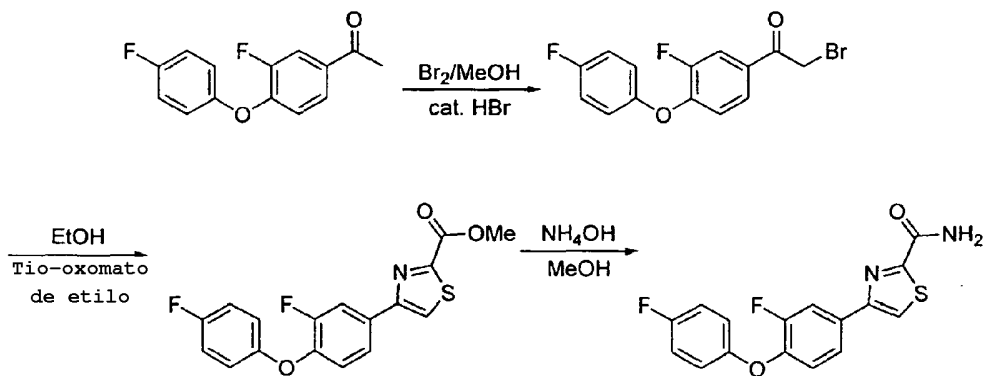
Os compostos com a fórmula **I**, na qual Het é (vii), podem ser preparados como ilustrado pelas reacções exemplificadas no Esquema 7.

Esquema 7



Os compostos com a fórmula **I**, na qual Het é (x), podem ser preparados como ilustrado pelas reacções exemplificadas no Esquema 8.

Esquema 8



A invenção é também dirigida a compostos com a fórmula **I** radiomarcados com ^3H e ^{14}C e à sua utilização como radioligandos dos seus locais de ligação no canal de sódio. Por exemplo, uma utilização dos compostos marcados da invenção é a caracterização da ligação específica ao receptor. Outra utilização dos compostos marcados da invenção é uma alternativa à experimentação animal para a avaliação das relações entre estrutura e actividade. O ensaio do receptor é executado a uma concentração fixa de um composto marcado da

Fórmula I e a concentrações cada vez maiores de um composto de teste num ensaio de ligação competitiva.

Os compostos tritiados da Fórmula I podem ser preparados pela introdução de trítio no composto com a fórmula I através de, por exemplo, desalogenação catalítica com trítio. Este método inclui a reacção de um precursor de um composto com a fórmula I adequadamente substituído por um halogéneo, com gás de trítio na presença de um catalisador adequado, por exemplo Pd/C, na presença ou ausência de uma base. Outros métodos adequados para a preparação de compostos tritiados podem ser encontrados em Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences*, Vol. 1, *Labeled Compounds (Parte A)*, Capítulo 6. Os compostos marcados com ^{14}C podem ser preparados utilizando matérias-primas com um carbono ^{14}C .

Os compostos da presente invenção foram avaliados quanto à sua actividade como bloqueadores dos canais de sódio por ensaios electrofisiológicos em neurónios hipocampais dissociados. Estes compostos podem igualmente ser analisados quanto à sua ligação ao canal de sódio dependente da tensão neuronal usando membranas do prosencéfalo de rato e $[^3\text{H}]\text{BTX-b}$.

Os canais de sódio são grandes proteínas transmembranares que estão expressas em vários tecidos. Estes canais são sensíveis à tensão e são responsáveis pelo rápido aumento na permeabilidade de Na^+ em resposta à despolarização associada ao potencial de acção em muitas células excitáveis, incluindo células musculares, nervosas e cardíacas.

Um aspecto da presente invenção é a constatação do mecanismo de acção dos compostos aqui descritos como bloqueadores específicos dos canais de Na^+ . Tendo em conta a constatação deste mecanismo, estes compostos são considerados como úteis no tratamento ou prevenção de perda neuronal devido a isquemia focal ou global, e no tratamento ou prevenção de doenças neurodegenerativas, incluindo ELA, ansiedade e epilepsia. Prevê-se igualmente que sejam eficazes no tratamento, prevenção ou alívio de dor neuropática, dor cirúrgica, dor crónica e acufeno. Espera-se que os compostos sejam igualmente úteis como antiarritmicos, anestésicos e antimaníaco-depressivos.

A presente invenção é dirigida a compostos das Fórmulas I-IV que são bloqueadores dos canais de sódio sensíveis à tensão. De acordo com a presente invenção, esses compostos com propriedades de bloqueio dos canais de sódio preferidas exibem uma CI_{50} de cerca de 100 μM ou inferior no ensaio electrofisiológico aqui descrito. De preferência, os compostos da presente invenção apresentam uma CI_{50} de 10 μM ou inferior. Mais de preferência, os compostos da presente invenção apresentam uma CI_{50} de aproximadamente 1,0 μM ou inferior. Os compostos de heteroarilo substituído da presente invenção podem ser testados quanto à sua actividade de bloqueio de canais de Na^+ pelos ensaios electrofisiológicos e de ligação que se seguem.

Ensaio electrofisiológico 1:

Preparação de células: Realizou-se uma cultura de células HEK-293 expressando estavelmente a isoforma hSkM1 dos canais de Na^+ (doação generosa do Dr. A.L. George, Faculdade de Medicina da Universidade de Vanderbilt) por meio de técnicas padrão, conforme descrito anteriormente (Verdoorn, T.A, et al., Neuron 4:919-928 (1990)). Para a electrofisiologia, as células foram plaqueadas em placas de Petri de 35 mm (previamente cobertas com poli-D-lisina) a uma densidade de 1:40 no dia da nova inoculação de culturas confluentes. A nossa experiência mostrou que as células estão prontas para registos electrofisiológicos 2-3 dias após o plaqueamento.

Registos de patch-clamp de correntes de Na^+ sensíveis à tensão: Registos em modo *voltage-clamp* de célula inteira foram realizados por meio de técnica convencionais de *patch-clamp* (Hamill et al., Pfluegers Arch. 391:85-100 (1981)) com um amplificador Axopatch 200A (Axon Instruments, Foster City, CA). Os registos foram feitos no prazo de 2-3 horas após a dissociação dos neurónios. A câmara de registo era continuamente superfundida com solução externa ($NaCl$ 150 mM, KCl 5,4 mM, $CaCl_2$ 1,8 mM, $MgCl_2$ 1 mM, HEPES 10 mM, glicose 10 mM, pH 7,4 (NaOH)) a um caudal de aproximadamente 1 ml/min. As pipetas de registo foram feitas a partir de capilares de paredes grossas (WPI, Sarasota, FL) e polidas com fogo. As resistências das pipetas variavam entre 1 e 3 M Ω quando

estavam cheias com solução interna contendo (em mM): CsF 110, NaCl 10, MgCl₂ 5, EGTA 11, HEPES 10, pH ajustado a 7,4 com CsOH. A osmolalidade foi fixada a uma diferença de 15-20 mmol/kg entre as soluções interna e externa (inferior dentro da célula). Os fármacos e as lavagens intermediárias foram aplicados através de uma série linear de tubos de fluxo (Drummond Microcaps, 2 µL, 64 mm de comprimento). Os compostos foram dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO) para fazer uma solução de reserva 30 mM, que posteriormente foi diluída para dar a solução externa a concentrações finais de 0,1-100 µM. À concentração mais elevada (1%), o DMSO inibiu apenas ligeiramente a corrente de Na⁺. As correntes foram registadas à temperatura ambiente (22-25°C), filtradas a 5 kHz com um filtro activo Bessel de 8 pólos (Frequency Devices, Haverhill, MA), digitalizadas a intervalos de 10 a 50 µs e armazenadas usando uma interface analógico/digital Digidata 1200 com o *software* Pclamp6/Clampex (Axon Instruments). Quando necessário, a resistência em série era cancelada tipicamente em ~75%. A potência inibitória do fármaco foi avaliada medindo as reduções na amplitude dos picos das correntes de Na⁺ induzidos pelo aumento na concentração dos compostos testados. As correntes de Na⁺ foram provocadas com o aumento da tensão membrana desde o potencial de membrana, no intervalo de -100 mV a -50 mV, para um potencial de impulso de -10 mV. A duração do impulso de teste era de 5-10 ms, repetido a uma frequência ≤ 1 Hz. As curvas de concentração-inibição foram ajustadas com a equação 1:

$$I/I_{\text{controlo}} = 1/(1 + ([\text{composto}]/IC_{50})) \quad \text{Eq. 1}$$

onde I_{controlo} é a corrente máxima de Na⁺ na ausência de antagonista, [composto] é a concentração de fármaco e IC_{50} é a concentração de composto que produz metade da inibição máxima.

Ensaio electrofisiológico 2:

Preparação de células: A linha celular HEK-293 (NaIIA-B2) expressando estavelmente a isoforma rBIIA dos canais de Na⁺ foi estabelecida internamente. A cultura de células foi levada a cabo por meio de técnicas padrão, conforme descrito anteriormente (Verdoorn, T.A, et al., Neuron 4:919-928 (1990)). Para a electrofisiologia, as células foram plaqueadas em placas de Petri Cellware de 35 mm previamente cobertas com

poli-D-lisina (BIOCOAT, Becton Dickinson) a uma densidade de $\sim 10^4$ células/placa no dia da nova inoculação de culturas confluentes. A nossa experiência mostrou que as células estão prontas para registos electrofisiológicos 2-3 dias após o plaqueamento.

Registos patch-clamp de correntes de Na⁺ sensíveis à tensão: Registos em modo *voltage-clamp* de célula inteira foram realizados por meio de técnica convencionais de *patch-clamp* (Hamill et al., Pfluegers Arch. 391:85-100 (1981)) com um amplificador Axopatch 200A (Axon Instruments, Foster City, CA). A câmara de registo era continuamente superfundida com solução externa (NaCl 150 mM, KCl 5,4 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM, glicose 10 mM, pH 7,4 ajustado com NaOH, osmolalidade de ~ 320 mmol/kg) a um caudal de aproximadamente 1 ml/min. As pipetas de registo foram feitas a partir de capilares de paredes grossas (WPI, Sarasota, FL) e polidas com fogo. As resistências das pipetas variavam entre 1 e 3 M Ω quando cheias com solução interna contendo (em mM): CsF 130, NaCl 20, MgCl₂ 2, EGTA 10, HEPES 10, pH ajustado a 7,4 com CsOH, osmolalidade ~ 310 mmol/kg. Os fármacos e as lavagens intermediárias foram aplicados através de uma série linear de tubos de fluxo (Drummond Microcaps, 2 μ L, 64 mm de comprimento). Os compostos foram dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO) para fazer uma solução de reserva 30 mM, que posteriormente foi diluída para dar a solução externa a concentrações finais de 0,1-100 μ M. À concentração mais elevada (1%), o DMSO inibiu apenas ligeiramente a corrente de Na⁺. As correntes foram registadas à temperatura ambiente (22-25°C), filtradas a 3 kHz com um filtro activo Bessel de 8 pólos (Frequency Devices, Haverhill, MA), digitalizadas a intervalos de 10 a 50 μ s e armazenadas usando uma interface analógico/digital Digidata 1200 com o software Pclamp6/Clampex (Axon Instruments). Quando necessário, a resistência em série era cancelada tipicamente em 75%.

Os seguintes protocolos do impulso de tensão foram usados para avaliar a potência e a cinética de inibição dos canais de Na⁺ pelos compostos de teste (Fig. 1).

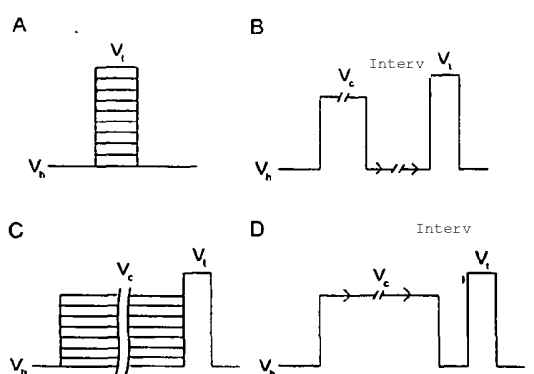


Figura 1. Protocolos de impulso de tensão. **A.** Curvas IV. **C.** Inativação em estado estacionário. **B.** Cinética de recuperação da inativação (*repriming*) **D.** Curso do tempo da ligação.

O protocolo A, ou seja, a relação corrente-tensão (curva IV), foi usado para demonstrar a tensão à qual a máxima corrente de entrada de Na^+ é alcançada. Esta tensão foi utilizada do princípio ao fim do teste como tensão de teste V_t . O protocolo C, ou seja, a curva da inativação em estado estacionário (ou disponibilidade), foi utilizado para se obter a tensão à qual ocorre a inativação quase completa ($\geq 95\%$) dos canais de Na^+ ; serviu como tensão para o pré-impulso condicionante, V_c , durante o teste todo. O Protocolo **B** mostra quão rapidamente os canais recuperam de inativação a tensões hiperpolarizadas. Isto permitiu estabelecer a duração do intervalo de hiperpolarização que é utilizado na medição da cinética de ligação de compostos a canais de Na^+ inactivados (protocolo **D**). A recuperação de inativação do canal nas condições de controlo foi rápida (recuperação $\geq 90\%$ durante os primeiros 5-10 ms). Se um fármaco retarda substancialmente o processo de recuperação de inativação então é possível (protocolo **D**) medir com exactidão a cinética de ligação do inibidor aos canais inactivados, bem como a afinidade em estado estacionário (k_+ e K_I). Para estimar os valores de k_+ , representou-se graficamente a redução nos picos de corrente em ensaios sucessivos com várias durações de pré-impulso em função da duração do pré-impulso e da constante de tempo (τ) medida pelo ajuste mono-exponencial. Um gráfico de $1/\tau$ em função da concentração de antagonista permitiu depois calcular as taxas de ligação macroscópicas dos antagonistas. Para determinar os valores de K_I , curvas de inibição parcial medidas por respostas fraccionárias em estado estacionário foram ajustadas através da equação logística:

$$I/I_{\text{controle}} = 1/(1 + ([\text{antagonista}]/K_i)^p), \quad \text{Eq. 2}$$

onde I_{controle} é a corrente máxima de Na^+ na ausência de antagonista, $[\text{antagonista}]$ é a concentração de fármaco, K_i é a concentração de antagonista que produz metade da inibição máxima e p é o declive.

Ensaio de ligação in vitro:

A capacidade dos compostos da presente invenção para modular o local 1 ou o local 2 do canal de Na^+ foi avaliada pelos procedimentos descritos em pormenor em Yasushi, *J. Biol. Chem.* 261:6149-6152 (1986) e em Creveling, *Mol. Pharmacol.* 23:350-358 (1983), respectivamente. Membranas do prosencéfalo de rato foram usadas como fontes de proteínas do canal de Na^+ . Os ensaios de ligação foram conduzidos em cloreto de colina 130 μM a 37°C durante 60 minutos de incubação, utilizando [^3H]saxitoxina e [^3H]batracotoxina como radioligandos para o local 1 e o local 2, respectivamente.

Farmacologia in vivo:

Os compostos da presente invenção podem ser testados *in vivo* quanto à sua actividade anticonvulsivante após administração i.v., p.o. ou i.p., através de uma série de testes anticonvulsivantes em ratinhos, incluindo o teste convulsivo de electrochoque máximo (MES). Induziram-se convulsões por electrochoque máximo em ratinhos NSA machos, pesando entre 15 a 20 g, e em ratos Sprague-Dawley machos, pesando entre 200-225 g, por aplicação de corrente eléctrica (50 mA, 60 impulsos/s, 0,8 ms de largura de impulso, duração de 1 s, D.C., ratinhos; 99 mA, 125 impulsos/s, 0,8 ms de largura de pulso, duração de 2 s, D.C., ratos) usando um dispositivo de ECT Ugo Basile (Modelo 7801). Os ratinhos eram agarrados pela pele solta da superfície dorsal e eléctrodos corneais revestidos de soro fisiológico eram mantidos levemente contra as duas córneas. Os ratos podiam circular livremente no topo da bancada, utilizando eléctrodos de prender na orelha. Aplicou-se corrente e os animais foram observados durante um período de até 30 segundos quanto à ocorrência de uma resposta tónica em extensão da pata traseira. Definiu-se convulsão tónica como uma extensão da

pata traseira superior a 90 graus em relação ao plano do corpo. Os resultados foram tratados de forma dicotómica.

Os compostos podem ser testados quanto à sua actividade antinociceptiva usando o modelo de formalina descrito em Hunscaar, S., O. B. Fasmer, and K. Hole. *J. Neurosci. Methods* 14:69-76 (1985). Ratinhos machos Swiss Webster NIH (20-30 g; Harlan. San Diego, CA) foram utilizados em todas as experiências. Os alimentos foram retirados no dia do ensaio. Os ratinhos foram colocados em frascos de vidro acrílico durante pelo menos 1 hora para se aclimatizarem. Após o período de aclimatização, os ratinhos foram pesados e administrou-se-lhes i.p. ou p.o. o composto de teste ou o volume apropriado de veículo (Tween-80 a 10%). Quinze minutos após a administração i.p. e 30 minutos após a administração p.o., os ratinhos foram injectados com formalina (20 µL de solução de formaldeído a 5% em soro fisiológico) na superfície dorsal da pata direita traseira. Os ratinhos foram transferidos para os frascos de vidro acrílico e monitorizados quanto ao período de tempo gasto a lambar ou a morder a pata injectada. Após a injeção de formalina, os períodos de tempo a lambar e a morder foram registados de 5 em 5 minutos, durante 1 hora. Todos os testes foram conduzidos com ocultação durante o ciclo de luz. A fase inicial da resposta à formalina foi medida pelo tempo a lambar/morder entre 0-5 min e a fase final foi medida aos 15-50 min. As diferenças entre os grupos tratados com veículo e tratados com fármaco foram analisadas por análise de variância de um factor (ANOVA). Um valor de $p \leq 0,05$ era considerado significativo. Os compostos considerados eficazes contra a dor aguda e crónica apresentam actividade de bloqueio da fase aguda e da segunda fase do acto de lambar a pata induzido pela formalina.

Os compostos podem ser testados quanto ao seu potencial para tratamento de dor crónica (actividades anti-alodínica e anti-hiperalgésica) pelo modelo de Chung de neuropatia periférica. Ratos Sprague-Dawley masculinos com 200-225 g foram anestesiados com halotano (1-3% numa mistura de 70% de ar e 30% de oxigénio) e a sua temperatura corporal foi controlada durante a anestesia por meio de um cobertor homeotérmico. Fez-se uma incisão de 2 cm na linha central dorsal ao nível L5 e L6 e os grupos musculares paravertebrais

foram retraídos bilateralmente. Os nervos espinhais L5 e L6 foram então expostos, isolados e ligados firmemente com sutura de seda 6-0. Uma operação simulada foi executada expondo os nervos espinhais L5 e L6 contralaterais como controlo negativo.

Alodínia táctil: os ratos foram transferidos para uma gaiola de teste elevada, com o chão de malha de arame, e foram deixados a aclimatizar durante cinco a dez minutos. Uma série de monofilamentos Semmes-Weinstein foi aplicada à superfície plantar da pata traseira para determinação do limiar de retirada do animal. O primeiro filamento utilizado possuía um peso de deformação de 9,1 g (valor log de 0,96) e foi aplicado até cinco vezes para ver se provocava uma resposta de retirada. Se o animal exibía uma resposta de retirada, então o próximo filamento mais leve da série era aplicado até cinco vezes para determinar se suscitava uma resposta. Este procedimento foi repetido com cada vez menos filamentos até não haver resposta e o filamento mais leve que tinha ainda suscitado resposta era registado. Se o animal não exibía uma resposta de retirada do filamento inicial de 9,1 g, então filamentos de peso cada vez maior eram aplicados até um filamento suscitar uma resposta, e este filamento era então anotado. Para cada animal, fizeram-se três medições em cada ponto no tempo para se obter uma determinação média do limiar de retirada. Os testes foram executados antes e 1, 2, 4 e 24 horas após a administração do fármaco. Os testes de alodínia táctil e de hiperalgesia foram realizados simultaneamente.

Hiperalgesia mecânica: os ratos foram transferidos para uma gaiola de teste elevada, com o chão de malha de arame, e foram deixados a aclimatizar durante cinco a dez minutos. Uma agulha ligeiramente romba foi usada para tocar na superfície plantar da pata traseira, causando uma cova na pele mas sem a penetrar. A utilização da agulha para controlar as patas produzia normalmente uma reacção de contracção rápida, demasiado curta para ser cronometrada com um cronómetro, e foi-lhe dado arbitrariamente um tempo de retirada de 0,5 s. A pata do lado operado dos animais neuropáticos exibía uma resposta de retirada exagerada à agulha romba. Um tempo máximo de retirada de dez segundos foi usado como tempo limite. Os tempos de retirada para as duas patas dos animais foram

medidos três vezes em cada ponto de tempo, com um período de recuperação de cinco minutos entre aplicações. As três medições foram usadas para gerar um tempo de retirada médio para cada ponto de tempo. Os testes de alodínia táctil e de hiperalgesia mecânica foram realizados simultaneamente.

Os compostos podem ser testados quanto à sua actividade neuroprotectora após isquemia global e focal produzida em ratos ou gerbilos de acordo com os procedimentos descritos em Buchan *et al.*, *Stroke*, Supl. 148-152 (1993), em Sheardown *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.* 236:347-353 (1993), e em Graham *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Terap.* 276:1-4 (1996).

Os compostos podem ser testados quanto à sua actividade neuroprotectora após lesão traumática da medula espinal de acordo com os procedimentos descritos em Wratall *et al.*, *Exp Neurology* 137:119-126 (1996) e em Iwasaqui *et al.*, *J. Neuro Sci.* 134:21-25 (1995).

As composições abrangidas pelo âmbito desta invenção incluem todas as composições onde os compostos da presente invenção estão contidos numa quantidade eficaz para atingir o objectivo pretendido. Embora as necessidades individuais possam variar, a determinação dos intervalos ideais das quantidades eficazes de cada componente faz parte da perícia da arte. Normalmente, os compostos podem ser administrados a mamíferos, por exemplo, seres humanos, por via oral, a uma dose de 0,0025 a 50 mg/kg de peso corporal, ou numa quantidade equivalente de um seu sal farmaceuticamente aceitável, por dia, nomeadamente um mamífero em tratamento para epilepsia, doenças neurodegenerativas, anestesia, arritmia, depressão maníaca e dor. Para injeção intramuscular, a dose é geralmente cerca de metade da dose oral.

No método de tratamento ou prevenção de perda neuronal em isquemia global e focal, trauma cerebral e da medula espinhal, hipoxia, hipoglicemia, estado de epilepsia e cirurgia, o composto pode ser administrado por injeção intravenosa a uma dose de cerca de 0,025 a cerca de 10 mg/kg.

A unidade de dosagem oral pode incluir desde cerca de 0,01 a cerca de 50 mg, preferencialmente desde cerca de 0,1 a

cerca de 10 mg do composto. A unidade de dosagem pode ser administrada uma ou mais vezes por dia, na forma de um ou mais comprimidos, cada um contendo cerca de 0,1 a cerca de 10, convenientemente cerca de 0,25 a 50 mg do composto ou dos seus solvatos.

Para além da administração do composto como um produto químico em bruto, os compostos da invenção podem ser administrados como parte de uma preparação farmacêutica contendo transportadores adequados farmacêuticamente aceitáveis, nomeadamente excipientes e auxiliares que facilitem a transformação dos compostos em preparações que possam ser usadas farmacêuticamente. De preferência, as preparações, particularmente preparações que possam ser administradas por via oral e que possam ser usadas para o tipo preferido de administração, tais como comprimidos, drageias e cápsulas, e também preparações que possam ser administradas rectalmente, tais como supositórios, bem como soluções adequadas para administração por injeção ou via oral, contêm desde cerca de 0,01 a 99 por cento, preferencialmente desde cerca de 0,25 a 75 por cento do(s) composto(s) activo(s), juntamente com o excipiente.

Estão também incluídos no âmbito da presente invenção os sais não tóxicos farmacêuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção. Os sais de adição de ácidos são formados misturando uma solução do específico composto de heteroarilo da presente invenção com uma solução de um ácido não tóxico farmacêuticamente aceitável, tal como ácido clorídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético e afins. Os sais básicos são formados misturando uma solução do composto de heteroarilo da presente invenção com uma solução de uma base não tóxica farmacêuticamente aceitável, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de colina, carbonato de sódio e similares.

As composições farmacêuticas da invenção podem ser administradas a qualquer animal que possa experimentar os efeitos benéficos dos compostos da invenção. Acima de tudo,

entre esses animais constam mamíferos, por exemplo, seres humanos, embora a invenção não lhes seja limitada.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas por qualquer meio que alcance os objectivos pretendidos. Por exemplo, a administração pode ser pelas vias parentérica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica ou bucal. Como alternativa, ou simultaneamente, a administração pode ser por via oral. A dose administrada será dependente da idade, saúde e peso do paciente, do tipo de tratamento simultâneo, se for caso disso, da frequência de tratamento, e da natureza do efeito desejado.

As preparações farmacêuticas da presente invenção são fabricadas por maneiras conhecidas em si, por exemplo, por processos convencionais de mistura, granulação, fabrico de drageias, dissolução ou liofilização. Assim, as preparações farmacêuticas para utilização oral podem ser obtidas combinando os compostos activos com excipientes sólidos, opcionalmente triturando a mistura resultante e processando a mistura de grânulos, após a adição de auxiliares adequados, se desejado ou necessário, para obter núcleos de comprimidos ou de drageias.

Os excipientes apropriados consistem especialmente em enchimentos tais como sacáridos, por exemplo, lactose ou sacarose, manitol ou sorbitol, preparações celulósicas e/ou fosfatos de cálcio, por exemplo, fosfato tricálcico ou hidrogenofosfato de cálcio, bem como ligantes, como pasta de amido, usando, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, fécula de batata, gelatina, goma adragante, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose sódica, e/ou polivinilpirrolidona. Se desejado, agentes desintegrantes podem ser adicionados, tais como os amidos acima mencionados e também carboximetil-amido, polivinilpirrolidona reticulada, ágar, ácido algínico ou um seu sal, tal como alginato de sódio. Os agentes auxiliares são, principalmente, reguladores de fluxo e lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico ou os seus sais, como estearato de magnésio e estearato de cálcio, e/ou polietilenoglicol. Os núcleos de drageias são fornecidos com revestimentos adequados que podem ser resistentes aos sucos

gástricos, se desejado. Para este efeito, podem utilizar-se soluções concentradas de sacáridos contendo, opcionalmente, goma-arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietilenoglicol e/ou dióxido de titânio, soluções de laca e solventes orgânicos adequados ou misturas de solventes. A fim de produzir revestimentos resistentes aos sucos gástricos, são utilizadas soluções de preparações celulósicas adequadas, como acetoftalato de celulose ou ftalato de hidroxipropimetilcelulose. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos revestimentos de comprimidos ou de drageias para, por exemplo, identificação ou caracterização de combinações de doses de compostos activos.

Outras preparações farmacêuticas que podem ser usadas por via oral incluem cápsulas duras (*push-fit*) de gelatina, bem como cápsulas moles, seladas, de gelatina e um plastificante como glicerol ou sorbitol. As cápsulas duras podem conter os compostos activos sob a forma de grânulos que podem ser misturados com enchimentos como lactose, ligantes como amidos e/ou lubrificantes como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Nas cápsulas moles, os compostos activos são de preferência dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados, tais como óleos gordos ou parafina líquida. Além disso, podem ser adicionados estabilizantes.

Possíveis preparações farmacêuticas para serem usadas por via rectal incluem, por exemplo, supositórios, que consistem numa combinação de um ou mais compostos activos com uma base de supositório. As bases de supositório adequadas consistem em, por exemplo, triglicéridos naturais ou sintéticos, ou hidrocarbonetos de parafina. Além disso, também é possível utilizar cápsulas de gelatina rectais constituídas por uma combinação dos compostos activos com uma base. Materiais de base possíveis incluem, por exemplo, triglicéridos líquidos, polietilenoglicóis, ou hidrocarbonetos de parafina.

As formulações adequadas para administração parentérica incluem soluções aquosas dos compostos activos na forma solúvel em água, por exemplo, sais solúveis em água e soluções alcalinas. Além disso, as suspensões dos compostos activos podem ser administradas como suspensões oleosas injectáveis apropriadas. Os solventes lipófilos ou veículos adequados

incluem óleos gordos, por exemplo, óleo de gergelim, ou ésteres de ácidos gordos sintéticos, por exemplo, oleato de etilo ou triglicéridos ou polietilenoglicol-400 (os compostos são solúveis em PEG-400). As suspensões aquosas injectáveis podem conter substâncias que aumentem a viscosidade da suspensão e incluem, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, sorbitol e/ou dextrano. Opcionalmente, a suspensão também pode conter estabilizantes.

Os exemplos a seguir são ilustrativos e não limitam a presente invenção. Há outras modificações e adaptações adequadas da variedade de condições e parâmetros normalmente encontrados em terapia clínica, e que são óbvias para os peritos na especialidade, que estão dentro do âmbito da invenção conforme definido nas declarações anexadas.

Exemplo 1

3-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida

a) 1-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]etanona. Uma mistura de 4'-fluoroacetofenona (2,2 ml, 17,9 mmol), 4-fluorofenol (2,34 g, 20,6 mmol) e carbonato de potássio (5,2 g, 38 mmol) em DMF (17 ml) foi mantida em refluxo durante 16 horas. A mistura foi diluída com acetato de etilo e lavada várias vezes com uma solução aquosa de hidróxido de sódio (2 N). A camada orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para dar 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,93 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,09-7,04 (m, 4H), 6,96 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 2,57 (s, 3H).

b) 3-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole. Uma mistura de 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona em bruto (17,9 mmol) e N,N-dimetilformamida dimetilacetal (2,6 ml, 18,4 mmol) em DMF (20 ml) foi mantida em refluxo durante 24 horas. A solução foi então repartida entre acetato de etilo e água. A camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etilo e as camadas de acetato de etilo combinadas foram lavadas duas vezes com água, secas em sulfato de sódio, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para dar um sólido amarelo. O sólido foi dissolvido em etanol e hidrato de hidrazina puro (2,2 ml, 70 mmol) foi

adicionado. A solução foi mantida em refluxo durante 6 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi repartida entre acetato de etilo e água. A camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etilo. As camadas de acetato de etilo combinadas foram lavadas várias vezes com água, secas em sulfato de sódio e evaporadas sob pressão reduzida para dar 4,4 g (97% de rendimento bruto) de 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole. ^1H RMN (CDCl_3): δ 10,6 (sl, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,04-6,99 (m, 6H), 6,57 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

c) 3-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-carboxamida. Uma solução de 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole em bruto (4,4 g, 17,3 mmol) em ácido acético glacial (60 ml) e água (5 ml) foi tratada com uma solução de cianato de sódio (1,4 g, 21 mmol) em 5 ml de água. Após agitação à temperatura ambiente durante 16 horas, a reacção foi diluída com água, dando um precipitado sólido. O produto bruto foi filtrado, seco e purificado por cromatografia em coluna para dar 2,79 g (52%) do composto do título na forma de sólido, p.f. 141-143°C, ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,28 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,84 (sl, 2H), 7,24 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,13-7,08 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H).

As seguintes pirazolo-1-carboxamidas foram preparadas por meio de um procedimento similar:

3-[4-(2,4-Difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida; p.f. 132-134°C. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,24 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,94-6,85 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,30 (sl, 2H).

3-[4-(4-Cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida; p.f. 150-151°C. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,24 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,23 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,25 (sl, 2H).

3-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida; p.f. 131-132°C. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,27 (d, 1 H $J = 2,7$ Hz), 7,86 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,59 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,16 (slg, 1H), 7,11 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 7,09 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz), 6,71 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 5,81 (slg, 1H). O composto foi preparado

a partir de 3-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]-1H-pirazole, p.f. 102-104°C, R_f 0,33 (hexano/EtOAc 7/3), que por sua vez foi preparado a partir 1-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]-etanona, usando o procedimento descrito para a síntese de 3-[4-(4-fluorometilfenoxi)fenil]-1H-pirazole.

A 3-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida também pode ser preparada por um método semelhante.

As seguintes pirazolo-1-carboxamidas substituídas em 3 foram preparadas a partir dos comercialmente disponíveis 1H-pirazoles substituídos em 3 (Ryan Scientific, Isle of Palms, SC) como descrito para a conversão de 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole em 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida:

3-[4-(4-Metoxifenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida; p.f. 156-159°C, ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,23 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,14 (sl, 1H), 7,00 (dd, $J=9,0,7,8$ Hz, 4H), 6,90 (d, $J=9,3$ Hz, 2H), 6,67 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 5,25 (sl, 1H), 8,32 (s, 3H).

5-Metiltio-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-1-carboxamida; p.f. 142-144°C, ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,77 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,37 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,14 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,07-7,04 (m, 4H), 6,34 (s, 1H), 5,20 (sl, 2H), 2,53 (s, 3H).

3-[4-(4-Nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida; p.f. 145-147°C, ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,28 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J=9,3$ Hz, 2H), 6,73 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 5,3 (sl, 2H).

3-[4-(3-Cloro-2-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida; p.f. 180-181°C. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,27 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,80 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 5,27 (sl, 2H).

Exemplo 2**5-Metanossulfinil-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-1-carboxamida**

A uma solução de 5-tiometil-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-1-carboxamida (122 mg, 0,375 mmol) em CHCl_3 a 0°C adicionou-se ácido m-cloroperoxibenzóico sólido (57-86%; 129 mg). Após várias horas a 0°C , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sólido foi adicionado e a mistura foi agitada durante a noite. A mistura reaccional foi adicionada a uma mistura de água/EtOAc. A camada aquosa foi lavada com EtOAc e as camadas de EtOAc combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas até à secura. Cromatografia em coluna (hexano/EtOAc 1:1) deu 74 mg (58%) do sulfóxido na forma de um sólido branco, p.f. 92°C . ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,79 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,38 (t, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,29 (s, 1H), 7,14 (t, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,06 (d, 4h, $J=8,4$ Hz), 5,45 (s lg, 2H), 3,05 (s, 3H).

Exemplo 3**3-[4-(4-Aminofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida**

Uma solução de 3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida (100 mg, 0,308 mmol) em etanol foi purgada com azoto durante 5 minutos e, em seguida, adicionou-se paládio (10% sobre carbono, 20 mg). A mistura foi agitada a 40 psi de hidrogénio durante 16 horas. A mistura foi então filtrada através de um leito de Celite e o solvente foi removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna para dar 57 mg (60%) do composto do título na forma de um sólido, p.f. $158-160^\circ\text{C}$. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,22 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,10 (sl, 1H), 6,90 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,70 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,66 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 5,25 (sl, 1H), 3,61 (sl, 2H).

Exemplo 4**3-[4-(2-Cianofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida**

Uma solução de 3-[4-(3-cloro-2-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida (65 mg, 0,192 mmol) em etanol foi formada após aquecimento. A solução foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente, purgada com azoto durante

5 minutos, e paládio sobre carbono a 10% (25 mg) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 16 horas num balão cheio de hidrogénio. A mistura foi então filtrada através de um leito de Celite e o filtrado foi repartido entre água e acetato de etilo. A camada aquosa foi extraída com acetato de etilo. As camadas de acetato de etilo combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para dar o produto bruto. Purificação por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etilo 60:40) originou 15 mg (26%) do composto do título na forma de um sólido. TLC R_f = 0,38 (hexano/acetato de etilo 60:40). ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,53–7,47 (m, 1H), 7,20–7,14 (m, 1H), 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,30 (sl, 2H).

Exemplo 5

1-[3-[4-(4-Nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazolil]etanona

Uma solução de 3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazole (0,16 g, 0,57 mmol) em piridina (12 ml) foi tratada com anidrido acético puro (1,0 ml, 1,0 mmol) e deixada a agitar à temperatura ambiente durante 16 horas. A reacção foi então diluída com acetato de etilo, lavada várias vezes com uma solução aquosa de HCl 2N, seca em sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, originando 116 mg (63%) do composto do título. TLC R_f = 0,78 (acetato de etilo/hexano 70:30). ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,31 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H).

Exemplo 6

2-Metil-1-[3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazol-1-il]propan-1-ona

Uma mistura de 3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazole (123 mg, 0,52 mmol) e NaH (28 mg, 0,70 mmol) em 5 ml de DMF foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. Cloreto de isobutirilo puro (80 μL , 0,75 mmol) foi adicionado e a reacção foi agitada à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi então repartida entre água e EtOAc. A camada aquosa foi extraída duas vezes com EtOAc e as camadas orgânicas

combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia em coluna (EtOAc a 5%/hexano) originou 127 mg (80%) do composto do título na forma de um sólido branco, p.f. 49–51°C. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,3 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,39 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,17 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,12–7,08 (m, 4H), 6,75 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 1,78 (d, $J=6,9$ Hz, 6H).

Exemplo 7

1-Metanossulfonil-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazole

A uma solução de 3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazole (125 mg, 0,529 mmol) em piridina (10 ml) à temperatura ambiente adicionou-se cloreto de metanossulfonilo puro (50 μL , 0,64 mmol). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi diluída com água. Cromatografia em coluna originou 152 mg (91%) do composto do título na forma de um sólido branco, p.f. 136°C. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,06 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,37 (t, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,14 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,06–7,04 (m, 2H), 6,72 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 3,38 (s, 3H).

Exemplo 8

1-[2-(Metanossulfonilamino)etil]-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole

a) 2-[2-[5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il]etil]isoindolo-1,3-diona. Uma solução de 2-[5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-pirazol-1-il]etanol (210 mg, 0,704 mmol), trifenilfosfina (249 mg, 0,949 mmol) e ftalimida (149 mg, 1,01 mmol) em 5 ml de THF seco foi arrefecida num banho de água gelada e azodicarboxilato de dietilo puro (145 μL , 160 mg, 0,919 mmol) foi adicionado gota a gota por uma seringa. A solução amarela resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1) indicou que a reacção não estava concluída e a mistura deixou-se sob agitação à temperatura ambiente durante outras 24 horas. A reacção foi então arrefecida num banho de gelo e extinguida com uma solução de salmoura. Água foi adicionada e a camada aquosa foi separada e lavada com EtOAc (3 x 5 ml). As camadas orgânicas agrupadas

foram lavadas com salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O produto bruto foi dissolvido em EtOAc/hexano 1:1 com um mínimo de CH_2Cl_2 adicionado para dar uma solução transparente. A solução resultante foi adicionada a 11 cm de gel de sílica *flash* numa coluna 4 cm de diâmetro. Eluição com EtOAc/hexano 1:1 originou 218 mg do produto desejado contaminado com 1,2-bis(etoxicarbonil)hidrazina. Cromatografia em coluna (gel de sílica, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 9:1) originou 196 mg (65%) de produto puro, p.f. 126-127°C. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,76-7,64 (m, 4H), 7,48 (d, 1H $J=2\text{ Hz}$), 7,17 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 6,7, 10-99 (m, 4H), 6,82 (d, 2H, $J=8\text{ Hz}$), 6,20 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$), 4,49 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$), 3,96 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$).

b) 1-[2-(Metanossulfonilamino)etil]-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole. Uma suspensão de 2-[2-[5-[4-(4-fluorofenoxi)-fenil]pirazol-1-il]etil]isoindolo-1,3-diona (126 mg, 0,295 mmol) em 3 ml de uma solução 2M de MeNH_2 em MeOH foi agitada à temperatura ambiente durante 48 horas. A reacção foi, em seguida, concentrada até à secura. Cromatografia em coluna (34 cm de gel de sílica *flash* numa coluna de 2 centímetros de diâmetro; eluição com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1) originou 36 mg da amina desejada. Uma solução desta amina (34 mg, 0,12 mmol) em 1 ml de piridina foi tratada com cloreto de metanossulfonilo puro (22 μL , 32 mg, 0,28 mmol) adicionado através de uma seringa. Após agitação durante a noite, adicionou-se mais 50 μL (74 mg, 0,65 mmol) de cloreto de metanossulfonilo gota a gota através de uma seringa. Após agitação durante a noite, a reacção foi diluída com EtOAc e extraída com uma solução aquosa de HCl 1 M (1 x 15 ml e 1 x 5 ml). A camada aquosa foi reextraída com EtOAc e as camadas de EtOAc combinadas foram lavadas com água e salmoura, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O resíduo foi adicionado a 4,5 g de gel de sílica *flash* numa coluna de 1 cm de diâmetro. Eluição com 140 ml de EtOAc/hexano 3:1 originou 43 mg (95%) do composto do título na forma de um sólido amarelo, p.f. 96-98°C. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,53 (d, 1 H, $J=2, 1\text{ Hz}$), 7,32 (d, 2H, $J=8,7\text{ Hz}$), 7,10-7,05 (m, 4H), 7,25 (d, 2H, $J=9\text{ Hz}$), 6,29 (d, 1H, $J=1,8\text{ Hz}$), 5,45 (br t, 1H, $J=6\text{ Hz}$), 4,26 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 2,89 (s, 3H).

Exemplo 9**1-(2-Carbamoíloxietil)-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole**

Uma solução de 2-[5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il]etanol (118 mg, 0,40 mmol) em 1 ml de tolueno foi tratada com cianato de sódio sólido (2 eq.; 53 mg, 0,82 mmol) adicionado de uma só vez. A mistura resultante foi arrefecida num banho de água gelada e ácido trifluoroacético puro (60 µL, 89 mg, 0,78 mmol) foi adicionado gota a gota por meio de uma seringa. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente. Após 2 horas, tinha solidificado completamente e um 1 ml de tolueno foi adicionado. Após agitação durante a noite, a reacção foi arrefecida novamente até 0°C e diluída com 3 ml de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃. A camada aquosa foi separada e extraída com EtOAc (3 x 5 ml). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. Cromatografia em coluna (13 centímetros de gel de sílica *flash* numa coluna de 2 centímetros de diâmetro, eluída com 600 ml de CH₂Cl₂/EtOAc 3:2) originou 21 mg (15%) do carbamato como um sólido, p.f. 120-125°C. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,57 (d, 1 H *J*= 2Hz), 7,35 (d, 2H, *J*= 9 Hz), 7,10-7,05 (m, 4H), 7,02 (d, 2H, *J*= 9 Hz), 6,26 (d, 1 H, *J*= 2Hz), 4,60 (s lg, 2H), 4,43 (t, 2H), 4,35 (t, 2H).

Exemplo 10**3-[4-(4-Fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazole**

a) 4-Acetil-4'-fluorodifeniltioéter. Uma mistura de 4'-fluoroacetofenona (0,98 g, 7,1 mmol), 4-fluorotiofenol (1,0 g, 7,8 mmol) e K₂CO₃ (0,88 g, 6,4 mmol) foi aquecida em 50 ml de N,N-dimetilacetamida a 155°C durante 15 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a reacção foi extinguida com 50 ml de água. Clorofórmio (2 x 50 ml) foi usado para extrair o produto. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa de NaOH 2N e salmoura, secas em Na₂SO₄ e evaporadas. O óleo obtido foi dissolvido em 300 ml de éter e lavado quatro vezes com água para remover N,N-dimetilacetamida. A solução etérea foi seca em Na₂SO₄ e evaporada para dar 1,9 g de 4-acetil-4'-fluorodifeniltioéter na forma de um óleo.

b) 3-[4-(4-Fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazole. Uma solução de 4-acetil-4'-fluorodifeniltioéter (0,75 g, 3,1 mmol) e de N,N-dimetilformamida dimetilacetal (0,47 ml, 3,4 mmol) em 6 ml de DMF foi aquecida a 155°C durante a noite. Uma vez à temperatura ambiente, a solução foi vertida em 30 ml de água. EtOAc (2 x 100 ml) foi usado para extrair o produto. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas três vezes com água, secas em Na₂SO₄ e evaporadas para dar 0,85 g de um óleo castanho-escuro. Uma solução do óleo em 6 ml de EtOH contendo hidrato de hidrazina (0,47 ml, 15,3 mmol) foi aquecida ao refluxo durante 1,5 h. Após arrefecimento à temperatura ambiente, verteu-se 30 ml de água sobre a mistura reaccional. EtOAc (2 x 75 ml) foi utilizado para extrair o produto. A camada orgânica foi separada, lavada com água, seca em Na₂SO₄ e evaporada. O produto bruto foi purificado numa coluna de gel de sílica, eluindo com EtOAc a 40%/hexano, para produzir 0,65 g (79%) do composto do título na forma de um óleo amarelo. TLC R_f = 0,45 (EtOAc/hexano 1:1). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,95 (s, 1H, NH), 7,83 (s lg, 1H), 7,81, 7,44 e 7,29 (m, 8H, PhH), 6,72 (s lg, 1H).

Exemplo 11

3-[4-(4-Fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida

Uma solução de 3-[4-(4-fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazole (85 mg, 0,31 mmol) em 1,5 ml de ácido acético glacial foi tratada com uma solução de cianato de sódio (31 mg, 0,47 mmol) em 0,5 ml de água. A suspensão branca resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Em seguida, a suspensão foi diluída com 10 ml de EtOAc, resultando numa solução amarela que foi lavada com água e solução saturada de NaHCO₃, seca em Na₂SO₄ e evaporada. O resíduo foi triturado com 3 ml de EtOAc a 25%/hexano. O sólido branco formado foi recolhido por filtração e seco para dar 65 mg (66%) do composto do título, p.f. 150-155°C (TLC R_f = 0,22 (EtOAc a 25%/hexano)). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,27 (d, J= 2, 1 Hz, 1 H, H do pirazole), 7,77 (d, J= 7,5 Hz, 2H, PhH), 7,48-7,06 (m, 6H, PhH), 6,71 (d, J= 2,1 Hz, 1H, H do pirazole), 5,31 (s lg, 2 H, NH₂).

Exemplo 12**2-[5-[4-(4-Fluorofenoxi) fenil]pirazol-1-il]etanol**

Uma solução de 3-dimetilamino-1-[4-(4-fluorofenoxi)-fenil]propenona (1,00 g, 3,50 mmol) e 2-hidroxietil-hidrazina (307 mg, 4,03 mmol) em 8 ml de EtOH foi aquecida ao refluxo durante 2 horas. TLC indicou reacção incompleta e adicionou-se mais 88 mg (1,12 mmol) de hidrazina. Depois de 3,5 horas ao refluxo, a mistura reaccional foi deixada a arrefecer e concentrada sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em EtOAc e adicionado a 12,5 cm de gel de sílica *flash* numa coluna de 4 cm de diâmetro. Eluição com EtOAc a 100% originou 920 mg (88%) do produto como uma mistura 10:1 dos isómeros 1,5 e 1,3. A mistura (900 mg) foi suspensa em 5 ml de piridina, arrefecida num banho de gelo e tratada com anidrido acético puro (355 μ L, 384 mg, 3,76 mmol) adicionado gota a gota através de uma seringa. A solução límpida resultante foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reaccional foi arrefecida num banho de água gelada e foi adicionada a 35 ml de uma solução aquosa de HCl 2N gelada e 30 ml de EtOAc. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e salmoura. Após secagem (Na₂SO₄), o solvente foi removido sob vácuo. Cromatografia em coluna (12 cm de gel de sílica *flash* numa coluna de 4 cm de diâmetro, eluição com 600 ml de EtOAc a 5%/CH₂Cl₂, 200 ml de EtOAc a 10%/CH₂Cl₂, 300 ml de EtOAc a 15%/CH₂Cl₂ e 100 ml de cada, EtOAc a 20%/CH₂Cl₂ e EtOAc a 30%/CH₂Cl₂) originou 737 mg do desejado 1,5-pirazole (R_f = 0,28, EtOAc a 5%/CH₂Cl₂) e 100 mg do isómero 1,3 (R_f = 0,52, EtOAc a 5%/CH₂Cl₂).

A uma solução do isómero 1,5 (719 mg, 2,11 mmol) em 10 ml de MeOH arrefecido num banho de água gelada, adicionou-se K₂CO₃ sólido (283 mg, 2,05 mmol) de uma só vez. Após agitação durante 1 hora, 1,3 ml de uma solução aquosa de HOAc 2N foi adicionada gota a gota através de uma seringa. A reacção foi, em seguida, adicionada a 25 ml de água. A mistura resultante foi extraída com EtOAc (3 x 25 ml). As camadas de EtOAc foram reunidas e lavadas com salmoura, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas até à secura. O óleo amarelo claro que se formou foi triturado com hexano dando 555 mg (88%) do composto do título na forma de um sólido amarelo claro, p.f. 71-72°C. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,55 (d, 1 H *J* = 1,8 Hz), 7,35 (d, 2H, *J* =

7,0 Hz), 7,10-7,00 (m, 6H), 6,29 (d, 1 H $J=1,8$ Hz), 4,20 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,72 (t, 1H, $J=6,2$ Hz).

Exemplo 13

Dimetilamida do ácido 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxílico

Uma solução de 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole (467 mg, mmol 1,84) em 7 ml de THF contendo 0,3 ml (2,13 mmol) de trietilamina foi tratada com 0,3 ml (3,2 mmol) de cloreto de dimetilcarbamilado adicionado através de uma seringa. Não se observou qualquer reacção à temperatura ambiente. Adicionou-se mais 0,3 ml de cloreto de dimetilcarbamilado e a reacção foi aquecida ao refluxo durante a noite. A mistura reaccional foi, em seguida, adicionada a uma solução aquosa saturada da NaHCO_3 e EtOAc. A camada aquosa foi lavada com EtOAc e as camadas orgânicas agrupadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas até à secura. Cromatografia em coluna (hexano/EtOAc 7/3) originou 282 mg do composto do título na forma de um óleo amarelo que solidificou em repouso, p.f. 59-63°C. ^1H RMN (CDCl_3): δ 8,15 (d, 1 H $J=2,7$ Hz), 7,80 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 7,06-6,88 (m, 6H), 6,62 (d, 1 H $J=2,7$ Hz), 3,30 (s lg, 6H).

Exemplo 14

1-Benzil-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole

A uma solução de 3-dimetilamino-1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]propenona (580 mg, 2,04 mmol) em EtOH adicionou-se dicloridrato de benzil-hidrazina (500 mg, 2,49 mmol). A reacção foi aquecida ao refluxo até TLC mostrar consumo completo da enona inicial. A mistura resultante foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente e foi adicionada a água/EtOAc. A camada aquosa foi separada e extraída com EtOAc. As camadas de EtOAc combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. Purificação por cromatografia em coluna (gradiente de 9:1 para 8:2 de hexano/EtOAc) deu 220 mg do composto do título na forma de um óleo. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,59 (d, 1H, $J=1,5$ Hz), 7,30-6,90 (m, 13H), 6,32 (d, 1 H $J=1,8$ Hz), 5,34 (s, 2H).

Exemplo 15**2-[3-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazol-2-il]-1-pirrolidin-1-iletanona**

Uma solução de éster etílico do ácido [5-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il]acético (104 mg, 0,306 mmol) em 1 ml de MeOH foi tratada com hidroxipirrolidina pura (0,1 ml, 85 mg, 1,20 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 4 dias, a reacção foi concentrada até à secura. O resíduo sólido foi triturado com hexano, originando 80 mg (71%) da amida na forma de um sólido, p.f. 90-95°C. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,58 (s lg, 1H), 7,46 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,10-6,98 (m, 6H), 6,30 (s lg, 1H), 3,51 (t, 2H, $J=6,6$ Hz), 3,44 (t, 2H, $J=6,9$ Hz), 1,98 (p, 2H, $J=6,6$ Hz), 1,85 (p, 2H, $J=6,6$ Hz).

Exemplo 16**2-(N-Metilacetamido)-3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazole**

A metilamida foi preparada de forma semelhante, reagindo o éster etílico do ácido [5-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il]acético com metilamina em MeOH, p.f. 132-135°C. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,64 (d, 1 H $J=1,8$ Hz), 7,28 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,10-7,00 (m, 4H), 7,01 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 6,38 (s lg, 1H), 6,35 (d, 1H, $J=1,8$ Hz), 4,77 (s, 2H), 2,83 (d, 3H, $J=5,4$ Hz).

As amidas seguintes foram preparadas usando o procedimento descrito para a metilamida:

2-{5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}-1-(4-metil)piperazin-1-iletanona; $R_f = 0,30$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1); ^1H RMN (300 MHz), CDCl_3 ; δ 7,61 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,10-7,01 (m, 6H), 6,32 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 2,42 (t, $J=5,0$ Hz, 4H), 2,33 (s, 3H).

1-{5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol; $R_f = 0,59$ (EtOAc a 100%); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,60 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,11-7,03 (m, 6H), 6,32 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 1,06 (s, 6H).

1-{5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}propan-2-ona; $R_f = 0,53$ (EtOAc); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,63 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 2H), 7,13-7,01 (m, 6H), 6,37 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 2,09 (s, 3H).

1-Morfolin-4-il-2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}etanona; $R_f = 0,40$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 19:1); p.f. 122-124°C; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,13-7,02 (m, 6H), 6,34 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,69-3,66 (m, 6H), 3,51-3,50 (m, 2H).

Exemplo 17

2-{5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}acetamida

A uma solução da 3-dimetilamino-1-[4-(4-fluorofenoxi)-fenil]propenona (860 mg, 3,0 mmol) em EtOH adicionou-se cloridrato de hidrazinoacetato de etilo (580 mg, 3,64 mmol) na forma de um sólido, de uma só vez. Depois de 1 hora ao refluxo, a mistura reaccional foi deixada a esfriar e foi repartida entre água e EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e as camadas EtOAc combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob vácuo. Cromatografia em coluna (EtOAc a 2%/CH₂Cl₂) originou o éster etílico desejado (isómero 1,5; $R_f = 0,28$ EtOAc a 5%/CH₂Cl₂) e o seu isómero 1,3 ($R_f = 0,68$ EtOAc/CH₂Cl₂). Uma solução do isómero 1,5 em MeOH foi tratada com uma solução aquosa de NH_4OH e agitada à temperatura ambiente durante 48 horas. Tratamento, tal como descrito para o éster etílico, e cromatografia em coluna (EtOAc a 100%) originaram 276 mg do composto do título na forma de um sólido branco, p.f. 168-169°C. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 7,65 (d, 1H $J = 1,8$ Hz), 7,31 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,10-7,00 (m, 6H), 6,35 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz), 6,30 (s lg, 1H), 5,56 (s lg, 1H), 4,78 (s, 2H).

Exemplo 18

2-{3-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}acetamida

A reacção do isómero 1,3 no seu isómero 1,5 pelo método descrito no Exemplo 17 deu 35 mg do composto do título na forma de um sólido branco, p.f. 145°C. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 7,76 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7,49 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,05-6,99 (m, 6H),

6,59 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 6,40 (s lg, 1H), 5,45 (s lg, 1H), 4,83 (s, 3H).

Exemplo 19

3-{5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}propionamida

A reacção de 3-dimetilamino-1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-propenona com 2-cianoetil-hidrazina conforme atrás descrito originou 1-(2-cianoetil)-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazole. A reacção de uma solução do nitrilo com 10 ml de uma solução aquosa de KOH a 20% e 4 ml de uma solução aquosa de H_2O_2 a 30% ao refluxo deu 64 mg da amida na forma de um sólido branco, p.f. 118-120°C. 1H RMN ($CDCl_3$): δ 7,54 (d, 1 h, $J=1,8$ Hz), 7,35 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,10-6,98 (m, 6H), 6,26 (d, 1H, $J=1,8$ Hz), 6,08 (s lg, 1H), 5,30 (s lg, 1H), 4,39 (t, 2H, $J=6,6$ Hz), 2,86 (t, 3H, $J=6,6$ Hz).

Exemplo 20

2-{3-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}pirimidina

A uma solução do 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole (930 mg, 3,66 mmol) em 15 ml de THF seco adicionou-se lentamente 240 mg (6,00 mmol) de NaH. Após agitação à temperatura ambiente durante 20 minutos, adicionou-se 500 mg (4,15 mmol) de 2-cloropirimidina de uma só vez. A mistura reaccional foi deixada a agitar durante a noite à temperatura ambiente e concentrada até à secura. O resíduo foi dissolvido em $CHCl_3$ e submetido a cromatografia *flash*. Eluição com hexano/EtOAc 3:2 deu 994 mg do composto do título na forma de um sólido, p.f. 123-125°C. 1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,77 (d, 2H, $J=4,8$ Hz), 8,65 (d, 1H, $J=3,0$ Hz), 7,95 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,20 (t, 1H, $J=4,9$ Hz), 7,07-6,98 (m, 5H), 6,78 (d, 1H, $J=3,0$ Hz).

O seguinte composto foi preparado por um procedimento similar mas utilizando 3-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]-1H-pirazole:

2-{3-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]pirazol-1-il}pirimidina, p.f. 141-144°C.

Exemplo 21**4-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole**

a) 1-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]etanona. Uma mistura de 4-fluorofenol (4,45 g, 39,3 mmol), 4-fluoroacetofenona (4,4 ml, 36 mmol) e carbonato de potássio (13 g, 94 mmol) em DMF (40 ml) foi mantida em refluxo durante a noite. A mistura foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente e foi então repartida entre acetato de etilo (200 ml) e água (200 ml). A camada aquosa separada foi extraída com acetato de etilo (3x 100 ml). As camadas de acetato de etilo combinadas foram lavadas com uma solução aquosa de hidróxido de sódio (2N, 200 ml), duas vezes com água (200 ml de cada vez), secas em sulfato de sódio, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para dar um óleo escuro. O óleo solidificou em repouso à temperatura ambiente durante a noite. O peso da 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona em bruto era de 6,7 g (80%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,96 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,11-7,06 (m, 4H), 6,98 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 2,59 (s, 3H).

b) 2-Bromo-1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona. A uma solução de 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona (2,1 g, 9,1 mmol) e de ácido bromídrico aquoso (3 gotas) em metanol (50 ml) adicionou-se gota a gota uma solução de bromo (0,6 ml, 11,6 mmol) em metanol (20 ml). Após a adição, a solução foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A solução foi então repartida entre água e acetato de etilo. A camada aquosa separada foi extraída uma vez mais com acetato de etilo. As camadas de acetato de etilo combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para dar óleo, que solidificou em repouso (2,5 g, 87%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,96 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,10-7,06 (m, 4H), 6,98 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 4,39 (s, 2H).

c) 4-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole. Uma solução de 2-bromo-1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona (0,547 g, 17,7 mmol) em formamida (25 ml) foi mantida em refluxo a 190°C durante 1 hora. A solução foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente e repartida entre água e acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada 3 vezes com água, seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para dar um óleo. O óleo foi purificado por cromatografia em coluna (gel

de sílica *flash*, acetato de etilo/metanol 9:1) para dar 94 mg (21%) do composto do título, p.f. 165-168°C. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 7,76 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,23 (t, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,07 (dd, $J=8,5, 4,9$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J=8,4$ Hz, 2H).

Os compostos seguintes foram preparados da mesma forma:

4-[4-(4-Fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazole: ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,70 (s, 1H), 7,56 (dd, $J=2,0, 12,0$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J=1,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,04-6,93 (m, 5H).

4-[4-(4-Fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazole, sal cloridrato; a base livre preparada acima foi dissolvida em clorofórmio e uma solução de HCl 1N em éter foi adicionada até ocorrer precipitação. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida para originar o sal. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 14,8 (sl, 2H), 9,16 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (d, $J=11,7$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J=8,4$ Hz, 3H), 7,11 (dd, $J=4,5, 8,7$ Hz, 2H).

4-[4-(2,4-Difluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole; ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,65 (d, $J=8, 4$ Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,09-7,01 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 6,94 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,98-6,80 (m, 1H); p.f. 144-148°C.

4-[4-(2,4-Difluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole, sal cloridrato. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 9,24 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,95 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 7,09 (d, $J=8,7$ Hz, 2H); p.f. 192-195°C.

4-[4-(4-Cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole, sal cloridrato. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 9,24 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,96 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,67 (dd, $J=10, 5, 1, 8$ Hz, 1H), 7,37-7,26 (m, 2H), 7,14 (d, $J=8, 4$ Hz, 2H); p.f. 216-220°C.

4-(4-(4-Trifluorometilfenoxi)fenil)-1H-imidazole, sal cloridrato. ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 15,0 (sl, 2H), 9,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, $J=8, 4$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J=8,7$ Hz, 2H); p.f. 230-232°C. O intermediário 1-[4-(4-trifluorometilfenoxi) fenil]etanona foi preparado a partir de 4-hidroxiacetofenona e 4-fluorobenzotrifluoreto através do método descrito para a síntese de 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona.

Exemplo 22**4-[4-(2,4-Difluorofenoxi)fenil]-2-metil-1H-imidazole**

Uma solução de cloridrato de acetamidina (120 mg, 1,71 mmol) em DMF foi tratada com 2 ml (2,0 mmol) de uma solução de terc-butoxido de potássio 1M em THF. A mistura resultante foi aquecida a 95°C durante 1 hora. Adicionou-se 2-bromo-1-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]etanona sólida (preparada como descrito para a 2-bromo-1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona; 345 mg, 1,00 mmol) e a reacção foi agitada a 95°C durante a noite. Uma vez à temperatura ambiente, a mistura foi repartida entre água e EtOAc. A camada aquosa separada foi extraída uma vez com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (3x), secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas. Cromatografia em coluna (EtOAc a 100%) originou 86 mg do imidazole na forma de um sólido. TLC R_f = 0,54 (MeOH a 5%/EtOAc). ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,53 (dd, 1H J= 11,9, 1,6 Hz), 7,43 (d, 1H, J= 8,4 Hz), 7,16 (s, 1H), 7,03-6,92 (m, 5H), 2,47 (s, 3H).

Exemplo 23**4-[4-(2,4-Difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazolo-2-carboxamida****a) 2-Ciano-4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazole.**

Uma mistura de 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole em bruto (preparado a partir de 4,14 g de 2-bromo-1-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]etanona e de 35 ml de formamida conforme descrito acima), KOH sólido (2,57 g) e MeI (1 ml) foi aquecida ao refluxo durante a noite. Após filtração, a reacção foi concentrada até à secura e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash*, obtendo-se 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazole na forma de um sólido. A uma solução de 4-(dimetilamino)piridina (1,34 g, 10,9 mmol) em 30 ml de DMF seco a -10°C, adicionou-se brometo de cianogénio (solução 5,0 M em MeCN; 2,1 ml, 10,5 mmol), dando um precipitado amarelo pálido. Adicionou-se 4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazole sólido (1,39 g, 4,86 mmol) e a mistura reaccional foi aquecida a 60°C durante a noite. A mistura reaccional foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente e adicionou-se água e EtOAc. A camada aquosa separada foi extraída duas vezes com EtOAc e as camadas

orgânicas combinadas foram lavadas com água (3x), secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas. O resíduo oleoso foi purificado por cromatografia *flash* (gradiente de 8,5/2,5 para 7/3 de hexano/EtOAc) obtendo-se 713 mg de 2-ciano-4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazole na forma de um sólido, p.f. 109-110°C. (R_f = 0,42, hexano/EtOAc 7/3) juntamente com 122 mg de 4-ciano-4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazole, p.f. 169-170°C (R_f = 0,32, hexano/EtOAc 7/3). ^1H RMN (2-ciano; CDCl_3): δ 7,65 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,16 (s, 1H), 7,06 (dt, 1H, J = 9,3, 5,4 Hz), 6,93 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,98-6,80 (m, 2H), 3,65 (s, 3H). ^1H RMN (4-ciano; CDCl_3): δ 7,69 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,27 (s, 1H), 7,09 (dt, J = 8,7, 5,7 Hz), 6,96 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,00-6,82 (m, 2H), 3,90 (s, 3H).

b) 4-[4-(2,4-Difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazolo-2-carboxamida. Uma mistura de 2-ciano-4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazole (0,40 g, 1,27 mmol), etilenodiamina (0,3 ml, 4,5 mmol), ácido p-toluenossulfônico mono-hidratado (110 mg, 0,58 mmol) em etilenoglicol foi aquecida ao refluxo durante 20 horas. Tratamento conforme descrito acima e cromatografia em coluna (gradiente de EtOAc a 100% para MeOH a 5%/EtOAc) originou 47 mg do composto do título na forma de um sólido amarelo, p.f. 183-187°C. ^1H RMN (CDCl_3): δ 10,44 (s lg, 1H), 7,38 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,10-6,80 (m, 5H), 6,40 (s, 1H), 3,32 (s, 3H).

Exemplo 24

2-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole

Uma mistura de 4-(4-fluorofenoxi)benzonitrilo (720 mg, 3,38 mmol), etilenodiamina (0,3 ml, 4,4 mmol) e ácido p-toluenossulfônico mono-hidratado (420 mg, 2,20 mmol) em etilenoglicol foi aquecida ao refluxo durante 48 horas. Uma vez à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi adicionada a uma solução aquosa de NaOH 2N. O precipitado resultante foi isolado por filtração e foi processado sem purificação adicional. Uma solução de imidazolina (0,53 g, 2,0 mmol) em 20 ml de tolueno foi tratada com Pd a 10%/C (0,53 g) e aquecida ao refluxo durante 40 horas. A mistura reaccional foi repartida entre 100 ml de EtOAc e 200 ml de uma solução de NaOH 2N aquosa. A camada orgânica separada foi

filtrada através de um leito de Celite e evaporada para dar um sólido. Uma solução da base livre em MeOH foi tratada com HCl/éter e evaporada para dar o sal cloridrato, p.f. 86-91°C. ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 14,8 (s lg, 2H), 8,11 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,76 (s, 2H), 7,31 (t, 2H, J = 8,9 Hz), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,19 (d, 2 H, J = 9, 0 Hz)

Exemplo 25

2-[4-(4-Fluorofenenoxi)fenil]-1H-benzimidazole

Uma mistura de ácido 4-(4-fluorofenil)benzóico (190 mg, 0,88 mmol) e fenilenodiamina (133 mg, 1,22 mmol) em 25 g de ácido polifosfórico foi aquecida a 150°C durante a noite. Uma vez à temperatura ambiente, a reacção foi diluída com água. O sólido resultante foi lavado com água, seco e cromatografado (gradiente de 8/2 para 7/3 de hexano/EtOAc), obtendo-se 104 mg (39%) do benzimidazole como um sólido, p.f. 243-245°C. R_f = 0,40 hexano/EtOAc 7/3. ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 12,8 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,29 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20-7,16 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

Exemplo 26

2-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazolo-4-carboxamida

A uma solução de 0,56 g (6,83 mmol) de acetato de sódio em 10 ml de água adicionou-se 1,29 g (4,78 mmol) de 1,1-dibromo-3,3,3-trifluoroacetona. A solução resultante foi aquecida durante 30 minutos e, em seguida, foi arrefecida num banho de gelo/água. Uma solução de 4-(fluorofenoxi)benzaldeído (789 mg, 3,65 mmol) em MeOH foi adicionada, seguida de 10 ml de uma solução aquosa de NH_4OH concentrada. Adicionou-se mais MeOH até uma solução homogénea se ter formado. Após agitação à temperatura ambiente durante a noite, a reacção foi diluída com água. O precipitado formado foi recolhido, lavado com água e seco. Cromatografia em coluna (gradiente de 8/2 para 2/3 de hexano/EtOAc) originou 0,6 g de um sólido. Uma mistura de 0,5 g deste sólido e 80 ml de uma solução de NH_4OH aquosa concentrada foi diluída com MeOH até uma solução se ter formado. A reacção foi aquecida num tubo fechado durante 1,5 dias. Após arrefecimento até à temperatura ambiente, a mistura foi adicionada a uma mistura de água/EtOAc. A camada aquosa foi extraída com EtOAc e as camadas orgânicas

combinadas foram lavadas com água, secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas até à secura. Cromatografia em coluna (hexano/ EtOAc 1:1) originou 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazolo-4-carbonitrilo na forma de um sólido. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 13,37 (s lg, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,95 (d, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,27 (t, 2H, $J=8,9$ Hz), 7,15 (dd, 2H, $J=9,3, 4,5$ Hz), 7,08 (d, 2H, $J=8,7$ Hz). A uma solução de nitrilo em EtOH adicionou-se 1 g de KOH dissolvido em 5 ml de água e 1,5 ml de solução aquosa de H_2O_2 a 30%. Após aquecimento ao refluxo durante 3 horas, a mistura reaccional foi adicionada a água/ EtOAc . A camada orgânica foi seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob vácuo. O resíduo foi submetido a cromatografia *flash* (EtOAc a 100%), obtendo-se o composto do título na forma de um sólido branco. TLC $R_f = 0,34$ (MeOH a 5%/ EtOAc). ^1H RMN (CDCl_3): δ 12,90 (s lg, 1H), 8,08 (s lg, 1H), 7,97 (d, 2H, $J=9,0$ Hz), 7,70 (s, 1H), 7,63 (s lg, 1H), 7,26 (t, 2H, $J=8,7$ Hz), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,07 (d, 2H, $J=8,7$ Hz).

Exemplo 27

5-[4-(4-Fluorofenenoxi)fenil]pirrolo-2-carboxamida

a) 5-(Butoxicarbonil)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidona. A uma solução de 2-pirrolidona-5-carboxilato de butilo (Aldrich; 7,41 g, 40 mmol) em CH_2Cl_2 seco (150 ml) adicionou-se dicarbonato de di-terc-butilo (13,5 g, 61,5 mmol) e Et_3N (12 ml). Após agitação à temperatura ambiente durante 3 dias, a mistura reaccional foi concentrada até à secura. O resíduo resultante foi cromatografado (hexano- EtOAc , 1:1), obtendo-se 9,8 g (86%) de 5-(butoxicarbonil)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidona na forma de um óleo amarelado. ^1H RMN (CDCl_3): δ 4,63 (dd, 1H, $J=9$ Hz, 3 Hz), 4,19 (t, 2H, $J=7$ Hz), 2,72-2,27 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,69-1,62 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,48-1,37 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, $J=7,5$ Hz).

b) Éter 4-fluorodifenílico. Uma mistura de 4-fluorofenol (5,6 g, 50 mmol), terc-butóxido de potássio (5,6 g, 50 mmol), bromobenzeno (7,85 g, 50 mmol) e cobre em pó (2 g) em DMSO (20 ml) foi mantida em refluxo durante 18 horas, deixada arrefecer até à temperatura ambiente, diluída com EtOAc (150 ml) e filtrada. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi cromatografado (hexano) para dar 6,0 g (63,8%) do éter na forma de um óleo incolor. ^1H RMN (CDCl_3): δ 7,25 (dt, 2H, $J=$

8 Hz, 2,5 Hz), 7,11 (dt, 1H, J = 8 Hz, 2,5 Hz), 7,06-6,98 (m, 6H).

c) Éter 4-bromo-4'-fluorodifenílico. A uma solução de éter 4-fluorodifenílico (6,0 g, 32 mmol) e um cristal de I_2 em CS_2 (20 ml), arrefecida num banho de gelo, lentamente adicionou-se bromo (2 ml). Após agitação à temperatura ambiente durante 16 horas, a mistura reaccional foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi cromatografado (hexano) para dar 7 g (80%) do éter como um óleo incolor. 1H RMN ($CDCl_3$): δ 7,46-7,42 (m, 2H), 7,10-6,97 (m, 4H), 6,88-6,84 (m, 2H).

d) 5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]-5-ceto-2-Boc-aminopentanoato de butilo. A uma solução de éter 4-bromo-4'-fluorodifenílico (3,88 g, 14,5 mmol) em THF seco (60 ml) adicionou-se metal de Mg (500 mg, 20,6 mmol) e um pequeno pedaço de I_2 . A mistura foi mantida em refluxo durante 16 horas e deixada a arrefecer. A fase líquida foi transferida com uma seringa para uma solução de 5-(butoxicarbonil)-1-(terc-butoxicarbonil)-2-pirrolidona (3,9 g, 13,7 mmol) em THF seco (80 ml) arrefecida abaixo de 0°C. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 5 horas, depois ao refluxo. Uma vez à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi tratada com 10 ml de AcOH a 50% e MeOH (10 ml), agitada durante 30 minutos e evaporada. O resíduo foi dissolvido em EtOAc (300 ml), lavado com salmoura (2 x 50 ml), evaporado e cromatografado (hexano-EtOAc, 7:3), obtendo-se 2,4 g (39%) do éster desejado na forma de um óleo incolor. 1H RMN ($CDCl_3$): δ 7,95 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,11-6,85 (m, 6H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,20 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,21-2,94 (m, 2H), 2,35-2,00 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,48-1,36 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, J = 7, 5 Hz).

e) 5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]- ρ^1 -pirrolina-2-carboxilato de butilo. A uma solução arrefecida (banho de gelo) de 5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-5-ceto-2-Boc-aminopentanoato de butilo (2,4 g, 5,36 mmol) em CH_2Cl_2 seco (12 ml), adicionou-se ácido trifluoroacético (5ml). Após 2 horas de agitação sob frio, a reacção foi diluída com CH_2Cl_2 (200 ml). A solução de CH_2Cl_2 foi lavada com uma solução saturada aquosa de $NaHCO_3$, salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada para dar 1,69 g (84%) da pirrolina desejada na forma de um óleo amarelado.

^1H RMN (CDCl_3): δ 7,87 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,12-6,80 (m, 5H), 4,95-4,90 (m, 1H), 4,20 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,21-2,94 (m, 2H), 2,35-2,00 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 3H), 1,48-1,36 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, J = 7, 5 Hz).

f) 5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]pirrolo-2-carboxilato de butilo.

Uma solução de éster de pirrolina (1,69 g, 4,76 mmol) e 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ; 1,71 g, 5,16 mmol) em CH_2Cl_2 seco (100 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Um sólido que se formou foi removido por filtração e o filtrado foi evaporado até à secura. O resíduo foi cromatografado (hexano-EtOAc, 4:1) para dar 400 mg (24%) do éster de pirrole na forma de sólido, p.f. 133-134°C. ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,34 (sl, 1H), 7,55 (dd, 2H, J = 9 Hz, 2 Hz), 7,11-6,96 (m, 6H), 6,50-6,49 (m, 1H), 4,31 (t, 2H, J = 7 Hz), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 2H), 1,00 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

g) Ácido 5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirrolo-2-carboxílico.

A uma solução do éster de pirrole (900 mg, 2,55 mmol) em MeOH (60 ml) adicionou-se uma solução aquosa de NaOH 2N (15 ml) e a mistura resultante foi mantida em refluxo durante 1,5 horas. Uma vez à temperatura ambiente, a reacção foi acidificada a pH 4 com uma solução aquosa de HCl 1N. O precipitado resultante foi recolhido por filtração, lavado com água e seco para dar 700 mg (92%) do ácido na forma de um sólido cinzento, p.f. 154-155°C. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,86 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 2H), 7,00 (d, 2H, J = 9 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 6,58 (d, 1H, J = 3,6 Hz),

h) 5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]pirrolo-2-carboxamida.

A uma solução do ácido (356 mg, 1,2 mmol) em DMF (10 ml) adicionou-se 1,1'-carbonildiimidazole (CDI, 406 mg, 2,5 mmol). A solução foi aquecida ao refluxo durante 1 hora, seguindo-se a adição de NH_4OAc sólido (1,2 g, 15,6 mmol). Após mais 16 horas ao refluxo, a mistura reaccional foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente, diluída com EtOAc (100 ml), lavada com salmoura, evaporada, e o resíduo foi cromatografado (hexano/EtOAc 1/1) para dar 180 mg (51%) da amida na forma de um pó de cor esbranquiçada, p.f. 218-220°C. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11,59 (s, 1H), 7,82 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,52 (sl, 2H), 7,25 (t, 2H, J = 9 Hz), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,97 (d, 2H, J = 9 Hz), 6,83 (dd, 1H, J = 4 Hz, 1 Hz), 6,50 (dd, 1H, J = 4 Hz, 1,2 Hz).

Exemplo 28**5-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]pirrolo-2-carboxilato de metilo**

Uma mistura de ácido 5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirrolo-2-carboxílico (300 mg, 1,0 mmol) e SOCl_2 (2 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h e a solução resultante foi evaporada até à secura. O resíduo foi arrefecido num banho de água gelada, e uma solução de NH_3 2M em MeOH (5 ml) foi adicionada lentamente. A reacção foi agitada durante 2 horas e, em seguida, foi evaporada até à secura. O resíduo foi adicionado a CHCl_3 , a solução de CHCl_3 foi evaporada e o resíduo foi cromatografado (hexano/EtOAc 7/3) para dar 200 mg (64%) do éster metílico na forma de um sólido amarelo claro, p.f. 144-145°C. ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,23 (sl, 1H), 7,54 (d, 2H, $J=9$ Hz), 7,11-6,96 (m, 5H), 6,51-6,49 (m, 1H), 3,90 (s, 3H).

Exemplo 29**2-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]oxazolo-4-carboxamida**

a) Ácido 4-(4-fluorofenoxi)benzóico. Uma solução de 4-(4-fluorofenoxi)benzaldeído (1,1 g, 5,1 mmol) em piridina (25 ml) foi tratada com permanganato de potássio sólido (1,0 g, 6,3 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura foi então repartida entre uma solução aquosa de HCl 2N e uma solução de acetato de etilo/hexano. A camada aquosa foi extraída mais duas vezes com hexano/acetato de etilo. As camadas orgânicas combinadas foram filtradas através de um leito de Celite. O filtrado foi lavado com uma solução aquosa de HCl 2N, seco em sulfato de sódio, filtrado e evaporado sob pressão reduzida para dar 790 mg (67%) do produto desejado na forma de um sólido branco. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 12,80 (sl, 1H), 7,94 (d, $J=8$, 1 Hz, 2H), 7,30 (t, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,21-7,17 (m, 2H), 7,01 (d, $J=8$, 4 Hz, 2H).

b) Éster metílico de N-[4-(4-fluorofenoxi)benzoíl]-L-serina. A uma solução gelada de ácido 4-(4-fluorofenoxi)benzóico (0,79 g, 3,4 mmol), cloridrato de éster metílico de L-serina (0,59 g, 3,7 mmol) e um hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (0,57 g, 3,7 mmol) em DMF (20 ml), adicionou-se N-metilmorfolina (82 ml, 7,4 mmol) e cloridrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-

3-etilcarbodiimida (0,72 g, 3,7 mmol). A solução resultante foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente durante a noite e foi então repartida entre água e acetato de etilo. A camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etilo e as camadas de acetato de etilo combinadas foram lavadas com água (3x), secas em sulfato de sódio, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para dar o produto desejado na forma de um óleo. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 8,51 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,28 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,04 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 5,06 (t, $J=6,3$ Hz, 1H), 4,53 (q, $J=7,8$ Hz, 1H), 3,79 (t, $J=5,4$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H).

c) 4,5-Di-hidro-2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]oxazolo-4-carboxilato de metilo.

A uma solução do éster metílico da N-[4-(4-fluorofenoxi)benzoí]l-L-serina (assumindo ser 37 mmol reacção anterior) e trifenilfosfina (0,38 g, 6,8 mmol) em acetonitrilo (40 ml), adicionou-se diisopropiletilamina (1,2 ml, 6,8 mmol) e tetracloreto de carbono (0,66 ml, 6,8 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, altura em que análises por TLC indicaram reacção incompleta. Adicionou-se então trifenilfosfina (1,9 g, 7,2 mmol), diisopropiletilamina (1,2 ml, 6,8 mmol) e tetracloreto de carbono (0,66 ml, 6,8 mmol) à mistura reaccional. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas e concentrada até à secura. O sólido resultante foi purificado por cromatografia em coluna que originou 910 mg (89%) do produto desejado. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 7,88 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,29 (t, $J=9,3$ Hz, 2H), 7,20-7,17 (m, 2H), 7,03 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 4,95 (dd, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,64-4,25 (m, 2H), 3,71 (s, 3H).

d) 2-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]oxazolo-4-carboxilato de metilo.

Uma mistura de 4,5-di-hidro-2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-oxazolo-4-carboxilato de metilo (0,91 g, 2,88 mmol), dióxido de manganês (2,2 g, 85%, 21,5 mmol) e peneiras moleculares de 4Å (1,2 g) em benzeno (30 ml) foi mantida em refluxo durante 3 horas. Adicionou-se mais 1,2 g (11,7 mmol) de dióxido de manganês e a mistura reaccional foi aquecida ao refluxo durante mais 2 horas. Depois de a mistura ter arrefecido até à temperatura ambiente, água foi adicionada. A mistura foi filtrada através de um leito de Celite. O filtrado foi extraído duas vezes com diclorometano e as camadas de

diclorometano combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para dar o produto na forma de um sólido amarelo claro. ^1H RMN (CDCl_3): 8,28 (s, 1H), 8,09 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,11-7,02 (m, 6H), 3,98 (s, 3H).

e) 2-[4-(4-Fluorofenoxi)fenil]oxazolo-4-carboxamida. O éster metílico preparado acima foi dissolvido em bruto em MeOH e uma solução aquosa de hidróxido de amónio (10 ml) foi adicionada. Após agitação à temperatura ambiente durante várias horas, análises por TLC indicaram reacção incompleta. Adicionou-se mais 10 ml de uma solução aquosa de hidróxido de amónio, e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. A solução foi então repartida entre água e acetato de etilo. A camada aquosa foi extraída 2 vezes com acetato de etilo. As camadas de acetato de etilo combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para dar o produto bruto. Purificação por cromatografia em coluna deu 227 mg (26%) do composto do título na forma de um sólido branco, p.f. 164°C . ^1H RMN (CDCl_3): 8,27 (s, 1H), 8,02 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,15-7,04 (m, 6H), 6,93 (sl, 1H), 5,61 (sl, 1H).

Exemplo 30

4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]tiazolo-2-carboxamida

a) 2-Bromo-1-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]etanona. Uma solução de 1-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]etanona (2,68 g, 10,8 mmol, preparada como descrito para 1-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etanona) em metanol, contendo uma solução aquosa de HBr a 48% (4 gotas) foi tratada com uma solução de bromo (0,61 ml, 11,8 mmol) em metanol. Após agitação à temperatura ambiente durante várias horas, a solução foi evaporada sob vácuo. O resíduo foi repartido entre água e acetato de etilo. A camada de acetato de etilo foi seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para dar 3,45 g (97%) o brometo em bruto. ^1H RMN (CDCl_3): 7,82 (dd, $J=11,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,28-7,07 (m, 3H), 6,92 (t, $J=8,4$ Hz, 2H), 4,37 (s, 2H).

b) 4-[4-(4-Fluorofenoxi)-3-fluorofenil]tiazolo-2-carboxilato de etilo. Uma solução contendo 2-bromo-1-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]etanona (1,30 g, 3,97 mmol) e tioxamato de etilo (0,60 g, 4,3 mmol) em metanol foi mantida em refluxo durante

16 horas. A solução foi então repartida entre água e acetato de etilo. A camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etilo/hexano. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para dar o produto bruto. Este material foi utilizado na etapa seguinte sem purificação. ^1H RMN (CDCl_3): 7,80 (d, $J=11,7$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,06-6,97 (m, 5H), 4,51 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 1,47 (t, $J=6,9$ Hz, 3H).

c) 4-[4-(4-Fluorofenoxi)-3-fluorofenil]tiazolo-2-carboxamida.

Uma solução de 4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]tiazolo-2-carboxilato bruto em metanol (40 ml) e de hidróxido de amónio aquoso (10 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante várias horas. A solução foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi repartido entre água e acetato de etilo. A camada aquosa foi extraída uma vez com acetato de etilo. As camadas de acetato de etilo combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas, evaporadas sob pressão reduzida e purificadas por cromatografia em coluna para dar 765 mg (58%) do composto do título na forma de um sólido amarelo, p.f. 183°C . ^1H RMN (CDCl_3): 7,76 (dd, $J=11,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,18 (sl, 1H), 7,08-7,00 (m, 5H), 5,66 (sl, 1H).

Exemplo 31

3-[4-(2,4-Difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida como anticonvulsivante

A capacidade da 3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida para bloquear convulsões induzidas pelo electrochoque máximo (MES) foi determinada conforme descrito anteriormente.

3-[4-(2,4-Difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida foi administrada p.o. a ratinhos 30 minutos antes do ensaio. O composto exibia protecção contra MES a uma DE_{50} (dose de efeito que oferece protecção a 50% dos animais) de 3,5 mg/kg.

Os seguintes compostos da Tabela 1 foram testados quanto ao MES como descrito para a 3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida:

Tabela 1.

Avaliação anticonvulsivante após administração oral a ratinhos	
Nome do composto	MES DE ₅₀ p.o. (mg/kg)
4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole	4,2
4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazole	3,2
4-[4-(2-fluoro-4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazole, cloridrato	10
4-(4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil)-1H-imidazole, cloridrato	7,7
4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-2-metil-1H-imidazole	7,5
5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirrolo-2-carboxilato de metilo	6,0
5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirrolo-2-carboxamida	10
3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida	7,0
3-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1- carboxamida	3,1
3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida	2,0
5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole	8,0
3-[3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1- carboxamida	4,5
2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}acetamida	2,6
2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}pirimidina	4,7
3-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1- carboxamida	3,9
2-(N-metilacetamido)-3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2H- pirazole	2,9
dimetilamida do ácido 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H- pirazolo-1-carboxílico	8,6
1-[2-(metanossulfonilamino)etil]-5-[4-(4- fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole	7,5
1-morfolin-4-il-2-{5-[4-(4- fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}etanona	4,4
2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}-1-(4- metil)piperazin-1-iletanona	10

Exemplo 32**Actividade da 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida como bloqueadora de canais de sódio**

A 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida foi testada nos ensaios de ligação e electrofisiológicos atrás descritos acima e causaram inibição dependente da dose das correntes de sódio activadas pela tensão registadas em células HEK-293 expressando estavelmente canais de sódio hSkM1. O efeito de bloqueio deste composto nas correntes de Na^+ era extremamente sensível à tensão de membrana, indicando que a 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida se liga aos canais de Na^+ sensíveis à tensão nos seus estados inactivados e possui uma potência fraca em relação aos canais de Na^+ nos seus estados de repouso (Ragsdale *et al.*, Mol. Pharmacol. 40:756-765 (1991); Kuo and Bean, Mol. Pharmacol. 46:716-725 (1994)). A constante de dissociação aparente da interacção antagonista (K_d) deste composto para os canais de sódio inactivados é de -8 nM.

Os valores de K_I (a concentração de um composto que produz metade da inibição máxima) para a 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida e para os outros compostos testados estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2

Avaliação dos compostos de teste como bloqueadores dos canais de sódio através de um teste electrofisiológico in vitro	
Nome composto	hSkM1 $K_I/\mu\text{M}$
3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida	0,008
3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-1-carboxamida	0,015
3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida	0,010
3-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida	0,003
5-metiltio-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-1-carboxamida	0,08
3-[4-(nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida	0,011
1-{3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]pirazol-1-il}etanona	0,009
5-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazole	0,11
4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]tiazolo-2-carboxamida	0,02

Exemplo 33**A actividade do 4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazole, sal cloridrato, como bloqueador dos canais de sódio**

4-[4-(4-Fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazole na forma do sal cloridrato foi testado pelos ensaios de ligação e electrofisiológicos atrás descritos e causou inibição dependente da dose das correntes de sódio activadas por tensão registadas em células HEK-293 expressando estavelmente a isoforma rBIIA dos canais de sódio. O efeito de bloqueio deste composto nas correntes de Na⁺ era extremamente sensível à tensão de membrana, indicando que o cloridrato de 4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazole se liga aos canais de Na⁺ sensíveis à tensão nos seus estados inactivados e possui uma potência fraca em relação aos canais de Na⁺ nos seus estados de repouso (Ragsdale *et al.*, Mol. Pharmacol. 40:756-765 (1991); Kuo and Bean, Mol. Pharmacol. 46:716-725 (1994)). A constante de dissociação aparente da interacção antagonista (K_d) deste composto para os canais de sódio inactivados é de 250 nM.

Os valores de K_I (a concentração de um composto que produz metade da inibição máxima) para o cloridrato de 4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazole e outros compostos testados estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3

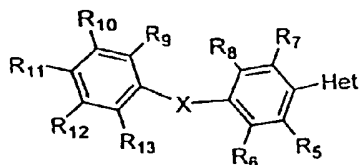
Avaliação dos compostos de teste como bloqueadores dos canais de sódio por um teste electrofisiológico <i>in vitro</i>	
Nome do composto	RB_{IIA} $K_I/\mu M$
4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazole, cloridrato	0,25
2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}acetamida	1,56
2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}pirimidina	0,42
4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole	1,03
4-[4-(2-fluoro-4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazole, cloridrato	0,12
2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole, cloridrato	1,1
2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]oxazole-4-carboxamida	1,31

Tendo a invenção sido agora descrita na sua globalidade, será reconhecido pelas pessoas competentes na especialidade que a mesma pode ser executada sob uma vasta e equivalente gama de condições, formulações e outros parâmetros sem afectar o âmbito da invenção ou qualquer um das suas concretizações conforme definido nas reivindicações.

Lisboa, 2010-08-12

REIVINDICAÇÕES

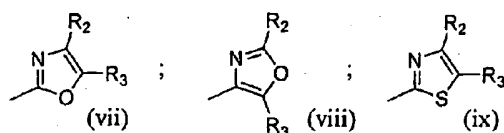
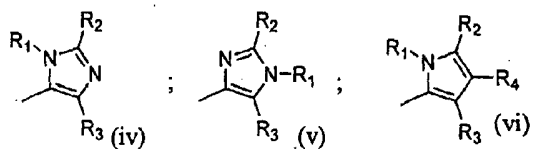
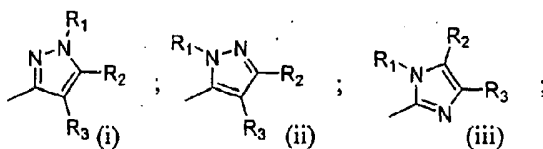
1. Composto com a fórmula:



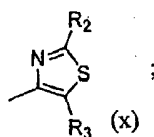
I

ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, em que:

Het é um heteroarilo seleccionado do grupo composto por:



e



R_1 é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, $C(O)R_{14}$, $CH_2C(O)R_{14}$, $S(O)R_{14}$, e SO_2R_{14} , os quais podem todos ser opcionalmente substituídos;

R_2 , R_3 , e R_4 são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, arilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, ciano, amino, alquilamino, aminocarbonilo,

alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, alquilcarbonilo, heterociclocarbonilo, aminossulfonilo, alquilaminossulfonilo, alquilsulfonilo e heterociclossulfonilo, ou os grupos R em átomos de carbono adjacentes podem ser tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados para formar um carbociclo ou um heterociclo.

R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, e R₁₃ são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, halo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo saturado ou parcialmente insaturado, heteroarilo, alquilo, alcenilo, alcinilo, arilalquilo, arilalcenilo, arilalcinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcenilo, heteroarilalcinilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, amida, hidroxil, tiol, aciloxil, azido, alcoxi, carboxil, carbonilamido e alquiltiol; ou R₉ e R₁₀ ou R₁₀ e R₁₁ são tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados para formar um carbociclo ou um heterociclo.

R₁₄ é seleccionado do grupo constituído por amino, alquilo, alcenilo, alcinilo, OR₁₆, alquilamino, dialquilamino, alcenilamino, cicloalquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, arilalcenilo, arilalcinilo, arilalquilamino, dialquilamino-alcenilo, heterociclo, heterocicloalquilamino, e cicloalquilalquilamino, os quais podem todos ser opcionalmente substituídos; em que R₁₆ é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, e um metal alcalino; e

X é O ou S,

para utilização no tratamento de um distúrbio responsivo ao bloqueio de canais de sódio.

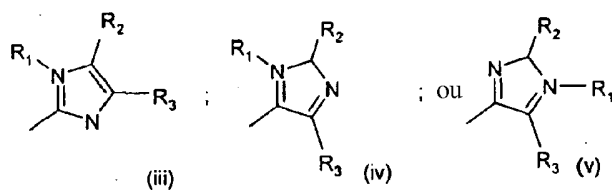
2. Composto da reivindicação 1, em que R₁₄ é seleccionado do grupo constituído por alquilo C₁₋₆, alcenilo C₂₋₆, OR₁₆, amino, alquilamino C₁₋₆, dialquil(C₁₋₆)amino, alcenilamino C₂₋₆, dialquil(C₁₋₆)aminoalcenilo(C₂₋₆), heterociclo, e heterocicloalquil(C₁₋₆)amino, os quais podem ser todos opcionalmente substituídos.

3. Composto da reivindicação 1, em que R_1 é $C(O)NR_{14}$ ou SO_2R_{14} , X é O ou S e R_{14} é amino ou alquilo C_{1-6} .

4. Composto da reivindicação 1, em que R_1 é heteroarilo opcionalmente substituído, alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído, ou $CH_2C(O)R_{14}$, em que R_{14} é um heterociclo opcionalmente substituído, alquilo C_{1-6} opcionalmente substituído, alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} , ou OR_{16} , em que R_{16} é alquilo C_{1-6} .

5. Composto da reivindicação 4, em que o heterociclo opcionalmente substituído é N-morfolinilo, N-pirrolidinilo ou N-piperazinilo.

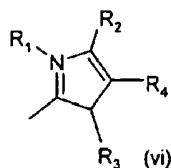
6. Composto da reivindicação 1, em que Het é um heteroarilo seleccionado do grupo constituído por



R_1 é H ou alquilo; e

R_2 e R_3 são ambos hidrogénio.

7. Composto da reivindicação 1 em que Het é



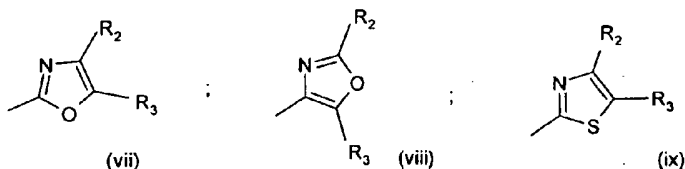
R_1 é hidrogénio;

R_2 é seleccionado do grupo constituído por aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, heterociclocarbonilo, aminossulfonilo, alquilaminossulfonilo, alquilsulfonilo, e heterociclossulfonilo; e

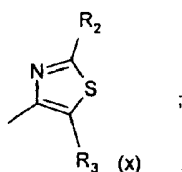
R_3 e R_4 são ambos hidrogénio.

8. Composto da reivindicação 1

em que Het é um heteroarilo seleccionado do grupo constituído por



e



9. Composto da reivindicação 1, em que R_2 - R_4 são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo C_1 - C_6 , alcenilo C_2 - C_6 , alcinilo C_2 - C_6 , aminoalquilo(C_1 - C_6), amino, alquiltio C_1 - C_6 , ciano, alquilsulfinilo C_1 - C_6 , hidroxialquilo(C_1 - C_6), alcoxi C_1 - C_6 , aminocarbonilo, alquil(C_1 - C_6)aminocarbonilo, aril(C_6 - C_{10})aminocarbonilo, aril(C_6 - C_{10})alquil(C_1 - C_6)aminocarbonilo, alquil(C_1 - C_6)-carbonilamino, aril(C_6 - C_{10})carbonilamino, aril(C_6 - C_{10})alquil(C_1 - C_6)-carbonilamino, alquil(C_1 - C_6)carbonilo, heterociclocarbonilo, aminossulfonyl, alquilaminossulfonyl C_1 - C_6 , alquilsulfonyl C_1 - C_6 , e heterociclossulfonyl.

10. Composto da reivindicação 9, em que R_2 - R_4 são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , aminoalquilo(C_1 - C_6), alquiltio C_1 - C_6 e aminocarbonilo.

11. Composto da reivindicação 1, em que R_5 - R_{13} são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, halo, haloalquilo C_1 - C_6 , arilo C_6 - C_{10} , cicloalquilo C_4 - C_7 , alquilo C_1 - C_6 , alcenilo C_2 - C_6 , alcinilo C_2 - C_6 , aril(C_6 - C_{10})alquilo(C_1 - C_6), aril(C_6 - C_{10})alcenilo(C_2 - C_6), aril(C_6 - C_{10})alcinilo(C_2 - C_6), hidroxialquilo C_1 - C_6 , nitro, amino, ureido, ciano, acilamido C_1 - C_6 , hidroxi, tiol, aciloxi C_1 - C_6 , azido, alcoxi C_1 - C_6 , e carboxi.

12. Composto da reivindicação 11, em que R_5 - R_8 são todos hidrogénio.

13. Composto da reivindicação 1, em que X é O.

14. Composto da reivindicação 1, em que o composto é seleccionado do grupo constituído por:

3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole;

5-metiltio-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-1-carboxamida;

5-metilsulfinil-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-aminofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(3-cloro-2-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

1-[3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazolil]etanona;

2-metil-1-[3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo]propanona;

1-metanossulfonyl-3-(4-fenoxi)fenil-1H-pirazole;

2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-1-(4-metil)piperazin-1-iletanona;

1-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol;

1-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}propan-2-ona;

1-morfolin-4-il-2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}etanona;

1-[2-(metanossulfonylamino)etil]-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole;

1-(2-carbamóiloxietil)-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole;

3-[4-(4-fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazole;
2-[5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il]etanol;
dimetilamida do ácido 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxílico;
1-benzil-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole;
2-[3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazol-2-il]-1-pirrolidin-1-iletanona;
2-(N-metilacetamido)-3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazole;
2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}acetamida;
2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}acetamida;
3-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}propionamida;
3-[3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;
2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}pirimidina;
2-{3-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]pirazol-1-il}pirimidina.
4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole;
4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazole;
4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole;
4-[4-(2-fluoro-4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazole;
4-(4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil)-1H-imidazole;
4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-2-metil-1H-imidazole;
4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazolo-2-carboxamida;
2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole;
2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-benzimidazole;
2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazolo-4-carboxamida;
2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazolo-4-carbonitrilo;
5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirrolo-2-carboxamida;
5-(4-fenoxifenil)pirrolo-2-carboxamida;
5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirrolo-2-carboxilato de metilo;
2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]oxazolo-4-carboxamida; e
4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]tiazolo-2-carboxamida

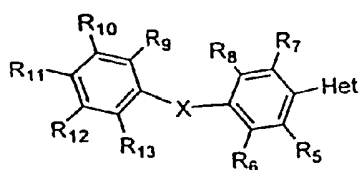
ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

15. Composto como definido em qualquer reivindicação precedente, para utilização para tratar, prevenir ou melhorar a perda neuronal após isquemia global e focal; tratar, prevenir ou melhorar condições neurodegenerativas; tratar, prevenir ou aliviar dor ou acufeno; tratar, prevenir ou melhorar depressão maníaca; proporcionar anestesia local; ou tratar arritmias, ou tratar convulsões.

16. Composto como reivindicado na reivindicação 15, para tratar, prevenir ou aliviar a dor, em que a referida dor é dor neuropática, dor cirúrgica ou dor crónica.

17. Composto como definido em qualquer reivindicação precedente, para utilização no alívio ou prevenção de actividade convulsiva.

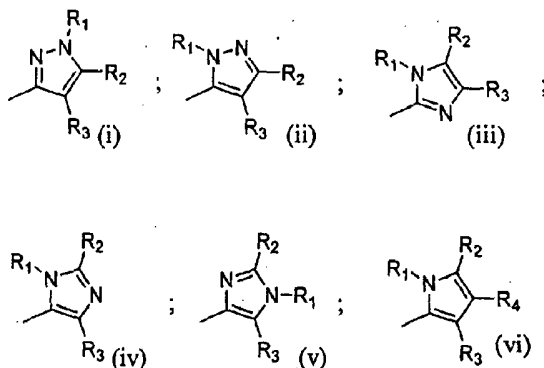
18. Composto com a fórmula:

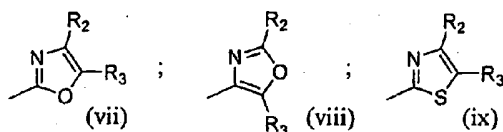


I

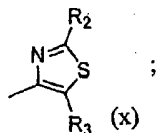
ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, em que:

Het é um heteroarilo seleccionado do grupo composto por:





e



R₁ é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, C(O)R₁₄, CH₂C(O)R₁₄, S(O)R₁₄, e SO₂R₁₄, os quais podem todos ser opcionalmente substituídos;

R₂, R₃, e R₄ são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, arilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, ciano, amino, alquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, alquilcarbonilo, heterociclocarbonilo, aminossulfonilo, alquilaminossulfonilo, alquilsulfonilo e heterociclossulfonilo, ou os grupos R em átomos de carbono adjacentes podem ser tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados para formar um carbociclo ou um heterociclo.

R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, e R₁₃ são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, halo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo saturado ou parcialmente insaturado, heteroarilo, alquilo, alcenilo, alcinilo, arilalquilo, arilalcenilo, arilalcinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcenilo, heteroarilalcinilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, amida, hidroxí, tiol, aciloxi, azido, alcoxi, carboxi, carbonilamido e alquiltiol; ou R₉ e R₁₀ ou R₁₀ e R₁₁ são tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados para formar um carbociclo ou um heterociclo.

R₁₄ é seleccionado do grupo constituído por amino, alquilo, alcenilo, alcinilo, OR₁₆, alquilamino, dialquilamino,

alcenilamino, cicloalquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, arilalcenilo, arilalcinilo, arilalquilamino, dialquilaminoalcenilo, heterociclo, heterocicloalquilamino, e cicloalquilalquilamino, os quais podem todos ser opcionalmente substituídos; em que R_{16} é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, e um metal alcalino; e

X é O ou

em que o referido composto é radiomarcado com ^3H ou ^{14}C .

19. Radioligando para ligação a um local de ligação num canal de sódio, em que o radioligando compreende um composto da reivindicação 18.

20. Composto seleccionado do grupo constituído por:

3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole;

5-metiltio-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-1-carboxamida;

5-metilsulfinil-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-aminofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(3-cloro-2-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

1-[3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazolil]etanona;

2-metil-1-[3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo]propanona;

1-metanossulfonyl-3-(4-fenoxi)fenil-1H-pirazole;

2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-1-(4-metil)piperazin-1-iletanona;

1-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol;

1-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}propan-2-ona;

1-morfolin-4-il-2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}etanona;

1-[2-(metanossulfonilamino)etil]-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole;

1-(2-carbamoíloxietil)-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole;

3-[4-(4-fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazole;

2-[5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il]etanol;

dimetilamida do ácido 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxílico;

1-benzil-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole;

2-[3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazol-2-il]-1-pirrolidin-1-iletanona;

2-(N-metilacetamido)-3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazole;

2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}acetamida;

2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}acetamida;

3-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}propionamida;

3-[3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}pirimidina;

2-{3-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]pirazol-1-il}pirimidina.

4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole;

4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazole;

4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole;

4-[4-(2-fluoro-4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazole;

4-(4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil)-1H-imidazole;

4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-2-metil-1H-imidazole;

4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazolo-2-carboxamida;

2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole;

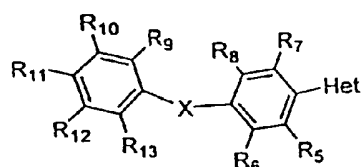
2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-benzimidazole;

2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazolo-4-carboxamida;

2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazolo-4-carbonitrilo;
 5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirrolo-2-carboxamida;
 5-(4-fenoxifenil)pirrolo-2-carboxamida;
 5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirrolo-2-carboxilato de metilo;
 2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]oxazolo-4-carboxamida; e
 4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]tiazolo-2-carboxamida
 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

21. Composição farmacêutica, compreendendo o composto da reivindicação 20 e um transportador ou diluente farmaceuticamente aceitável.

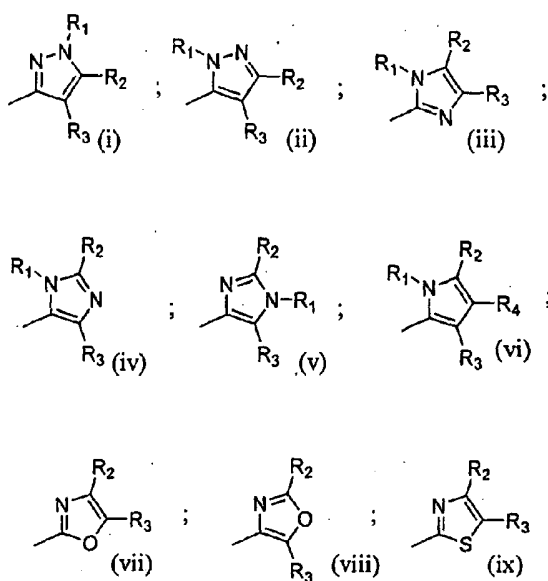
22. Utilização de um composto com a fórmula:



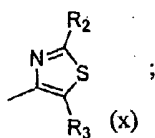
I

ou de um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, em que:

Het é um heteroarilo seleccionado do grupo composto por:



e



R₁ é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, C(O)R₁₄, CH₂C(O)R₁₄, S(O)R₁₄, e SO₂R₁₄, os quais podem todos ser opcionalmente substituídos;

R₂, R₃, e R₄ são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, arilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, carboxialquilo, ciano, amino, alquilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, alquilcarbonilo, heterociclocarbonilo, aminossulfonilo, alquilaminossulfonilo, alquilsulfonilo e heterociclossulfonilo, ou os grupos R em átomos de carbono adjacentes podem ser tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados para formar um carbociclo ou um heterociclo.

R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, e R₁₃ são independentemente seleccionados do grupo constituído por hidrogénio, halo, haloalquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclo saturado ou parcialmente insaturado, heteroarilo, alquilo, alcenilo, alcinilo, arilalquilo, arilalcenilo, arilalcinilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcenilo, heteroarilalcinilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, carboxialquilo, alcoxialquilo, nitro, amino, ureido, ciano, acilamino, amida, hidroxil, tiol, aciloxil, azido, alcoxi, carboxil, carbonilamido e alquiltiol; ou R₉ e R₁₀ ou R₁₀ e R₁₁ são tomados em conjunto com os átomos de carbono aos quais estão ligados para formar um carbociclo ou um heterociclo.

R₁₄ é seleccionado do grupo constituído por amino, alquilo, alcenilo, alcinilo, OR₁₆, alquilamino, dialquilamino, alcenilamino, cicloalquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, arilalcenilo, arilalcinilo, arilalquilamino, dialquilaminoalcenilo, heterociclo, heterocicloalquilamino, e cicloalquilalquilamino, os quais podem todos ser opcionalmente substituídos; em que R₁₆ é seleccionado do grupo constituído por hidrogénio, alquilo opcionalmente substituído, e um metal alcalino; e

X é O ou S

no fabrico de um medicamento para tratar, prevenir ou melhorar a perda neuronal após isquemia global e focal; tratar, prevenir ou aliviar condições neurodegenerativas; tratar, prevenir ou aliviar dor ou acufeno; tratar, prevenir ou melhorar depressão maníaca; proporcionar anestesia local; ou tratar arritmias, ou tratar convulsões; ou aliviar ou prevenir actividade convulsiva.

23. Utilização da reivindicação 22, em que o composto é seleccionado do grupo constituído por:

3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole;

5-metiltio-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-1-carboxamida;

5-metilsulfinil-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-aminofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(3-cloro-2-cianofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

1-[3-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]-1H-pirazolil]etanona;

2-metil-1-[3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo]propanona;

1-metanossulfonyl-3-(4-fenoxi)fenil-1H-pirazole;

2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-1-(4-metil)piperazin-1-iletanona;

1-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}-2-metilpropan-2-ol;

1-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}propan-2-ona;

1-morfolin-4-il-2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il}etanona;

1-[2-(metanossulfonylamino)etil]-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole;

1-(2-carbamóiloxietil)-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole;

3-[4-(4-fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

3-[4-(4-fluorofeniltio)fenil]-1H-pirazole;

2-[5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il]etanol;

dimetilamida do ácido 3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxílico;

1-benzil-5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazole;

2-[3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazol-2-il]-1-pirrolidin-1-iletanona;

2-(N-metilacetamido)-3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-2H-pirazole;

2-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}acetamida;

2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}acetamida;

3-{5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}propionamida;

3-[3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-pirazolo-1-carboxamida;

2-{3-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirazol-1-il}pirimidina;

2-{3-[4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil]pirazol-1-il}pirimidina.

4-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole;

4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]-1H-imidazole;

4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole;

4-[4-(2-fluoro-4-clorofenoxi)fenil]-1H-imidazole;

4-(4-(4-trifluorometilfenoxi)fenil)-1H-imidazole;

4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-2-metil-1H-imidazole;

4-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]-1-metil-1H-imidazolo-2-carboxamida;

2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazole;

2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-benzimidazole;

2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazolo-4-carboxamida;

2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]-1H-imidazolo-4-carbonitrilo;

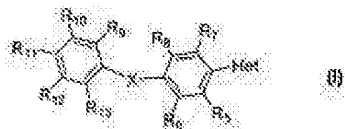
5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirrolo-2-carboxamida;

5-(4-fenoxifenil)pirrolo-2-carboxamida;

5-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]pirrolo-2-carboxilato de metilo;

2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]oxazolo-4-carboxamida; e
4-[4-(4-fluorofenoxi)-3-fluorofenil]tiazolo-2-carboxamida.
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Lisboa, 2010-08-12

RESUMO**"Pirazoles, imidazoles, oxazoles, tiazoles e pirroles
substituídos com arilo"**

A presente invenção refere-se a compostos possuindo a Fórmula (I) ou um seu sal, pró-fármaco ou solvato farmacêuticamente aceitáveis, em que Het e R₅-R₁₃ estão definidos no fascículo. A invenção refere-se também à utilização de compostos de Fórmula (I) para o tratamento de danos neuronais após isquemia global e focal, para o tratamento ou prevenção de condições neurodegenerativas tais como esclerose lateral amiotrófica (ELA), e para o tratamento, prevenção ou melhoria de dor aguda ou crónica, como agentes contra acufeno, como anticonvulsivantes, e como antimaniaco-depressivos, como anestésicos locais, como antiarrítmicos e para o tratamento ou prevenção de neuropatia diabética.