



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

(21) **PI0709936-3 A2**

(22) Data de Depósito: 02/04/2007
(43) Data da Publicação: 02/08/2011
(RPI 2117)



(51) Int.Cl.:

C07D 401/04 2006.01

C07D 471/04 2006.01

C07D 487/04 2006.01

A61K 31/55 2006.01

A61P 25/00 2006.01

(54) Título: **BI-ARIL AMINAS**

(30) Prioridade Unionista: 03/04/2006 GB 06 06774.8

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Carsten Spanka, David Carcache, Ivan-Toma Vranesic, Ralf Glatthar, Thomas J. Troxler

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007053155 de 02/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/113276 de 11/10/2007

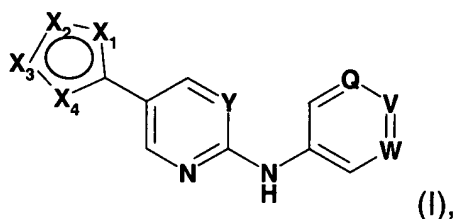
(57) Resumo: BI-ARIL AMINASA presente invenção refere-se a biaril aminas da fórmula (1) e a pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis, sais, solvatos, hidratos, e N- ácidos das mesmas e às composições farmacêuticas compreendendo-as, métodos de seu uso, e métodos de sua preparação.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "BI-ARIL A-MINAS".

A presente invenção refere-se a novos compostos, sua preparação, seu uso como farmacêuticos e composições farmacêuticas contendo-
5 os.

WO2005/079802 descreve biperidilamidas e seu uso como moduladores de receptor de glutamato metabotrópico 5. Os compostos mostram valiosas propriedades, porém da mesma forma tem desvantagens. Desse modo, há uma necessidade para fornecer outros compostos tendo
10 propriedades como moduladores de receptor de glutamato metabotrópico 5.

Em um primeiro aspecto, a invenção refere-se a um composto da fórmula



em que

(i) X_1 , X_2 , X_3 , e X_4 são independentemente selecionados a partir
15 do grupo consistindo em CR^1 , CO, N, NR^2 , O e S,

(ii) R^1 e R^2 são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em H, alquila, alquila substituída, benzila, benzila substituída, fenila e fenila substituída, ou R^1 e R^2 formam juntamente com os átomos aos quais eles são ligados um hidrocarbonciclo, um hidrocarbonciclo substituído, um heterociclo ou um heterociclo substituído,
20

(iii) Y representa CH ou CR^3 ou N

(iv) V representa CH, CR^4 ou N

(v) Q representa CH, CR^5 ou N

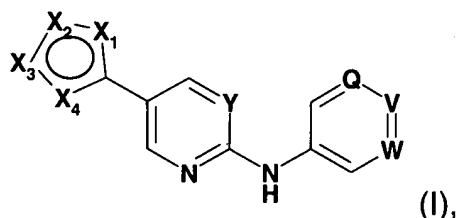
(vi) W representa CH, CR^6 ou N, e

(vii) R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são independentemente selecionados a
25 partir do grupo consistindo em OH, halogênio, alquila, trifluoroalquila, alcóxi, trifluoroalcóxi, e CN;

e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis, sais, solvatos, hi-

dratos, e N-óxidos destes.

Mais precisamente, a invenção refere-se a novos compostos da fórmula



em que

5 (i) o anel de cinco membros tem 6 elétrons π com a condição que o átomo de C e três das porções de X₁, X₂, X₃, X₄ contribuam cada qual ao 1 elétron π e uma porção de X₁, X₂, X₃, X₄ contribua ao 2 elétrons π aos 6 elétrons π do anel de cinco membros,

10 (ii) X₁, X₂, X₃, e X₄ são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em CR¹, CO, N, NR², O e S,

(iii) R¹ e R² são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em H, alquila, alquila substituída, benzila, benzila substituída, fenila e fenila substituída, ou R¹ e R² formam juntamente com os átomos aos quais eles são ligados um ciclo de hidrocarboneto, um ciclo de hidrocarboneto substituído, um heterociclo ou um heterociclo substituído,

(iv) Y representa CH ou CR³ ou N

(v) V representa CH, CR⁴ ou N

(vi) Q representa CH, CR⁵ ou N

(vii) W representa CH, CR⁶ ou N, e

20 (viii) R³, R⁴, R⁵, e R⁶ são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em OH, halogênio, alquila, trifluoroalquila, alcóxi, trifluoroalcóxi, e CN;

e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis, sais, solvatos, hidratos, e N-óxidos destes.

25 A seguinte informação refere-se a ambos os aspectos (primeiro e segundo aspectos da invenção) como definido acima. Desta maneira, alguns dos compostos da fórmula (I) podem existir em duas ou mais formas tautoméricas. A pessoa versada reconhecerá que a forma tautomérica parti-

cular e/ou a proporção de formas tautoméricas diferentes em que um composto da invenção existe podem variar, dependendo das condições às quais o composto é submetido. Todas as formas tautoméricas bem como misturas destes são parte da presente invenção.

5 Compostos da fórmula (I) existem em forma de sal de adição de ácido ou livre. Neste relatório descritivo, a menos que de outra maneira indicado, linguagem tal como "compostos da fórmula (I)" deve ser entendida como abrangendo os compostos de qualquer forma, por exemplo, forma de sal de adição de ácido ou base livre. Sais que são inadequados para usos
10 farmacêuticos, porém, que podem ser empregados, por exemplo, para o isolamento ou purificação de compostos livres da fórmula (I), tais como picratos ou percloratos, são da mesma forma incluídos. Para uso terapêutico, apenas os sais farmaceuticamente aceitáveis ou compostos livres são empregados (onde aplicável na forma de preparações farmacêuticas), e são portanto pre-
15 feridos.

No presente relatório descritivo, as seguintes definições se aplicarão se nenhuma outra definição específica for determinada:

"Alquila" representa um grupo alquila de cadeia ramificada ou cadeia linear, preferivelmente representa uma C_{1-12} alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada, particularmente preferivelmente representa uma C_{1-6} alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada; por exemplo, metila, etila, n-
20 ou iso-propila, n-, iso-, sec- ou terc-butila, n-pentila, n-hexila, n-heptila, n-octila, n-nonila, n-decila, n-undecila, n-dodecila, com preferência particular dada à metila, etila, n-propila e iso-propila.

25 O termo "cicloalquila" refere-se a grupos de hidrocarbonetos monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos opcionalmente substituídos de 3 - 12 átomos de carbono, cada dos quais podem conter uma ou mais ligações duplas de carbono a carbono ou a cicloalquila pode ser substituída por um ou mais substituintes, tais como alquila, halo, oxo, hidróxi, alcóxi, alcanóila, acilamino, carbamoíla, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, ciano, carbóxi,
30 alcóxicarbonila, sulfonila, sulfonamido, sulfamoíla, heterociclila e similares.

Grupos hidrocarbonetos monocíclicos exemplares incluem, po-

rém não são limitados a, ciclopropila, ciclopropilmetila, ciclobutila, ciclopentila, ciclopentenila, cicloexila e cicloexenila e similares.

"Alcandiila" representa um grupo alcandiila de cadeia linear ou cadeia ramificada ligado por dois átomos de carbono diferentes à molécula, preferivelmente representa uma C₁₋₁₂ alcandiila de cadeia linear ou cadeia ramificada, particularmente preferivelmente representa uma C₁₋₆ alcandiila de cadeia linear ou cadeia ramificada; por exemplo, metandiila (-CH₂-), 1,2-etanodilia (-CH₂-CH₂-), 1,1-etanodilia ((-CH(CH₃)-), 1,1-, 1,2-, 1,3-propanodiila e 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-butanodiila, com preferência particular dada à metandiila, 1,1-etanodilia, 1,2-etanodilia, 1,3-propanodiila, 1,4-butanodiila.

Cada parte de alquila de "alcóxi", "alcoxialquila", "alcoxicarbonila", "alcoxicarbonilalquila" e "halogenoalquila" terá o mesmo significado como descrito na definição mencionada acima de "alquila".

"Aquenila" representa um grupo alquenila de cadeia linear ou cadeia ramificada, preferivelmente C₂₋₆alquenila, por exemplo, vinila, alila, 1-propenila, isopropenila, 2-butenila, 2-pentenila, 2-hexenila, etc. e preferivelmente representa C₂₋₄ alquenila.

"Alquendiila" representa um grupo alquendiila de cadeia linear ou cadeia ramificada ligado por dois átomos de Carbono diferentes da molécula, preferivelmente representa uma C₂₋₆ alcandiila de cadeia linear ou cadeia ramificada; por exemplo, -CH=CH-, -CH=C(CH₃)-, -CH=CH-CH₂-, -C(CH₃)=CH-CH₂-, -CH=C(CH₃)-CH₂-, -CH=CH-C(CH₃)H-, -CH=CH-CH=CH-, -C(CH₃)=CH-CH=CH-, -CH=C(CH₃)-CH=CH-, com preferência particular dada a -CH=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-.

"Alquinila" representa um grupo alquinila de cadeia linear ou cadeia ramificada, preferivelmente C₂₋₆alquinila, por exemplo, etenila, propargila, 1-propinila, isopropenila, 1-(2- ou 3) butinila, 1-(2 -ou 3) pentenila, 1-(2- ou 3) hexenila, etc., preferivelmente representa C₂₋₄alquinila e particularmente preferivelmente representa etenila.

"Arla" representa um grupo hidrocarboneto aromático, preferivelmente um grupo hidrocarboneto aromático de C₆₋₁₀; por exemplo, fenila,

naftila, especialmente fenila.

"Aralquila" denota uma "Arila" ligada a uma "Alquila" (ambas como definido acima) uma representa, por exemplo, benzila, α -metilbenzila, 2-feniletila, α,α -dimetilbenzila, especialmente benzila.

5 "Heterociclo" representa um sistema de anel saturado, parcialmente saturado ou aromático contendo pelo menos um heteroátomo. Preferivelmente, heterociclos consistem em 3 a 11 átomos de anel dos quais 1-3 átomos de anel são heteroátomos. Heterociclos podem estar presentes como um único sistema de anel ou como sistemas de anel bicíclicos ou tricíclicos; preferivelmente como único sistema de anel ou como sistema de anel benz-anelado. Sistemas de anel bicíclico ou tricíclico podem ser formados por anelação de dois ou mais anéis, por um átomo de ligação com ponte, por exemplo, oxigênio, enxofre, nitrogênio ou por um grupo de ligação com ponte, por exemplo, alcandediila ou alcenodiila. Um heterociclo pode ser substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo consistindo em oxo ($=O$), halogênio, nitro, ciano, alquila, alcandiila, alcenodiila, alcóxi, alcoxialquila, alcoxicarbonila, alcoxicarbonilalquila, halogenoalquila, arila, arilóxi, arilalquila. Exemplos de porções heterocíclicas são: pirrol, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, triazol, triazolina, triazolidina, tetrazol, furano, diidrofurano, tetraidrofurano, furazano (oxadiazol), dioxolano, tiofeno, diidrotiofeno, tetraidrotiofeno, oxazol, oxazolina, oxazolidina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, tiazol, tiazolina, tiazolidina, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, tiadiazol, tiadiazolina, tiadiazolidina, piridina, piperidina, piridazina, pirazina, piperazina, triazina, pirano, tetraidropirano, tiopirano, tetraidrotiopirano, oxazina, tiazina, dioxina, morfolina, purina, pterina, e os heterociclos benz-anelados correspondentes, por exemplo, indol, isoindol, cumarina, cumaronacinolina, isoquinolina, cinolina e similares.

30 "Heteroátomos" são átomos diferente de carbono e hidrogênio, preferivelmente nitrogênio (N), oxigênio (O) ou enxofre (S).

"Halogênio" representa Flúor, Cloro, Bromo ou Iodo, preferivelmente representa Flúor, Cloro ou Bromo e particularmente preferivelmen-

te representa Cloro.

Substituintes preferidos, faixas preferidas de valores numéricos ou faixas preferidas dos radicais presentes na fórmula (I) e os compostos intermediários correspondentes são definidos abaixo.

- 5 Preferivelmente, uma das porções X_1 , X_2 , X_3 , e X_4 representa N, uma outra das porções X_1 , X_2 , X_3 , e X_4 representa NR^2 , uma outra das porções X_1 , X_2 , X_3 , e X_4 representa CR^1 e o restante das porções X_1 , X_2 , X_3 , e X_4 representa CH ou N. Mais preferivelmente, X_1 representa N. Ainda mais preferivelmente, X_4 representa NR^2 . Ainda muito mais preferivelmente, X_3
- 10 representa CR^1 e X_2 representa CR^1 ou N. Em uma modalidade preferida, as porções X_1 , X_2 , X_3 , e X_4 são definidas como segue: X_1 representa N, X_2 é CH, X_3 é CH ou CCH_3 , e X_4 é NR^2 com R^2 sendo um C_1 a C_4 alquila, e opcionalmente R^1 e R^2 formam juntamente com os átomos aos quais eles são ligados um anel de seis membros.
- 15 R^1 preferivelmente representa H, C_{1-6} alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada; por exemplo, metila, etila, n- ou iso-propila, n-, iso-, sec- ou terc-butila, n-pentila, n-hexila, n-heptila, n-octila, n-nonila, n-decila, n-undecila, n-dodecila, com preferência particular dada à metila, etila, n-propila e iso-propila.
- 20 R^2 preferivelmente representa C_{1-6} alquila de cadeia linear ou cadeia ramificada; por exemplo, metila, etila, n- ou iso-propila, n-, iso-, sec- ou terc-butila, n-pentila, n-hexila, n-heptila, n-octila, n-nonila, n-decila, n-undecila, n-dodecila, com preferência particular dada à metila, etila, n-propila e iso-propila. Além disso, R representa preferivelmente cicloexila ou ciclo-
- 25 propilmetila.
 R^3 preferivelmente representa halogênio ou alquila.
 R^4 preferivelmente representa halogênio ou alquila.
 R^5 preferivelmente particularmente representa alquila.
Y preferivelmente representa CH ou CR^3 .
- 30 Y particularmente preferivelmente representa CH ou CCl.
Q preferivelmente representa CH ou N.
W preferivelmente representa CH.

V preferivelmente representa CCl ou CCH₃.

Em uma modalidade preferida, R¹ e R² formam juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual R² é ligado e com o átomo de carbono ao qual R¹ é ligado um heterociclo não substituído ou substituído tendo 3 - 11 átomos de anel e 1 - 4 heteroátomos; os heteroátomos sendo selecionados a partir do grupo que consiste em N, O, S, os substituintes sendo selecionados a partir do grupo que consiste em oxo (=O), hidróxi, halogênio, amino, nitro, ciano, C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alcóxi, C₁₋₄ alcoxialquila, C₁₋₄ alcoxicarbonila, C₁₋₄ alcoxicarbonilalquila, C₁₋₄ halogenoalquila, C₆₋₁₀ arila, halogeno-C₆₋₁₀ arila, C₆₋₁₀ arilóxi, C₆₋₁₀-aril-C₁₋₄ alquila. Mais preferivelmente, R¹ e R² formam juntamente com o átomo de nitrogênio na posição X₄ ao qual R² é ligado e com o átomo de carbono na posição X₃ ao qual R¹ é ligado um heterociclo não substituído tendo 6 átomos de anel e um nitrogênio.

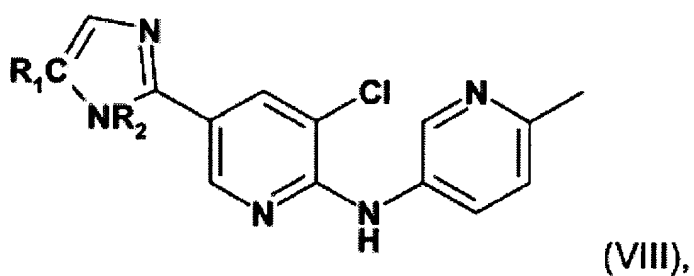
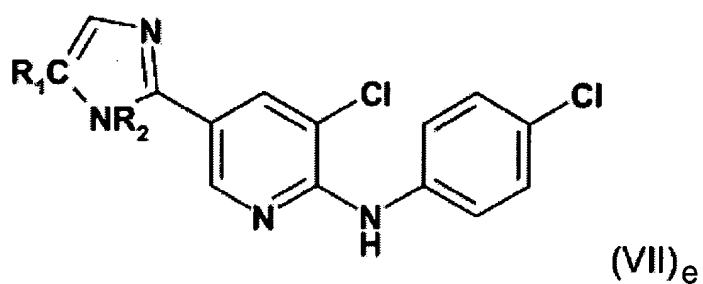
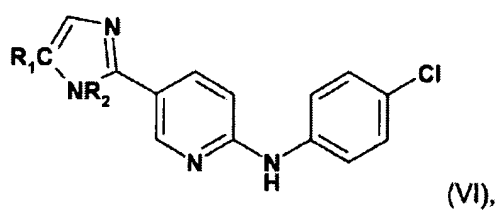
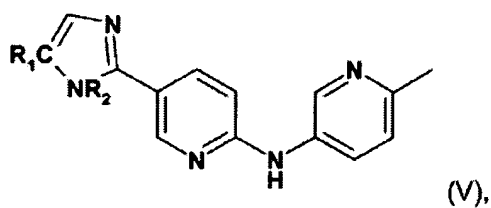
As definições de radical preferido ou geral anteriormente mencionadas aplicam-se igualmente aos produtos finais da fórmula (I) e da mesma forma, correspondentemente, aos materiais de partida ou intermediários requeridos em cada caso para a preparação. Estas definições de radical podem ser combinadas umas com as outras à vontade, isto é, incluindo combinações entre as determinadas faixas preferidas. Além disso, definições individuais podem não aplicar.

Preferência de acordo com a invenção é dada a compostos da fórmula (I) que contêm uma combinação dos significados mencionados acima como sendo preferidos.

Preferência particular de acordo com a invenção é dada a compostos da fórmula (I) que contêm uma combinação dos significados listados acima como sendo particularmente preferidos.

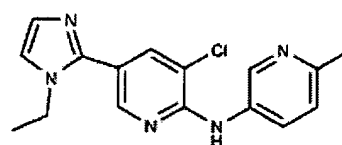
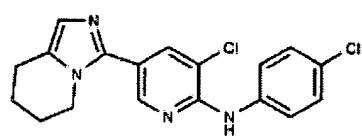
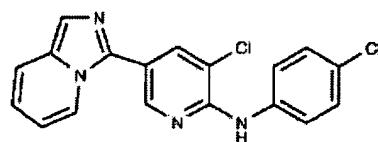
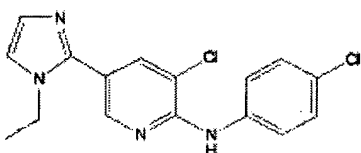
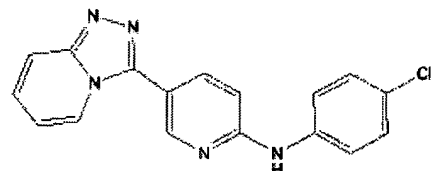
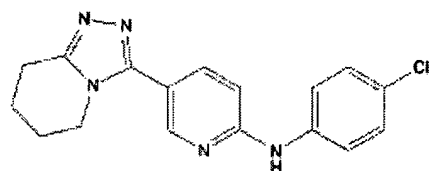
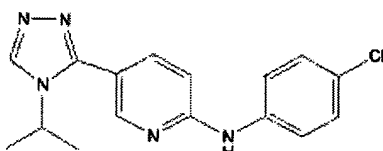
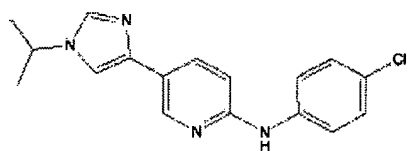
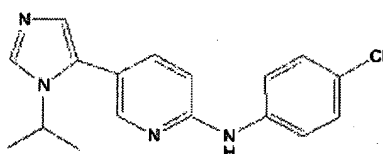
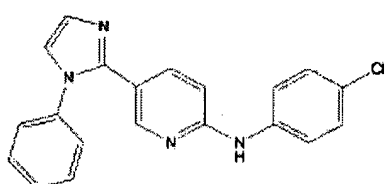
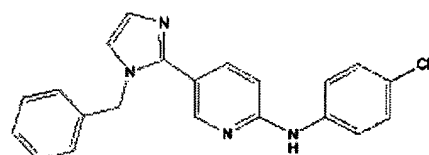
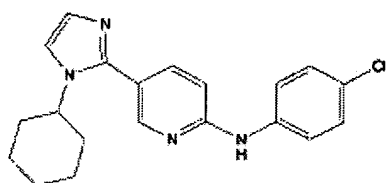
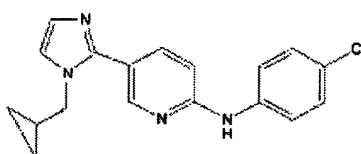
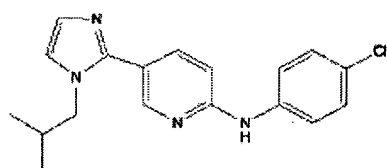
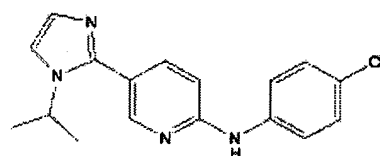
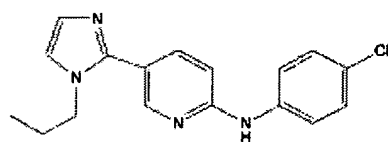
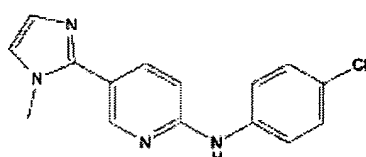
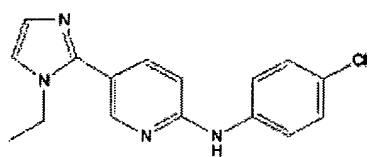
Preferência mais particular de acordo com a invenção é dada aos compostos da fórmula (I) que contêm uma combinação dos significados listados acima como sendo muito particularmente preferidos.

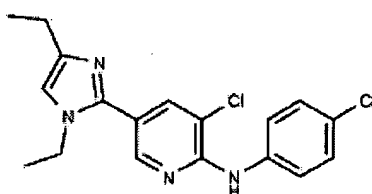
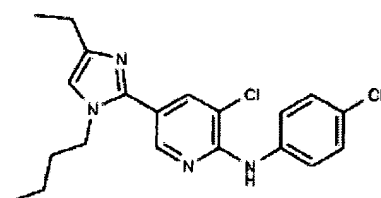
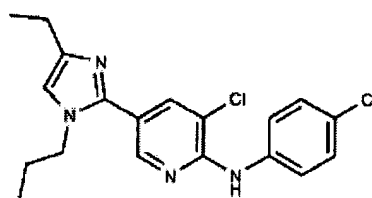
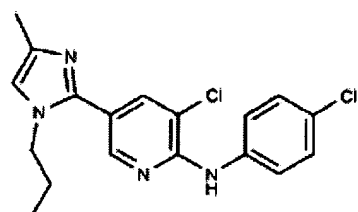
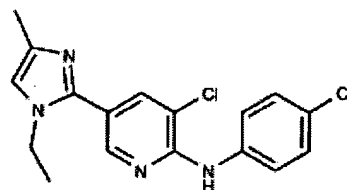
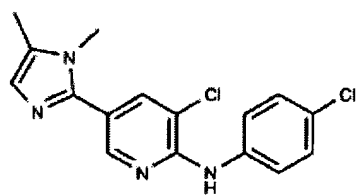
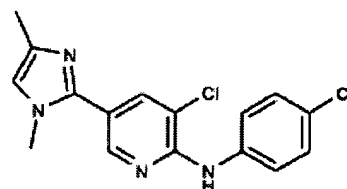
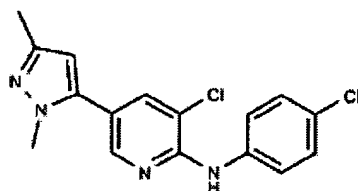
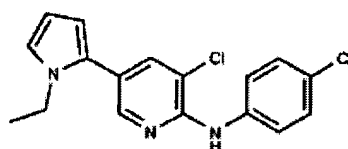
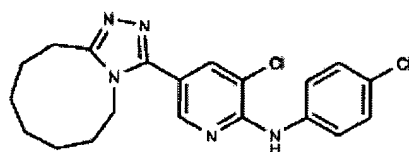
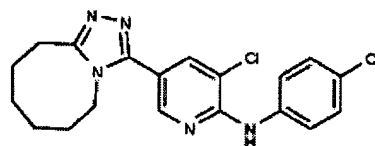
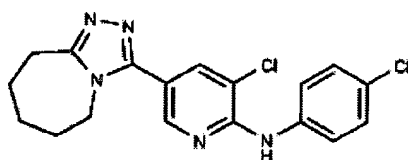
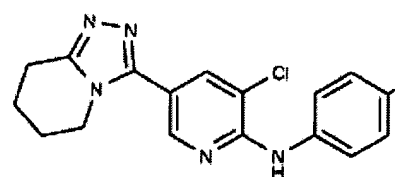
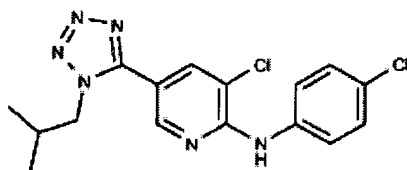
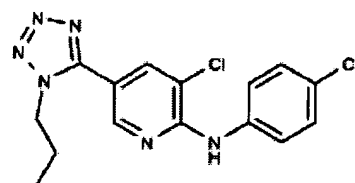
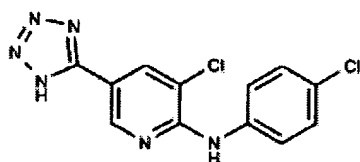
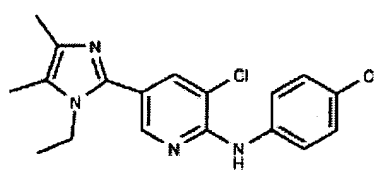
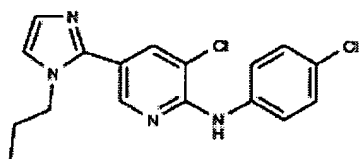
Compostos ainda mais preferidos são selecionados a partir do grupo que consiste em

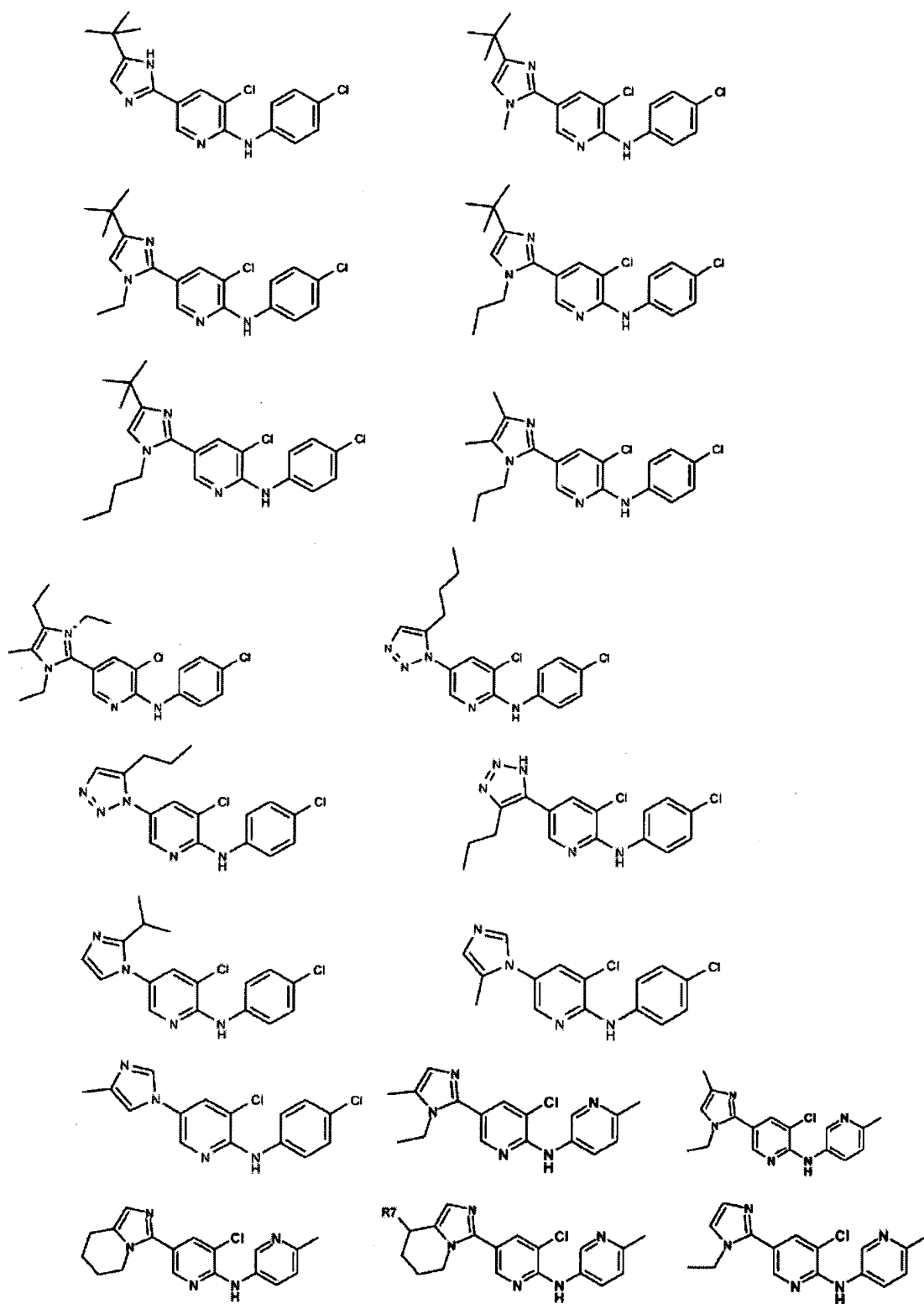


em que R^1 representa H ou CH_3 e R^2 representa CH_3 , etila, n-propila, isopropila, isopropilmetila, ciclopropilmetila, cicloexila, fenila e benzi-la.

Compostos preferidos particulares da fórmula (I) são os seguintes:



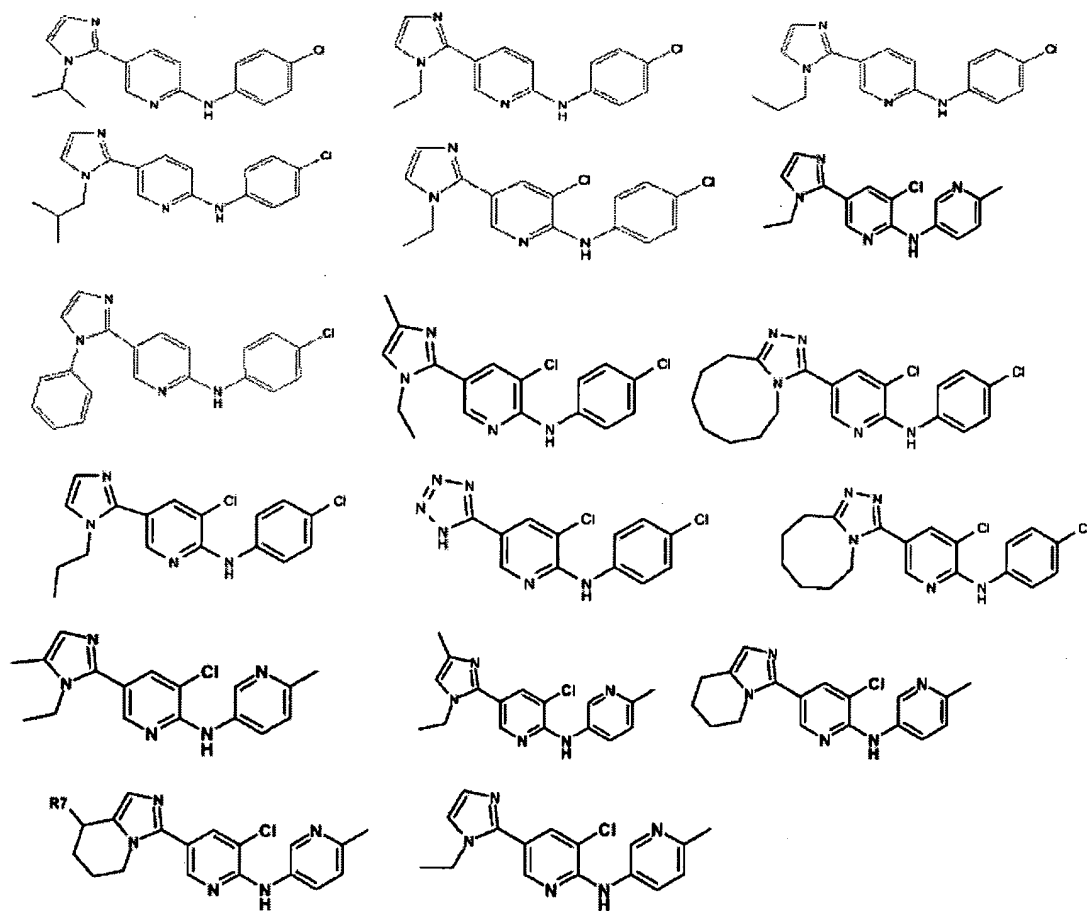




em que R^7 é alquila ou arila como definido acima;

incluindo pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis, sais, solvatos, hidratos, e N-óxidos destes.

Compostos preferidos particulares da fórmula (I) são os seguintes:



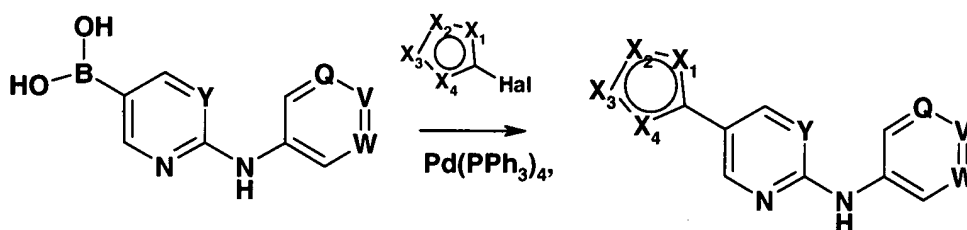
em que R^7 é alquila ou arila como definido acima;

incluindo pró-fármacos farmacologicamente aceitáveis, sais, solvatos, hidratos, e N-óxidos destes.

Em um outro aspecto, a invenção fornece processo para a produção dos compostos da fórmula (I) e seus sais como definido acima

O processo compreende pelo menos uma das etapas (A), (B) ou (C) como definido abaixo.

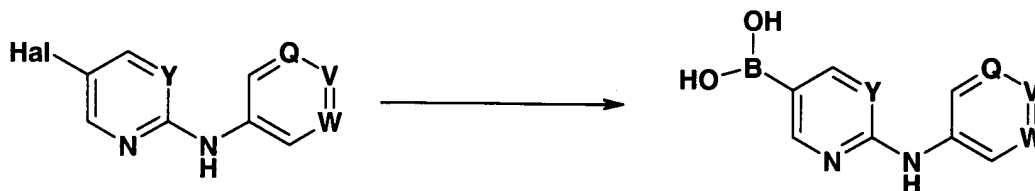
A etapa do processo (A) é como segue:



Preferivelmente na etapa (A) adicionalmente Na_2CO_3 , metanol e solvente inerte, mais preferivelmente benzeno é utilizado. Como um halo-

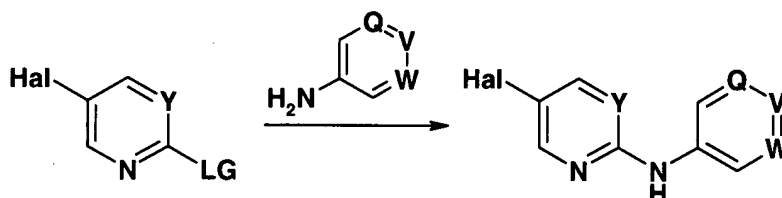
gênio preferido (Hal) bromo é utilizado.

Etapa do processo (B) é como segue:



- É preferido que a etapa (B) ocorra na presença de $B(\text{Oalquila})_3$, mais preferido $B(\text{O}i\text{Pr})_3$, e BuLi em hexano. Preferivelmente a etapa (B) ocorre com antecedência à etapa (A).

Etapa do processo (C) é como segue:



- em que LG representa um grupo de saída tal como bromo, cloro, flúor, metóxi, preferivelmente cloro, e as outras porções Y, Q, V, W são como definido acima e, opcionalmente a etapa (C) ocorre na presença de um auxiliar de reação, como NaH , e recuperando o composto resultante na forma de sal de adição de ácido ou base livre. Os materiais de partida da etapa (C) são conhecidos ou obteníveis de acordo com métodos conhecidos.

Preferivelmente, a etapa (C) ocorre com antecedência à etapa (A) ou etapa (B).

- Ainda mais preferido, as etapas do processo (A), (B), (C) ocorrem na ordem de $(C) \rightarrow (B) \rightarrow (A)$.

Ainda mais preferido, as porções nas fórmulas produzidas nas etapas (A), (B) e (C) são as mesmas como definido para a fórmula (I), em particular as porções são como segue:

- (i) Y é CH ou CCl
- (ii) Q é CH ou N
- (iii) W é CH
- (iv) V é CCl ou CCH_3 , e
- (v) uma das porções X_1 , X_2 , X_3 , e X_4 é N, outra das porções X_1 ,

X_2 , X_3 , e X_4 é NR^2 , uma outra das porções X_1 , X_2 , X_3 , e X_4 é CR^1 e uma das porções restantes X_1 , X_2 , X_3 , e X_4 é CH ou N .

As seguintes considerações aplicam-se às etapas de reação individuais descritas acima:

- 5 a) Um ou mais grupos funcionais, por exemplo, carbóxi, hidróxi, amino, ou mercapto, podem necessitar ser protegidos nos materiais de partida por grupos de proteção. Os grupos de proteção empregados já podem estar presentes em precursores e deveriam proteger os grupos funcionais envolvidos contra as reações secundárias indesejadas, tais como acilações,
 - 10 eterificações, esterificações, oxidações, solvólise, e reações similares. É uma característica de grupos de proteção que eles prestam-se a si mesmos facilmente, isto é, sem reações secundárias indesejadas, para remoção, tipicamente por solvólise, redução, fotólise ou da mesma forma por atividade de enzima, por exemplo, sob condições análogas às condições fisiológicas, e
 - 15 que eles não estão presentes nos produtos finais. O especialista sabe, ou pode facilmente estabelecer, que grupos de proteção são adequados com as reações mencionadas aqui acima e em seguida. A proteção de tais grupos funcionais por tais grupos de proteção, os próprios grupos de proteção, e suas reações de remoção são descritos, por exemplo, em trabalhos de referência padrão, tais como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London e New York 1973, em T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981, em "The Peptides"; Volume 3 (editores: E. Gross e J. Meienhofer), Academic Press, London e New York 1981, em "Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 4ª edição, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, em H.-D. Jakubke e H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, e Basel 1982, e em Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides e derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.
 - 20 b) Sais de adição de ácido podem ser produzidos a partir das

bases livres de maneira conhecida, e vice-versa. Compostos da fórmula (I) na forma opticamente pura podem ser obtidos a partir dos racematos correspondentes de acordo com procedimentos bem-conhecidos, por exemplo, HPLC com matriz quiral. Alternativamente, materiais de partida opticamente puros podem ser utilizados.

c) Misturas estereoisoméricas, por exemplo, misturas de diastereômeros, podem ser separadas em seus isômeros correspondentes de uma maneira conhecida por si própria por meios de métodos de separação adequados. Misturas diastereoméricas, por exemplo, podem ser separadas em seus diastereômeros individuais por meios de cristalização fracionada, cromatografia, distribuição de solvente, e procedimentos similares. Esta separação pode ocorrer no nível de um composto de partida ou em um composto da fórmula I propriamente dito. Enantiômeros podem ser separados através da formação de sais diastereoméricos, por exemplo, por formação de sal com um ácido quiral puro-enantiômero, ou por meios de cromatografia, por exemplo, por HPLC, utilizando substratos cromatográficos com ligante quirais.

d) Diluentes adequados para realizar o acima descrito são solventes orgânicos especialmente inertes. Estes incluem, em particular, hidrocarbonetos opcionalmente halogenados alifáticos, alicíclicos ou aromáticos, tais como, por exemplo, benzina, benzeno, tolueno, xileno, clorobenzeno, diclorobenzeno, éter de petróleo, hexano, cicloexano, diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono; éteres, tais como dietil éter, diisopropil éter, dioxano, tetraidrofurano ou dimetil éter de etileno glicol ou dietil éter de etileno glicol; cetonas, tais como acetona, butanona ou metil isobutil cetona; nitrilas, tais como acetonitrila, propionitrila ou butironitrila; amidas, tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-formanilida, N-metil-pirrolidona ou triamida hexametilfosfórica; ésteres, tais como acetato de metila ou acetato de etila, sulfóxidos, tais como sulfóxido de dimetila, álcoois, tal como metanol, etanol, n - ou i-propanol, monometil éter de etileno glicol, monoetil éter de etileno glicol, monometil éter de dietileno glicol, monoetil éter de dietileno glicol. Além disso, misturas de diluentes podem ser empregadas.

Dependendo dos materiais de partida, condições de reação e auxiliares, água ou diluentes contendo água podem ser adequados. É da mesma forma possível utilizar um material de partida como diluente simultaneamente.

5 e) Temperaturas de reação podem ser variadas dentro de uma faixa relativamente ampla. Em geral, os processos são realizados em temperaturas entre 0°C e 150°C, preferivelmente entre 10°C e 120°C. Reações de desprotonação podem ser variadas dentro de uma faixa relativamente ampla. Em geral, os processos são realizados em temperaturas entre -150°C e +50°C, preferivelmente entre -75°C e 0°C.

10 f) As reações são geralmente realizadas sob pressão atmosférica. Entretanto, é da mesma forma possível realizar os processos de acordo com a invenção sob pressão elevada ou reduzida, em geral, entre 0,01 MPa e 1 MPa (0,1 bar e 10 bar).

15 g) Materiais de partida são geralmente empregados em quantidades aproximadamente equimolares. Entretanto, é da mesma forma possível utilizar um excesso relativamente grande de um dos componentes. A reação é geralmente realizada em um diluente adequado na presença de um auxiliar de reação, e a mistura de reação é geralmente agitada na temperatura requerida durante várias horas.

20 h) Preparação é realizada por métodos habituais (conforme os Exemplos de Preparação).

i) Um composto da fórmula (I) obtido de acordo com os processos descritos acima pode ser convertido em outro composto da fórmula (I) de acordo com métodos convencionais.

25 Compostos das fórmulas (I) (como definido acima), (II), (III), (IV) e seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis, em seguida referidos como agentes da invenção, exibem valiosas propriedades farmacológicas e são, portanto, úteis como farmacêuticos.

30 Em particular, os agentes da invenção exibem uma modulação marcada e seletiva, especialmente ação antagonística, em receptores de glutamato metabotrópico humanos (mGluRs). Isto pode ser determinado *in vitro*, por exemplo, em receptores de glutamato metabotrópicos humanos

recombinantes, especialmente subtipos acoplados a PLC destes tais como mGluR5, utilizando procedimentos diferentes como, por exemplo, medida da inibição da elevação induzida por agonista de concentração de Ca^{2+} intracelular de acordo com L. P. Daggett e outros, Neuropharm. Vol. 34, páginas 871-886 (1995), P. J. Flor e outros, J. Neurochem. Vol. 67, páginas 58-63 (1996) ou por determinação de qual extensão a elevação induzida por agonista da regeneração de fosfato de inositol é inibida como descrito por T. Knoepfel e outros, Eur. J. Pharmacol. Vol. 288, páginas 389-392 (1995), L. P. Daggett e outros, Neuropharm. Vol. 34, páginas 871-886 (1995) e referências citadas aqui. Isolamento e expressão de subtipos de mGluR humanos são descritos em Patente US Nº 5.521.297. Agentes selecionados da invenção mostram valores de IC50 para a inibição da elevação induzida por agonista (por exemplo, glutamato ou quisqualato) de concentração de Ca^{2+} intracelular ou a regeneração de fosfato de inositol induzida por agonista (por exemplo, glutamato ou quisqualato), medida em células recombinantes expressando hmGluR5a de cerca de 1 nM a cerca de 50 μM .

Os agentes da invenção são, portanto, úteis no tratamento de distúrbios associados com irregularidades da transmissão de sinal glutamatérgico, e dos distúrbios do sistema nervoso mediados totalmente ou em parte por mGluR5.

Os agentes da invenção são, portanto, úteis na prevenção, tratamento ou atraso da progressão de distúrbios associados com irregularidades da transmissão de sinal glutamatérgico, do trato gastrointestinal e urinário e de distúrbios do sistema nervoso mediados totalmente ou em parte por mGluR5.

Distúrbios associados com irregularidades da transmissão de sinal glutamatérgico são por exemplo epileptogênese incluindo proteção neuronal depois do estado epilético, isquemias cerebrais, isquemias especialmente agudas, doenças isquêmicas do olho, espasmos musculares tais como espasticidade local ou geral, distúrbios da pele, distúrbios de obesidade, e, em particular, convulsões ou dor.

Distúrbios do trato gastrointestinal incluem Doença de Refluxo

Gastroesofágica (GERD), Distúrbios Gastrointestinais Funcionais e Íleo Pós-Operatório.

- Distúrbios Gastrointestinais Funcionais (FGIDs) são definidos como condições crônicas ou recorrentes associadas com sintomas abdominais sem causa orgânica utilizando medidas diagnósticas convencionais. Um sintoma cardinal presente em muitos FGIDs é dor visceral e/ou desconforto. FGIDs incluem dispepsia funcional (FD), azia funcional (um subconjunto de GERD), síndrome do intestino irritável (IBS), inchaço funcional, diarreia funcional, constipação crônica, distúrbios funcionais do trato biliar bem como outras condições de acordo com Gut 1999; Vol. 45 Suppl. II.

Íleo Pós-operatório é definido como insuficiência da passagem aboral de teores intestinais devido ao comprometimento transitório de motilidade GI seguindo cirurgia abdominal.

- Distúrbios do Trato Urinário compreendem condições associadas com distúrbios funcionais e/ou desconforto/dor do trato urinário. Exemplos de distúrbios do trato urinário incluem, porém, não são limitados a incontinência, hiperplasia prostática benigna, prostatite, hiper-reflexia do detrusor, obstrução de saída, frequência urinária, noctúria, urgência urinária, bexiga superativa (OAB), hipersensibilidade pélvica, incontinência de urgência, uretrite, prostatodinia, cistite, hipersensibilidade da bexiga idiopática e similares. OAB é uma síndrome caracterizada por urgência, com ou sem incontinência urinária, e normalmente com frequência de esvaziamento aumentado e noctúria.

- Doenças inflamatórias, tais como dor, inflamação e/ou edema conseqüente ao trauma, por exemplo associado com queimaduras, entorses, fraturas ou similares, doenças das vias aéreas inflamatórias, tais como COPD, asma, rinite, doença inflamatória intestinal, cistite, uveíte, distúrbios da pele inflamatórios, tais como psoríase ou eczema, artrite reumatóide, uso como um relaxante do músculo liso, por exemplo para o tratamento de espasmos do trato gastrointestinal ou útero, por exemplo na terapia de doença de Crohn, colite ulcerativa ou pancreatite, ou para o tratamento de espasticidade muscular e tremor, por exemplo, em esclerose múltipla, tenossinovite,

gota, distúrbios oculares, por exemplo glaucoma, tosse.

Distúrbios do sistema nervoso mediados totalmente ou em parte por mGluR5 são por exemplo processos degenerativos agudos, traumáticos e crônicos do sistema nervoso, tais como doença de Parkinson, discinesia de Parkinson, demência senil, doença de Alzheimer, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla e síndrome X frágil, distúrbios relacionados à substância, doenças psiquiátricas tais como esquizofrenia, distúrbios de ansiedade e afetivo, distúrbios de déficit de atenção e disfunção cognitiva associada com estes e outros distúrbios do CNS. Distúrbios relacionados à substância incluem abuso de substância, distúrbios de dependência de substância e abstinência de substância, por exemplo, abstinência de nicotina. Transtornos de ansiedade incluem distúrbio de pânico, fobias sociais e específicas, ansiedade, distúrbio obsessivo compulsivo (OCD), distúrbio de estresse pós-traumático (PTSD) e distúrbio de ansiedade generalizados (GAD). Distúrbios afetivos incluem distúrbios depressivos (depressão maior, distímia, distúrbios depressivos NOS) e bipolares (distúrbios bipolar I e II). Disfunção cognitiva associada com estes e outros distúrbios do CNS inclui déficit e anormalidades em atenção e vigilância, funções executivas e memória (por exemplo, memória de trabalho e memória episódica). Outros distúrbios que são mediados totalmente ou em parte são dor e coceira.

Um outro distúrbio é enxaqueca.

Os compostos e composições da presente invenção podem da mesma forma ser úteis para tratar comprometimento cognitivo e/ou distúrbio de déficit de atenção.

Disfunção cognitiva inclui déficits e anormalidades na atenção e vigilância, funções executivas e memória (por exemplo, memória de trabalho e memória episódica). Outros distúrbios relativos à disfunção cognitiva incluem distúrbios da respiração relacionados ao sono (SRBD), comprometimento do comportamento, déficits de processamento de informação e distúrbios relacionados à idade.

Outros exemplos incluem-se em comprometimento cognitivo

e/ou distúrbios de déficit de atenção incluem: distúrbio de déficit de atenção/hiperatividade (ADHD), ADHD de infância, ADHD de adulto, sonolência do dia em excesso, apnéia do sono, interrupção de ciclo sono-vigília em trabalho em turnos, lesão cerebral traumática, distúrbios neurodegenerativos com problemas cognitivos e de memória associados (tais como doença de Alzheimer, demência do corpúsculo de Lewy, demência senil, demência vascular, doença de Parkinson), síndrome da fadiga crônica, fadiga associada com privação do sono ou vigília prolongada, declínio relacionado à idade na função cognitiva e memória (tal como comprometimento cognitivo moderado), comprometimento cognitivo associado com transtornos do humor (tais como depressão) e ansiedade, esquizofrenia, sonolência de dia associada com narcolepsia.

Além disso, os compostos da presente invenção podem fornecer tratamento para ou melhora do realce cognitivo de um indivíduo. O termo "realce cognitivo" inclui, porém não está limitado a, realce de cognição, vigília, efeitos de contração de fadiga, agilidade realçada, atenção, memória (trabalho, episódico), capacidade de aprendizado, tempo de reação, realce de desempenho cognitivo, sonolência de dia em excesso, reversão de déficits de processamento de informação, melhoria de desorganização, isto é, melhorando versatilidade/nível organizacional de capacidade organizacional.

Os compostos e composições da presente invenção podem da mesma forma ser úteis para o atraso do progresso dos distúrbios e condições mencionadas acima.

A utilidade dos agentes da invenção no tratamento dos distúrbios mencionados acima pode ser confirmada em uma faixa de testes-padrão incluindo aqueles indicados abaixo:

atividade dos agentes da invenção na ansiedade pode ser demonstrada em modelos-padrão tais como a hipertermia induzida por estresse em camundongos [conforme A. Lecci e outros, Psychopharmacol. 101, 255-261]. As doses de cerca de 0,1 a cerca de 30 mg/kg p.o., agentes selecionados da invenção reverterem a hipertermia induzida por estresse.

Em doses de cerca de 4 a cerca de 50 mg/kg p.o., agentes se-

lecionados da invenção mostram reversão de hiperalgesia induzida por adjuvante completa de Freund (FCA) [conforme J. Donnerer e outros, *Neuroscience* 49, 693-698 (1992) e C.J. Woolf, *Neuroscience* 62, 327-331 (1994)].

Atividade dos agentes da invenção em GERD pode ser demonstrada em modelos-padrão tais como os relaxamentos de esfíncter esofágico inferior transitórios induzidos por distensão gástrica (TLESRs) em cachorros. Em doses de cerca de 0,03 a cerca de 10 mg/kg p.o., agentes selecionados da invenção reduzem a ocorrência de TLESRs.

Atividade dos agentes da invenção na dispepsia funcional pode ser demonstrada em um modelo de tônus gástrico jejuado e acomodação gástrica para refeição em cachorros. Em doses de cerca de 0,03 a cerca de 10 mg/kg p.o., agentes selecionados da invenção aumentam o volume gástrico em condições de jejum indicativos de um tônus gástrico reduzido.

Atividade dos agentes da invenção em hiperalgesia visceral pode ser demonstrada em modelos-padrão de rato de acordo com métodos modificados por Tarrerias, A. e outros, *Pain* (2002) 100: 91-97, Schwetz, I. e outros, *Am. J. Physiol.* (2005) 286: G683-G691, de La, J. e outros, *World J. Gastroenterol.* (2003) 9: 2791-2795. Em doses de cerca de 0,03 a cerca de 30 mg/kg p.o., agentes selecionados da invenção reduzem as contrações do músculo estriado abdominais exageradas, indicativas de uma atividade antinociceptiva visceral.

Atividade dos agentes da invenção em sensação visceral/dor da bexiga urinária pode ser demonstrada em um modelo-padrão de camundongo de acordo com um método modificado por Ness TJ e Elhefni H. *J Urol.* (2004) 171:1704-8. Em doses de cerca de 0,3 a cerca de 30 mg/kg p.o., agentes selecionados da invenção reduzem a resposta de EMG (visceromotora), indicativa de uma antinociceptiva visceral e/ou hipossensibilidade.

Atividade dos agentes da invenção na bexiga superativa e incontinência de urgência pode ser demonstrada em modelos-padrão de cistometria em ratos de acordo com método modificado por Tagaki-Matzumoto e outro, *J. Pharmacol. Sci.* (2004) 95: 458-465. Em doses de cerca de 0,03 a cerca de 10 mg/kg p.o., agentes selecionados da invenção aumentaram vo-

lumes limiaries elicitando contrações de bexiga indicativas de potencial terapêutico em condições com disfunções da bexiga.

Para todas as indicações mencionadas acima, a dosagem apropriada, claro, variará dependendo, por exemplo, do composto empregado, do hospedeiro, do modo de administração e da natureza e gravidade da condição a ser tratada. Entretanto, em geral, resultados satisfatórios em animais são indicados para ser obtidos em uma dosagem diária dentre cerca de 0,05 a cerca de 100 mg/kg do peso corporal animal. Em mamíferos maiores, por exemplo, humanos, uma dosagem diária indicada está na faixa de cerca de 5 a 1500 mg, preferivelmente cerca de 10 a cerca de 1000 mg do composto convenientemente administrado em doses divididas até 4 vezes por dia ou em forma de liberação prolongada.

De acordo com o anterior, a presente invenção da mesma forma fornece em um outro aspecto um agente da invenção para uso como um farmacêutico, por exemplo, no tratamento de distúrbios associados com irregularidades da transmissão de sinal glutamatérgico, e de distúrbios do sistema nervoso mediado totalmente ou em parte por mGluR5.

A invenção, da mesma forma, fornece o uso de agente da invenção, no tratamento de distúrbios associados com irregularidades da transmissão de sinal glutamatérgico, e de distúrbios do sistema nervoso mediado totalmente ou em parte por mGluR5.

Em um outro aspecto, a invenção fornece o uso de compostos da fórmula (I) como moduladores de Receptores de Glutamato metabotrópico, Subtipo 5 ("mGluR5 - Moduladores").

Além disso, a invenção fornece o uso de um agente da invenção para a fabricação de uma composição farmacêutica designada para o tratamento de distúrbios associados com irregularidades da transmissão de sinal glutamatérgico, e de distúrbios do sistema nervoso mediados totalmente ou em parte por mGluR5.

Em um outro aspecto, a invenção refere-se a um método de tratar distúrbios mediados totalmente ou em parte por mGluR5, cujo método compreende administrar a um organismo de sangue quente em necessidade

de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente da invenção.

Além disso, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um agente da invenção em associação com um ou mais veículos farmacêuticos ou um ou mais diluentes farmaceuticamente aceitáveis.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são composições para administração enteral, tal como nasal, retal ou oral, ou parenteral, tal como intramuscular ou intravenosa, para animais de sangue quente (seres humanos e animais), que compreende uma dose eficaz do ingrediente ativo farmacológico sozinho ou juntamente com uma quantidade significativa de um veículo farmaceuticamente aceitável. A dose do ingrediente ativo depende das espécies de animal de sangue quente, peso corporal, idade e condição individual, dados farmacocinéticos individuais, a doença a ser tratada e o modo de administração.

As composições farmacêuticas compreendem de cerca de 1% a cerca de 95%, preferivelmente de cerca de 20% a cerca de 90%, de ingrediente ativo. Composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem estar, por exemplo, na forma de dose unitária, tal como na forma de ampolas, frascos, supositórios, drágeas, comprimidos ou cápsulas.

As composições farmacêuticas da presente invenção são preparadas de uma maneira conhecida por si própria, por exemplo, por meios de dissolução convencional, liofilização, mistura, granulação ou processos de confecção.

Preferidos são os compostos de acordo com os exemplos.

Além disso, agentes propriamente rotulados por isótopos da invenção exibem propriedades valiosas como agentes de rotulagem histopatológicos, agentes de imageamento e/ou biomarcadores, em seguida "marcadores", para a rotulagem seletiva de mGluR5. Mais particularmente, os agentes da invenção são úteis como marcadores para rotular os receptores de mGlu5 centrais e periféricos *in vitro* ou *in vivo*. Em particular, compostos da invenção que são propriamente isotopicamente rotulados são úteis como

ligante para imagear receptores de mGlu5 e, estudos *in vivo* ou *in vitro*. Radionuclídeos adequados que podem ser incorporados nos agentes da invenção incluem: 3H, 11C, 13N, 15O, 18F, 123I, 125I, 131I, 75Br, 76Br, 77Br, 82Br, 99mTc e 211At. A escolha de radionuclídeo a ser incorporado em compostos da fórmula (I) dependerá da aplicação analítica ou farmacêutica específica. Portanto, para rotulagem *in vitro* de receptores de mGlu5 e para compostos de ensaios de competição que incorporam 3H, 125I ou 77Br seriam preferidos. Para diagnóstico e investigação dos agentes de imageamento (PET ou SPECT), compostos que incorporam um radionuclídeo selecionado a partir de 11C, 18F, 123I ou 76Br são preferidos.

Os agentes da invenção são, portanto, úteis, por exemplo, para determinar os níveis de ocupação de receptor de um fármaco que age em mGluR5, ou para o propósito de diagnosticar doenças que resultam em um desequilíbrio ou disfunção de mGluR5, e para monitorar a eficácia de farmacoterapias de tais doenças.

De acordo com o anterior, a presente invenção fornece um agente da invenção para uso como um marcador para neuroimageamento.

Em um outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição para rotular estruturas do sistema nervoso periférico e cerebral envolvendo receptores de mGlu5 *in vivo* e *in vitro* compreendendo agente da invenção.

Em ainda um outro aspecto, a presente invenção fornece um método para rotular estruturas do sistema nervoso periférico e cerebral envolvendo mGluR5 *in vitro* ou *in vivo*, que compreende contatar o tecido cerebral com um agente da invenção.

O método da invenção pode compreender uma outra etapa apontada na determinação se o agente da invenção rotulou a estrutura-alvo. A referida outra etapa pode ser realizada observando-se a estrutura-alvo utilizando tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou tomografia computadorizada por emissão fotônica única (SPECT), ou qualquer dispositivo que permite a detecção de radiações radioativas.

Uma lista de abreviações utilizada é determinada abaixo.

	AcOH	ácido acético
	aq.	aquoso
	BOC	terc-butoxicarbonila
	n-BuLi	n-butil lítio
5	d	dia(s)
	DCM	diclorometano
	DMF	N,N'-dimetilformamida
	DMSO	sulfóxido de dimetila
	EDC	cloridrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-
10	carbodiimida	
	EtOAc	acetato de etila
	EtOH	etanol
	H	hora(s)
	HCl	ácido clorídrico
15	Hex	hexano
	HOBt	hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografia líquida de alta pressão
	HV	alto vácuo
	LC	cromatografia líquida
20	MeOH	metanol
	min	minuto(s)
	Mp	ponto de fusão
	EM	espectroscopia de massa
	MTBE	metil terc-butil éter
25	org.	orgânico
	PrOH	propanol
	Rf	fator de retenção (Cromatografia de Camada Fi-
		na)
	TA	temperatura ambiente
30	TR	tempo de retenção (HPLC e UPLC)
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetraidrofurano

TLC cromatografia de camada fina

UPLC cromatografia líquida de ultradesempenho

Os seguintes exemplos não limitantes ilustram a invenção.

Exemplo 1: (4-Cloro-fenil)-[5-(1-etil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-

5 amina.

Uma solução desgaseificada de 2-bromo-1-etil-1H-imidazol (33,6 mg, 0,19 mmol), ácido 6-(4-cloro-fenilamino)-piridina-3-borônico (39,7 mg, 0,16 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (18,5 mg, 0,02 mmol) em benzeno (1 ml), Me-OH (0,3 ml) e Na₂CO₃ a 2M aquoso (0,4 ml) foi tratada durante 40 minutos a
10 120°C em um forno de microondas. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia de camada fina preparativa utilizando EtOAc/EtOH/NH₄OH 9:1:0,1 como fase móvel. 13 mg (26%) do produto desejado foram isolados como um sólido amorfo. EM (LC/EM): 299 [M⁺H]. TLC Rf: 0,39 (EtOAc/EtOH/NH₄OH 9:1:0,1).

15 Os materiais de partida foram preparados como descrito em seguida:

(5-Bromo-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-amina.

2,5-Dibromo-piridina (5,31 g) e 4-cloro-fenilamina (5,72 g) foram misturados e aquecidos a 170°C durante 3 horas. A mistura foi resfriada
20 e adicionada a uma solução aquosa de Na₂CO₃ a 1M. Extração com Et₂O (2x), secagem dos extratos orgânicos combinados, evaporação e cristalização de Et₂O/hexano proporcionaram o produto desejado (3,85 g, 61%) como cristais ligeiramente roxos. M.p. 112-116°C.

Ácido 6-(4-Cloro-fenilamino)-piridina-3-borônico.

25 Uma solução de (5-bromo-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-amina (992 mg, 3,5 mmols) em THF (28 ml) foi resfriada a -70°C e em seguida tratada com uma solução de n-BuLi em hexanos (1,6 M, 5,47 ml, 8,75 mmols) durante 40 minutos. Depois de agitar a mistura durante 10 minutos adicionais a -70°C, triisopropilborato (1,01 ml, 4,2 mmols) foi adicionado durante 15 minu-
30 tos, e a mistura permitida aquecer até TA durante 3,5 horas. Água (5,5 ml) foi adicionada gota a gota e THF evaporado sob pressão reduzida. O resíduo aquoso foi diluído com água e extraído com Et₂O. Os extratos orgânicos

foram lavados com água, todas as fases aquosas combinadas e neutralizadas com HCl a 2M. A precipitação é coletada por filtração e secada para proporcionar o ácido borônico desejado (275 mg, 32%). EM (LC/EM): 249 [M⁺H].

5 2-Bromo-1-etil-1H-imidazol

Uma solução de 1-etil-1H-imidazol (0,91 g, 9,5 mmols) em acetonitrila (20 ml) foi tratada com BrCN (2,5M em acetonitrilo, 4 ml, 10 mmols) e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 4 d. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, água adicionada ao resíduo e a mistura extraída com EtOAc. Secagem dos extratos orgânicos com Na₂SO₄ e evaporação leva ao produto bruto (0,9 g, 54%), que é utilizado para a próxima etapa sem outra purificação.

Seguindo o mesmo procedimento, os seguintes compostos podem ser obtidos:

15 Exemplo 2: (4-Cloro-fenil)-[5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-amina

EM (LC/EM): 285 [M⁺H]

TLC Rf: 0,07 (EtOAc)

20 Exemplo 3: (4-Cloro-fenil)-[5-(1-propil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-amina

EM (LC/EM): 313 [M⁺H]

TLC Rf: 0,14 (EtOAc)

25 Exemplo 4: (4-Cloro-fenil)-[5-(1-isopropil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-amina

EM (LC/EM): 313 [M⁺H]

TLC Rf: 0,45 (EtOAc/EtOH/NH₄OH 9:1:0,1)

30 Exemplo 5: (4-Cloro-fenil)-[5-(1-isobutil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-amina

EM (LC/EM): 327 [M⁺H]

TLC Rf: 0,45 (EtOAc/EtOH/NH₄OH 9:1:0,1)

Exemplo 6: (4-Cloro-fenil)-[5-(1-ciclopropilmetil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-amina

EM (LC/EM): 325 [M⁺H]

TLC Rf: 0,15 (EtOAc)

Exemplo 7: (4-Cloro-fenil)-[5-(1-icloexil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-amina

5 EM (LC/EM): 353 [M⁺H]

TLC Rf: 0,15 (EtOAc/EtOH/NH₄OH 9:1:0,1)

Exemplo 8: [5-(1-benzil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

10 EM (LC/EM): 361 [M⁺H]

TLC Rf: 0,18 (EtOAc)

Exemplo 9: (4-Cloro-fenil)-[5-(1-fenil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-amina

EM (LC/EM): 347 [M⁺H]

TLC Rf: 0,15 (EtOAc)

15 Exemplo 10: (4-Cloro-fenil)-[5-(3-isopropil-3H-imidazol-4-il)-piridin-2-il]-amina

EM (LC/EM): 313 [M⁺H]

TLC Rf: 0,35 (EtOAc/EtOH/NH₄OH 9:1:0,1)

20 Exemplo 11: (4-Cloro-fenil)-[5-(1-isopropil-1H-imidazol-4-il)-piridin-2-il]-amina

EM (LC/EM): 313 [M⁺H]

TLC Rf: 0,28 (EtOAc/EtOH/NH₄OH 9:1:0,1)

Exemplo 12: (4-Cloro-fenil)-[5-(4-isopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridin-2-il]-amina

25 EM (LC/EM): 314 [M⁺H]

TLC Rf: 0,16 (EtOAc/EtOH/NH₄OH 9:1:0,1)

Exemplo 13: (4-Cloro-fenil)-[5-(5,6,7,8-tetraidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]-amina

EM (LC/EM): 326 [M⁺H]

30 TLC Rf: 0,06 (EtOAc/EtOH/NH₄OH 9:1:0,1)

Exemplo 14: (4-Cloro-fenil)-(5-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il-piridin-2-il)-amina

EM (LC/EM): 313 [M^+H]

Exemplo 15: [3-Cloro-5-(1-etil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

EM (LC/EM): 333 [M^+H]

5 TLC Rf: 0,39 (EtOAc)

Exemplo 16: (3-Cloro-5-imidazo[1,5-a]piridin-3-il-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-amina

EM (LC/EM): 357 [M^+H]

TLC Rf: 0,68 (DCM/MeOH 9:1)

10 Exemplo 17: (4-Cloro-fenil)-[3-cloro-5-(5,6,7,8-tetraidro-imidazo[1,5-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]-amina

EM (LC/EM): 360 [M^+H]

TLC Rf: 0,51 (DCM/MeOH 9:1)

15 Exemplo 18: [3-Cloro-5-(1-etil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(6-metil-piridin-3-il)-amina

EM (LC/EM): 314 [M^+H]

TLC Rf: 0,34 (DCM/MeOH 9:1)

20 Exemplo 19: (4-Cloro-fenil)-[3-cloro-5-(1-propil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-amina

EM (LC/EM): 348 [M^+H]

TLC Rf: 0,48 (DCM/MeOH 9:1)

25 Exemplo 20: [3-Cloro-5-(1-etil-4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

EM (LC/EM): 362 [M^+H]

25 TLC Rf: 0,26 (DCM/MeOH 95:5)

Exemplo 21: (4-Cloro-fenil)-[3-cloro-5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina

30 Uma solução de 5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-nicotinonitrela (1,0 g, 3,71 mmols) e tributilestanho azida (2,85 ml, 10,6 mmols) foi aquecida a 100°C durante 11 h, e o solvente foi, em seguida, evaporado a vácuo. Purificação por cromatografia instantânea (DCM/MeOH 100:0 a 80:20) e cristalização de EtOAc produziram o produto desejado como cristais beges (0,60 g,

53%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,379 min, EM (ES⁺): 307 [M⁺].

Os materiais de partida foram preparados como descrito abaixo

6-amino-5-cloro-nicotinonitrela

Uma solução de 6-amino-nicotinonitrela (1,0 g, 8,2 mmols) em
 5 DMF (10 ml) foi tratada com N-clorossuccinimida (1,26 g, 9,1 mmols) e a
 mistura foi aquecida a 80°C durante 4 h. Foi, em seguida, permitida resfriar
 em TA. A mistura foi, em seguida, vertida em gelo/água e o precipitado foi
 filtrado. A massa filtrada foi lavada com água e em seguida secada em HV
 para produzir 6-amino-5-cloro-nicotinonitrela pura (1,1 g, 87%). UPLC (5-
 10 100% CH₃CN): TR = 0,790 min.

5,6-Dicloro-nicotinonitrela

CuCl₂ (5,36 g, 15,9 mmols) e nitrito de terc-butila (2,53 ml, 19,2
 mmols) foram adicionados em sucessão em um frasco contendo CH₃CN
 (100 ml) e a mistura foi aquecida a 65°C. Uma solução de 6-amino-5-cloro-
 15 nicotinonitrela (2,0 g, 12,8 mmol) em CH₃CN (1 ml) foi, em seguida, adicio-
 nada gota a gota e a formação de gás foi observada. A temperatura foi man-
 tida a 65°C durante 4 h e a mistura foi, em seguida, resfriada e adicionada a
 uma solução de HCl a 2N aq. Extração com EtOAc, secagem em Na₂SO₄,
 evaporação e purificação por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 100:0 a
 20 80:20) forneceu 5,6-dicloro-nicotinonitrela (1,40 g, 63%). UPLC (5-100%
 CH₃CN): TR = 1,120 min.

5-Cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-nicotinonitrela

Uma solução desgaseificada de [Pd(OAc)₂] (58,0 mg, 0,24
 mmol) e *rac*-BINAP (162 mg, 0,26 mmol) em tolueno (50 ml) foi agitada du-
 25 rante 10 minutos em TA, e 4-cloroanilina (1,53 g, 11,9 mmols) e 5,6-dicloro-
 nicotinonitrela (1,40 g, 7,93 mmols) foram em seguida adicionados. A mistu-
 ra foi agitada em TA durante outros 10 min, tratada com K₂CO₃ (5,54 g, 39,7
 mmols) e aquecida a 100°C durante 16 h. O solvente foi, em seguida, evapo-
 rado a vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea
 30 (Hex/DCM 100:0 a 0:100) para proporcionar 5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-
 nicotinonitrela (1,48 g, 71%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,635 min.

Exemplo 22: (4-Cloro-fenil)-[3-cloro-5-(1-propil-1H-tetrazol-5-il)-

piridin-2-il]-amina

Uma solução de (4-cloro-fenil)-[3-cloro-5-(1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina (120 mg, 0,39 mmol) em DMF (4 ml) foi tratada com NaH (10,4 mg, 0,41 mmol). A mistura foi agitada durante 20 min em TA e 1-iodopropano (87 µl, 0,75 mmol) foi o adicionado. Depois de 30 min, a mistura foi diluída com água e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄ e concentradas a vácuo. Purificação por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 100:0 a 50:50) forneceu 4-cloro-fenil)-[3-cloro-5-(1-propil-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-amina (60 mg, 44%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,924 min, EM (ES⁺): 349 [M⁺].

Seguindo o mesmo procedimento, o seguinte composto pode ser obtido:

Exemplo 23: [3-Cloro-5-(1-isobutil-1H-tetrazol-5-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

EM (ES⁺): 363 [M⁺]

UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 2,022 min

Exemplo 24: (4-Cloro-fenil)-[3-cloro-5-(5,6,7,8-tetraidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)-piridin-2-il]-amina

Uma solução de hidrazida de ácido 5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-nicotínico (200 mg, 0,67 mmol) e 6-metóxi-2,3,4,5-tetraidro-piridina (76,2 mg, 0,67 mmol) em EtOH (15 ml) foi aquecida em refluxo durante 20 h. A mistura foi resfriada em TA e concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (DCM/MeOH 100:0 a 90:10) para proporcionar o produto desejado como um sólido branco (240 mg, 99%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,190 min, EM (ES⁺): 360 [M⁺].

Os materiais de partida foram preparados como descrito abaixo

Metil éster de ácido 5,6-Dicloro-nicotínico

Uma solução de ácido 5,6-dicloro-nicotínico (10,0 g, 51,0 mmols) e DMF (7 µl) em SOCl₂ (49,5 ml) foi aquecida a 105°C durante 1 h. A mistura foi, em seguida, concentrada a vácuo e tratada com MeOH resfriado (10 ml, 0°C). A solução foi permitida aquecer lentamente em TA durante 30 min. O solvente foi, em seguida, evaporado a vácuo e o produto bruto foi

purificado por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 1:1) para fornecer metil éster de ácido 5,6-dicloro-nicotínico (10,3 g, 99%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,374 min.

Metil éster de ácido 5-Cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-nicotínico

- 5 Uma solução de [Pd(OAc)₂] (365 mg, 1,59 mmol) e *rac*-BINAP (1,02 g, 1,61 mmol) em tolueno desgaseificado (20 ml) foi tratada com uma solução de metil éster de ácido 5,6-dicloro-nicotínico (10,3 g, 50,0 mmols) em tolueno desgaseificado (10 ml) e uma solução de 4-cloroanilina (9,66 g, 75,0 mmols) em tolueno desgaseificado (10 ml). A mistura foi agitada em TA
- 10 durante 15 min e K₂CO₃ (34,9 g, 250 mmols) foi adicionado. A suspensão foi aquecida em refluxo durante 16 h, e o solvente foi, em seguida, evaporado a vácuo. O resíduo foi absorvido em DCM, acidificado com de HCl aq. a 1N, e extraído com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, e concentradas a vácuo. Purificação por cromatografia instantânea
- 15 (Hex/EtOAc 100:0 a 80:20) e cristalização em *i*-PrOH produziu metil éster de ácido 5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-nicotínico (5,69 g, 38%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,755 min.

Hidrazida de ácido 5-Cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-nicotínico

- 20 Uma mistura de metil éster de ácido 5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-nicotínico (4,6 g, 15,5 mmols) e monodrato de hidrazina (61,4 ml, 1,24 mol) em EtOH (20 ml) foi aquecida em refluxo durante 1 h, em seguida resfriada em TA e diluída com água (20 ml) e EtOAc (20 ml). Depois da separação da fase orgânica, a camada aq. foi extraída com EtOAc. As camadas org. combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em
- 25 Na₂SO₄, e concentradas a vácuo para produzir hidrazida de ácido 5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-nicotínico bruto (4,55 g, 99%) que foi utilizada na próxima etapa sem outra purificação. UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,040 min.

Seguindo os mesmos procedimentos, o seguinte composto pode ser obtido:

- 30 Exemplo 25: (4-Cloro-fenil)-[3-cloro-5-(6,7,8,9-tetraidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-3-il)-piridin-2-il]-amina

EM (ES⁺): 374 [M⁺]

UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,253 min

Exemplo 26: [3-Cloro-5-(5,6,7,8,9,10-hexaidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azocin-3-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

EM (LC/EM): 388 [M⁺]

5 UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,299 min

Exemplo 27: [3-Cloro-5-(6,7,8,9,10,11-hexaidro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azonin-3-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

EM (LC/EM): 402 [M⁺]

UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,360 min

10 Exemplo 28: [3-Cloro-5-(1-etil-1H-pirrol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

Uma solução de (4-cloro-fenil)-[3-cloro-5-(1H-pirrol-2-il)-piridin-2-il]-amina (60,0 mg, 0,20 mmol) em DMF (4 ml) foi tratada com NaH (5,3 mg, 0,21 mmol), agitada em TA durante 30 min, e 1-iodoetano (32 µl, 0,39 mmol) foi, em seguida, adicionado. A mistura foi agitada durante 16 h em TA, em seguida diluída com água e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram concentradas a vácuo e purificadas por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 100:0 a 30:70) e HPLC preparativa (CH₃CN 5 a 100%) para fornecer o produto desejado (6,4 mg, 10%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,961 min, EM (ES⁺): 332 [M⁺].

Os materiais de partida foram preparados como descrito abaixo:
(5-Bromo-3-cloro-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-amina

Uma solução de 5-bromo-2,3-dicloropiridina (10,0 g, 43,2 mmols) em THF anidroso (200 ml) foi tratada porção a porção com NaH (2,13 g, 84 mmols) em TA. Depois de 1 h uma solução de 4-cloroanilina (11,1 g, 86,1 mmols) em THF (100 ml) foi adicionada gota a gota e a suspensão foi, em seguida, aquecida em refluxo durante 14 h. A mistura foi, em seguida, permitida resfriar em TA e a reação foi extinguida adicionando-se solução aq. sat. de Na₂CO₃. O solvente foi evaporado a vácuo e a camada aq. foi extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, concentradas a vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 100:0 a 80:20) para produzir (5-bromo-3-

cloro-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-amina (9,3 g, 68%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,989 min.

(4-Cloro-fenil)-[3-cloro-5-(1H-pirrol-2-il)-piridin-2-il]-amina

Uma suspensão de (5-bromo-3-cloro-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-
 5 amina (900 mg, 2,83 mmols), ácido N-(t-butoxicarbonil)pirrol-2-borônico (616 mg, 2,83 mmols), Na₂CO₃ (455 mg, 4,25 mmols) e [Pd(PPh₃)₄] (169 mg, 0,14 mmol) em tolueno/EtOH/água (5:5:1, 5 ml) foi aquecido durante 4 h a 120°C no forno de microondas. A mistura foi, em seguida, concentrada a vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 100:0
 10 a 50:50) e HPLC preparativa (CH₃CN 5 a 100%) para proporcionar (4-cloro-fenil)-[3-cloro-5-(1H-pirrol-2-il)-piridin-2-il]-amina (80 mg, 9%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,696 min.

Exemplo 29: [3-Cloro-5-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

15 Metil hidrazina (49,1 mg, 1,04 mmol) em MeOH (0,3 ml) foi acidificada com HCl em *i*-PrOH em pH 1-2 e a mistura foi agitada em TA durante 30 min. O solvente foi, em seguida, evaporado a vácuo e sólido obtido foi adicionado a uma solução de 1-[5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-piridin-3-il]-butano-1,3-diona (150 mg, 0,46 mmol) em EtOH (15 ml). A mistura foi aquecida durante a noite a 90°C, resfriada em TA e concentrada a vácuo. O resíduo foi absorvido em água e extraído com EtOAc. As camadas org. combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na₂SO₄, concentradas a vácuo, e o produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 100:0 a 50:50) e TLC preparativa (Hex/EtOAc 1:1) para fornecer
 20 o produto desejado como um sólido marrom (65,2 mg, 42%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,579 min, EM (ES⁺): 333 [M⁺].

Os materiais de partida foram preparados como descrito abaixo:

1-[5-Cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-piridin-3-il]-etanona

Uma solução de (5-bromo-3-cloro-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-
 30 amina (2,0 g, 6,29 mmols), tributil(1-etoxivinil)estano (2,95 g, 8,18 mmols), [Pd(PPh₃)₄] (362 mg, 0,31 mmol) e trietilamina (1,31 ml, 9,4 mmols) em dioxano desgaseificado foi aquecida em refluxo durante 24 h. O solvente foi, em

seguida, evaporado a vácuo e o resíduo foi filtrado através de uma almofada grossa de SiO₂. O sólido obtido foi, em seguida, absorvido em THF anidroso (100 ml), resfriado a 0°C, e tratado com uma de solução aq. de HCl a 1N. A solução foi agitada durante 2 h em TA e em seguida neutralizada com NaHCO₃ aq. sat. Esta mistura foi extraída com EtOAc e as fases or. combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em Na₂SO₄, e concentradas a vácuo. Purificação por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 100:0 a 80:20) e cristalização a partir de hexano produziu 1-[5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-piridin-3-il]-etanona (1,07 g, 73%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,602 min.

- 10 1-[5-Cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-piridin-3-il]-butano-1,3-diona
- Uma solução de LHMDs (1M, 1,4 ml, 1,4 mmol) em THF anidroso (4 ml) foi resfriada a -12°C e em seguida tratada com uma solução de 1-[5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-piridin-3-il]-etanona (200 mg, 0,71 mmol) em THF anidroso (2 ml). A mistura foi agitada durante 30 min nesta temperatura
- 15 e EtOAc seco (0,28 ml, 2,85 mmols) foi, em seguida, adicionado. A solução foi mantida abaixo de -10°C durante 1 h e foi, em seguida, permitida aquecer durante a noite em TA. A mistura foi, em seguida, diluída com água e o pH foi ajustado em 6 com HCl aq. a 2N. Foi, em seguida, extraída com EtOAc, e as camadas org. combinadas foram lavadas com salmoura, secadas e concentradas a vácuo para produzir 1-[5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-piridin-3-il]-butano-1,3-diona bruto (215 mg, 65%) que foi utilizado como ele se encontra na próxima reação. UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,881 min.

Exemplo 30: [3-Cloro-5-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

- 25 Uma suspensão de [3-cloro-5-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina (150 mg, 0,47 mmol), iodometano (22 µl, 0,34 mmol) e K₂CO₃ (96 mg, 0,69 mmol) em DMF seco (2 ml) foi agitada em TA durante 16 h. A mistura foi, em seguida, vertida em água e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas em Na₂SO₄, concentradas a
- 30 vácuo e purificadas por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 100:0 a 20:80) para fornecer o produto desejado (45 mg, 29%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,133 min, EM (ES⁺): 333 [M⁺].

Exemplo 31: [3-Cloro-5-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

Durante a purificação de [3-cloro-5-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina bruta (Exemplo 30), outro regioisômero, [3-cloro-5-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina, poderia ser isolado por TLC preparativa (Hex/EtOAc 1:1) como um sólido branco (16 mg, 10%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,136 min, EM (ES⁺): 333 [M⁺].

Os materiais de partida foram preparados como descrito abaixo:

5-Cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-nicotinamidina

Uma solução de 5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-nicotinonitrela (800 mg, 3,03 mmols) e NaOMe (253 mg, 4,54 mmols) em MeOH (20 ml) foi agitada durante 16 h em TA. NH₄Cl (180 mg, 3,33 mmols) foi, em seguida, adicionado e a mistura foi aquecida a 65°C durante 2 h. O solvente foi evaporado e o resíduo foi absorvido em EtOH e agitado durante 2 h em TA. O precipitado foi filtrado para produzir 5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-nicotinamidina (520 mg, 61%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,020 min.

Em alguns casos, um excesso de NH₄Cl foi utilizado para empurrar a reação à conclusão. O excesso de NH₄Cl nem sempre poderia ser separado a partir de 5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-nicotinamidina, porém NH₄Cl não teve qualquer influência negativa na próxima etapa de ciclização (vide exemplos 34 e 37).

[3-Cloro-5-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

Uma suspensão de 5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-nicotinamidina (500 mg, 1,78 mmol), cloroacetona (115 µl, 1,30 mmol), e NH₄Cl (140 mg, 2,59 mmols) em NH₄OH (4ml) foi aquecida a 80°C durante 5 h. Foi, em seguida, permitida resfriar em TA e, em seguida, diluída com água. A mistura foi extraída com EtOAc, e as camadas org. combinadas foram secadas em Na₂SO₄ e concentradas a vácuo. Purificação por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 100:0 a 0:100) e cristalização a partir de hexano proporcionou [3-cloro-5-(4-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina (205 mg, 36%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,108 min.

Seguindo os mesmos procedimentos, os seguintes compostos podem ser obtidos:

Exemplo 32: [3-Cloro-5-(1-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

5 EM (ES+): 347 [M⁺]

UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,202 min

Exemplo 33: [3-Cloro-5-(4-metil-1-propil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

10 EM (ES+): 361 [M⁺]

UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,281 min

Exemplo 34: [3-Cloro-5-(4-etil-1-propil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

Uma solução de [3-cloro-5-(4-etil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina (100 mg, 0,30 mmol) em DMF (4 ml) foi tratada com
15 NaH (8,0 mg, 0,32 mmol) e a mistura foi agitada durante 30 min em TA. 1-iodopropano (69 µl, 0,60 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 4 h em TA e, em seguida, 1 h a 60°C. Uma mistura foi, em seguida, diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas org. combinadas foram secadas, concentradas a vácuo e o produto bruto foi purificado por cromatografia
20 instantânea (Hex/EtOAc 100:0 a 40:60) para produzir o produto desejado (40 mg, 36%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,334 min, EM (ES+): 375 [M⁺].

Os materiais de partida foram preparados como descrito abaixo:

[3-Cloro-5-(4-etil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

25 Uma suspensão de 5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-nicotinamidina (37% puro 1,5 g, 1,97 mmol), 1-bromo-2-butanona (255 µl, 2,37 mmols), e KHCO₃ (2,0 g, 19,8 mmols) THF anidroso (40 ml) foi aquecida a 80°C e em seguida mantida a 60°C durante 2 h. A mistura foi, em seguida, diluída com água e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas
30 e concentradas a vácuo. Cristalização a partir de EtOAc/Hex produziu [3-cloro-5-(4-etil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina (640 mg, 97%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,157 min.

Seguindo os mesmos procedimentos, os seguintes compostos podem ser obtidos:

Exemplo 35: [5-(1-Butil-4-etil-1H-imidazol-2-il)-3-cloro-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

5 EM (ES+): 389 [M⁺]

UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,405 min

Exemplo 36: [3-Cloro-5-(1,4-dietil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

10 EM (ES+): 361 [M⁺]

UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,257 min

Exemplo 37: [5-(5-terc-Butil-1H-imidazol-2-il)-3-cloro-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

Uma solução de 5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-nicotinamida (37% puro 1,0 g, 1,32 mmol), 1-cloro-3,3-dimetil-2-butanona (252 µl, 2,63 mmols), e KHCO₃ (1,33 g, 13,2 mmols) em THF anidroso (40 ml) foi aquecido a 80°C durante 5 h. A mistura foi, em seguida, diluída com água e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secadas e concentradas a vácuo. Purificação por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 100:0 a 50:50) forneceu o produto desejado (385 mg, 81%). UPLC (5-100% CH₃CN):
20 TR = 1,253 min, EM (ES+): 361 [M⁺].

Exemplo 38: [5-(4-terc-Butil-1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-cloro-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

Uma solução de [5-(5-terc-butil-1H-imidazol-2-il)-3-cloro-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina (100 mg, 0,28 mmol) em DMF anidroso (4 ml) foi tratada com NaH (7,3 mg, 0,29 mmol) e a mistura foi agitada durante 30 min em TA. Iodometano (35 µl, 0,55 mmol) foi, em seguida, adicionado e a solução foi agitada durante 16 h em TA. A mistura foi diluída com água e extraída com EtOAc. As camadas org. combinadas foram secadas em Na₂SO₄, concentradas a vácuo e purificadas por cromatografia instantânea
30 (Hex/EtOAc 100:0 a 50:50) e TLC preparativa (DCM/MeOH 9:1) para fornecer [5-(4-terc-butil-1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-cloro-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina (9 mg, 9%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,284 min, EM (ES+): 375

[M⁺].

Seguindo os mesmos procedimentos, os seguintes compostos podem ser obtidos:

5 Exemplo 39: [5-(4-terc-Butil-1-etil-1H-imidazol-2-il)-3-cloro-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

EM (ES⁺): 389 [M⁺]

UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,356 min

10 Exemplo 40: [5-(4-terc-Butil-1-propil-1H-imidazol-2-il)-3-cloro-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

EM (ES⁺): 403 [M⁺]

UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,425 min

15 Exemplo 41: [5-(1-Butil-4-terc-butil-1H-imidazol-2-il)-3-cloro-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

EM (ES⁺): 417 [M⁺]

UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,495 min

20 Exemplo 42: [3-Cloro-5-(4,5-dimetil-1-propil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

25 Uma solução de [3-cloro-5-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina (70 mg, 0,21 mmol) em DMF anidroso (4 ml) foi tratada com NaH (5,6 mg, 0,22 mmol) e a mistura foi agitada durante 30 min em TA. 1-iodopropano (49 µl, 0,42 mmol) foi adicionado e uma mistura foi agitada durante 16 h em TA. Foi, em seguida, vertido em água e extraído com EtOAc. As camadas org. combinadas foram secadas em Na₂SO₄ e concentradas a vácuo. Purificação por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 100:0 a 50:50) e HPLC preparativa (CH₃CN 5 a 100%) forneceu o produto desejado (6 mg, 8%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,320 min, EM (ES⁺): 375 [M⁺].

Os materiais de partida foram preparados como descrito abaixo:

30 [3-Cloro-5-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

Uma solução de 5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-nicotinamidina (37% puro 1,5 g, 1,97 mmol) e 3-cloro-2-butanona (822 µl, 7,90 mmols) em

NH₄OH (26% de NH₃ em água, 150 ml) foi aquecida em refluxo durante 16 h. A mistura foi, em seguida, resfriada em TA e o precipitado foi filtrado, lavado com água. Purificação por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 100:0 a 0:100) e cristalização a partir de EtOAc proporcionou [3-cloro-5-(4,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina (320 mg, 49%). U-PLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,161 min.

Exemplo 43: iodeto de 2-[5-Cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-piridin-3-il]-1,3,5-trietil-4-metil-3H-imidazol-1-io

Uma solução de [3-cloro-5-(5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina (100 mg, 0,29 mmol) em DMF anidroso (4 ml) foi tratado com NaH (7,7 mg, 0,30 mmol) e a mistura foi agitada durante 30 min em TA. Iodoetano (26 µl, 0,32 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 4 h em TA. A mistura foi, em seguida, aquecida a 60°C durante 16 h e em seguida concentrada a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (DCM/MeOH 100:0 a 90:10) para fornecer o produto desejado (10 mg, 8%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,397 min, EM (ES⁺): 404 [M⁺-I].

Os materiais de partida foram preparados como descrito abaixo:

[5-Cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-piridin-3-il]-metanol

Uma suspensão de [Pd(OAc)₂] (201 mg, 0,88 mmol) e *rac*-BINAP (561 mg, 0,88 mmol) em tolueno desgaseificado (200 ml) foi agitado durante 10 min em TA, antes de adicionar (5,6-dicloropiridin-3-il)-metanol (5,0 g, 27,5 mmols) e 4-cloroanilina (5,32 g, 41,3 mmols). A mistura foi agitada durante outros 10 min em TA e K₂CO₃ (19,2 g, 138 mmols) foi, em seguida, adicionado. A mistura foi aquecida a 120°C durante 4 h e o solvente foi, em seguida, evaporado. Purificação por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 100:0 a 0:100) produziu [5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-piridin-3-il]-metanol (3,4 g, 46%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,146 min.

5-Cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-piridina-3-carbaldeído

Uma solução de [5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-piridin-3-il]-metanol (3,0 g, 10,9 mmols) em DCM (200 ml) foi tratado com clorocromato de piridínio (4,81 g, 21,9 mmols) e a mistura foi agitada durante 30 min em

TA. A mistura foi, em seguida, diluída com EtOAc, e o precipitado foi filtrado. O filtrado foi concentrado a vácuo e purificado por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 100:0 a 30:70) fornecendo 5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-piridina-3-carbaldeído (1,5 g, 51%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,564 min.

5 [3-Cloro-5-(5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

Uma mistura de 5-cloro-6-(4-cloro-fenilamino)-piridina-3-carbaldeído (1,5 g, 5,62 mmols), 2,3-pentanediona (447 µl, 4,15 mmols) e NH₄OAc (1,62 g, 20,8 mmols) em AcOH (15 ml) foi aquecida a 180°C durante 2 h em um forno de microondas. A mistura foi, em seguida, vertida em Solução de NH₄OH aq. e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram em seguida secadas e evaporadas. Purificação por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 100:0 a 30:70) forneceu [3-cloro-5-(5-etil-4-metil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina (500 mg, 26%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,213 min.

Exemplo 44: [5-(5-Butil-[1,2,3]triazol-1-il)-3-cloro-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

Uma solução de [5-(5-butil-4-trimetilsilanil-[1,2,3]triazol-1-il)-3-cloro-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina (480 mg, 1,10 mmol) em THF anidroso (10 ml) foi tratada com triidrato de TBAF (539 mg, 1,66 mmol) e aquecida em refluxo durante 18 h. A mistura foi, em seguida, resfriada em TA, diluída com EtOAc, e lavada com água. A fase orgânica foi, em seguida, secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. Purificação por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 100:0 a 80:20) e cristalização a partir de Hex/EtOAc produziu o produto desejado (126 mg, 32%). LC (Zorbax, 50-100% CH₃CN): TR = 2,808 min, LC/EM (ES⁺): 363 [M⁺H].

Os materiais de partida foram preparados como descrito abaixo:

(3-Cloro-5-nitro-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-amina

Uma suspensão de NaH (2,07 g, 51,8 mmols) em THF anidroso (60 ml) foi tratada com uma solução de cloroanilina (6,68 g, 51,8 mmols) em THF (40 ml) e a mistura foi agitada durante 2 h em TA. Uma solução de 2,3-dicloro-5-nitro-piridina (5,0 g, 25,9 mmols) em THF (40 ml) foi, em seguida,

adicionada e a mistura foi aquecida em refluxo durante 18 h. Foi, em seguida, vertida em uma solução aq. sat. de Na_2CO_3 e o THF foi evaporada. A fase aq. foi extraída com EtOAc e as camadas org. combinadas foram em seguida secadas e concentradas a vácuo. Purificação por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 9:1) e cristalização a partir de Hex/EtOAc proporcionou (3-cloro-5-nitro-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-amina (2,36 g, 32%). LC/EM (ES+): 284, 286 $[\text{M}^+\text{H}]$.

3-Cloro-N-2-(4-cloro-fenil)-piridina-2,5-diamina

Uma solução de (3-cloro-5-nitro-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-amina (2,35 g, 8,27 mmols) em HCl conc. (20 ml) foi tratada porção a porção com diidrato de SnCl_2 (5,71 g, 24,8 mmols) e a reação exotérmica foi controlada com um banho de gelo/água. A mistura foi, em seguida, agitada durante 18 h em TA, em seguida, resfriada a 0°C e tornada básica com 25% de Solução de NaOH aq.. A mistura foi, em seguida, diluída com água e EtOAc e filtrada. O filtrado foi extraído com EtOAc e as camadas org. combinadas foram secadas em Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo. Purificação por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 100:0 a 75:25) e cristalização a partir de Hex produziu 3-cloro-N-2-(4-cloro-fenil)-piridina-2,5-diamina (1,7 g, 81%). LC/EM (ES+): 255, 257 $[\text{M}^+\text{H}]$.

(5-Azido-3-cloro-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-amina

Uma solução de azida de sódio (775 mg, 11,8 mmols) em terc-BuOH (6 ml) e água (1 ml) foi tratada com 3-cloro-N-2-(4-cloro-fenil)-piridina-2,5-diamina (1,0 g, 3,94 mmols) e nitrito de terc-butila (6,24 ml, 47,2 mmols). A mistura foi aquecida a 50°C durante 24 h e, em seguida, diluída com EtOAc. Foi, em seguida, lavado com água, secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. Purificação por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 100:0 a 90:10) forneceu (5-azido-3-cloro-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-amina (962 mg, 87%). LC/EM (ES+): 280, 282 $[\text{M}^+\text{H}]$.

[5-(5-Butil-4-trimetilsilanil-[1,2,3]triazol-1-il)-3-cloro-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-amina

Uma solução de (5-azido-3-cloro-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-amina (960 mg, 3,43 mmols) em tolueno (15 ml) foi tratada com 1-trimetilsilil-

1-hexina (769 μ l, 3,77 mmols) e em seguida aquecida a 50°C durante 4 d. A mistura foi, em seguida, diluída com EtOAc, lavada com água, secada em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. Purificação por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 100:0 a 90:10) forneceu [5-(5-butil-4-trimetilsilanil-
 5 [1,2,3]triazol-1-il)-3-cloro-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina (490 mg, 33%). LC/EM (ES+): 435 [M^+H].

Seguindo os mesmos procedimentos, o seguinte composto pode ser obtido:

Exemplo 45: (4-Cloro-fenil)-[3-cloro-5-(5-propil-[1,2,3]triazol-1-il)-
 10 piridin-2-il]-amina

LC/EM (ES+): 348, 350 [M^+]

LC (Zorbax, 30-100% CH_3CN): TR = 3,511 min

Exemplo 46: (4-Cloro-fenil)-[3-cloro-5-(5-propil-3H-[1,2,3]triazol-
 4-il)-piridin-2-il]-amina

15 Uma solução de (3-cloro-5-pent-1-inil-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-
 amina (550 mg, 1,80 mmol) e azida de sódio (592 mg, 9,02 mmols) em DM-
 SO (10 ml) foi aquecida a 150°C durante 5 d. A mistura foi permitida resfriar
 em TA, diluída com EtOAc, em seguida lavada com água, secada em
 Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. Purificação por cromatografia ins-
 20 tantânea (Hex/EtOAc 100:0 a 80:20) e cristalização a partir de Hex produziu
 o produto desejado (104 mg, 17%). LC (Zorbax, 30-100% CH_3CN): TR =
 3,425 min, LC/EM (ES+): 348, 350 [M^+H].

Os materiais de partida foram preparados como descrito abaixo:

(5-Bromo-3-cloro-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-amina

25 Uma suspensão de NaH (7,0 g, 175 mmols) em THF anidroso
 (400 ml) foi cloroanilina tratada (22,5 g, 175 mmols) e em seguida agitada
 durante 1 h em TA. Uma solução de 5-bromo-2,3-dicloro-piridina (20,0 g,
 87,4 mmols) foi adicionada e a mistura foi aquecida em refluxo durante 18
 horas. Foi, em seguida, vertida em uma solução de Na_2CO_3 aq. sat. e o THF
 30 foi evaporado. A fase aq. foi extraída com EtOAc e as camadas org. combi-
 nadas foram em seguida secadas e concentradas a vácuo. Purificação por
 cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 9:1) e cristalização a partir de

Hex/EtOAc proporcionou (5-bromo-3-cloro-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-amina (27,8 g, 66%). LC/EM (ES⁺): 319 [M⁺H].

(3-Cloro-5-pent-1-inil-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-amina

Uma mistura de (5-bromo-3-cloro-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-
 5 amina (1,0 g, 3,14 mmols), 1-pentina (624 μ l, 6,29 mmols), [(PPh₃)₂PdCl₂] (113 mg, 0,16 mmol), Cul (15,3 mg, 0,08 mmol), e trietilamina (657 μ l, 4,72 mmols) em DMF foi aquecida a 100°C durante 24 h em um tubo selado. A mistura foi permitida resfriar em TA, em seguida diluída com EtOAc, lavada com água, secada em Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. Purificação
 10 por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 19:1) produziu (3-cloro-5-pent-1-inil-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-amina (558 mg, 58%). LC/EM (ES⁺): 306 [M⁺H].

Exemplo 47: [3-Cloro-5-(2-isopropil-imidazol-1-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

Uma suspensão de (5-Bromo-3-cloro-piridin-2-il)-(4-cloro-fenil)-
 15 amina (200 mg, 0,63 mmol), 2-iso-propilimidazol (85 mg, 0,75 mmol), salicilaldoxima (18 mg, 0,13 mmol), Cul (9 mg, 0,06 mmol) e carbonato de cério (414 mg, 1,26 mmol) em CH₃CN (10 ml) foi aquecida a 180°C durante 8 h em um forno de microondas. O solvente foi, em seguida, evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia instantânea (Hex/EtOAc 100:0 a
 20 0:100) para produzir [3-cloro-5-(2-isopropil-imidazol-1-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina (46 mg, 21%). UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,244 min, EM (ES⁺): 347 [M⁺]

Seguindo os mesmos procedimentos, os seguintes compostos podem ser obtidos:

25 Exemplo 48: [3-Cloro-5-(5-metil-imidazol-1-il)-piridin-2-il]-(4-cloro-fenil)-amina

EM (ES⁺): 319 [M⁺]

UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,148 min

Exemplo 49: [3-Cloro-5-(4-metil-imidazol-1-il)-piridin-2-il]-(4-
 30 cloro-fenil)-amina

EM (ES⁺): 319 [M⁺]

UPLC (5-100% CH₃CN): TR = 1,134 min

Exemplo 50: Teste Biológico.

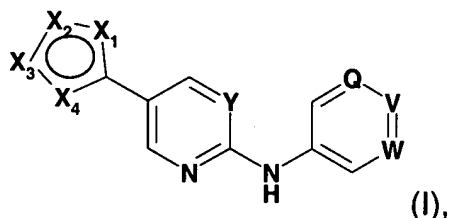
Atividade de compostos da presente invenção foi examinada por medição da inibição da elevação induzida por glutamato de concentração de Ca^{2+} intracelular seguindo métodos similares àqueles descritos em L. P. Daggett e outros, Neuropharm. Vol. 34, páginas 871-886 (1995), P. J. Flor e outros, J. Neurochem. Vol. 67, páginas 58-63 (1996).

A tabela abaixo representa porcentagens de inibição da elevação induzida por glutamato de concentração de Ca^{2+} intracelular em uma concentração de 10 μM .

Composto Número	Atividade de mGluR5 inib. em 10 μM [%]	Composto Número	Atividade de mGluR5 inib. em 10 μM [%]
1	94	7	27
2	81	8	36
3	96	9	63
4	93	10	73
5	95	11	56
6	96	12	40
13	95	32	95
14	28	33	100
15	100	34	100
16	32	35	100
17	95	36	78
18	95	37	95
19	97	38	86
20	92	39	97
21	56	40	100
22	49	41	79
23	53	42	94
24	89	43	37
25	93	44	98
26	98	45	89
27	100	46	68
28	31	47	34
29	39	48	32
30	98	49	35
31	48		

REIVINDICAÇÕES

1. Composto definido pela fórmula



em que

- (i) X_1 , X_2 , X_3 , e X_4 são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em CR^1 , CO, N, NR^2 , O e S,
- (ii) R^1 e R^2 são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em H, alquila, alquila substituída, benzila, benzila substituída, fenila e fenila substituída, ou R^1 e R^2 formam juntamente com os átomos aos quais eles são ligados um hidrocarbonociclo, um hidrocarbonociclo substituído, um heterociclo ou um heterociclo substituído,
- (iii) Y representa CH ou CR^3 ou N
- (iv) V representa CH, CR^4 ou N
- (v) Q representa CH, CR^5 ou N
- (vi) W representa CH, CR^6 ou N, e
- (vii) R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em OH, halogênio, alquila, trifluoroalquila, alcóxi, trifluoroalcóxi, e CN;
- e pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis, sais, solvatos, hidratos, e N-óxidos dos mesmos.
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Y é CH ou CCl.
3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que Q é CH ou N.
4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que W é CH.
5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que V é CCl ou CCH_3 .
6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

precedentes, em que uma das porções X_1 , X_2 , X_3 , e X_4 é N, outra das porções X_1 , X_2 , X_3 , e X_4 é NR^2 , uma outra das porções X_1 , X_2 , X_3 , e X_4 é CR^1 e uma das porções restantes X_1 , X_2 , X_3 , e X_4 é CH ou N.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações
5 precedentes, em que X_1 é N.

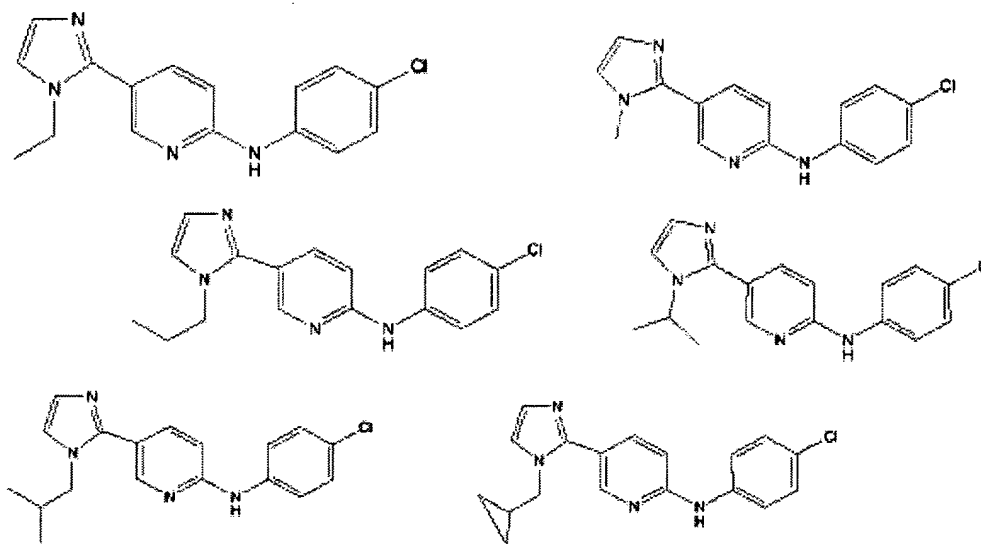
8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que X_4 é NR^2 .

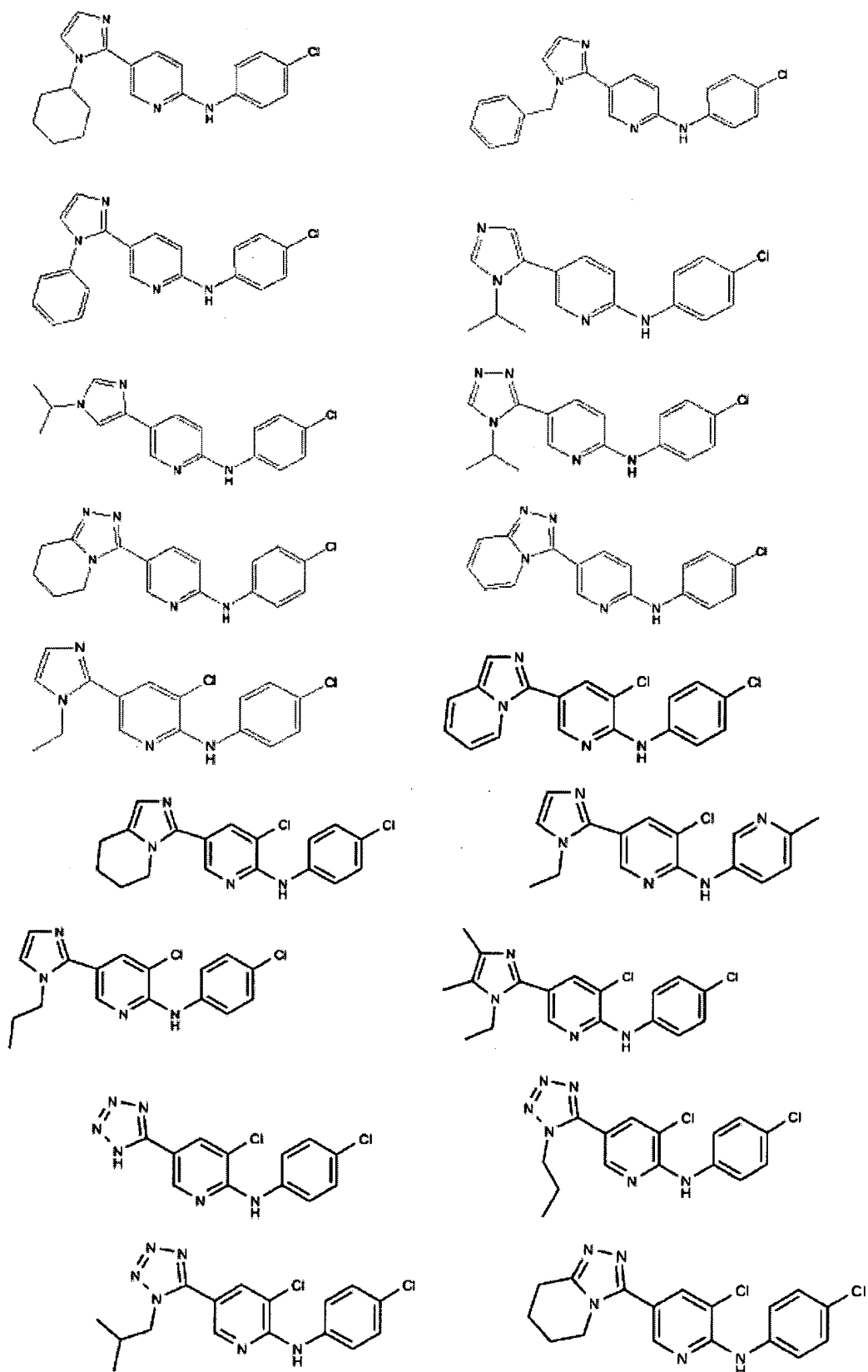
9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que X_3 é CR^1 .

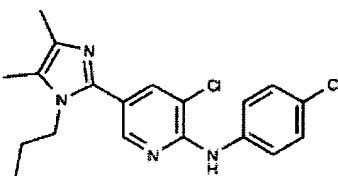
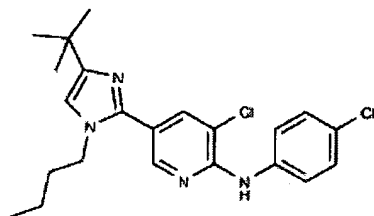
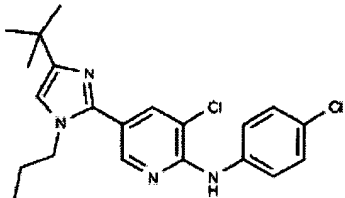
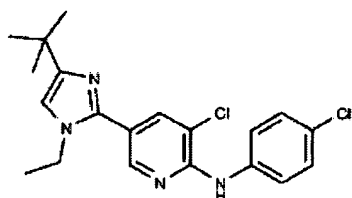
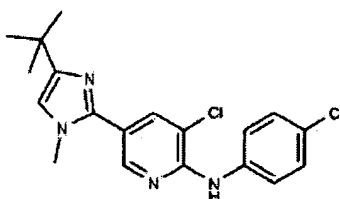
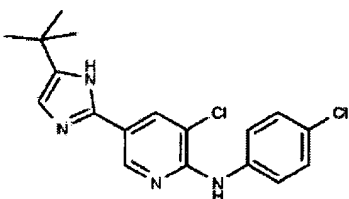
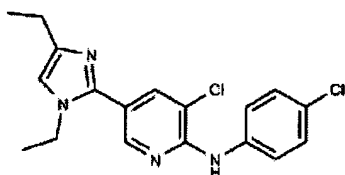
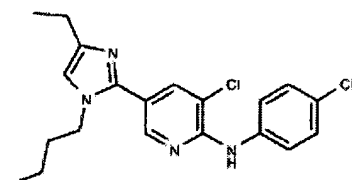
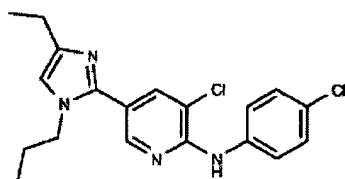
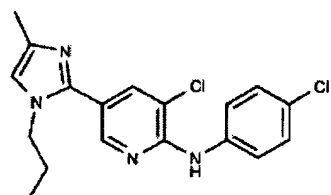
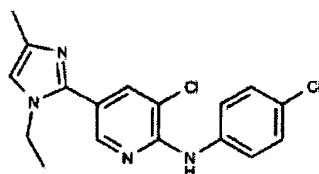
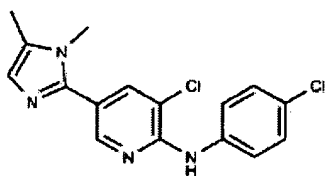
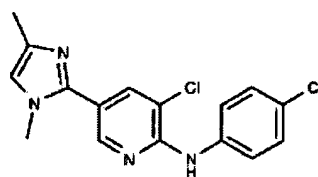
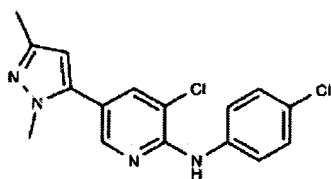
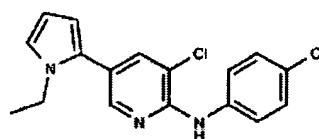
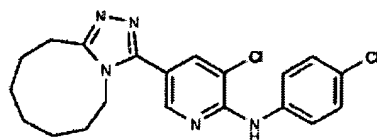
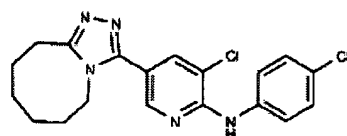
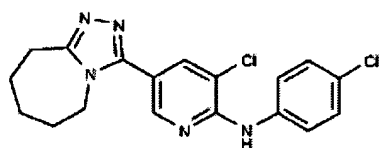
10 10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que X_2 é CR^1 ou N.

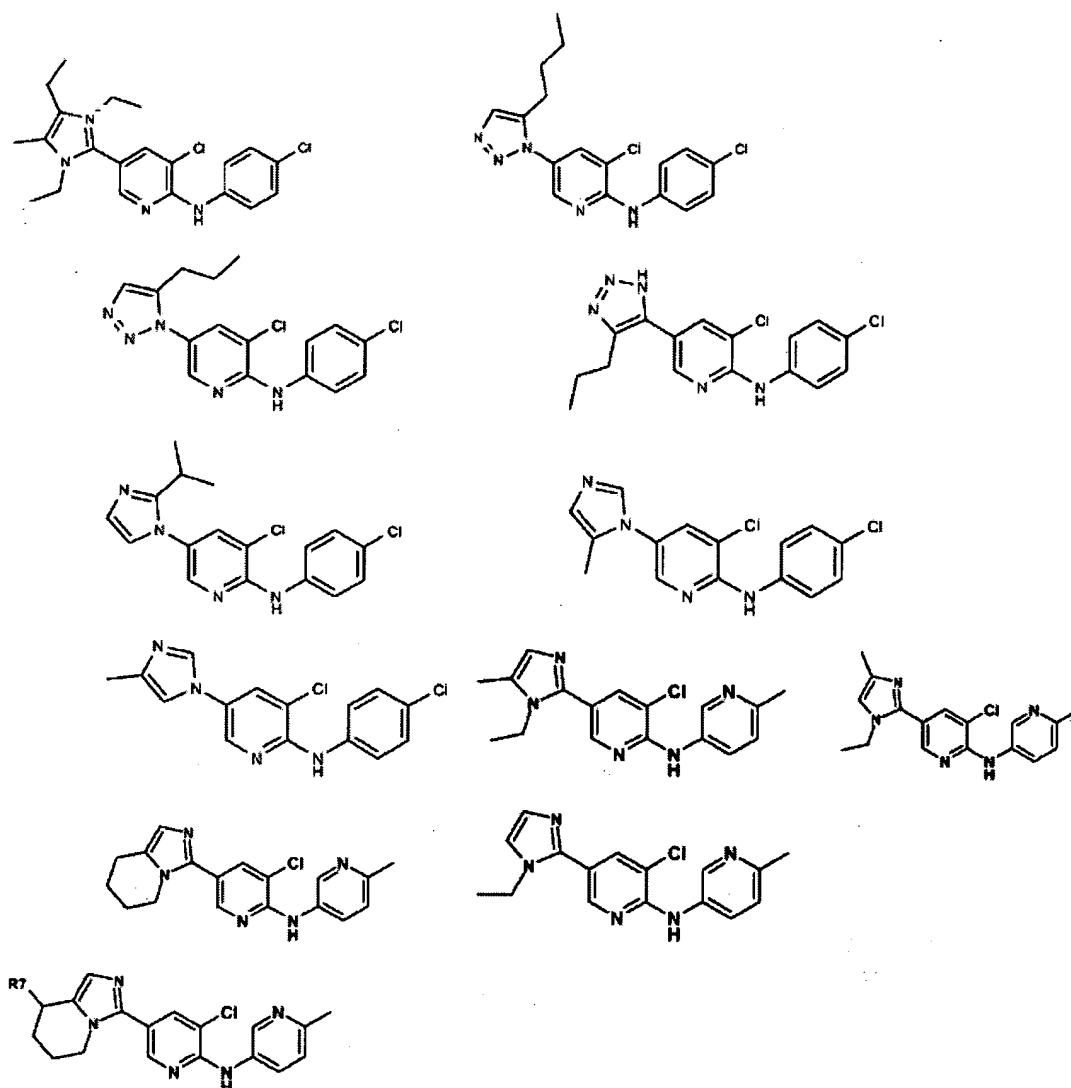
11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que X_1 é N, X_2 é CH, X_3 é CH ou CCH_3 , e X_4 é NR^2 com R^2 sendo um C_1 a C_4 alquila, e opcionalmente R^1 e R^2 formam juntamente com os átomos aos quais eles são ligados um anel de seis membros.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o composto é selecionado a partir do grupo que consiste em





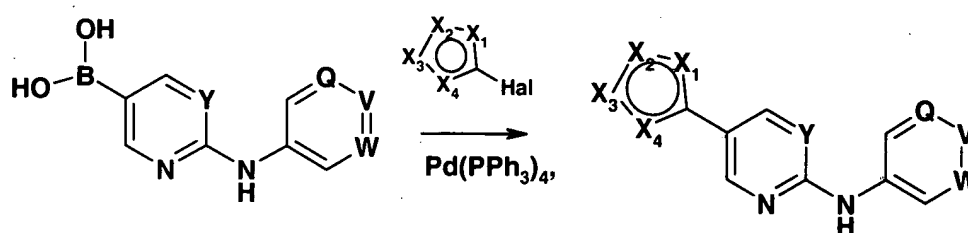




em que R^7 é alquila ou arila.

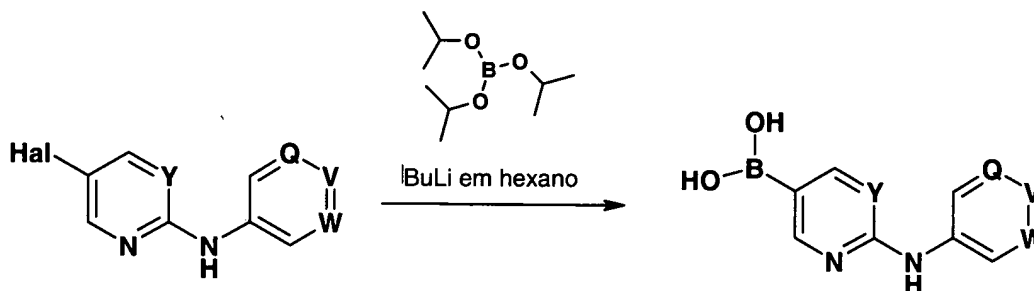
13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, em que o composto está na forma de sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável ou base livre.

14. Processo para a fabricação do composto, como definido em qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o processo compreende a etapa (A)



15. Processo de acordo com a reivindicação 14, em que no processo adicionalmente Na_2CO_3 , metanol e solvente inerte, preferivelmente benzeno é utilizado.

16. Processo de acordo com a reivindicação 14 ou 15, em que o processo compreende a etapa (B)

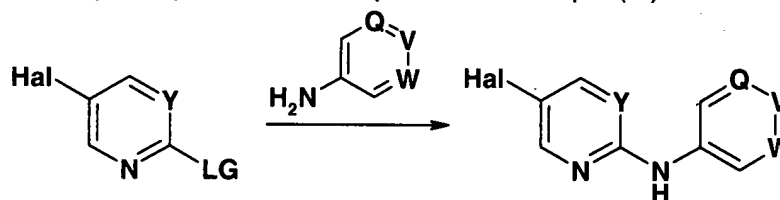


Legenda da figura

- BuLi em hexano

e em que a etapa (B) ocorre com antecedência a partir da etapa (A).

17. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 16, em que o processo compreende a etapa (C)



e em que a etapa (C) ocorre com antecedência a partir da etapa (A) ou etapa (B).

18. Processo de acordo com a reivindicação 17, em que o processo compreende as etapas (A), (B), (C) na ordem de (C) \rightarrow (B) \rightarrow (A).

19. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 18, em que

(i) Y é CH ou CCl

(ii) Q é CH ou N

(iii) W é CH

(iv) V é CCl ou CCH_3 , e

(v) uma das porções X_1 , X_2 , X_3 , e X_4 é N, outra das porções X_1 ,

X_2 , X_3 , e X_4 é NR^2 , uma outra das porções X_1 , X_2 , X_3 , e X_4 é CR^1 e uma das porções restantes X_1 , X_2 , X_3 , e X_4 é CH ou N.

20. Composição farmacêutica compreendendo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 e um veículo farmacêutico ou diluente.

21. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, opcionalmente incluindo as fórmulas (II), (III) e (IV), para uso como um medicamento.

22. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, opcionalmente incluindo as fórmulas (II), (III) e (IV), para a fabricação de medicamento para a prevenção, tratamento ou atraso de progresso de distúrbios associados com irregularidades da transmissão de sinal glutamatérgico, do trato gastrointestinal e urinário e de distúrbios do sistema nervoso mediado totalmente ou em parte por mGluR5.

23. Uso de acordo com a reivindicação 22, em que os distúrbios do sistema nervoso mediados totalmente ou em parte por mGluR5 são selecionados a partir do grupo consistindo em processos degenerativos agudos, traumáticos e crônicos do sistema nervoso, tais como doença de Parkinson, demência senil, doença de Alzheimer, coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, esclerose múltipla e síndrome X frágil, distúrbios relacionados à substância, doenças psiquiátricas tais como esquizofrenia, transtorno de ansiedade e afetivo. Distúrbios relacionados à substância incluem abuso de substância, dependência de substância e distúrbios de abstinência de substância. Transtornos de ansiedade incluem transtorno de pânico, fobias sociais e específicas, ansiedade, transtorno obsessivo compulsivo (OCD), transtorno de estresse pós-traumático (PTSD) e transtornos de ansiedade generalizados (GAD). Distúrbios afetivos incluem transtornos depressivos (depressão maior, distímia, transtornos depressivos NOS) e bipolares (transtorno bipolar I e II), distúrbios Inflamatórios, comprometimento cognitivo e/ou transtorno de déficit de atenção, dor e coceira.

24. Uso de acordo com a reivindicação 22, em que os distúrbios do trato urinário compreendem condições associadas com dor e/ou

desconforto do trato urinário e bexiga superativa (OAB).

25. Uso de acordo com a reivindicação 22, em que os distúrbios do trato gastrointestinal são selecionados a partir do grupo que consiste em Íleo pós-operatório, distúrbios gastrointestinais funcionais (FGID) como, por exemplo, dispepsia funcional (FD), doença de refluxo gastroesofágico (GERD), síndrome do intestino irritável (IBS), inchaço funcional, diarreia funcional, constipação crônica, e distúrbios funcionais do trato biliar.

26. Uso de acordo com a reivindicação 22, em que os distúrbios associados com irregularidades da transmissão de sinal glutamatérgico são selecionados a partir do grupo que consiste em epileptogênese incluindo proteção neuronal depois de estado de mal epilético, isquemias cerebrais, isquemias especialmente agudas, doenças isquêmicas do olho, espasmos musculares tal como espasticidade local ou geral, distúrbios da pele, distúrbios de obesidade, e, em particular, convulsões ou dor.

RESUMO

Patente de Invenção: "**BI-ARIL AMINAS**".

A presente invenção refere-se a biaril amins da fórmula (I) e a pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis, sais, solvatos, hidratos, e N-
5 óxidos das mesmas e às composições farmacêuticas compreendendo-as, métodos de seu uso, e métodos de sua preparação.