



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1011043-7 B1



(22) Data do Depósito: 06/05/2010

(45) Data de Concessão: 13/10/2020

(54) Título: FENILUREIAS E FENILAMIDAS SUBSTITUÍDAS COMO LIGANTES DE RECEPTOR DE VANILOIDE, SEUS USOS E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 231/12; C07D 249/08; A61K 31/415; A61K 31/4196; A61P 29/00.

(30) Prioridade Unionista: 07/05/2009 EP 09006237.3; 07/05/2009 US 61/176,284.

(73) Titular(es): MEDIFRON DBT INC..

(72) Inventor(es): ROBERT FRANK; GREGOR BAHRENBERG; THOMAS CHRISTOPH; KLAUS SCHIENE; JEAN DE VRY; NILS DAMANN; SVEN FROMMANN; BERNHARD LESCH; JEEWOO LEE; YONG-SOO KIM; MYEON-SEOP KIM; DEREK JOHN SAUNDERS; HANNELORE STOCKHAUSEN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2010002786 de 06/05/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/127856 de 11/11/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 07/11/2011

(57) Resumo: COMPOSTOS DE FENILUREIAS E FENILAMIDAS SUBSTITUÍDAS COMO LIGANTES DE RECEPTOR DE VANILOIDE, SUA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, SEU USO E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO. A presente invenção refere-se as fenilureias e fenilamidas substituídas, aos processos para a preparação das mesmas, as composições farmacêuticas contendo estes compostos e também ao emprego destes compostos para preparar composições farmacêuticas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FENILUREIAS E FENILAMIDAS SUBSTITUÍDAS COMO LIGANTES DE RECEPTOR DE VANILOIDE, SEUS USOS E SEU PROCESSO DE PREPARAÇÃO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA"**.

[001] A presente invenção se refere a fenilureias e fenilamidas substituídas, aos processos para a preparação das mesmas, às composições farmacêuticas contendo estes compostos e também ao emprego destes compostos para preparar composições farmacêuticas.

[002] O tratamento de dor, em particular de dor neuropática, é muito importante na medicina. Existe uma demanda em todo o mundo para terapias de dor efetivas. A necessidade urgente para ação para um tratamento orientado no alvo e focado no paciente de estados crônicos e não crônicos de dor, isto sendo entendido significar o tratamento satisfatório e bem-sucedido de dor para o paciente, é também documentado no grande número de estudos científicos que recentemente surgiu no campo dos analgésicos aplicados ou pesquisa básica na nocicepção.

[003] O receptor de vaniloide de subtipo 1 (VR1/TRPV1), o qual é frequentemente também referido como o receptor de capsaicina, é um ponto de partida adequado para o tratamento de dor, em particular de dor selecionada do grupo consistindo em dor aguda, dor crônica, dor neuropática e dor visceral, particularmente, preferivelmente de dor neuropática. Este receptor é estimulado *inter alia* por vaniloides tal como capsaicina, calor e prótons e desempenha um papel central na formação da dor. Além disso, é importante para um grande número de outros processos fisiológicos e patofisiológicos e é um alvo adequado para a terapia de um grande número de outros distúrbios tais como, por exemplo, enxaqueca, depressão, doenças neurodegenerativas, distúrbios cognitivos, estados de ansiedade, epilepsia, tosses, diarreia, prurido, inflamações, distúrbios do sistema cardiovascular, distúrbios de

alimentação, dependência de medicação, abuso de medicação e em particular incontinência urinária.

[004] Existe uma demanda para outros compostos tendo propriedades comparáveis ou melhores, não apenas com relação à afinidade aos receptores 1 de vaniloide (receptores de VR1/TRPV1) *per si* (potência, eficácia).

[005] Desse modo, pode ser vantajoso melhorar a estabilidade metabólica, a solubilidade nos meios aquosos ou a permeabilidade dos compostos. Estes fatores podem possuir um efeito benéfico sobre a biodisponibilidade oral ou pode alterar o perfil PK/PD (farmacocinético/farmacodinâmico); isto pode induzir um período mais benéfico de eficácia, por exemplo.

[006] Uma interação fraca ou não existente com as moléculas transportadoras, que estão envolvidas na ingestão e na excreção das composições farmacêuticas, deve também estar relacionada com a indicação de biodisponibilidade melhorada e, no máximo, interações baixas das composições farmacêuticas. Além disso, as interações com as enzimas envolvidas na decomposição e na excreção das composições farmacêuticas devem também ser tão baixas quanto possível, como tais resultados do teste também sugerem que, no máximo, interações baixas, ou absolutamente nenhuma alteração, das composições farmacêuticas devem ser esperadas.

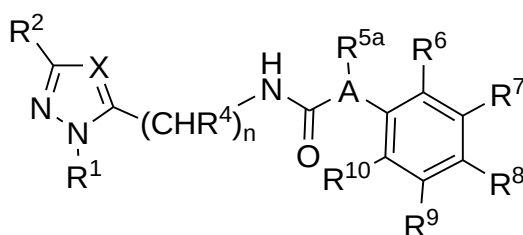
[007] Era portanto um objetivo da invenção fornecer novos compostos tendo vantagens sobre os compostos da técnica anterior. Os compostos devem ser adequados em particular como ingredientes farmacológicos ativos nas composições farmacêuticas, preferivelmente nas composições farmacêuticas para o tratamento e/ou profilaxia de distúrbios ou doenças que são mediados, pelo menos em alguns casos, por receptores 1 de vaniloide (receptores de VR1/TRPV1).

[008] Este objetivo é alcançado pelo assunto objeto das reivindi-

cações.

[009] Surpreendentemente foi constatado que os compostos substituídos da Fórmula Geral (I), como abaixo indicado, exibem afinidade importante ao receptor de vaniloide de subtipo 1 (receptor de VR1/TRPV1) e são, portanto particularmente adequados para a profilaxia e/ou tratamento de distúrbios ou doenças que são mediados, pelo menos em alguns casos, pelos receptores 1 de vaniloide(VR1/TRPV1). Os compostos substituídos de Fórmula Geral (I), como abaixo indicado, também possuem atividade anti-inflamatória.

[0010] A presente invenção portanto, se refere aos compostos substituídos da Fórmula Geral (I),



(I),

[0011] na qual

[0012] X representa CR³ ou N,

[0013] em que R³ representa H; C₁₋₁₀ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída;

[0014] A representa N ou CR^{5b},

[0015] n representa 0, 1, 2, 3 ou 4; preferivelmente 1, 2, 3 ou 4,

[0016] R⁰ representa C₁₋₁₀ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída; C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterociclila, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída; arila ou hetero-

arila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída; C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterociclila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída, onde a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída, mono ou polissubstituída; ou arila ou heteroarila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída, onde a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída, mono ou polissubstituída;

[0017] R¹ representa H; C₁₋₁₀ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída; C₃₋₁₀ cicloalquila¹ ou heterociclila¹, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída; arila ou heteroarila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída; C₃₋₁₀ cicloalquila¹ ou heterociclila¹ pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída, onde a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída, mono ou polissubstituída; ou arila ou heteroarila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída, onde a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída, mono ou polissubstituída; C(=O)-R⁰; C(=O)-OH; C(=O)-OR⁰; C(=O)-NHR⁰; C(=O)-N(R⁰)₂; OH; O-R⁰; SH; S-R⁰; S(=O)₂-R⁰; S(=O)₂-OR⁰; S(=O)₂-NHR⁰; S(=O)₂-N(R⁰)₂; NH₂; NHR⁰; N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂-R⁰; N(R⁰)(S(=O)₂-R⁰); ou SCl₃; preferivelmente representa C₁₋₁₀ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída; C₃₋₁₀ cicloalquila¹ ou heterociclila¹, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída; arila ou hete-

roarila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída; C₃₋₁₀ cicloalquila¹ ou heterociclila¹ pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída, onde a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída, mono ou polissubstituída; ou arila ou heteroarila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída, onde a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída, mono ou polissubstituída; C(=O)-R⁰; C(=O)-OH; C(=O)-OR⁰; C(=O)-NHR⁰; C(=O)-N(R⁰)₂; OH; O-R⁰; SH; S-R⁰; S(=O)₂-R⁰; S(=O)₂-OR⁰; S(=O)₂-NHR⁰; S(=O)₂-N(R⁰)₂; NH₂; NHR⁰; N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂-R⁰; N(R⁰)(S(=O)₂-R⁰); ou SCl₃;

[0018] R² representa H; R⁰; F; Cl; Br; I; CN; NO₂; OH; SH; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; CH₂CF₃; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl; SCFCl₂; S(=O)₂-CF₃; S(=O)₂-CF₂H; S(=O)₂-CFH₂; ou SF₅; preferivelmente representa H; R⁰; F; I; CN; NO₂; OH; SH; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; CH₂CF₃; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl; SCFCl₂; S(=O)₂-CF₃; S(=O)₂-CF₂H; S(=O)₂-CFH₂; ou SF₅;

[0019] R⁴ representa H; F; Cl; Br; I; OH; C₁₋₁₀ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída;

[0020] R^{5a} representa H; OH; C₁₋₁₀ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída;

[0021] R^{5b} representa H; ou R⁰;

[0022] ou R^{5a} e R^{5b} formam juntos com o átomo de carbono conectando-os uma C₃₋₁₀ cicloalquila ou uma heterociclila, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubs-

tituída;

[0023] R^6 , R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} cada qual independentemente um do outro representa H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CN; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; CFCl_2 ; R^0 ; $\text{C}(=\text{O})\text{H}$; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^0$; CO_2H ; $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^0$; CONH_2 ; $\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^0$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$; OH; OCF_3 ; OCF_2H ; OCFH_2 ; OCF_2Cl ; OCFCl_2 ; OR^0 ; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$; NH_2 ; $\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$; SH; SCF_3 ; SCF_2H ; SCFH_2 ; SCF_2Cl ; SCFCl_2 ; SR^0 ; $\text{S}(=\text{O})\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; ou $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$;

[0024] preferivelmente R^6 , R^7 , R^9 e R^{10} cada qual independentemente um do outro representa H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CN; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; CFCl_2 ; R^0 ; $\text{C}(=\text{O})\text{H}$; $\text{C}(=\text{O})\text{R}^0$; CO_2H ; $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^0$; CONH_2 ; $\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^0$; $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$; OH; OCF_3 ; OCF_2H ; OCFH_2 ; OCF_2Cl ; OCFCl_2 ; OR^0 ; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$; NH_2 ; $\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^0$; $\text{NR}^0-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$; SH; SCF_3 ; SCF_2H ; SCFH_2 ; SCF_2Cl ; SCFCl_2 ; SR^0 ; $\text{S}(=\text{O})\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^0$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^0$;

$S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; ou $S(=O)_2N(R^0)_2$;

[0025] preferivelmente R^8 representa H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CN; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; CFC_2 ; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH; OCF_3 ; OCF_2H ; $OCFH_2$; OCF_2Cl ; $OCFC_2$; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$; $O-C(=O)-O-R^0$; $O-(C=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$; $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NHR^0$; $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$; $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$; $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$; $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$; $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$; $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$; $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH; SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$; SCF_2Cl ; $SCFC_2$; SR^0 ; $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$; ou $S(=O)_2N(R^0)_2$; em que, se R^8 denota R^0 e R^0 representa heteroarila, a referida heteroarila é selecionada do grupo consistindo em benzofuranila, benzoimidazolila, benzotienila, benzotiadiazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, benzooxazolila, benzooxadiazolila, quinazolinila, quinoxalinila, carbazolila, quinolinila, dibenzofuranila, dibenzotienila, furila (furanila), imidazotiazolila, indazolila, indolizina, indolila, isoquinolinila, isoxazoila, isotiazolila, indolila, naftiridinila, oxazolila, oxadiazolila, fenazinila, fenotiazinila, ftalazinila, pirazolila, piridila (2-piridila, 3-piridila, 4-piridila), pirrolila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, purinila, fenazinila, tienila (tiofenila), triazolila, tetrazolila, tiazolila, tiadiazolila e triazinila;

[0026] na qual "alquila substituída", "heterociclila substituída" e "cicloalquila substituída" se refere, com relação aos correspondentes resíduos, a substituição de um ou mais átomos de hidrogênio cada qual independentemente um do outro por F; Cl; Br; I; NO_2 ; CN; $=O$; $=NH$; $=C(NH_2)_2$; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; CFC_2 ; R^0 ; $C(=O)H$; $C(=O)R^0$;

CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-(C=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl; SCFCl₂; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; ou S(=O)₂N(R⁰)₂;

[0027] na qual "cicloalquila¹ substituída" e "heterociclila¹ substituída" se refere, com relação aos correspondentes resíduos, a substituição de um ou mais átomos de hidrogênio cada qual independentemente um do outro por F; Cl; Br; I; NO₂; CN; =O; =C(NH₂)₂; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-(C=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl; SCFCl₂; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; ou S(=O)₂N(R⁰)₂;

[0028] na qual "arila substituída" e "heteroarila substituída" se refere, com relação aos correspondentes resíduos, a substituição de um ou mais átomos de hidrogênio cada qual independentemente um do outro por F; Cl; Br; I; NO₂; CN; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-(C=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰;

$\text{O-S(=O)}_2\text{OH}$; $\text{O-S(=O)}_2\text{OR}^0$; $\text{O-S(=O)}_2\text{NH}_2$; $\text{O-S(=O)}_2\text{NHR}^0$;
 $\text{O-S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$; NH_2 ; NH-R^0 ; $\text{N(R}^0)_2$; NH-C(=O)-R^0 ; NH-C(=O)-O-R^0 ;
 NH-C(=O)-NH_2 ; NH-C(=O)-NH-R^0 ; $\text{NH-C(=O)-N(R}^0)_2$; $\text{NR}^0\text{-C(=O)-R}^0$;
 $\text{NR}^0\text{-C(=O)-O-R}^0$; $\text{NR}^0\text{-C(=O)-NH}_2$; $\text{NR}^0\text{-C(=O)-NH-R}^0$;
 $\text{NR}^0\text{-C(=O)-N(R}^0)_2$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{OH}$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{R}^0$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{OR}^0$;
 $\text{NH-S(=O)}_2\text{NH}_2$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{NHR}^0$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{OH}$;
 $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{R}^0$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{OR}^0$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{NH}_2$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{NHR}^0$;
 $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$; SH ; SCF_3 ; SCF_2H ; SCFH_2 ; SCF_2Cl ; SCFCl_2 ; SR^0 ;
 S(=O)R^0 ; $\text{S(=O)}_2\text{R}^0$; $\text{S(=O)}_2\text{OH}$; $\text{S(=O)}_2\text{OR}^0$; $\text{S(=O)}_2\text{NH}_2$; $\text{S(=O)}_2\text{NHR}^0$;
 ou $\text{S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$;

[0029] preferivelmente na qual "arila substituída" se refere, com relação aos correspondentes resíduos, à substituição de um ou mais átomos de hidrogênio cada qual independentemente um do outro por F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; CFCl_2 ; R^0 ; C(=O)H ; C(=O)R^0 ; CO_2H ; C(=O)OR^0 ; CONH_2 ; C(=O)NHR^0 ; $\text{C(=O)N(R}^0)_2$; OH ; OCF_3 ; OCF_2H ; OCFH_2 ; OCF_2Cl ; OCFCl_2 ; OR^0 ; O-C(=O)-R^0 ; O-C(=O)-O-R^0 ; O-(C=O)-NH-R^0 ; $\text{O-C(=O)-N(R}^0)_2$; $\text{O-S(=O)}_2\text{-R}^0$; $\text{O-S(=O)}_2\text{OH}$; $\text{O-S(=O)}_2\text{OR}^0$; $\text{O-S(=O)}_2\text{NH}_2$; $\text{O-S(=O)}_2\text{NHR}^0$; $\text{O-S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$; NH_2 ; NH-R^0 ; $\text{N(R}^0)_2$; NH-C(=O)-R^0 ; NH-C(=O)-O-R^0 ; NH-C(=O)-NH_2 ; NH-C(=O)-NH-R^0 ; $\text{NH-C(=O)-N(R}^0)_2$; $\text{NR}^0\text{-C(=O)-R}^0$; $\text{NR}^0\text{-C(=O)-O-R}^0$; $\text{NR}^0\text{-C(=O)-NH}_2$; $\text{NR}^0\text{-C(=O)-NH-R}^0$; $\text{NR}^0\text{-C(=O)-N(R}^0)_2$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{OH}$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{R}^0$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{OR}^0$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{NH}_2$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{NHR}^0$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{OH}$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{R}^0$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{OR}^0$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{NH}_2$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{NHR}^0$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$; SH ; SCF_3 ; SCF_2H ; SCFH_2 ; SCF_2Cl ; SCFCl_2 ; SR^0 ; S(=O)R^0 ; $\text{S(=O)}_2\text{R}^0$; $\text{S(=O)}_2\text{OH}$; $\text{S(=O)}_2\text{OR}^0$; $\text{S(=O)}_2\text{NH}_2$; $\text{S(=O)}_2\text{NHR}^0$; ou $\text{S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$;

[0030] preferivelmente na qual "heteroarila substituída" se refere, com relação aos correspondentes resíduos, à substituição de um ou mais átomos de hidrogênio cada qual independentemente um do outro por F; Cl; Br; I; NO_2 ; CN ; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; CFCl_2 ; R^0 ; C(=O)H ;

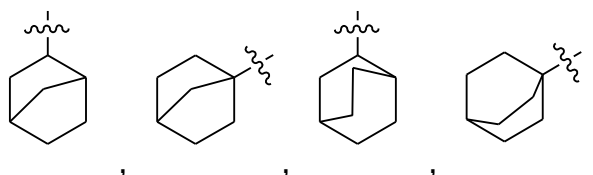
$C(=O)R^0$; CO_2H ; $C(=O)OR^0$; $CONH_2$; $C(=O)NHR^0$; $C(=O)N(R^0)_2$; OH ;
 OCF_3 ; OCF_2H ; $OCFH_2$; OCF_2Cl ; $OCFCl_2$; OR^0 ; $O-C(=O)-R^0$;
 $O-C(=O)-O-R^0$; $O-(C=O)-NH-R^0$; $O-C(=O)-N(R^0)_2$; $O-S(=O)_2-R^0$;
 $O-S(=O)_2OH$; $O-S(=O)_2OR^0$; $O-S(=O)_2NH_2$; $O-S(=O)_2NHR^0$;
 $O-S(=O)_2N(R^0)_2$; NH_2 ; $NH-R^0$; $N(R^0)_2$; $NH-C(=O)-R^0$; $NH-C(=O)-O-R^0$;
 $NH-C(=O)-NH_2$; $NH-C(=O)-NH-R^0$; $NH-C(=O)-N(R^0)_2$; $NR^0-C(=O)-R^0$;
 $NR^0-C(=O)-O-R^0$; $NR^0-C(=O)-NH_2$; $NR^0-C(=O)-NH-R^0$;
 $NR^0-C(=O)-N(R^0)_2$; $NH-S(=O)_2OH$; $NH-S(=O)_2R^0$; $NH-S(=O)_2OR^0$;
 $NH-S(=O)_2NH_2$; $NH-S(=O)_2NHR^0$; $NH-S(=O)_2N(R^0)_2$; $NR^0-S(=O)_2OH$;
 $NR^0-S(=O)_2R^0$; $NR^0-S(=O)_2OR^0$; $NR^0-S(=O)_2NH_2$; $NR^0-S(=O)_2NHR^0$;
 $NR^0-S(=O)_2N(R^0)_2$; SH ; SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$; SCF_2Cl ; $SCFCl_2$; SR^0 ;
 $S(=O)R^0$; $S(=O)_2R^0$; $S(=O)_2OH$; $S(=O)_2OR^0$; $S(=O)_2NH_2$; $S(=O)_2NHR^0$;
 ou $S(=O)_2N(R^0)_2$;

[0031] na forma dos compostos livres; os tautômeros; os N-óxidos; o racemato; os enantiômeros, diastereômeros, misturas dos enantiômeros ou diastereômeros ou de um diastereômero ou enantiômero individual; ou na forma dos sais de bases ou ácidos fisiologicamente compatíveis; ou se apropriado na forma de solvatos.

[0032] Os termos "alquila" ou " C_{1-10} alquila", " C_{1-8} alquila", " C_{1-6} alquila", " C_{1-4} alquila" compreende no sentido desta invenção resíduos de hidrocarboneto alifático saturado ou insaturado acíclico, isto é C_{1-10} resíduos alifáticos, C_{1-8} resíduos alifáticos, C_{1-6} resíduos alifáticos e C_{1-4} resíduos alifáticos, os quais podem ser respectivamente ramificados ou não ramificados e também não substituídos ou mono ou polissubstituídos, contendo de 1 a 10 ou de 1 a 8 ou de 1 a 6 ou de 1 a 4 átomos de carbono, isto é C_{1-10} alcanilas, C_{2-10} alquenilas e C_{2-10} alquinilas ou C_{1-8} alcanilas, C_{2-8} alquenilas e C_{2-8} alquinilas ou C_{1-6} alcanilas, C_{2-6} alquenilas e C_{2-6} alquinilas ou C_{1-4} alcanilas, C_{2-4} alquenilas e C_{2-4} alquinilas. Neste caso, as alquenilas compreendem pelo menos uma ligação dupla C-C e as alquinilas compreendem pelo menos uma ligação tripla C-C.

Preferivelmente, a alquila é selecionada do grupo compreendendo metila, etila, n-propila, 2-propila, n-butila, isobutila, sec.-butila, terc.-butila, n-pentila, isopentila, neopentila, n-hexila, n-heptila, n-octila, n-nonila, n-decila, etenila (vinila), etinila, propenila ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{=CH}_2)-\text{CH}_3$), propinila ($-\text{CH}-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$), butenila, butinila, pentenila, pentinila, hexenila e hexinila, heptenila, heptinila, octenila, octinila, nonenila, noninila, decenila e decinila.

[0033] Os termos "cicloalquila" ou " C_{3-10} cicloalquila" e "cicloalquila¹" ou " C_{3-10} cicloalquila¹" significam para os propósitos desta invenção hidrocarbonetos alifáticos cíclicos (cicloalifáticos) contendo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono, isto é C_{3-10} -resíduos cicloalifáticos, em que os hidrocarbonetos podem ser saturados ou insaturados (porém não aromáticos), não substituídos ou mono ou polissubstituídos. A cicloalquila pode ser ligada à respectiva estrutura geral superordenada por meio de qualquer membro de anel possível e desejado do resíduo de cicloalquila. Os resíduos de cicloalquila podem também ser condensados com outros sistemas de anel saturados, (parcialmente) insaturados, (hetero)cíclicos, aromáticos ou heteroaromáticos, isto é com cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila que pode sucessivamente ser não substituída ou mono ou polissubstituída. Os resíduos de cicloalquila podem além disso ser simplesmente ou multiplamente pontificados tal como, por exemplo, no caso de adamantila, biciclo[2.2.1]heptila ou biciclo[2.2.2]octila. Preferivelmente, a cicloalquila é selecionada do grupo compreendendo ciclopropila, ciclobutila, ciclo-pentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, ciclono-nila, ciclodecila, adamantila,



ciclopentenila, cicloexenila, cicloeptenila e ciclooctenila.

[0034] Os termos "heterociclila" ou "heterocicloalquila" e "heterociclila¹" ou "heterocicloalquil¹" compreendem cicloalquilas alifáticas saturadas ou insaturadas (porém não aromáticas) tendo de três a dez, isto é 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, membros de anel, na qual pelo menos um, se apropriado também dois ou três átomos de carbono são substituídos por um heteroátomo ou um grupo de heteroátomo cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em O, S, S(=O)₂, N, NH e N(C₁₋₈ alquila), preferivelmente N(CH₃), em que os membros de anel podem ser não substituídos ou mono ou polissubstituídos. As heterociclilas são desse modo resíduos heterocicloalifáticos. A heterociclila pode ser ligada à estrutura geral superordenada por meio de qualquer membro de anel possível e desejado do resíduo de heterociclila. Os resíduos de heterociclila podem portanto ser condensados com outros sistemas de anel saturados, (parcialmente) insaturados (hetero)cíclicos ou aromáticos ou heteroaromáticos, isto é com cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila que podem sucessivamente ser não substituídas ou mono ou polissubstituídas. Os resíduos de heterociclila do grupo compreendendo azetidinila, aziridinila, azepanila, azocanila, diazepanila, ditiolanila, diidroquinolinila, diidropirrolila, dioxanila, dioxolanila, dioxepanila, diidroindenila, diidropiridinila, diidrofuranila, diidroisoquinolinila, diidroindolinila, diidroisoindolila, imidazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, oxiranila, oxetanila, pirrolidinila, piperazinila, 4-metilpiperazinila, piperidinila, pirazolidinila, piranila, tetraidropirrolila, tetraidropiranila, tetraidroquinolinila, tetraidroisoquinolinila, tetraidroindolinila, tetraidrofuranila, tetraidropiridinila, tetraidrotiofenila, tetraidropiridoindolila, tetraidronaftil, tetraidrocarbolinila, tetraidroisoxazolopiridinila, tiazolidinila e tiomorfolinila são preferidos.

[0035] O termo "arila" significa no sentido desta invenção hidrocarbonetos aromáticos tendo até 14 membros de anel, incluindo fenilas

e naftilas. Cada resíduo de arila pode ser não substituído ou mono ou polissubstituído, em que os substituintes de arila podem ser iguais ou diferentes e em qualquer posição possível e desejada da arila. A arila pode ser ligada à estrutura geral superordenada por meio de qualquer membro de anel possível e desejado do resíduo de arila. Os resíduos de arila podem ser também condensados com outros sistemas de anel saturados, (parcialmente) insaturados, (hetero)cíclicos, aromáticos ou heteroaromáticos, isto é com cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila que podem sucessivamente ser não substituídos ou mono ou polissubstituídos. Exemplos de resíduos de arila condensados são benzodioxolanila e benzodioxanila. Preferivelmente, arila é selecionada do grupo contendo fenila, 1-naftila e 2-naftila que podem ser respectivamente não substituídos ou mono ou polissubstituídos. A arila particularmente preferida é fenila, não substituída ou mono ou polissubstituída.

[0036] O termo "heteroarila" representa um resíduo aromático cíclico de 5 ou 6 membros contendo pelo menos 1, se apropriado também 2, 3, 4 ou 5 heteroátomos, em que os heteroátomos são cada qual selecionados independentemente um do outro do grupo S, N e O e o resíduo de heteroarila pode ser não substituído ou mono ou polissubstituído; no caso de substituição da heteroarila, os substituintes podem ser iguais ou diferentes e estar em qualquer posição possível e desejada da heteroarila. A ligação à estrutura geral superordenada pode ser realizada por meio de qualquer membro de anel possível e desejado do resíduo de heteroarila. A heteroarila pode também ser parte de um sistema bi ou policíclico tendo até 14 membros de anel, em que o sistema de anel pode ser formado com outros anéis saturados, (parcialmente) insaturados, (hetero)cíclicos ou aromáticos ou heteroaromáticos, isto é com cicloalquila, heterociclila, arila ou heteroarila que podem sucessivamente ser não substituídos ou mono ou polissubstituídos. É preferível para o resíduo de heteroarila ser selecionado do grupo com-

preendendo benzofuranila, benzoimidazolila, benzotienila, benzotiadiazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, benzooxazolila, benzooxadiazolila, quinazolinila, quinoxalinila, carbazolila, quinolinila, dibenzofuranila, dibenzotienila, furila (furanila), imidazolila, imidazotiazolila, indazolila, indolizinila, indolila, isoquinolinila, isoxazoila, isotiazolila, indolila, naftiridinila, oxazolila, oxadiazolila, fenazinila, fenotiazinila, ftalazinila, pirazolila, piridila (2-piridila, 3-piridila, 4-piridila), pirrolila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, purinila, fenazinila, tienila (tiofenila), triazolila, tetrazolila, tiazolila, tiadiazolila ou triazinila. Furila, piridila e tienila são particularmente preferidos.

[0037] Os termos "arila, heteroarila, heterociclila, cicloalquila, heterociclila¹ ou cicloalquila¹ pontificados por meio de C₁₋₄ alquila ou C₁₋₈ alquila" significam no sentido da invenção que C₁₋₄ alquila ou C₁₋₈ alquila e arila ou heteroarila ou heterociclila ou cicloalquila ou heterociclila¹ ou cicloalquila¹ possuem os significados acima definidos e o resíduo de arila ou heteroarila ou heterociclila ou cicloalquila ou heterociclila¹ ou cicloalquila¹ é ligado à respectiva estrutura geral superordenada por meio de um grupo C₁₋₄ alquila ou C₁₋₈ alquila. A cadeia alquila do grupo alquila pode em todos os casos ser ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída. A cadeia alquila do grupo alquila pode além disso ser em todos os casos saturada ou insaturada, isto é pode ser um grupo alquilenos, isto é um grupo C₁₋₄ alquilenos ou um grupo C₁₋₈ alquilenos, um grupo alquenilenos, isto é um grupo C₂₋₄ alquenilenos ou um grupo C₂₋₈ alquenilenos, ou um grupo alquinilenos, isto é um grupo C₂₋₄ alquinilenos ou um grupo C₂₋₈ alquinilenos. Preferivelmente, C₁₋₄ alquila é selecionada do grupo compreendendo -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH₂-(CH₂)₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₃)

-, -CH=CH-, -CH=CH-CH₂-, -C(CH₃)=CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-C
H=CH-CH₂-, -CH=CH-CH=CH-, -C(CH₃)=CH-CH₂-, -CH=C(CH₃)-CH₂-, -
C(CH₃)=C(CH₃)-, -C(CH₂CH₃)=CH-, -C≡C-, -C≡C-CH₂-, -C≡C-CH₂-CH₂-,
-C≡C-CH(CH₃)-, -CH₂-C≡C-CH₂- e -C≡C-C≡C- e C₁₋₈ alquila é se-
lecionada do grupo compreendendo -CH₂-,
-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-,
-CH₂-(CH₂)₂-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH(CH₃)
)-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₃)-, -C
(CH₃)(CH₂CH₃)-,
-CH₂-(CH₂)₃-CH₂-, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-,
-CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-
-, -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-, -CH(CH₂CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH(CH₂CH₃)-CH₂-
-, -C(CH₃)₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₂CH₃)-CH(CH₃)-, -C(CH₃)(CH₂CH₃)-CH₂-,
-CH(CH₂CH₂CH₃)-CH₂-, -C(CH₂CH₂CH₃)-CH₂-, -CH(CH₂CH₂CH₂CH₃)-
-, -C(CH₃)(CH₂CH₂CH₃)-, -C(CH₂CH₃)₂-, -CH₂-(CH₂)₄-CH₂-, -CH=CH-, -
CH=CH-CH₂-, -C(CH₃)=CH₂-, -CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -
CH=CH-CH=CH-, -C(CH₃)=CH-CH₂-, -CH=C(CH₃)-CH₂-, -C(CH₃)=C(C
H₃)-, -C(CH₂CH₃)=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH₂-CH₂-C
H₂-, -CH=CH=CH-CH₂-CH₂-, -CH=CH₂-CH-CH=CH₂-, -C≡C-, -C≡C-CH
₂-, -C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-CH(CH₃)-, -CH₂-C≡C-CH₂-, -C≡C-C≡C-, -C≡
C-C(CH₃)₂-, -C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-, -C≡C-C≡C-CH
₂- e -C≡C-CH₂-C≡C-.

[0038] Em relação a "alquila", "heterociclila" e "cicloalquila", o termo
"mono ou polissubstituído" se refere no sentido desta invenção a sim-
ples ou múltipla, por exemplo, dupla, tripla ou quádrupla, substituição de
um ou mais átomos de hidrogênio cada qual independentemente um do
outro por substituintes selecionados do grupo de F; Cl; Br; I; NO₂; CN;
=O; =NH; =C(NH₂)₂; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; R⁰; C(=O)H;
C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH;
OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; OR⁰; O-C(=O)-R⁰;

O-C(=O)-O-R^0 ; O-C(=O)-NH-R^0 ; $\text{O-C(=O)-N(R}^0)_2$; $\text{O-S(=O)}_2\text{-R}^0$;
 $\text{O-S(=O)}_2\text{OH}$; $\text{O-S(=O)}_2\text{OR}^0$; $\text{O-S(=O)}_2\text{NH}_2$; $\text{O-S(=O)}_2\text{NHR}^0$;
 $\text{O-S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$; NH_2 ; NH-R^0 ; $\text{N(R}^0)_2$; NH-C(=O)-R^0 ; NH-C(=O)-O-R^0 ;
 NH-C(=O)-NH_2 ; NH-C(=O)-NH-R^0 ; $\text{NH-C(=O)-N(R}^0)_2$; $\text{NR}^0\text{-C(=O)-R}^0$;
 $\text{NR}^0\text{-C(=O)-O-R}^0$; $\text{NR}^0\text{-C(=O)-NH}_2$; $\text{NR}^0\text{-C(=O)-NH-R}^0$;
 $\text{NR}^0\text{-C(=O)-N(R}^0)_2$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{OH}$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{R}^0$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{OR}^0$;
 $\text{NH-S(=O)}_2\text{NH}_2$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{NHR}^0$; $\text{NH-S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{OH}$;
 $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{R}^0$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{OR}^0$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{NH}_2$; $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{NHR}^0$;
 $\text{NR}^0\text{-S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$; SH ; SCF_3 ; SCF_2H ; SCFH_2 ; SCF_2Cl ; SCFCl_2 ; SR^0 ;
 S(=O)R^0 ; $\text{S(=O)}_2\text{R}^0$; $\text{S(=O)}_2\text{OH}$; $\text{S(=O)}_2\text{OR}^0$; $\text{S(=O)}_2\text{NH}_2$; $\text{S(=O)}_2\text{NHR}^0$;
 ou $\text{S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$; em que o termo "resíduos polissubstituídos" se refere
 aos resíduos do tipo que são polissubstituídos, por exemplo di-, tri- ou
 tetrassubstituídos, em diferentes ou nos mesmos átomos, por exemplo,
 trissubstituídos no mesmo átomo C, como no caso de CF_3 ou CH_2CF_3 ,
 ou em vários pontos, como no caso de $\text{CH(OH)-CH=CH-CHCl}_2$. Um
 substituinte pode ser apropriado para sua parte sucessivamente ser
 mono ou polissubstituído. A substituição múltipla pode ser realizada
 empregando-se os mesmos ou empregando-se diferentes substituintes.

[0039] Em relação à "cicloalquila¹" e "heterociclila¹", o termo "mono
 ou polissubstituída" se refere no sentido desta invenção à simples ou
 múltipla, por exemplo dupla, tripla ou quádrupla, substituição de um ou
 mais átomos de hidrogênio cada qual independentemente um do outro
 por substituintes selecionados do grupo de F; Cl; Br; I; NO_2 ; CN; =O ;
 $\text{=C(NH}_2)_2$; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; CFCl_2 ; R^0 ; C(=O)H ; C(=O)R^0 ;
 CO_2H ; C(=O)OR^0 ; CONH_2 ; C(=O)NHR^0 ; $\text{C(=O)N(R}^0)_2$; OH; OCF_3 ;
 OCF_2H ; OCFH_2 ; OCF_2Cl ; OCFCl_2 ; OR^0 ; O-C(=O)-R^0 ; O-C(=O)-O-R^0 ;
 O-C(=O)-NH-R^0 ; $\text{O-C(=O)-N(R}^0)_2$; $\text{O-S(=O)}_2\text{-R}^0$; $\text{O-S(=O)}_2\text{OH}$;
 $\text{O-S(=O)}_2\text{OR}^0$; $\text{O-S(=O)}_2\text{NH}_2$; $\text{O-S(=O)}_2\text{NHR}^0$; $\text{O-S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$; SH;
 SCF_3 ; SCF_2H ; SCFH_2 ; SCF_2Cl ; SCFCl_2 ; SR^0 ; S(=O)R^0 ; $\text{S(=O)}_2\text{R}^0$;
 $\text{S(=O)}_2\text{OH}$; $\text{S(=O)}_2\text{OR}^0$; $\text{S(=O)}_2\text{NH}_2$; $\text{S(=O)}_2\text{NHR}^0$; ou $\text{S(=O)}_2\text{N(R}^0)_2$; em

que o termo "resíduos polissubstituídos" se refere aos resíduos do tipo que são multiplamente, por exemplo di-, tri- ou tetrassubstituídos, em diferentes ou nos mesmos átomos, por exemplo, trissubstituídos no mesmo átomo de C, como no caso de 1,1-diflúorcicloexila, ou em vários pontos, como no caso de 1,2-diflúorcicloexila. Um substituinte pode ser apropriado para sua parte sucessivamente ser mono ou polissubstituída. A substituição múltipla pode ser realizada empregando-se os mesmos ou diferentes substituintes.

[0040] Preferidos substituintes de "alquila", "heterociclila" e "cicloalquila" são selecionados do grupo de F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; =O; =NH; R⁰; C(=O)(R⁰ ou H); C(=O)O(R⁰ ou H); C(=O)N(R⁰ ou H)₂; OH; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-(C₁₋₈ alquil)-OH; O-(C₁₋₈ alquil)-O-C₁₋₈ alquila; OCF₃; N(R⁰ ou H)₂; N(R⁰ ou H)-C(=O)-R⁰; N(R⁰ ou H)-C(=O)-N(R⁰ ou H)₂; SH; SCF₃; SR⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂O(R⁰ ou H) e S(=O)₂-N(R⁰ ou H)₂.

[0041] Os substituintes de "alquila", "heterociclila" e "cicloalquila" particularmente preferidos são selecionados do grupo consistindo em F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; =O; C₁₋₈ alquila; arila; heteroarila; C₃₋₁₀ cicloalquila; heterociclila; arila, heteroarila, C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterociclila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila; CHO; C(=O)C₁₋₈ alquila; C(=O)arila; C(=O)heteroarila; CO₂H; C(=O)O-C₁₋₈ alquila; C(=O)O-arila; C(=O)O-heteroarila; CONH₂; C(=O)NH-C₁₋₈ alquila; C(=O)N(C₁₋₈ alquil)₂; C(=O)NH-arila; C(=O)N(aril)₂; C(=O)NH-heteroarila; C(=O)N(heteroaril)₂; C(=O)N(C₁₋₈ alquil)(arila); C(=O)N(C₁₋₈ alquil)(heteroarila); C(=O)N(heteroaril)(arila); OH; O-C₁₋₈ alquila; OCF₃; O-(C₁₋₈ alquil)-OH; O-(C₁₋₈ alquil)-O-C₁₋₈ alquila; O-benzila; O-arila; O-heteroarila; O-C(=O)C₁₋₈ alquila; O-C(=O)arila; O-C(=O)heteroarila; NH₂; NH-C₁₋₈ alquila; N(C₁₋₈ alquila)₂; NH-C(=O)C₁₋₈ alquila; NH-C(=O)-arila; NH-C(=O)-heteroarila; SH; S-C₁₋₈ alquila; SCF₃; S-benzila; S-arila; S-heteroarila; S(=O)₂C₁₋₈ alquila; S(=O)₂ arila; S(=O)₂ heteroarila; S(=O)₂OH; S(=O)₂O-C₁₋₈ alquila; S(=O)₂O-arila;

$S(=O)_2O$ -heteroarila; $S(=O)_2NH-C_{1-8}$ alquila; $S(=O)_2NH$ -arila; e $S(=O)_2NH-C_{1-8}$ heteroarila.

[0042] Os substituintes de "cicloalquila¹" e "heterociclila¹" preferidos são selecionados do grupo de F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; =O; R⁰; C(=O)(R⁰ ou H); C(=O)O(R⁰ ou H); C(=O)N(R⁰ ou H)₂; OH; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-(C₁₋₈ alquil)-OH; O-(C₁₋₈ alquil)-O-C₁₋₈ alquila; OCF₃; SH; SCF₃; SR⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂O(R⁰ ou H) e S(=O)₂N(R⁰ ou H)₂.

[0043] Os substituintes de "cicloalquila¹" e "heterociclila¹" particularmente preferidos são selecionados do grupo consistindo em F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; =O; C₁₋₈ alquila; arila; heteroarila; C₃₋₁₀ cicloalquila; heterociclila; arila, heteroarila, C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterociclila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila; CHO; C(=O)C₁₋₈ alquila; C(=O)arila; C(=O)heteroarila; CO₂H; C(=O)O-C₁₋₈ alquila; C(=O)O-arila; C(=O)O-heteroarila; CONH₂; C(=O)NH-C₁₋₈ alquila; C(=O)N(C₁₋₈ alquila)₂; C(=O)NH-arila; C(=O)N(aril)₂; C(=O)NH-heteroarila; C(=O)N(heteroaril)₂; C(=O)N(C₁₋₈ alquil)(arila); C(=O)N(C₁₋₈ alquil)(heteroarila); C(=O)N(heteroaril)(arila); OH; O-C₁₋₈ alquila; OCF₃; O-(C₁₋₈ alquila)-OH; O-(C₁₋₈ alquil)-O-C₁₋₈ alquila; O-benzila; O-arila; O-heteroarila; O-C(=O)C₁₋₈ alquila; O-C(=O)arila; O-C(=O)heteroarila; SH; S-C₁₋₈ alquila; SCF₃; S-benzila; S-arila; S-heteroarila; S(=O)₂C₁₋₈ alquila; S(=O)₂arila; S(=O)₂ heteroarila; S(=O)₂OH; S(=O)₂O-C₁₋₈ alquila; S(=O)₂O-arila; S(=O)₂O-heteroarila; S(=O)₂NH-C₁₋₈ alquila; S(=O)₂NH-arila; e S(=O)₂NH-C₁₋₈ heteroarila.

[0044] Em relação à "arila" e "heteroarila", o termo "mono ou polissubstituído" se refere no sentido desta invenção a simples ou múltipla, por exemplo, dupla, tripla ou quádrupla, substituição de um ou mais átomos de hidrogênio do sistema de anel cada qual independentemente um do outro por substituintes selecionados do grupo de F; Cl; Br; I; NO₂; CN; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; R⁰; C(=O)H; C(=O)R⁰; CO₂H; C(=O)OR⁰; CONH₂; C(=O)NHR⁰; C(=O)N(R⁰)₂; OH; OCF₃; OCF₂H;

OCFH₂; OCF₂Cl; OCFC₂Cl₂; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-C(=O)-O-R⁰; O-(C=O)-NH-R⁰; O-C(=O)-N(R⁰)₂; O-S(=O)₂-R⁰; O-S(=O)₂OH; O-S(=O)₂OR⁰; O-S(=O)₂NH₂; O-S(=O)₂NHR⁰; O-S(=O)₂N(R⁰)₂; NH₂; NH-R⁰; N(R⁰)₂; NH-C(=O)-R⁰; NH-C(=O)-O-R⁰; NH-C(=O)-NH₂; NH-C(=O)-NH-R⁰; NH-C(=O)-N(R⁰)₂; NR⁰-C(=O)-R⁰; NR⁰-C(=O)-O-R⁰; NR⁰-C(=O)-NH₂; NR⁰-C(=O)-NH-R⁰; NR⁰-C(=O)-N(R⁰)₂; NH-S(=O)₂OH; NH-S(=O)₂R⁰; NH-S(=O)₂OR⁰; NH-S(=O)₂NH₂; NH-S(=O)₂NHR⁰; NH-S(=O)₂N(R⁰)₂; NR⁰-S(=O)₂OH; NR⁰-S(=O)₂R⁰; NR⁰-S(=O)₂OR⁰; NR⁰-S(=O)₂NH₂; NR⁰-S(=O)₂NHR⁰; NR⁰-S(=O)₂N(R⁰)₂; SH; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl; SCFC₂Cl₂; SR⁰; S(=O)R⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂OH; S(=O)₂OR⁰; S(=O)₂NH₂; S(=O)₂NHR⁰; ou S(=O)₂N(R⁰)₂, em um ou se apropriado diferentes átomos, em que um substituinte pode ser apropriado para sua parte sucessivamente ser mono ou polissubstituído. A substituição múltipla é realizada empregando-se iguais ou diferentes substituintes.

[0045] Em uma modalidade particular preferida substituintes de "arila" são ≠ CN.

[0046] Os substituintes de "arila" e "heteroarila" preferidos são F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; R⁰; C(=O)(R⁰ ou H); C(=O)O(R⁰ ou H); C(=O)N(R⁰ ou H)₂; OH; OR⁰; O-C(=O)-R⁰; O-(C₁₋₈ alquil)-O-C₁₋₈ alquila; OCF₃; N(R⁰ ou H)₂; N(R⁰ ou H)-C(=O)-R⁰; N(R⁰ ou H)-C(=O)-N(R⁰ ou H)₂; SH; SCF₃; SR⁰; S(=O)₂R⁰; S(=O)₂O(R⁰ ou H); S(=O)₂-N(R⁰ ou H)₂.

[0047] Os substituintes de "arila" e "heteroarila" particularmente preferidos são selecionados do grupo consistindo em F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; C₁₋₈ alquila; arila; heteroarila; C₃₋₁₀ cicloalquila; heterociclila; arila, heteroarila, C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterociclila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila; CHO; C(=O)C₁₋₈ alquila; C(=O)arila; C(=O)heteroarila; CO₂H; C(=O)O-C₁₋₈ alquila; C(=O)O-arila; C(=O)O-heteroarila; CONH₂; C(=O)NH-C₁₋₈ alquila; C(=O)N(C₁₋₈ alquila)₂; C(=O)NH-arila; C(=O)N(aril)₂; C(=O)NH-heteroarila; C(=O)N(heteroaril)₂; C(=O)N(C₁₋₈

alquil)(arila); C(=O)N(C₁₋₈ alquil)(heteroarila); C(=O)N(heteroaril)(arila); OH; O-C₁₋₈ alquila; OCF₃; O-(C₁₋₈ alquil)-OH; O-(C₁₋₈ alquil)-O-C₁₋₈ alquila; O-benzila; O-arila; O-heteroarila; O-C(=O)C₁₋₈ alquila; O-C(=O)arila; O-C(=O)heteroarila; NH₂; NH-C₁₋₈ alquila; N(C₁₋₈ alquil)₂; NH-C(=O)C₁₋₈ alquila; NH-C(=O)-arila; NH-C(=O)-heteroarila; SH; S-C₁₋₈ alquila; SCF₃; S-benzila; S-arila; S-heteroarila; S(=O)₂C₁₋₈ alquila; S(=O)₂arila; S(=O)₂ heteroarila; S(=O)₂OH; S(=O)₂O-C₁₋₈ alquila; S(=O)₂O-arila; S(=O)₂O-heteroarila; S(=O)₂-NH-C₁₋₈ alquila; S(=O)₂-NH-arila; S(=O)₂-NH-C₁₋₈ heteroarila.

[0048] Os compostos de acordo com a invenção são definidos por substituintes, por exemplo, por R¹, R² e R³ (1ª geração de substituintes) os quais são por sua parte se apropriado substituídos (2ª geração de substituintes). Dependendo da definição, estes substituintes dos substituintes podem por sua parte ser ressubstituídos (3ª geração de substituintes). Se, por exemplo, R¹ = arila (1ª geração de substituinte), em seguida a arila pode por sua parte ser substituída, por exemplo, com C₁₋₈ alquila (2ª geração de substituinte). Isto produz o grupo funcional aril-C₁₋₈ alquila. C₁₋₈ alquila pode em seguida por sua parte ser ressubstituído, por exemplo, com Cl (3ª geração de substituinte). Em geral, isto em seguida produz o grupo funcional aril-C₁₋₈ alquil-Cl.

[0049] Entretanto, em uma modalidade preferida, a 3ª geração de substituintes pode não ser ressubstituída, isto é, então não existe a 4ª geração de substituintes.

[0050] Em outra modalidade preferida, a 2ª geração de substituintes pode não ser ressubstituída, isto é, não existe mesmo qualquer 3ª geração de substituintes. Em outras palavras, nesta modalidade, no caso da Fórmula Geral (I), por exemplo, os grupos funcionais para R¹ a R¹⁰ podem cada qual se apropriado ser substituído; portanto, os respectivos substituintes podem então por sua parte não ser ressubstituídos.

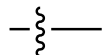
[0051] Em alguns casos, os compostos de acordo com a invenção

são definidos por substituintes os quais são ou carregam resíduo de arila ou heteroarila, respectivamente não substituído ou mono ou polissubstituído, ou que formam juntos com o(s) átomo(s) de carbono ou heteroátomo(s) conectando-os, como o membro de anel ou como os membros de anel, um anel, por exemplo, uma arila ou heteroarila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída. Igualmente estes resíduos de arila ou heteroarila e os sistemas de anel aromático formados desta forma podem, se apropriado, ser condensados com C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterociclila, respectivamente saturada ou insaturada, ou com arila ou heteroarila, isto é, com uma C₃₋₁₀ cicloalquila tal como ciclopentila ou uma heterociclila tal como morfolinila, ou uma arila tal como fenila ou a heteroarila tal como piridila, em que os resíduos de C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterociclila, resíduos de arila ou heteroarila condensados desta forma podem por sua parte ser respectivamente não substituídos ou mono ou polissubstituídos.

[0052] Em alguns casos, os compostos de acordo com a invenção são definidos por substituintes os quais são ou carregam um resíduo de C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterociclila, respectivamente não substituído ou mono ou polissubstituído, ou os quais formam juntos com o(s) átomo(s) de carbono ou heteroátomo(s) conectando-os, como o membro de anel ou como os membros de anel, um anel, por exemplo uma C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterociclila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída. Igualmente estes resíduos de C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterociclila e os sistemas de anel alifático formados podem, se apropriado, ser condensados com arila ou heteroarila ou com C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterociclila, isto é com uma arila tal como fenila ou heteroarila tal como piridila ou C₃₋₁₀ cicloalquila tal como cicloexila ou heterociclila tal como morfolinila, em que os resíduos de arila ou heteroarila ou os resíduos de C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterociclila condensados desta forma podem por sua parte ser respectivamente não substituídos ou mono ou

polissubstituídos.

[0053] Dentro do escopo da presente invenção, o símbolo



[0054] empregado nas fórmulas denota uma ligação de um resíduo correspondente à respectiva estrutura geral superordenada.

[0055] O termo "(R⁰ ou H)" dentro de um resíduo significa que R⁰ e H pode ocorrer dentro deste resíduo em qualquer combinação possível. Desse modo, por exemplo, o resíduo "N(R⁰ ou H)₂" pode representar "NH₂", "NHR⁰" e "N(R⁰)₂". Se, como no caso de "N(R⁰)₂", R⁰ ocorre multiplamente dentro de um resíduo, então R⁰ pode respectivamente possuir significados iguais ou diferentes: no presente exemplo de "N(R⁰)₂", R⁰ pode, por exemplo, representar arila duas vezes, desse modo produzindo o grupo funcional "N(aril)₂", ou R⁰ pode representar uma vez arila e uma vez C₁₋₁₀ alquila, desse modo produzindo o grupo funcional "N(aril)(C₁₋₁₀ alquila)".

[0056] Se um resíduo ocorre multiplamente dentro de uma molécula, tal como, por exemplo, o resíduo R⁰, então este resíduo pode possuir respectivamente diferentes significados para vários substituintes: se, por exemplo, ambos R¹ = R⁰ e R² = R⁰, então R⁰ pode representar R¹ = arila e R⁰ pode representar R² = C₁₋₁₀ alquila.

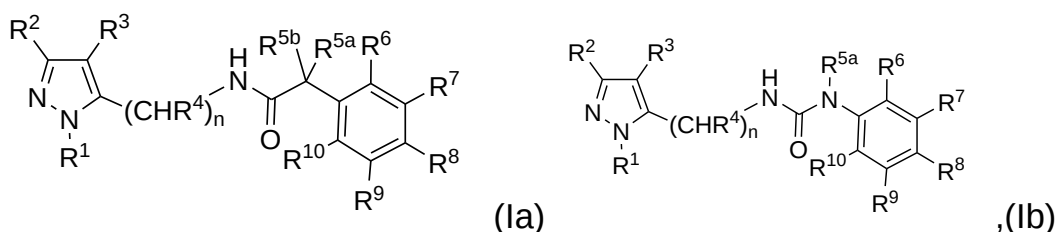
[0057] O termo "sal formado com um ácido fisiologicamente compatível" se refere no sentido desta invenção aos sais dos respectivos ingredientes ativos com ácidos inorgânicos ou orgânicos os quais são fisiologicamente compatíveis – em particular quando empregado em seres humanos e/ou outros mamíferos. Cloridrato é particularmente preferido. Exemplos de ácidos fisiologicamente compatíveis são: ácido hidrolórico, ácido hidrobrômico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido carbônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido sucínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutâmico,

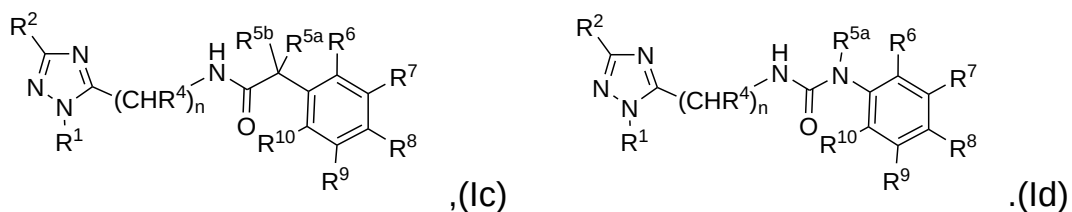
ácido sacárico, ácido monometilsebácico, 5-oxoprolina, ácido hexano-1-sulfônico, ácido nicotínico, ácido 2, 3 ou 4-aminobenzóico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetil glicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico, ácido aspártico. Ácido cítrico e ácido hidrocloreto são particularmente preferidos.

[0058] Sais fisiologicamente compatíveis com cátions ou bases são sais do respectivo composto – como um ânion com pelo menos um, preferivelmente inorgânico, cátion – os quais são fisiologicamente compatíveis – em particular quando empregado em seres humanos e/ou outros mamíferos. Particularmente preferidos são os sais dos metais de álcali e alcalino terrosos, porém também sais de amônio $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$, na qual $x = 0, 1, 2, 3$ ou 4 e R representam um resíduo de C_{1-4} alquila ramificado ou não ramificado, em particular sais de cálcio, magnésio ou (mono-) ou (di)sódio, (mono-) ou (di)potássio.

[0059] Em modalidades preferidas dos compostos de acordo com a invenção of Fórmula Geral (I), n representa 1, 2, 3 ou 4, preferivelmente 1, 2 ou 3, particularmente preferivelmente 1 ou 2, mais particularmente preferivelmente 1.

[0060] Outras modalidades preferidas dos compostos de acordo com a invenção da Fórmula Geral (I) possuem a Fórmula Geral (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id):





[0061] Os compostos das fórmulas gerais (Ia) e (Ib) são mais particularmente preferidos.

[0062] Em uma modalidade particular preferida da presente invenção R^1 é $\neq H$.

[0063] Em uma outra modalidade preferida dos compostos de acordo com a invenção da Fórmula Geral (I), o resíduo

[0064] R^1 representa H; C_{1-10} alquila, $C(=O)-C_{1-10}$ alquila, $C(=O)-NH-C_{1-10}$ alquila, $C(=O)-N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$, $O-C_{1-10}$ alquila, $S-C_{1-10}$ alquila, $NH(C_{1-10} \text{ alquila})$, $N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$, $NH-C(=O)-C_{1-10}$ alquila, $NH-S(=O)_2-C_{1-10}$ alquila, $N(C_{1-10} \text{ alquil})-S(=O)_2-C_{1-10}$ alquila, $S(=O)_2-C_{1-10}$ alquila, $S(=O)_2-NH-C_{1-10}$ alquila, $S(=O)_2-N(C_{1-10} \text{ alquila})_2$, na qual C_{1-10} alquila pode ser respectivamente saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, $=O$, $O-C_{1-4}$ alquila, OCF_3 , CF_3 , NH_2 , $NH(C_{1-4} \text{ alquila})$, $N(C_{1-4} \text{ alquila})_2$, SH, $S-C_{1-4}$ alquila, SCF_3 , fenila e piridila, em que fenila ou piridila são respectivamente não substituídos ou mono ou polissubstituídos com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, $O-C_{1-4}$ alquila, OCF_3 , C_{1-4} alquila, $C(=O)-OH$, CF_3 , NH_2 , $NH(C_{1-4} \text{ alquila})$, $N(C_{1-4} \text{ alquila})_2$, SH, $S-C_{1-4}$ alquila, SCF_3 e $S(=O)_2OH$;

[0065] ou C_{3-10} cicloalquila¹ ou heterociclila¹, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH,

=O, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, CF₃, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃, fenila e piridila, em que fenila ou piridila são respectivamente não substituídos ou mono ou polissubstituídos com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquil)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃ e S(=O)₂OH;

[0066] ou C₃₋₁₀ cicloalquila¹ ou heterociclila¹ pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, =O, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, CF₃, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃, fenila e piridila, em que fenila ou piridila são respectivamente não substituídos ou mono ou polissubstituídos com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, =O, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃ e S(=O)₂OH; onde a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída, mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH e O-C₁₋₄ alquila;

[0067] ou C(=O)-C₃₋₁₀ cicloalquila, O-C₃₋₁₀ cicloalquila, S-C₃₋₁₀ cicloalquila, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, =O, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃, fenila e piridila, em que fenila ou piridila são respectivamente não substituídos ou mono ou polissubstituídos com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I,

NO₂, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquil)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃ e S(=O)₂OH;
 [0068] ou arila, heteroarila, C(=O)-arila, C(=O)-heteroarila, O-arila, O-heteroarila, NH(arila), N(aril)₂, NH(heteroarila), N(heteroaril)₂, NH-C(=O)-arila, NH-C(=O)-heteroarila, NH-S(=O)₂-arila, NH-S(=O)₂-heteroarila, S(=O)₂-arila, S(=O)₂-heteroarila ou arila ou heteroarila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, pode ser respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, =O, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquil)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃, S(=O)₂OH e NH-S(=O)₂-C₁₋₄ alquila, e em que se apropriado a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída, mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH e O-C₁₋₄ alquila.

[0069] Em outra modalidade preferida dos compostos de acordo com a invenção da Fórmula Geral (I), o resíduo

[0070] R¹ representa a subestrutura (T1)



(T1)

[0071] na qual

[0072] Y representa C(=O), O, S, S(=O)₂, NH-C(=O) ou NR¹²,

[0073] em que R¹² representa H; C₁₋₈ alquila ou S(=O)₂-C₁₋₈ alquila, na qual C₁₋₈ alquila pode ser respectivamente saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado indepen-

dentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, NH₂, NH-C₁₋₄ alquila e N(C₁₋₄ alquila)₂;

[0074] o representa 0 ou 1,

[0075] R^{11a} e R^{11b} cada qual independentemente um do outro representa H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; OH; OCF₃; NH₂; C₁₋₄ alquila, O-C₁₋₄ alquila, NH-C₁₋₄ alquila, N(C₁₋₄ alquil)₂, na qual C₁₋₄ alquila pode ser respectivamente saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, O-C₁₋₄ alquila, OH e OCF₃;

[0076] na condição que se R^{11a} e R^{11b} são ligados ao mesmo átomo de carbono, apenas um dos substituintes R^{11a} e R^{11b} pode representar OH, OCF₃, NH₂, O-C₁₋₄ alquila, NH-C₁₋₄ alquila ou N(C₁₋₄ alquila)₂;

[0077] m representa 0, 1, 2, 3 ou 4;

[0078] Z representa C₁₋₄ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, =O, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃ e S(=O)₂OH; C₃₋₁₀ cicloalquila¹ ou heterociclila¹, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, C(=O)-OH, CF₃, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃, S(=O)₂OH, benzila, fenila, piridila e tienila, em que benzila, fenila, piridila, tienila pode ser respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃ e

$S(=O)_2OH$; arila ou heteroarila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, O- C_{1-4} alquila, OCF_3 , C_{1-4} alquila, $C(=O)-OH$, CF_3 , NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alquila), $N(C_{1-4}$ alquil) $_2$, SH, S- C_{1-4} alquila, SCF_3 , $S(=O)_2OH$, benzila, fenila, piridila e tienila, em que benzila, fenila, piridila, tienila pode ser respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO_2 , CN, OH, O- C_{1-8} alquila, OCF_3 , C_{1-4} alquila, $C(=O)-OH$, CF_3 , NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alquila), $N(C_{1-4}$ alquil) $_2$, SH, S- C_{1-4} alquila, SCF_3 e $S(=O)_2OH$.

[0079] Se $m \neq 0$, em seguida os resíduos R^{11a} e R^{11b} podem, levando em consideração a condição anterior, ambos no mesmo átomo de carbono e em diferentes átomos de carbono, cada qual independentemente um do outro representa H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; OH; OCF_3 ; NH_2 ; C_{1-4} alquila, O- C_{1-4} alquila, NH- C_{1-4} alquila, $N(C_{1-4}$ alquil) $_2$, na qual C_{1-4} alquila pode ser respectivamente saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, O- C_{1-4} alquila, OH e OCF_3 .

[0080] Preferivelmente, o resíduo

[0081] R^1 representa subestrutura (T1) na qual

[0082] Y representa $C(=O)$, O, S, $S(=O)_2$, NH- $C(=O)$ ou NR^{12} ,

[0083] em que R^{12} representa H; metila; etila; n-propila; isopropila; n-butila; sec.-butila; terc.-butila; $S(=O)_2$ -metila; $S(=O)_2$ -etila;

[0084] o representa 0 ou 1;

[0085] R^{11a} e R^{11b} cada qual independentemente um do outro representa H; F; Cl; Br; I; NO_2 ; CF_3 ; CN; metila; etila; n-propila; isopropila; n-butila; sec.-butila; terc.-butila; CH_2CF_3 ; OH; O-metila; O-etila;

O-(CH₂)₂-O-CH₃; O-(CH₂)₂-OH; OCF₃; NH₂; NH-metila; N(metil)₂; NH-etila; N(etil)₂; ou N(metil)(etila);

[0086] na condição que se R^{11a} e R^{11b} são ligados ao mesmo átomo de carbono, apenas um dos substituintes R^{11a} e R^{11b} can represent OH; OCF₃; O-metila; O-etila; O-(CH₂)₂-O-CH₃; O-(CH₂)₂-OH; NH₂; NH-metila; N(metil)₂; NH-etila; N(etil)₂; ou N(metil)(etila);

[0087] m representa 0, 1 ou 2;

[0088] Z representa C₁₋₄ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, =O, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C(=O)-OH e CF₃; fenila, naftil, furil, piridila ou tienila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquil)₂, SH, S-C₁₋₈ alquila, SCF₃, benzila e fenila, em que a benzila e fenila podem ser respectivamente não substituídas ou mono ou polissubstituídas com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquil)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila e SCF₃; C₃₋₁₀ cicloalquila¹ ou heterociclila¹, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, benzila, fenila e piridila, em que benzila, fenila e piridila pode ser respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquil)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila

e SCF₃.

[0089] Se $m \neq 0$, então os resíduos R^{11a} e R^{11b} podem, levando em consideração a condição anterior, ambos no mesmo átomo de carbono e em diferentes átomos de carbono, cada qual independentemente um do outro representa H; F; Cl; Br; I; NO₂; CF₃; CN; metila; etila; n-propila; isopropila; n-butila; sec.-butila; terc.-butila; CH₂CF₃; OH; O-metila; O-etila; O-(CH₂)₂-O-CH₃; O-(CH₂)₂-OH; OCF₃; NH₂; NH-metila; N(metil)₂; NH-etila; N(etil)₂; ou N(metil)(etila).

[0090] Particularmente preferivelmente, o resíduo

[0091] R¹ representa subestrutura (T1) na qual

[0092] Y representa C(=O), O, S, S(=O)₂, NH-C(=O) ou NR¹²,

[0093] em que R¹² representa H; metila; etila; n-propila; isopropila; n-butila; sec.-butila; terc.-butila; S(=O)₂-metila; S(=O)₂-etila;

[0094] o representa 0 ou 1;

[0095] R^{11a} e R^{11b} cada qual independentemente um do outro representa H; F; Cl; Br; I; metila; etila; n-propila; isopropila; n-butila; sec.-butila; terc.-butila; OH; O-metila; O-etila;

[0096] na condição que se R^{11a} e R^{11b} são ligados ao mesmo átomo de carbono, apenas um dos substituintes R^{11a} e R^{11b} pode representar OH; O-metila; O-etila;

[0097] m representa 0, 1 ou 2;

[0098] Z representa C₁₋₄ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, e CF₃; C₃₋₁₀ cicloalquil¹, saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, benzila e fenila, em que benzila e fenila pode ser respectivamente não

substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, e SCF₃; morfolinila, tiomorfolinila, piperidinila, pirrolidinila, 4-metilpiperazinila, piperazinila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, benzila e fenila, em que benzila e fenila pode ser respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃ e SCF₃; fenila, naftila, piridila ou tienila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃, benzila e fenila, em que benzila e fenila pode ser respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃ e SCF₃.

[0099] Se $m \neq 0$, então os resíduos R^{11a} e R^{11b} podem, levando em consideração a condição anterior, ambos no mesmo átomo de carbono e em diferentes átomos de carbono, cada qual independentemente um do outro representar H; F; Cl; Br; I; metila; etila; n-propila; isopropila; n-butila; sec.-butila; terc.-butila; OH; O-metila; O-etila.

[00100] Mais particularmente preferivelmente, o resíduo

[00101] R¹ representa subestrutura (T1) na qual

[00102] Y representa C(=O), O, S, S(=O)₂, NH-C(=O) ou NR¹²,

[00103] em que R¹² representa H; metila; etila; n-propila; isopropila; n-butila; sec.-butila; terc.-butila; S(=O)₂-metila;

[00104] o representa 0 ou 1;

[00105] R^{11a} e R^{11b} cada qual independentemente um do outro representa H; metila; etila; n-propila; isopropila; n-butila; sec.-butila; terc.-butila;

[00106] m representa 0, 1 ou 2;

[00107] Z representa C_{1-4} alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, $O-C_{1-4}$ alquila; C_{3-10} cicloalquil¹, saturada ou insaturada, morfolinila, piperidinila, 4-metilpiperazinila, piperazinila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, $O-C_{1-4}$ alquila e C_{1-4} alquila; fenila ou piridila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, OH, $O-C_{1-4}$ alquila, OCF_3 , C_{1-4} alquila, CF_3 , SH, $S-C_{1-4}$ alquila, SCF_3 .

[00108] Se $m \neq 0$, então os resíduos R^{11a} e R^{11b} podem, ambos no mesmo átomo de carbono e em diferentes átomos de carbono, cada qual independentemente um do outro representa H; metila; etila; n-propila; isopropila; n-butila; sec.-butila; terc.-butila.

[00109] Em uma modalidade particular preferida da presente invenção $R^2 \neq Br$ e $\neq Cl$.

[00110] Em uma outra modalidade preferida dos compostos de acordo com a invenção da Fórmula Geral (I), o resíduo

[00111] R^2 representa H; F; Cl; Br; I; CN; NO_2 ; CF_3 ; CF_2H ; CFH_2 ; CF_2Cl ; $CFCl_2$; OH; OCF_3 ; OCF_2H ; $OCFH_2$; OCF_2Cl ; $OCFCl_2$; SH; SCF_3 ; SCF_2H ; $SCFH_2$; SCF_2Cl ; $SCFCl_2$; C_{1-10} alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubsti-

tuída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, =O, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃ S(=O)₂OH, benzila, fenila, piridila e tienila, em que benzila, fenila, piridila, tienila pode ser respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃ e S(=O)₂OH; C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterociclila, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, =O, C₁₋₄ alquila, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C(=O)-OH e CF₃; ou C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterociclila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, =O, C₁₋₄ alquila, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C(=O)-OH e CF₃, onde a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída, mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, =O e O-C₁₋₄ alquila; arila ou heteroarila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, SH, S-C₁₋₈ alquila, SCF₃, S(=O)₂OH, benzila, fenila, piridila e tienila, em que benzila, fenila, piridila, tienila podem ser respectivamente não substituídas ou mono ou polissubstituídas com um ou mais substituintes

selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-C₁₋₈ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃ e S(=O)₂OH; ou arila ou heteroarila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, SH, S-C₁₋₈ alquila, SCF₃, S(=O)₂OH, benzila, fenila, piridila e tienila, em que benzila, fenila, piridila, tienila pode ser respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-C₁₋₈ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃ e S(=O)₂OH, onde a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída, mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, =O e O-C₁₋₄ alquila.

[00112] Preferivelmente, o resíduo

[00113] R² representa H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; SH; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl; SCFCl₂; C₁₋₁₀ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, OH, =O, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃; C₃₋₁₀ cicloalquila, saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em

F, Cl, Br, I, OH, =O, C₁₋₄ alquila, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃ e CF₃; ou C₃₋₁₀ cicloalquila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, =O, C₁₋₄ alquila, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃ e CF₃, onde a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída; arila ou heteroarila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, SH, S-C₁₋₈ alquila, SCF₃, benzila, fenila, piridila e tienila, em que benzila, fenila, piridila, tienila pode ser respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, OH, O-C₁₋₈ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃ e S(=O)₂OH; ou arila ou heteroarila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, SH, S-C₁₋₈ alquila, SCF₃, benzila, fenila, piridila e tienila, em que benzila, fenila, piridila, tienila pode ser respectivamente não substituídas ou mono ou polissubstituídas com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, OH, O-C₁₋₈ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃ e S(=O)₂OH, onde a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída.

[00114] Particularmente preferivelmente,

[00115] R^2 representa H; F; Cl; Br; I; CN; C_{1-10} alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I e OH; C_{3-10} cicloalquila, saturada ou insaturada, não substituída; ou C_{3-10} cicloalquila pontificada por meio de C_{1-4} alquila, saturada ou insaturada, não substituída, onde a cadeia alquila pode ser ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída; ou fenila, piridila, tienila, respectivamente não substituídas ou mono ou polissubstituídas com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em C_{1-4} alquila, O- C_{1-4} alquila, F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , OH, SH e SCF_3 ; ou fenila, piridila ou tienila pontificada por meio de C_{1-4} alquila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em C_{1-4} alquila, O- C_{1-4} alquila, F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , OH, SH e SCF_3 , onde a cadeia alquila pode ser ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída.

[00116] Mais particularmente preferivelmente, o substituinte

[00117] R^2 é selecionado do grupo consistindo em H; F; Cl; Br; I; CN; ciclopropila; ciclobutila; C_{1-10} alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída, ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br; fenila, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em C_{1-4} alquila, O- C_{1-4} alquila, F, Cl, Br, I, CF_3 e OCF_3 .

[00118] Particularmente preferivelmente, o substituinte

[00119] R^2 representa H; F; Cl; Br; I; CF_3 ; CN; metila; etila; n-propila; isopropila; n-butila; sec.-butila; terc.-butila; ciclopropila; ci-

clobutila; fenila, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em C₁₋₄ alquila, O-C₁₋₄ alquila, F, Cl, Br, I, CF₃ e OCF₃;

[00120] Especialmente particularmente preferivelmente, R² representa terc.-butila ou CF₃.

[00121] Em uma outra modalidade preferida dos compostos de acordo com a invenção da Fórmula Geral (I),

[00122] X representa CR³ ou N, preferivelmente CR³,

[00123] em que R³ representa H; C₁₋₁₀ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída, mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I e OH;

[00124] Preferivelmente,

[00125] X representa CR³ ou N, preferivelmente CR³,

[00126] em que R³ representa H; C₁₋₁₀ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída; ou CF₃.

[00127] Particularmente preferivelmente,

[00128] X representa CR³ ou N, preferivelmente CR³,

[00129] em que R³ representa H; metila; etila; n-propila; isopropila; n-butila; sec.-butila; terc.-butila; ou CF₃.

[00130] Mais particularmente preferivelmente,

[00131] X representa CR³ ou N, preferivelmente CR³,

[00132] em que R³ representa H ou CH₃, mais preferido H.

[00133] Em uma outra modalidade preferida dos compostos de acordo com a invenção da Fórmula Geral (I), o resíduo

[00134] R⁴ representa H; C₁₋₁₀ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br; I, OH e O-C₁₋₄ alquila;

[00135] A representa N ou CR^{5b};

[00136] R^{5a} representa H; OH; C₁₋₁₀ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br; I, OH e O-C₁₋₄ alquila;

[00137] R^{5b} representa H; C₁₋₁₀ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br; I, OH e O-C₁₋₄ alquila; C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterociclila, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br; I, OH, =O e O-C₁₋₄ alquila; ou C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterociclila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br; I, OH, =O e O-C₁₋₄ alquila, onde a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída, mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br; I, OH, =O e O-C₁₋₄ alquila; ou arila, heteroarila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃, S(=O)₂OH e NH-S(=O)₂-C₁₋₄ alquila; ou arila ou heteroarila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substi-

tuintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, C(=O)-OH, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃, S(=O)₂OH e NH-S(=O)₂-C₁₋₄ alquila, onde a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída, mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, =O e O-C₁₋₄ alquila;

[00138] ou R^{5a} e R^{5b} formam juntos com o átomo de carbono conectando-os uma C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterociclila, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, =O e O-C₁₋₄ alquila.

[00139] Preferivelmente, o resíduo

[00140] R⁴ representa H; ou C₁₋₁₀ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída;

[00141] A representa N ou CR^{5b};

[00142] R^{5a} representa H; ou C₁₋₁₀ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída;

[00143] R^{5b} representa H; C₁₋₁₀ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH e O-C₁₋₄ alquila; C₃₋₁₀ cicloalquila, saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I e C₁₋₄ alquila; ou C₃₋₁₀ cicloalquila pontificada por meio de C₁₋₄ alquila, saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado indepen-

dentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I e C₁₋₄ alquila, onde a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída; ou fenila ou piridila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃ e NH-S(=O)₂-C₁₋₄ alquila; ou fenila ou piridila pontificada por meio de C₁₋₄ alquila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃ e NH-S(=O)₂-C₁₋₄ alquila, onde a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída,

[00144] ou R^{5a} e R^{5b} formam juntos com o átomo de carbono conectando-os a C₃₋₁₀ cicloalquila ou a heterociclila, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, =O e O-C₁₋₄ alquila.

[00145] Particularmente preferivelmente, o resíduo

[00146] R⁴ representa H; metila; etila; n-propila; ou isopropila;

[00147] A representa N ou CR^{5b};

[00148] R^{5a} representa H ou CH₃, preferivelmente H, se A representa N;

[00149] ou R^{5a} representa H ou CH₃, preferivelmente H, se A representa CR^{5b},

[00150] em que R^{5b} representa H; ou C₁₋₄ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída; C₃₋₁₀ cicloalquila, saturada ou insaturada, não substituída; ou fenila ou benzila, em cada

caso não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CF₃, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃ e C₁₋₄ alquila, [00151] ou R^{5a} e R^{5b} formam juntos com o átomo de carbono conectando-os a C₃₋₁₀ cicloalquila, saturada ou insaturada, preferivelmente saturada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, =O e O-C₁₋₄ alquila, preferivelmente não substituída.

[00152] Mais particularmente preferivelmente, o resíduo

[00153] A representa N ou CR^{5b};

[00154] R⁴ representa H;

[00155] R^{5a} representa H;

[00156] R^{5b} representa H; ou C₁₋₄ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída; cicloexila, não substituída; ou fenila ou benzila, em cada caso não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, O-C₁₋₄ alquila, CF₃, OCF₃ e C₁₋₄ alquila,

[00157] ou R^{5a} e R^{5b} formam juntos com o átomo de carbono conectando-os a C₃₋₁₀ cicloalquila, saturada ou insaturada, não substituída.

[00158] Em uma outra modalidade preferida dos compostos de acordo com a invenção da Fórmula Geral (I), os resíduos

[00159] R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ são cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em H; F; Cl; Br; I; CN; NO₂; CF₃; CF₂H; CFH₂; CF₂Cl; CFCl₂; OH; OCF₃; OCF₂H; OCFH₂; OCF₂Cl; OCFCl₂; SH; SCF₃; SCF₂H; SCFH₂; SCF₂Cl; SCFCl₂; NH₂; C(=O)-NH₂; C₁₋₁₀ alquila, C₁₋₁₀ alquil-O- C₁₋₁₀ alquila, C(=O)-NH-C₁₋₁₀ alquila, O-C₁₋₁₀ alquila, NH(C₁₋₁₀ alquila), N(C₁₋₁₀ alquila)₂,

NH-C(=O)-C₁₋₁₀ alquila, N(C₁₋₁₀ alquil)-C(=O)-C₁₋₁₀ alquila, NH-S(=O)₂-C₁₋₁₀ alquila, S-C₁₋₁₀ alquila, SO₂-C₁₋₁₀ alquila, SO₂-NH(C₁₋₁₀ alquila), SO₂-N(C₁₋₁₀ alquila)₂, na qual C₁₋₁₀ alquila pode ser respectivamente saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, NH-S(=O)₂-C₁₋₄ alquila, N(C₁₋₄ alquil)-S(=O)₂-C₁₋₄ alquila, SH, S-C₁₋₄ alquila, S(=O)₂-C₁₋₄ alquila e SCF₃;

[00160] C₃₋₁₀ cicloalquila, heterociclila ou C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterociclila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, CF₃, C₁₋₄ alquila, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, NH-S(=O)₂-C₁₋₄ alquila, N(C₁₋₄ alquil)-S(=O)₂-C₁₋₄ alquila, SH, S-C₁₋₄ alquila, S(=O)₂-C₁₋₄ alquila e SCF₃, e em que se apropriado a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída, mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH e O-C₁₋₄ alquila;

[00161] arila, heteroarila, C(=O)-NH-arila, C(=O)-NH-heteroarila, NH-C(=O)-arila, NH(C=O)-heteroarila, NH(arila), NH(heteroarila), N(arila)₂, N(heteroarila)₂ ou arila ou heteroarila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquil)₂, SH, S-C₁₋₄ alquila e SCF₃, e em que se apropriado a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não

substituída, mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br; I, OH e O-C₁₋₄ alquila.

[00162] Em outra modalidade preferida dos compostos de acordo com a invenção da Fórmula Geral (I), os resíduos

[00163] R⁶ e R¹⁰ cada qual representa H.

[00164] Em uma outra modalidade preferida dos compostos de acordo com a invenção da Fórmula Geral (I), os resíduos

[00165] R⁶ e R¹⁰ são cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em H; F; Cl; Br; I; CN; CF₃; OH; OCF₃; SH; SCF₃; C₁₋₄ alquila, O-C₁₋₄ alquila e NH-S(=O)₂-C₁₋₄ alquila, na qual C₁₋₄ alquila pode ser respectivamente saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída;

[00166] e os resíduos R⁷, R⁸ e R⁹ são cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em H; F; Cl; Br; I; CN; NO₂; CF₃; OH; OCF₃; SH; SCF₃; NH₂; C(=O)-NH₂; C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquil-O- C₁₋₄ alquila, C(=O)-NH-C₁₋₄ alquila, O-C₁₋₄ alquila, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, NH-C(=O)-C₁₋₄ alquila, NH-S(=O)₂-C₁₋₄ alquila, S-C₁₋₄ alquila, SO₂-C₁₋₄ alquila, SO₂-NH(C₁₋₄ alquila), SO₂-N(C₁₋₄ alquila)₂, na qual C₁₋₄ alquila pode ser respectivamente saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, CF₃, NH-S(=O)₂-C₁₋₄ alquila, SH, S-C₁₋₄ alquila, S(=O)₂-C₁₋₄ alquila e SCF₃; C₃₋₁₀ cicloalquila, heterociclila ou C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterociclila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, NH-S(=O)₂-C₁₋₄ alquila, N(C₁₋₄ alquil)-S(=O)₂-C₁₋₄

alquila, SH, S-C₁₋₄ alquila, S(=O)₂-C₁₋₄ alquila e SCF₃, e em que se apropriado the cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída, mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br; I, OH e O-C₁₋₄ alquila; fenila, piridila, furil, tienila, C(=O)-NH-fenila, NH-C(=O)-fenila, NH(fenila), C(=O)-NH-piridila, NH-C(=O)-piridila, NH(piridila) ou fenila ou piridila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, em que fenila, piridila, furila ou tienila são respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, SH, S-C₁₋₄ alquila e SCF₃, e em que se apropriado a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída, mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br; I, OH e O-C₁₋₄ alquila.

[00167] Preferivelmente,

[00168] R⁶, R⁷, R⁹ e R¹⁰ são cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em H; F; Cl; Br; I; CF₃; OCF₃; SCF₃; C₁₋₄ alquila, O-C₁₋₄ alquila e NH-S(=O)₂-C₁₋₄ alquila, na qual C₁₋₄ alquila pode ser respectivamente saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída;

[00169] e R⁸ é selecionado do grupo consistindo em H; F; Cl; Br; I; CN; NO₂; CF₃; OH; OCF₃; SH; SCF₃; NH₂; C(=O)-NH₂; C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ alquil-O-C₁₋₄ alquila, C(=O)-NH-C₁₋₄ alquila, O-C₁₋₄ alquila, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, NH-C(=O)-C₁₋₄ alquila, NH-S(=O)₂-C₁₋₄ alquila, S-C₁₋₄ alquila, SO₂-C₁₋₄ alquila, SO₂-NH(C₁₋₄ alquila), SO₂-N(C₁₋₄ alquila)₂, na qual C₁₋₄ alquila pode ser respectivamente saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br; I, OH e O-C₁₋₄ alquila.

temente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, CF₃, NH-S(=O)₂-C₁₋₄ alquila, SH, S-C₁₋₄ alquila, S(=O)₂-C₁₋₄ alquila e SCF₃; C₃₋₁₀ cicloalquila, heterociclila ou C₃₋₁₀ cicloalquila ou heterociclila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, NO₂, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, NH₂, NH(C₁₋₄ alquila), N(C₁₋₄ alquila)₂, NH-S(=O)₂-C₁₋₄ alquila, N(C₁₋₄ alquil)-S(=O)₂-C₁₋₄ alquila, SH, S-C₁₋₄ alquila, S(=O)₂-C₁₋₄ alquila e SCF₃, e em que se apropriado the cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída, mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br; I, OH e O-C₁₋₄ alquila; fenila, piridila, furil, tienila, C(=O)-NH-fenila, NH-C(=O)-fenila, NH(fenila), C(=O)-NH-piridila, NH-C(=O)-piridila, NH(piridila) ou fenila ou piridila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, em que fenila, piridila, furila ou tienila são respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, SH, S-C₁₋₄ alquila e SCF₃, e em que se apropriado the cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída, mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br; I, OH e O-C₁₋₄ alquila.

[00170] Particularmente preferivelmente,

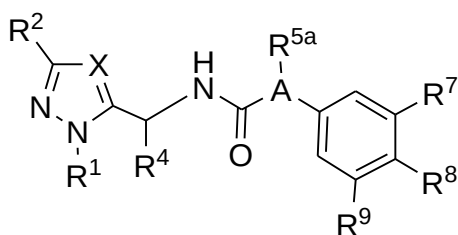
[00171] R⁶ e R¹⁰ cada qual representa H;

[00172] R⁷ e R⁹ cada qual independentemente um do outro representa H; F; Cl; Br; I; C₁₋₄ alquila, O-C₁₋₄ alquila;

[00173] R⁸ representa H; F; Cl; Br; I; CN; NO₂; CF₃; OH; OCF₃;

SH; SCF₃; NH₂; C(=O)-NH₂; C(=O)-NH(metila); C(=O)-NH(etila); C(=O)-N (metila)₂; C(=O)-N(etila)₂; C₁₋₄ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono- ou dissustituída com OH; NH-C(=O)-metila; NH-C(=O)-etila; CH₂-NH-S(=O)₂-metila; CH₂-NH-S(=O)₂-etila; NH-S(=O)₂-metila; NH-S(=O)₂-etila; S-metila; S-etila; S(=O)₂-metila; S(=O)₂-etila; S(=O)₂-NH-metila; S(=O)₂-NH-etila; S(=O)₂-N(metila)₂; S(=O)₂-N(etila)₂; CH₂-S(=O)₂-(metila); CH₂-S(=O)₂-etila); OC₁₋₄ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída; C₁₋₄ alquil-O-C₁₋₄ alquil-O-C₁₋₄ alquila, , C₃₋₁₀ cicloalquila ou C₃₋₁₀ cicloalquila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída, e em que se apropriado the cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída; piperidinila; piperazinila; 4-metilpiperazinila; morfolinila; dioxidoisotiazolidinila; fenila, piridila, furil, tienila, C(=O)-NH-fenila, NH-C(=O)-fenila, NH(fenila), C(=O)-NH-piridila, NH-C(=O)-piridila, NH(piridila), em que fenila, piridila, tienila ou furila são respectivamente não substituída ou mono ou polissustituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, SH, S-C₁₋₄ alquila e SCF₃.

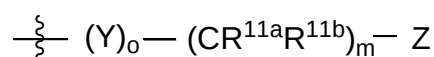
[00174] Em uma outra, modalidade particularmente preferida, os compostos de acordo com a invenção da Fórmula Geral (I) possuem a Fórmula Geral (If)



(If),

na qual

- [00175] X representa CR³ ou N,
 [00176] em que R³ representa H; metila; etila; n-propila; isopropila; n-butila; sec.-butila; terc.-butila; ou CF₃;
 [00177] A representa N ou CR^{5b};
 [00178] R¹ representa subestrutura (T1)



(T1)

- [00179] na qual
 [00180] Y representa C(=O), O, S, S(=O)₂, NH-C(=O) ou NR¹²,
 [00181] em que R¹² representa H; metila; etila; n-propila; isopropila; n-butila; sec.-butila; terc.-butila; S(=O)₂-metila;
 [00182] o representa 0 ou 1;
 [00183] R^{11a} e R^{11b} cada qual independentemente um do outro representa H; metila; etila; n-propila; isopropila; n-butila; sec.-butila; terc.-butila;
 [00184] m representa 0, 1 ou 2;
 [00185] Z representa C₁₋₄ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, O-C₁₋₄ alquila; C₃₋₁₀ cicloalquil¹, saturada ou insaturada, morfolinila, tetraidro-piranila, piperidinila, 4-metilpiperazinila, piperazinila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, O-C₁₋₄ alquila e C₁₋₄ alquila; fenila ou piridila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independente-

mente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃;

[00186] R² representa H; F; Cl; Br; I; CF₃; CN; metila; etila; n-propila; isopropila; n-butila; sec.-butila; terc.-butila; ciclopropila; clobutila; fenila, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em C₁₋₄ alquila, O-C₁₋₄ alquila, F, Cl, Br, I, CF₃ e OCF₃;

[00187] R⁴ representa H; metila; etila; n-propila; ou isopropila;

[00188] R^{5a} representa H ou CH₃ if A representa N; ou

[00189] representa H; metila; etila; n-propila; isopropil if A representa CR^{5b};

[00190] R^{5b} representa H; metila; etila; n-propila; isopropila; ciclopropila; cyclohexyl; ou fenila ou benzila, em cada caso não substituídas ou mono-, di- ou trissubstituídas com um, dois ou três substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em C₁₋₄ alquila, O-C₁₋₄ alquila, F, Cl, Br, I, CF₃ e OCF₃;

[00191] ou R^{5a} e R^{5b} formam juntos com o átomo de carbono conectando-os a C₃₋₁₀ cicloalquila, saturada ou insaturada, não substituída,

[00192] R⁷ e R⁹ cada qual independentemente um do outro representa H; F; Cl; Br; I; C₁₋₄ alquila, O-C₁₋₄ alquila; F; Cl; Br; I;

[00193] R⁸ representa H; F; Cl; Br; I; CN; NO₂; CF₃; OH; OCF₃; SH; SCF₃; NH₂; C(=O)-NH₂; C(=O)-NH(metila); C(=O)-NH(etila); C(=O)-N (metila)₂; C(=O)-N(etila)₂; C₁₋₄ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono- ou dissustituída com OH; NH-C(=O)-metila; NH-C(=O)-etila; CH₂-NH-S(=O)₂-metila; CH₂-NH-S(=O)₂-etila; NH-S(=O)₂-metila; NH-S(=O)₂-etila; S-metila; S-etila; S(=O)₂-metila; S(=O)₂-etila; S(=O)₂-NH-metila; S(=O)₂-NH-etila; S(=O)₂-N(metila)₂; S(=O)₂-N(etila)₂; CH₂-S(=O)₂-metila; CH₂-S(=O)₂-etila; OC₁₋₄ alquila, saturada ou insa-

turada, ramificada ou não ramificada, não substituída; C₁₋₄ alquil-O-C₁₋₄ alquil-O-C₁₋₄ alquila, C₃₋₁₀ cicloalquila, ou C₃₋₁₀ cicloalquila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída, e em que se apropriado a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída; piperidinila; piperazinila; 4-metilpiperazinila; morfolinila; dioxidoisotiazolidinila; fenila, piridila, furil, tienila, C(=O)-NH-fenila, NH-C(=O)-fenila, NH(fenila), C(=O)-NH-piridila, NH-C(=O)-piridila, NH(piridila), em que fenila, piridila, tienila ou furila são respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, SH, S-C₁₋₄ alquila e SCF₃.

[00194] Particularmente preferidos são os compostos de acordo com a invenção do grupo

- 1** N-((3-terc-butil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 2** (S)-N-((3-terc-butil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 3** N-((3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 4** (S)-N-((3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 5** N-((3-terc-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 6** (S)-N-((3-terc-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 7** N-((3-terc-butil-1-cicloexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 8** (S)-N-((3-terc-butil-1-cicloexenil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 9** 2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)-N-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)-

metil)propanamida;

10 N-((3-cloro-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)-fenil)propanamida;

11 2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)-N-((3-(4-flúorfenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;

12 N-((3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

13 N-((3-terc-butil-1-(4-terc-butilfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

14 N-((3-terc-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

15 (S)-N-((3-terc-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

16 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

17 (S)-N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

18 N-((3-terc-butil-1-(3-cloro-4-flúorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

19 (E)-N-((3-terc-butil-1-(4-metilestiril)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

20 N-((3-terc-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

21 N-((1-(4-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

22 (R)-N-((1-(4-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

23 (S)-N-((1-(4-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

24 N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

25 (R)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

- 26** (S)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 27** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-metóxi-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 28** N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-metóxi-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 29** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluór-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 30** N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluórfenil)propanamida;
- 31** 2-(4-bromo-3-flúorfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 32** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-isobutilfenil)propanamida;
- 33** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)propanamida;
- 34** N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(furan-3-il)fenil)propanamida;
- 35** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(2-flúorbifenil-4-il)propanamida;
- 36** N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(1,2-dihidroxi-3-flúorfenil)propanamida;
- 37** 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-flúorbenzamida;
- 38** 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-etilbenzamida;
- 39** 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-flúor-N-fenilbenzamida;
- 40** 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-flúorfenil)benzamida;
- 41** 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-(trifluórmetil)fenil)benzamida;
- 42** 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-(trifluórmetil)fenil)benzamida;

propan-2-il)-N-(piridin-4-il)benzamida;

43 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(trifluorometóxi)fenil)propanamida;

44 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)acetamida;

45 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)propanamida;

46 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluór-4-hidroxifenil)propanamida;

47 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluór-4-metoxifenil)propanamida;

48 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-metóxi-3,5-dimetilfenil)acetamida;

49 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(N,N-dimetil-sulfamoil)-3-flúorfenil)propanamida;

50 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(4-clorofenilamino)fenil)propanamida;

51 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(4-metoxifenilamino)fenil)propanamida;

52 2-(4-amino-3,5-difluórfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;

53 2-(4-acetamido-3-flúorfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;

54 N-(4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-flúorfenil)benzamida;

55 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-flúorfenil]propanamida;

56 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(N,N-dimetil-sulfamoil)-3-flúorfenil)propanamida;

57 1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3,5-difluór-fenil)ureia;

58 1-(4-bromo-3-flúorfenil)-3-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureia;

- 59** 1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(trifluórmetil)-fenil)ureia;
- 60** 1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(difluórmetóxi)fenil)ureia;
- 61** 1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3,5-difluór-4-metoxifenil)ureia;
- 62** 1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-metóxi-3,5-dimetilfenil)ureia;
- 63** 1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-flúor-4-(metil-sulfonil)fenil)ureia;
- 64** 1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(fenilamino)fenil)ureia;
- 65** 4-(3-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)-N-(4-flúorfenil)benzamida;
- 66** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metil-sulfonamido)fenil)-2-(3-flúorfenil)acetamida;
- 67** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-cicloexil-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)acetamida;
- 68** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metil-sulfonamido)fenil)-2-p-tolilacetamida;
- 69** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-cloro-4-(metiltio)fenil)propanamida;
- 70** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-cloro-4-(metil-sulfonil)fenil)propanamida;
- 71** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metiltio)fenil)propanamida;
- 72** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metil-sulfonil)fenil)propanamida;
- 73** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúorfenil)acetamida;
- 74** N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúorfenil)acetamida;
- 75** N-[[5-terc-butil-2-(3-clorofenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-

(metanossulfonamido)fenil]propionamida;

76 N-[[2-(3-clorofenil)-5-(trifluórmetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;

77 N-[(5-terc-butil-2-cicloexil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;

78 N-[[2-cicloexil-5-(trifluórmetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;

79 N-[(5-terc-butil-2-piridin-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;

80 2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]-N-[[2-piridin-3-il-5-(trifluórmetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]propionamida;

81 N-[[5-terc-butil-2-(6-cloropiridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;

82 N-[[5-terc-butil-2-(3,3-difluórciclobutanecarbonil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;

83 N-[[2-(3-clorofenil)-4-metil-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;

84 N-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanossulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida;

85 N-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(hidroximetil)fenil]propionamida;

86 N-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;

87 N-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-(3-flúor-fenil)acetamida;

88 4-[1-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metilcarbamoil]-etil]-2-flúorbenzamida;

89 4-[1-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metilcarbamoil]-etil]-N-piridin-2-il-benzamida;

90 2-[3-flúor-4-(hidroximetil)fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]propionamida;

91 2-[3-flúor-4-(2-hidroxietil)fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]propionamida;

- 92** 2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(triflúor-metil)-2H-pirazol-3-il]-metil]propionamida;
- 93** 2-[4-(metanossulfonamido)-3-metoxifenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluo-rometil)-2H-pirazol-3-il]-metil]propionamida;
- 94** 2-[4-(1,2-dihidroxietil)-3-flúorfenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(triflúormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]propionamida;
- 95** 2-(3-flúorfenil)-N-[[2-piperidin-1-il-5-(triflúormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]acetamida;
- 96** 2-flúor-4-[1-[[2-piperidin-1-il-5-(triflúormetil)-2H-pirazol-3-il]-metilcarbamoi]etil]benzamida;
- 97** 2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]-N-[[2-[(4-flúorfenil)metilmetil-amino]-5-(triflúormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]propionamida;
- 98** N-[[5-terc-butil-2-(2,2,2-triflúoretilamino)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;
- 99** N-[[2-butóxi-5-(triflúormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(hidroximetil)fenil]propionamida;
- 100** N-[[2-butóxi-5-(triflúormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;
- 101** N-[[2-butóxi-5-(triflúormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanossulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida;
- 102** N-[(2-butóxi-5-terc-butil-2H-pirazol-3-il)-metil]-2-(3-flúorfenil)acetamida;
- 103** N-[[2-ciclopentilóxi-5-(triflúormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;
- 104** N-[[2-ciclopentilóxi-5-(triflúormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanossulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida;
- 105** 2-(3-flúorfenil)-N-[[2-[(4-metoxifenil)metóxi]-5-(triflúormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]acetamida;
- 106** N-[[5-terc-butil-2-(3-ciano-5-flúorfenóxi)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-(3-flúorfenil)acetamida;
- 107** N-[[2-(cicloexilsulfanil)-5-(triflúormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;
- 108** N-[[2-(benzenossulfonil)-5-terc-butil-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-(3-flúor-

fenil)acetamida;

109 N-[[2-cicloexil-5-(trifluórmetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanossulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida;

110 N-[[2-cicloexil-5-(trifluórmetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-(3-flúorfenil)acetamida;

111 4-[1-[[2-cicloexil-5-(trifluórmetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metilcarbamoil]-etil]-2-flúorbenzamida;

112 2-[3-flúor-4-(hidroximetil)fenil]-N-[[2-hexil-5-(trifluórmetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]propionamida;

113 4-[1-[[2-ciclobutil-5-(trifluórmetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metilcarbamoil]-etil]-2-flúorbenzamida;

114 N-[[5-terc-butil-2-(3,3-difluórciclobutanecarbonil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;

115 N-[[5-terc-butil-2-(3-ciano-5-flúorfenóxi)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-(3-flúorfenil)acetamida;

116 N-[[2-(benzenossulfonil)-5-terc-butil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-(3-flúorfenil)acetamida;

117 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúorfenil)-2-metilpropanamida;

118 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-flúorfenil)-ciclopropancarboxamida;

119 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-flúorfenil) ciclobutancarboxamida;

120 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-flúorfenil)ciclopentancarboxamida;

121 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-flúorfenil)cicloexancarboxamida;

122 1-((3-terc-butil-1-(4-flúorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-flúorfenil)-ureia

123 3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-flúorfenil)-1-metilureia;

124 N-((1-(3-cloro-4-flúorfenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)-metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonilmetil)fenil)propanamida;

- 125** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-ciclopropil-3-flúorfenil)propanamida;
- 126** 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-ciclopropil-3-flúorfenil)ureia;
- 127** N-((3-terc-butil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida;
- 128** N-((1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonilmetil)fenil)propanamida;
- 129** 2-(3-flúor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)-N-((1-(piridin-2-ilmetilamino)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 130** N-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúorfenil)acetamida;
- 131** 2-(3-flúorfenil)-N-((1-pentil-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-acetamida;
- 132** 2-(3-flúorfenil)-N-((1-(4-metoxibenzil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)-metil)acetamida;
- 133** N-((3-terc-butil-1-(2,2,2-trifluóretilamino)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúorfenil)acetamida;
- 134** N-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida;
- 135** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)-2-(3-flúorfenil)acetamida;
- 136** 2-(3-flúorfenil)-N-((1-(piridin-3-il)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-acetamida;
- 137** N-((1-cicloexil-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida;
- 138** 2-(3-flúor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)-N-((1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 139** 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(ciclopropiletinil)-3-flúorfenil)ureia;
- 140** N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(trifluórmetil)fenil)acetamida;
- 141** N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-

(trifluórmetil)fenil)propanamida;

142 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-((2-metoxietóxi)metil)fenil)propanamida;

143 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxo propan-2-il)-N-fenilbenzamida;

144 1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-flúor-4-morfolin-fenil)ureia;

145 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamid)fenil)-3-fenilpropanamida;

146 N-(5-((2-(3-flúorfenil)acetamida)metil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-1-il)benzamida;

147 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluor-4-hidroxifenil)acetamida;

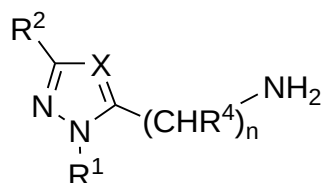
[00195] respectivamente na forma dos compostos livres; racemato; enantiômeros, diastereômeros, misturas dos enantiômeros ou diastereômeros ou de um enantiômero individual ou diastereômero; ou na forma dos sais de bases ou ácidos fisiologicamente compatíveis; ou na forma de solvatos.

[00196] Além disso, preferência pode ser dada aos compostos de acordo com a invenção da Fórmula Geral (I) que causam um deslocamento de 50% de capsaicina, que está presente em uma concentração de 100 nM, em um ensaio de FLIPR com células CHO K1 que foram transfectadas com o gene VR1 humano em uma concentração de menos do que 2.000 nM, preferivelmente menos do que 1.000 nM, particularmente preferivelmente menos do que 300 nM, mais particularmente preferivelmente menos do que 100 nM, ainda mais preferivelmente menos do que 75 nM, adicionalmente preferivelmente menos do que 50 nM, mais preferivelmente menos do que 10 nM.

[00197] No processo, o influxo de Ca^{2+} é quantificado no ensaio FLIPR com o auxílio de uma tintura sensível a Ca^{2+} (tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Países Baixos) em uma leitora de

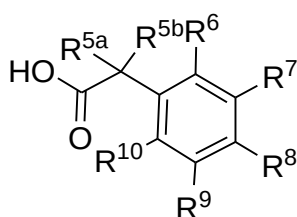
placa de imagem fluorescente (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, USA), como anteriormente descrito.

[00198] A presente invenção também se refere a um processo para preparar os compostos da Fórmula Geral (I) acima indicados, de acordo com o qual pelo menos um composto de Fórmula Geral (II),

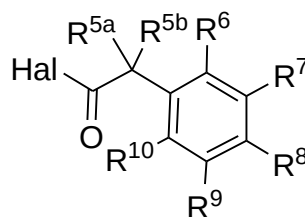


(II)

[00199] na qual X, R¹, R², R⁴ e n possuem um dos significados anteriores, é reagido em um meio de reação, se apropriado na presença de pelo menos um reagente de acoplamento adequado, se apropriado na presença de pelo menos uma base, com um composto de Fórmula Geral (III) ou (IV),

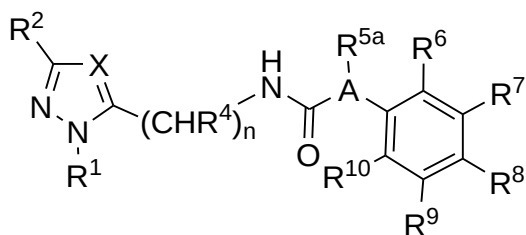


(III)



(IV)

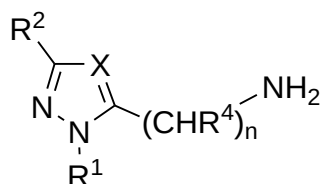
[00200] na qual Hal representa um halogênio, preferivelmente Cl ou Br, e R⁵ᵃ, R⁵ᵇ, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ cada qual apresenta um dos significados anteriores, em um meio de reação, se apropriado na presença de pelo menos um reagente de acoplamento adequado, se apropriado na presença de pelo menos uma base, para formar um composto de Fórmula Geral (I),



(I)

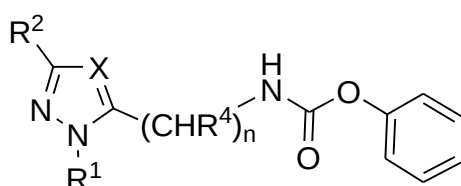
[00201] na qual A representa CR^{5b} e X, R¹, R², R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ e n possuem um dos significados anteriores;

[00202] ou em que pelo menos um composto de Fórmula Geral (II),



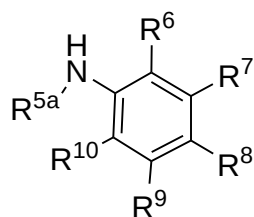
(II)

[00203] na qual X, R¹, R², R⁴ e n possuem um dos significados anteriores, é reagido para formar um composto de Fórmula Geral (V)



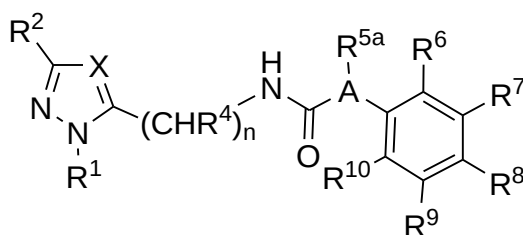
(V),

[00204] na qual X, R¹, R², R⁴ e n possuem um dos significados anteriores, em um meio de reação, na presença de cloroformiato de fenila, se apropriado na presença de pelo menos uma base e/ou um reagente de acoplamento, e o referido composto é, se apropriado, purificado e/ou isolado, e um composto de Fórmula Geral (V) é reagido com um composto de Fórmula Geral (VI),



(VI)

[00205] na qual R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ possuem um dos significados anteriores, em um meio de reação, se apropriado na presença de pelo menos um reagente de acoplamento adequado, se apropriado na presença de pelo menos uma base, para formar um composto de Fórmula Geral (I),



(I),

[00206] na qual A representa N e X, R¹, R², R⁴, R^{5a}, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ e R¹⁰ e n possuem um dos significados anteriores.

[00207] A reação dos compostos das fórmulas gerais (II) e (VI) acima indicada com os ácidos carboxílicos da Fórmula Geral (III) acima indicada para formar os compostos da Fórmula Geral (I) acima indicada é realizada preferivelmente em um meio de reação selecionado do grupo consistindo em dietil éter, tetraidrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, (1,2)-dicloroetano, dimetilformamida, diclorometano e correspondentes misturas, se apropriado na presença de pelo menos um reagente de acoplamento, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em hexaflúorofosfato de 1-benzotriazolilóxi-tris-(dimetilamino)-fosfônio (BOP), dicitcloexilcarbodiimida (DCC), N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDCI), diisopropilcarbo-

diimida, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), N-[(dimetilamino)-1H-1, 2, 3-triazolo[4, N-óxido de hexaflúorofosfato de 5-b]piridino-1-il-metileno]-N-metilmetanamínio (HATU), hexaflúorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (HBTU), tetraflúorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio (TBTU), N-hidroxibenzotriazol (HOBt) e 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (HOAt), se apropriado na presença de pelo menos uma base orgânica, preferivelmente selecionada do grupo consistindo em trietilamina, piridina, dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina e diisopropiletilamina, preferivelmente em temperaturas de -70°C a 100°C.

[00208] Alternativamente, a reação dos compostos das fórmulas gerais (II) acima indicadas e (VI) com haletos de ácido carboxílico Fórmula Geral (IV) acima indicada, na qual Hal representa um halogênio como o grupo de saída, preferivelmente um átomo cloro ou bromo, para formar os compostos da Fórmula Geral acima indicada (I) é realizada em um meio de reação preferivelmente selecionado do grupo consistindo em dietil éter, tetraidrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, dimetilformamida, diclorometano e as correspondentes misturas, se apropriado na presença de uma base orgânica ou inorgânica, preferivelmente selecionada do grupo consistindo em trietilamina, dimetilaminopiridina, piridina e diisopropilamina, em temperaturas de -70°C a 100°C.

[00209] Os compostos das formulas (II), (III), (IV), (V) e (VI) acima indicadas são cada qual comercialmente disponíveis e/ou podem ser preparadas empregando-se processos convencionais conhecidos pela pessoa versada na técnica.

[00210] As reações descritas anteriormente podem cada qual ser realizadas sob as condições convencionais com as quais a pessoa versada na técnica é familiar, por exemplo, com relação a pressão ou a ordem na qual os componentes são adicionados. Se apropriado, a

pessoa versada na técnica pode determinar o procedimento ideal sob as respectivas condições realizando testes preliminares simples. Os produtos intermediários e finais obtidos empregando-se as reações anteriormente descritas podem cada qual ser purificados e/ou isolados, se desejado e/ou requerido, empregando-se métodos convencionais conhecidos pela versada na técnica. Processos de purificação adequados são, por exemplo, processos de extração e processos cromatográficos tal como cromatografia de coluna ou cromatografia preparativa. Todas as etapas do processo anteriormente descrito, bem como a respectiva purificação e/ou isolamento dos produtos intermediários ou finais, podem ser realizadas parcialmente ou completamente sob uma atmosfera de gás inerte, preferivelmente sob uma atmosfera de nitrogênio.

[00211] Os compostos substituídos de acordo com a invenção da Fórmula Geral (I) anteriormente mencionada e também os correspondentes estereoisômeros podem ser isolados igualmente na forma de suas bases livres, seus ácidos livres e também na forma dos correspondentes sais, em particular os sais fisiologicamente compatíveis.

[00212] As bases livres dos respectivos compostos substituídos de acordo com a invenção da Fórmula Geral (I) anteriormente mencionada e também os correspondentes estereoisômeros podem ser convertidos nos correspondentes sais, preferivelmente os sais fisiologicamente compatíveis, por exemplo, pela reação com um ácido inorgânico ou orgânico, preferivelmente com ácido hidrolórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido carbônico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutâmico, ácido sacárico, 5-oxoprolina de ácido monometilsebácico, ácido hexano-1-sulfônico, ácido nicotínico, ácido 2, 3 ou 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido

α -lipoico, acetil glicina, ácido hipúrico, ácido fosfórico e/ou ácido aspártico. As bases livres dos respectivos compostos substituídos da Fórmula Geral (I) anteriormente mencionada e dos correspondentes estereoisômeros podem também ser convertidas nos correspondentes sais fisiologicamente compatíveis empregando-se ácido livre ou um sal de um aditivo de açúcar, tal como, por exemplo, sacarina, ciclamato ou acessulfamo.

[00213] Consequentemente, os ácidos livres dos compostos substituídos da Fórmula Geral (I) anteriormente mencionada e dos correspondentes estereoisômeros podem ser convertidos nos correspondentes sais fisiologicamente compatíveis pela reação com uma base adequada. Exemplos incluem os sais de metal de álcali, sais de metal alcalino terroso ou sais de amônio $[\text{NH}_x\text{R}_{4-x}]^+$, na qual $x = 0, 1, 2, 3$ ou 4 e R representam um resíduo de C_{1-4} alquila ramificado ou não ramificado.

[00214] Os compostos substituídos de acordo com a invenção da Fórmula Geral (I) anteriormente mencionada e dos correspondentes estereoisômeros podem se apropriado, tipo os correspondentes ácidos, os sais ou bases correspondentes destes compostos, também ser obtidos na forma de seus solvatos, preferivelmente na forma de seus hidratos, empregando-se os métodos convencionais conhecidos pela pessoa versada na técnica.

[00215] Se os compostos substituídos de acordo com a invenção da Fórmula Geral (I) anteriormente mencionada são obtidos, após a preparação destes, na forma de uma mistura de seus estereoisômeros, preferivelmente na forma de seus racematos ou outras misturas de seus vários enantiômeros e/ou diastereômeros, eles podem ser separados e se apropriado isolados empregando-se os processos convencionais conhecidos pela pessoa versada na técnica. Exemplos incluem processos de separação cromatográfica, em particular processos de cro-

matografia líquida sob pressão normal ou sob pressão elevada, preferivelmente processos MPLC e HPLC, e também processos de cristalização fracional. Estes processos permitem os enantiômeros individuais, por exemplo, sais diastereoméricos formados por meio de HPLC de fase estacionária quiral ou por meio de cristalização com ácidos quirais, por exemplo, ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico ou ácido (+)-10-canforsulfônico, serem separados um do outro.

[00216] Os compostos substituídos de acordo com a invenção da Fórmula Geral (I) anteriormente mencionada e os correspondentes estereoisômeros e também os respectivos correspondentes ácidos, bases, sais e solvatos são toxicologicamente seguros e são portanto, adequados como ingredientes farmacêuticos ativos nas composições farmacêuticas.

[00217] A presente invenção portanto, também se refere a uma composição farmacêutica contendo pelo menos um composto de acordo com a invenção da fórmula (I) acima indicada, em cada caso se apropriado na forma de um de seus estereoisômeros puros, em particular enantiômeros ou diastereômeros, seus racematos ou na forma de uma mistura de estereoisômeros, em particular os enantiômeros e/ou diastereômeros, em qualquer relação de mistura desejada, ou respectivamente na forma de um sal correspondente, ou respectivamente na forma de um solvato correspondente, e também, se apropriado, um ou mais auxiliares farmaceuticamente compatíveis.

[00218] Estas composições farmacêuticas de acordo com a invenção são adequadas em particular para a regulação de 1-(VR1/TRPV1) do receptor de vaniloide, preferivelmente para a inibição de 1-(VR1/TRPV1) do receptor de vaniloide e/ou para a estimulação de 1-(VR1/TRPV1) do receptor de vaniloide, isto é eles exercem um efeito agonístico ou antagonístico.

[00219] Também, as composições farmacêuticas de acordo com a

invenção são preferivelmente adequadas para a profilaxia e/ou tratamento de distúrbios ou doenças que são mediados, pelo menos em alguns casos, pelos receptores-1 de vaniloide.

[00220] A composição farmacêutica de acordo com a invenção é adequada para administração em adultos e crianças, incluindo crianças de 1 a 3 anos e bebês.

[00221] A composição farmacêutica de acordo com a invenção pode ser encontrada como uma forma farmacêutica líquida, semi-sólida ou sólida, por exemplo, na forma de soluções de injeção, gotas, sucos, xaropes, *sprays*, suspensões, comprimidos, remendos, cápsulas, emplastros, supositórios, unguentos, cremes, loções, géis, emulsões, aerossóis ou na forma multiparticulada, por exemplo, na forma de péletes ou grânulos, se apropriado prensados em comprimidos, decantados em cápsulas ou suspensos em um líquido, e também ser administrada a mesma.

[00222] Além de pelo menos um composto substituído da formula (I) acima indicada, se apropriado, na forma de um de seus estereoisômeros puros, em particular enantiômeros ou diastereômeros, seu racemato ou na forma de misturas dos estereoisômeros, em particular os enantiômeros ou diastereômeros, em qualquer relação de mistura desejada, ou se apropriado na forma de um sal correspondente ou respectivamente na forma de um correspondente solvato, a composição farmacêutica de acordo com a invenção convencionalmente contém outros auxiliares farmacêuticos fisiologicamente compatíveis os quais podem, por exemplo, ser selecionados do grupo consistindo em excipientes, cargas, solventes, diluentes, substâncias tenso-ativas, tinturas, conservantes, agentes de jateamento, aditivos de deslizamento, lubrificantes, aromas e aglutinantes.

[00223] A seleção dos auxiliares fisiologicamente compatíveis e também as quantidades destes a ser empregada depende da compo-

sição farmacêutica que deve ser aplicada oralmente, subcutaneamente, parenteralmente, intravenosamente, intraperitonealmente, intradermicamente, intramuscularmente, intranasalmente, bucalmente, retalmente ou localmente, por exemplo, às infecções da pele, das membranas mucosas e dos olhos. As preparações na forma de comprimidos, drágeas, cápsulas, grânulos, péletes, gotas, sucos e xaropes são preferivelmente adequadas para aplicação oral; soluções, suspensões, preparações secas facilmente reconstituíveis e também *sprays* são preferivelmente adequados para aplicação parenteral, tópica e inalativa. Os compostos substituídos, de acordo com a invenção, empregados na composição farmacêutica de acordo com a invenção em um repositório na forma dissolvida ou em um emplastro, agentes de promoção de penetração na pele sendo adicionados se apropriado, são preparações de aplicação percutânea adequadas. As formas de preparação oralmente ou percutaneamente aplicáveis podem liberar o respectivo composto substituído de acordo com a invenção também de uma maneira retardada.

[00224] As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são preparadas com o auxílio de meios convencionais, dispositivos, métodos e processos conhecidos na técnica, tais como são descritos, por exemplo, em "Remington's Pharmaceutical Sciences", A.R. Genaro (Editor), 17ª edição, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985, em particular na Parte 8, capítulos 76 a 93. A correspondente descrição é introduzida deste modo a título de referência e forma parte da descrição. A quantidade a ser administrada ao paciente dos respectivos compostos substituídos de acordo com a invenção da Fórmula Geral acima indicada I pode variar e é por exemplo dependente do peso ou idade do paciente e também do tipo de aplicação, a indicação e a severidade do distúrbio. Convencionalmente, 0,001 a 100 mg/kg, preferivelmente de 0,05 a 75 mg/kg, particularmente preferivelmente de 0,05

a 50 mg de pelo menos um tal composto de acordo com a invenção é aplicado por kg do peso corporal do paciente.

[00225] A composição farmacêutica de acordo com a invenção é preferivelmente adequada para o tratamento e/ou profilaxia de um ou mais distúrbios selecionados do grupo consistindo em dor selecionado do grupo consistindo em dor aguda, dor crônica, dor neuropática e dor visceral; dor na junta; hiperalgesia; alodinia; causalgia; enxaqueca; depressão; afecção nervosa; lesões axonais; doenças neurodegenerativas, preferivelmente selecionadas do grupo consistindo em esclerose múltipla, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington; disfunções cognitivas, preferivelmente estados de deficiência cognitiva, particularmente preferivelmente distúrbios de memória; epilepsia; doenças respiratórias, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em asma, bronquite e inflamação pulmonar; tosses; incontinência urinária; bexiga superativa (OAB); distúrbios e/ou lesões do trato gastrointestinal; úlceras duodenais; úlceras gástricas; síndrome do intestino irritável; acidentes vasculares cerebrais; irritações dos olhos; irritações da pele; doenças da pele neurótica; doenças da pele alérgicas; psoríase; vitiligo; herpes simples; inflamações, preferivelmente inflamações do intestino, dos olhos, da bexiga, da pele ou da membrana mucosa nasal; diarreia; prurido; osteoporose; artrite; osteoartrite; doenças reumáticas; distúrbios de alimentação, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em bulimia, caquexia, anorexia e obesidade; dependência de medicação; abuso de medicação; sintomas de abstinência na dependência de medicação; desenvolvimento de tolerância à medicação, preferivelmente aos opioides naturais ou sintéticos; dependência de droga; uso de drogas; sintomas de abstinência na dependência de droga; dependência de álcool; uso de álcool e sintomas de abstinência na dependência de álcool; para diurese; para antinausea; para influenciar o sistema cardiovascular; para aumentar a

vigilância; para o tratamento de ferimentos e/ou queimaduras; para o tratamento de nervos grave; para aumentar a libido; para modular a atividade de movimento; para ansiólise; para anestesia local e/ou para inibir os efeitos colaterais indesejáveis, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em hipertermia, hipertensão e broncoconstrição, causados pela administração de agonistas de receptor 1 de vaniloide (receptor de VR1/TRPV1), preferivelmente selecionados do grupo consistindo em capsaicina, resiniferatoxina, olvanila, arvanila, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanila e capsavanila.

[00226] Particularmente preferivelmente, a composição farmacêutica de acordo com a invenção é adequada para o tratamento e/ou profilaxia de um ou mais distúrbios selecionados do grupo consistindo em dor, preferivelmente de dor selecionada do grupo consistindo em dor aguda, dor crônica, dor neuropática e dor visceral; dor na junta; enxaqueca; depressão; doenças neurodegenerativas, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em esclerose múltipla, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington; disfunções cognitivas, preferivelmente estados de deficiência cognitiva, particularmente preferivelmente distúrbios de memória; inflamações, preferivelmente inflamações do intestino, dos olhos, da bexiga, da pele ou da membrana mucosa nasal; incontinência urinária; bexiga superativa (OAB); dependência de medicação; abuso de medicação; sintomas de abstinência na dependência de medicação; desenvolvimento de tolerância à medicação, preferivelmente desenvolvimento de tolerância a opioides naturais ou sintéticos; dependência de droga; uso de drogas; sintomas de abstinência na dependência de droga; dependência de álcool; uso de álcool e sintomas de abstinência na dependência de álcool.

[00227] Mais particularmente preferivelmente, a composição farmacêutica de acordo com a invenção é adequada para o tratamento e/ou profilaxia de dor, preferivelmente de dor selecionada do grupo

consistindo em dor aguda, dor crônica, dor neuropática e visceral dor, e/ou incontinência urinária.

[00228] A presente invenção também se refere ao emprego de pelo menos um composto de acordo com a invenção e também, se apropriado de um ou mais auxiliares farmacêuticamente compatíveis para a preparação de uma composição farmacêutica para a regulação do receptor 1-(VR1/TRPV1) de vaniloide, preferivelmente para a inibição do receptor 1-(VR1/TRPV1) de vaniloide e/ou para a estimulação do receptor 1-(VR1/TRPV1) de vaniloide.

[00229] Preferência é dada ao emprego de pelo menos um composto substituído de acordo com a invenção e também, se apropriado de um ou mais auxiliares farmacêuticamente compatíveis para a preparação de uma composição farmacêutica para a profilaxia e/ou tratamento de distúrbios ou doenças que são mediados, pelo menos em alguns casos, pelos receptores 1 de vaniloide.

[00230] Particular preferência é dada ao emprego de pelo menos um composto de acordo com a invenção e também, se apropriado de um ou mais auxiliares farmacêuticamente compatíveis para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento e/ou profilaxia de um ou mais distúrbios selecionados do grupo consistindo em dor, preferivelmente de dor selecionada do grupo consistindo em dor aguda, dor crônica, dor neuropática e dor visceral e dor nas juntas.

[00231] Particular preferência é dada ao emprego de pelo menos um composto de acordo com a invenção e também se apropriado de um ou mais auxiliares farmacêuticamente compatíveis para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento e/ou profilaxia de um ou mais distúrbios selecionados do grupo consistindo em hiperalgesia; alodinia; causalgia; enxaqueca; depressão; afecção nervosa; lesões axonais; doenças neurodegenerativas, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em esclerose múltipla, doença de Alzheimer, doença

de Parkinson e doença de Huntington; disfunções cognitivas, preferivelmente estados de deficiência cognitiva, particularmente preferivelmente distúrbios de memória; epilepsia; doenças respiratórias, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em asma, bronquite e inflamação pulmonar; tosses; incontinência urinária; bexiga superativa (OAB); distúrbios e/ou lesões do trato gastrointestinal; úlceras duodenais; úlceras gástricas; síndrome do intestino irritável; acidentes vasculares cerebrais; irritações dos olhos; irritações da pele; doenças da pele neurótica; doenças da pele alérgicas; psoríase; vitiligo; herpes simples; inflamações, preferivelmente inflamações do intestino, dos olhos, da bexiga, da pele ou da membrana mucosa nasal; diarreia; prurido; osteoporose; artrite; osteoartrite; doenças reumáticas; distúrbios de alimentação, preferivelmente selecionados do grupo consistindo em bulimia, caquexia, anorexia e obesidade; dependência de medicação; abuso de medicação; sintomas de abstinência na dependência de medicação; desenvolvimento de tolerância à medicação, preferivelmente aos opioides naturais ou sintéticos; dependência de droga; uso de drogas; sintomas de abstinência na dependência de droga; dependência de álcool; uso de álcool e sintomas de abstinência na dependência de álcool; para diurese; para antinatriurese; para influenciar o sistema cardiovascular; para aumentar a vigilância; para o tratamento de ferimentos e/ou queimaduras; para o tratamento de nervos grave; para aumentar a libido; para modular a atividade de movimento; para ansiólise; para anestesia local e/ou para inibir os efeitos colaterais indesejáveis, preferivelmente selecionados do grupo consistindo em hipertermia, hipertensão e broncoconstrição, causados pela administração do agonista do receptor 1 de vaniloide (receptor de VR1/TRPV1), preferivelmente selecionado do grupo consistindo em capsaicina, resiniferatoxina, olvanila, arvanila, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanila e capsavanila.

[00232] Mais preferência particular é dada ao emprego de pelo menos um composto substituído de acordo com a invenção e também se apropriado de um ou mais auxiliares farmacêuticamente compatíveis para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento e/ou profilaxia de um ou mais distúrbios selecionados do grupo consistindo em dor, preferivelmente de dor selecionada do grupo consistindo em dor aguda, dor crônica, dor neuropática e dor visceral; dor na junta; enxaqueca; depressão; doenças neurodegenerativas, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em esclerose múltipla, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington; disfunções cognitivas, preferivelmente estados de deficiência cognitiva, particularmente preferivelmente distúrbios de memória; inflamações, preferivelmente inflamações do intestino, dos olhos, da bexiga, da pele ou da membrana mucosa nasal; incontinência urinária; bexiga superativa (OAB); dependência de medicação; abuso de medicação; sintomas de abstinência na dependência de medicação; desenvolvimento de tolerância à medicação, preferivelmente desenvolvimento de tolerância a opioides naturais ou sintéticos; dependência de droga; uso de drogas; sintomas de abstinência na dependência de droga; dependência de álcool; uso de álcool e sintomas de abstinência na dependência de álcool.

[00233] Particular preferência é dada ao emprego de pelo menos um composto substituído de acordo com a invenção e também se apropriado de um ou mais auxiliares farmacêuticamente compatíveis para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento e/ou profilaxia de dor, preferivelmente selecionada do grupo consistindo em dor aguda, dor crônica, dor neuropática e visceral dor, e/ou incontinência urinária.

[00234] A presente invenção também se refere a pelo menos um composto substituído de acordo com a invenção e também se apro-

priado a um ou mais auxiliares farmaceuticamente compatíveis para a regulação do receptor 1-(VR1/TRPV1) de vaniloide, preferivelmente para a inibição do receptor 1-(VR1/TRPV1) de vaniloide e/ou para a estimulação do receptor 1-(VR1/TRPV1) de vaniloide.

[00235] Preferência é dada a pelo menos um composto substituído de acordo com a invenção e também se apropriado a um ou mais auxiliares farmaceuticamente compatíveis para a profilaxia e/ou tratamento de distúrbios ou doenças que são mediados, pelo menos em alguns casos, pelos receptores 1 de vaniloide.

[00236] Particular preferência é dada a pelo menos um composto de acordo com a invenção e também se apropriado a um ou mais auxiliares farmaceuticamente compatíveis para o tratamento e/ou profilaxia de um ou mais distúrbios selecionados do grupo consistindo em dor, preferivelmente de dor selecionado do grupo consistindo em dor aguda, dor crônica, dor neuropática e dor visceral e dor na junta.

[00237] Particular preferência é dada a pelo menos um composto de acordo com a invenção e também se apropriado a um ou mais auxiliares farmaceuticamente compatíveis para o tratamento e/ou profilaxia de um ou mais distúrbios selecionados do grupo consistindo em hiperalgesia; alodinia; causalgia; enxaqueca; depressão; afecção nervosa; lesões axonais; doenças neurodegenerativas, preferivelmente selecionadas do grupo consistindo em esclerose múltipla, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington; disfunções cognitivas, preferivelmente estados de deficiência cognitiva, particularmente preferivelmente distúrbios de memória; epilepsia; doenças respiratórias, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em asma, bronquite e inflamação pulmonar; tosse; incontinência urinária; bexiga superativa (OAB); distúrbios e/ou lesões do trato gastrointestinal; úlceras duodenais; úlceras gástricas; síndrome do intestino irritável; acidentes vasculares cerebrais; irritações dos olhos; irritações da pele; doenças da

pele neurótica; doenças da pele alérgicas; psoríase; vitiligo; herpes simples; inflamações, preferivelmente inflamações do intestino, dos olhos, da bexiga, da pele ou da membrana mucosa nasal; diarreia; prurido; osteoporose; artrite; osteoartrite; doenças reumáticas; distúrbios de alimentação, preferivelmente selecionados do grupo consistindo em bulimia, caquexia, anorexia e obesidade; dependência de medicação; abuso de medicação; sintomas de abstinência na dependência de medicação; desenvolvimento de tolerância à medicação, preferivelmente aos opioides naturais ou sintéticos; dependência de droga; uso de drogas; sintomas de abstinência na dependência de droga; dependência de álcool; uso de álcool e sintomas de abstinência na dependência de álcool; para diurese; para antinatriurese; para influenciar o sistema cardiovascular; para aumentar a vigilância; para o tratamento de ferimentos e/ou queimaduras; para o tratamento de nervos grave; para aumentar a libido; para modular a atividade de movimento; para ansiólise; para anestesia local e/ou para inibir os efeitos colaterais indesejáveis, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em hipertermia, hipertensão e broncoconstrição, causados pela administração dos agonistas do receptor 1 (receptor VR1/TRPV1) de vaniloide, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em capsaicina, resiniferatoxina, olvanila, arvanila, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanila e capsavanila.

[00238] Mais preferência particular é dada a pelo menos um composto de acordo com a invenção e também se apropriado a um ou mais auxiliares farmaceuticamente compatíveis para o tratamento e/ou profilaxia de um ou mais distúrbios selecionados do grupo consistindo em dor, preferivelmente de dor selecionado do grupo consistindo em dor aguda, dor crônica, dor neuropática e dor visceral; dor na junta; enxaqueca; depressão; doenças neurodegenerativas, preferivelmente selecionados do grupo consistindo em esclerose múltipla, doença de Al-

zheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington; disfunções cognitivas, preferivelmente estados de deficiência cognitiva, particularmente preferivelmente distúrbios de memória; inflamações, preferivelmente inflamações do intestino, dos olhos, da bexiga, da pele ou da membrana mucosa nasal; incontinência urinária; bexiga superativa (OAB); dependência de medicação; abuso de medicação; sintomas de abstinência na dependência de medicação; desenvolvimento de tolerância à medicação, preferivelmente desenvolvimento de tolerância a opioides naturais ou sintéticos; dependência de droga; uso de drogas; sintomas de abstinência na dependência de droga; dependência de álcool; uso de álcool e sintomas de abstinência na dependência de álcool.

[00239] Particular preferência é dada a pelo menos um composto de acordo com a invenção e também se apropriado a um ou mais auxiliares farmaceuticamente compatíveis para o tratamento e/ou profilaxia de dor, preferivelmente selecionada do grupo consistindo em dor aguda, dor crônica, dor neuropática e visceral dor, e/ou incontinência urinária.

[00240] A presente invenção também se refere a pelo menos um composto substituído de acordo com a invenção e também se apropriado a um ou mais auxiliares farmaceuticamente compatíveis para o emprego na regulação do receptor 1-(VR1/TRPV1) de vaniloide, preferivelmente para o emprego na inibição do receptor 1-(VR1/TRPV1) de vaniloide e/ou para a estimulação do receptor 1-(VR1/TRPV1) de vaniloide.

[00241] Preferência é dada a pelo menos um composto substituído de acordo com a invenção e também se apropriado a um ou mais auxiliares farmaceuticamente compatíveis para o emprego na profilaxia e/ou tratamento de distúrbios ou doenças que são mediados, pelo menos em alguns casos, pelos receptores 1 de vaniloide.

[00242] Particular preferência é dada a pelo menos um composto de

acordo com a invenção e também se apropriado a um ou mais auxiliares farmaceuticamente compatíveis para o emprego no tratamento e/ou profilaxia de um ou mais distúrbios selecionado do grupo consistindo em dor, preferivelmente de dor selecionada do grupo consistindo em dor aguda, dor crônica, dor neuropática e dor visceral e dor nas juntas.

[00243] Particular preferência é dada a pelo menos um composto de acordo com a invenção e também se apropriado a um ou mais auxiliares farmaceuticamente compatíveis para o emprego no tratamento e/ou profilaxia de um ou mais distúrbios selecionados do grupo consistindo em hiperalgesia; alodinia; causalgia; enxaqueca; depressão; afecção nervosa; lesões axonais; doenças neurodegenerativas, preferivelmente selecionadas do grupo consistindo em esclerose múltipla, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington; disfunções cognitivas, preferivelmente estados de deficiência cognitiva, particularmente preferivelmente distúrbios de memória; epilepsia; doenças respiratórias, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em asma, bronquite e inflamação pulmonar; tosses; incontinência urinária; bexiga superativa (OAB); distúrbios e/ou lesões do trato gastrointestinal; úlceras duodenais; úlceras gástricas; síndrome do intestino irritável; acidentes vasculares cerebrais; irritações dos olhos; irritações da pele; doenças da pele neurótica; doenças da pele alérgicas; psoríase; vitiligo; herpes simples; inflamações, preferivelmente inflamações do intestino, dos olhos, da bexiga, da pele ou da membrana mucosa nasal; diarreia; prurido; osteoporose; artrite; osteoartrite; doenças reumáticas; distúrbios de alimentação, preferivelmente selecionados do grupo consistindo em bulimia, caquexia, anorexia e obesidade; dependência de medicação; abuso de medicação; sintomas de abstinência na dependência de medicação; desenvolvimento de tolerância à medicação, preferivelmente aos opioides naturais ou sintéticos; dependência de droga; uso de drogas; sintomas de abstinência na dependência de droga; depen-

dência de álcool; uso de álcool e sintomas de abstinência na dependência de álcool; para diurese; para antinatriurese; para influenciar o sistema cardiovascular; para aumentar a vigilância; para o tratamento de ferimentos e/ou queimaduras; para o tratamento de nervos grave; para aumentar a libido; para modular a atividade de movimento; para ansiólise; para anestesia local e/ou para inibir os efeitos colaterais indesejáveis, preferivelmente selecionados do grupo consistindo em hipertermia, hipertensão e broncoconstrição, causados pela administração de agonistas do receptor 1 (receptor VR1/TRPV1) de vaniloide, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em capsaicina, resiniferatoxina, olvanila, arvanila, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanila e capsavanila.

[00244] Mais preferência particular é dada a pelo menos um composto de acordo com a invenção e também se apropriado a um ou mais auxiliares farmacêuticamente compatíveis para o emprego no tratamento e/ou profilaxia de um ou mais distúrbios selecionados do grupo consistindo em dor, preferivelmente de dor selecionado do grupo consistindo em dor aguda, dor crônica, dor neuropática e dor visceral; dor nas juntas; enxaqueca; depressão; doenças neurodegenerativas, preferivelmente selecionadas do grupo consistindo em esclerose múltipla, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington; disfunções cognitivas, preferivelmente estados de deficiência cognitiva, particularmente preferivelmente distúrbios de memória; inflamações, preferivelmente inflamações do intestino, dos olhos, da bexiga, da pele ou da membrana mucosa nasal; incontinência urinária; bexiga superativa (OAB); dependência de medicação; abuso de medicação; sintomas de abstinência na dependência de medicação; desenvolvimento de tolerância à medicação, preferivelmente desenvolvimento de tolerância a opioides naturais ou sintéticos; dependência de droga; uso de drogas; sintomas de abstinência na dependência de droga; dependência de

álcool; uso de álcool e sintomas de abstinência na dependência de álcool.

[00245] Particular preferência é dada a pelo menos um composto de acordo com a invenção e também se apropriado a um ou mais auxiliares farmacologicamente compatíveis para o emprego no tratamento e/ou profilaxia de dor, preferivelmente selecionada do grupo consistindo em dor aguda, dor crônica, dor neuropática e visceral dor, e/ou incontinência urinária.

Métodos farmacológicos

I. Teste funcional realizado no receptor 1 (receptor VRI/TRPV1) de vaniloide

[00246] O efeito agonístico ou antagonístico das substâncias a serem testadas no receptor 1 (VR1/TRPV1) de vaniloide de espécie de rato pode ser determinado empregando-se o seguinte ensaio. Neste ensaio, o influxo de Ca^{2+} através do canal receptor é quantificado com o auxílio de uma tintura sensível a Ca^{2+} (tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Países Baixos) em uma leitora de placa de imagem fluorescente (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, USA).

Método:

Meio completo: 50 mL de mistura de nutriente HAMS F12 (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemanha) com

10% em volume de FCS (soro de bezerro fetal, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemanha, calor inativado);

2mM de L-glutamina (Sigma, Munique, Alemanha);

1% em peso de solução de AA (solução de antibiótico/antimicrobiano, PAA, Pasching, Áustria)

e 25 ng/mL de meio de NGF (2,5 S, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemanha)

[00247] Placa de cultura celular: revestida de Poli-D-lisina, as placas de 96 cavidades escuras tendo uma base clara (placa escura/clara de

96 cavidades, BD Biosciences, Heidelberg, Alemanha) são adicionalmente revestidas com laminina (Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemanha), a laminina sendo diluída com PBS (PBS livre de Ca-Mg, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemanha) para uma concentração de 100 µg/mL. As alíquotas tendo uma concentração de laminina de 100 µg/mL são removidas e armazenadas a -20°C. As alíquotas são diluídas com PBS em uma relação de 1:10 para 10 µg/mL de laminina e respectivamente 50 µL da solução são pipetados em um rebaixo na placa de cultura celular. As placas de cultura celular são incubadas durante pelo menos duas horas a 37°C, o excesso de solução é removido pela sucção e os rebaixos são cada qual lavados duas vezes com PBS. As placas de cultura celular revestidas são armazenadas com o excesso de PBS que não é removido até exatamente antes da alimentação das células.

Preparação das células:

[00248] A coluna vertebral é removida dos ratos decapitados e colocada imediatamente em tampão de HBSS frio (solução de salina tamponada por Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemanha), isto é tampão localizado em um banho de gelo, misturado com 1% em volume (porcentagem de volume) de uma solução AA (solução de antibiótico/antimicrobiano, PAA, Pasching, Áustria). A coluna vertebral é cortada longitudinalmente e removida junto com fâscias do canal vertebral. Subsequentemente, os gânglios de raiz dorsal (DRG) são removidos e novamente armazenados em tampão de HBSS frio misturados com 1% em volume de uma solução de AA. Os DRG, dos quais todos os nervos espinhais e vestígios de sangue foram removidos, são transferidos em cada caso a 500 µL de collagenase tipo 2 fria (PAA, Pasching, Áustria) e incubados durante 35 minutos a 37°C. Após a adição de 2,5% em volume de tripsina (PAA, Pasching, Áustria), a incubação é continuada durante 10 minutos a 37°C. Após concluir a in-

cubação, a solução de enzima é cuidadosamente pipetada e 500 µL de meio completo são adicionados a cada um dos DRG remanescentes. Os DRG são respectivamente suspensos várias vezes, retirados através de cânulas Nº 1, Nº 12 e Nº 16 empregando-se uma seringa e transferidos a um tupo de 50 mL Falcon o qual é carregado até 15 mL com meio completo. Os conteúdos de cada tubo Falcon são respectivamente filtrados através de um elemento de filtro de 70 µm Falcon e centrifugados durante 10 minutos a 1.200 rpm e RT. A pélete resultante é respectivamente absorvida em 250 µL de meio completo e a contagem celular é determinada.

[00249] O número de células na suspensão é fixado em 3×10^5 por mL e 150 µL desta suspensão são em cada caso introduzidos em um rebaixo nas placas de cultura celular revestidas como anteriormente descrito. No incubador as placas são deixadas durante dois a três dias a 37°C, 5% em volume de CO₂ e 95% de umidade relativa. Subsequentemente, as células são carregadas com 2 µM de Fluo-4 e 0,01% em volume de F127 Plurônico (Molecular Probes Europe BV, Leiden, Países Baixos) em tampão de HBSS (solução de salina tamponada por Hank, Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemanha) durante 30 minutos a 37°C, lavadas 3 vezes com tampão de HBSS e após outra incubação durante 15 minutos em temperatura ambiente empregadas para medição de Ca²⁺ em um ensaio de FLIPR. A fluorescência dependente de Ca²⁺ é neste caso medida antes e após a adição de substâncias ($\lambda_{ex} = 488$ nm, $\lambda_{em} = 540$ nm). A quantificação é realizada medindo-se a intensidade de fluorescência mais alta (FC, contos de fluorescência) ao longo do tempo.

Ensaio de FLIPR:

[00250] O protocolo de FLIPR consiste em 2 adições de substância. Primeiro os compostos a serem testados (10 µM) são pipetados nas células e o influxo de Ca²⁺ é comparado com o controle (capsaicina 10

μM). Isto fornece o resultado em % de ativação com base no sinal de Ca^{2+} após a adição de $10 \mu\text{M}$ de capsaicina (CP). Após 5 minutos de incubação, 100 nM de capsaicina são aplicados e o influxo de Ca^{2+} é também determinado.

[00251] Os antagonistas e agonistas dessensibilizantes induzem a supressão do influxo de Ca^{2+} . A % de inibição é calculada comparada à inibição máxima alcançável com $10 \mu\text{M}$ de capsaicina.

[00252] Análises triplas ($n=3$) são realizadas e repetidas em pelo menos 3 experimentos independentes ($N=4$).

[00253] Partindo da porcentagem de deslocamento causada por diferentes concentrações dos compostos a serem testados da Fórmula Geral I, as concentrações inibitórias de IC_{50} que causam um deslocamento de 50% de capsaicina foram calculadas. Os valores de K_i para as substâncias de teste foram obtidos por conversão por meio da equação de Cheng-Prusoff (Cheng, Prusoff; Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

II. Testes funcionais realizados no receptor de vaniloide (VR1)

[00254] O efeito agonístico ou antagonístico das substâncias a serem testadas no receptor 1 de vaniloide (VR1) pode também ser determinado empregando-se o seguinte ensaio. Neste ensaio, o influxo de Ca^{2+} através do canal é quantificado com o auxílio de uma tintura sensível a Ca^{2+} (tipo Fluo-4, Molecular Probes Europe BV, Leiden, Países Baixos) em uma leitora de placa de imagem fluorescente (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, USA).

Método:

[00255] As células de ovário de hamster Chinês (células CHO K1, European Collection of Cell Cultures (ECACC) Reino Unido) são estavelmente transfectadas com o gene VR1. Para o teste funcional, estas células são semeadas nas placas de 96 cavidades escuras revestidas com poli-D-lisina tendo uma base clara (BD Biosciences, Heidelberg,

Alemanha) em uma densidade de 25.000 células/cavidade. As células são incubadas durante a noite a 37°C e 5% de CO₂ em um meio de cultura (mistura de nutriente de F12 de Ham, 10% em volume de FCS (soro de bezerro fetal), 18 µg/mL de L-prolina). No dia seguinte as células são incubadas com Fluo-4 (Fluo-4 2 µM, 0,01% em volume de F127 Plurônico, Sondas Moleculares em HBSS (solução de salina tamponada por Hank), Gibco Invitrogen GmbH, Karlsruhe, Alemanha) durante 30 minutos a 37°C. Subsequentemente, as placas são lavadas três vezes com tampão de HBSS e após outra incubação durante 15 minutos em temperatura ambiente empregadas para medição de Ca²⁺ em um ensaio de FLIPR. A fluorescência dependente de Ca²⁺ é medida antes e após a adição das substâncias a serem testadas (comprimento de onda λ_{ex} = 488 nm, λ_{em} = 540 nm). A quantificação é realizada medindo-se a intensidade de fluorescência mais alta (FC, contas de fluorescência) ao longo do tempo.

Ensaio de FLIPR:

[00256] O protocolo de FLIPR consiste em 2 adições de substância. Primeiro os compostos a serem testados (10 µM) são pipetados nas células e o influxo de Ca²⁺ é comparado com o controle (capsaicina 10 µM) (% de ativação com base no sinal de Ca²⁺ após a adição de 10 µM de capsaicina). Após incubação de 5 minutos, 100 nM de capsaicina são aplicados e o influxo de Ca²⁺ é também determinado.

[00257] Os antagonistas e agonistas dessensibilizantes induziram a supressão do influxo de Ca²⁺. A % de inibição é calculada comparada à inibição máxima alcançável com 10 µM de capsaicina.

[00258] Partindo da porcentagem de deslocamento causado por diferentes concentrações dos compostos a serem testados da Fórmula Geral I, as concentrações inibitórias de IC₅₀ que causam um deslocamento de 50 por cento de capsaicina foram calculadas. Os valores de K_i para as substâncias de teste foram obtidos por conversão por meio da

equação de Cheng-Prusoff (Cheng, Prusoff; Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

III. Teste de Formalina realizado em camundongos

[00259] No teste de formalina, o teste para determinar o efeito anti-nociceptivo dos compostos de acordo com a invenção é realizado em camundongos machos (RMNI, de 20 a 30 g de peso corporal, Iffa, Credo, Bélgica).

[00260] No teste de formalina como descrito por D. Dubuisson e outro(s), Pain 1977, 4, 161-174, uma distinção é estabelecida entre a primeira fase (inicial) (0 a 15 minutos após a injeção de formalina) e a segunda fase (tardia) (15 a 60 minutos após a injeção de formalina). A fase inicial, como uma reação imediata à injeção de formalina, é um modelo de dor aguda, enquanto a fase tardia está relacionada a um modelo de dor persistente (crônica) (T.J. Coderre e outro(s), Pain 1993, 52, 259-285). As correspondentes descrições na literatura são introduzidas deste modo como forma de referência e formam parte da descrição.

[00261] Os compostos de acordo com a invenção são testados na segunda fase do teste de formalina para obter informação sobre os efeitos das substâncias sobre a dor crônica/inflamatória.

[00262] O momento no qual os compostos de acordo com a invenção são aplicados antes da injeção de formalina é selecionado como uma função do tipo de aplicação dos compostos de acordo com a invenção. 10 mg das substâncias teste/kg de peso corporal são aplicados intravenosamente 5 minutos antes da injeção de formalina que é realizada por uma única injeção subcutânea de formalina (20 µL, 1% de solução aquosa) no lado dorsal da pata traseira direita, desse modo induzindo nos animais teste de movimento livre uma reação nociceptiva que manifesta-se de lambar e morder acentuadamente a pata em questão.

[00263] Subsequentemente, o comportamento nociceptivo é conti-

nuamente detectado observando-se os animais durante um período de teste de três minutos na segunda fase (tardia) do teste de formalina (21 a 24 minutos após a injeção de formalina). A ação da dor é quantificada adicionando-se os segundos durante os quais os animais apresentam de lambar e morder a pata em questão durante o período de teste.

[00264] A comparação é realizada respectivamente com os animais de controle aos quais são fornecidos veículos (0,9% de solução de cloreto de sódio aquosa) no lugar dos compostos de acordo com a invenção antes da administração de formalina. Com base na quantificação da ação da dor, o efeito da substância é determinado no teste de formalina como uma mudança de porcentagem relativa ao correspondente controle.

[00265] Após a injeção de substâncias tendo um efeito antinociceptivo no teste de formalina, o comportamento descrito dos animais, isto é, lambar e morder, é reduzido ou eliminado.

IV. Teste da eficácia analgésica no teste de contorcimento

[00266] O teste de eficácia analgésica nos compostos de acordo com a invenção da Fórmula Geral I foi realizado por contorcimento induzido por Fenilquinona em camundongos (modificado de acordo com I.C. Hendershot e J. Forsaith (1959), J. Pharmacol. Exp. Ther. 125, 237-240). A correspondente descrição na literature é introduzida deste modo como forma de referência e forma parte da descrição.

[00267] Camundongos machos RMNI pesando de 25 a 30 g foram empregados para este propósito. 10 minutos após a administração intravenosa dos compostos a serem testados, grupos de 10 animais por dose de composto receberam 0,3 mL/camundong de uma solução aquosa a 0,02% de fenilquinona (fenilbenzoquinona, Sigma, Deisenhofen, Alemanha; solução preparada adicionando-se 5% em peso de etanol e armazenagem em um banho de água a 45°C) aplicada intraperitonealmente. Os animais foram colocados individualmente em

gaiolas de observação. Um contador de botão de pressão foi empregado para registrar o número de movimentos de distensão induzidos pela dor (que são conhecidos como reações de contorcimento = diretamente do torso com distensão das extremidades traseiras) durante 5 a 20 minutos após a administração de fenilquinona. O controle foi fornecido por animais que receberam apenas solução de salina fisiológica. Todos os compostos foram testados na dosagem padrão de 10 mg/kg.

V. Ensaio de hipotermia realizado em camundongos

Descrição do método:

[00268] O ensaio de hipotermia é realizado em camundongos machos RMNI (pesando 25-35 gramas, reprodutor IFFA CREDO, Brussels, Bélgica). Os animais foram mantidos sob condições padronizadas: ritmo claro/escuro (de 6:00 a 18:00 fase de luz; de 18:00 a 6:00 fase escura), RT 19-22°C, umidade relativa 35-70%, 15 mudanças de ar ambiente por hora, movimento de ar <0,2 m/segundo. Os animais receberam alimentação padrão (ssniff R/M-Haltung, ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Alemanha) e água de torneira. Água e alimentação retirados durante o experimento. Todos os animais foram empregados apenas uma vez durante o experimento. Os animais tiveram um período de aclima-tização de pelo menos 5 dias.

[00269] A aplicação aguda de capsaicina (agonista de VR-1) resulta em uma gota na temperatura de núcleo do corpo em ratos e camundongos devido a estimulação de sensores de calor. Apenas antagonistas de receptor de VR-1 especificamente efetivos podem antagonizar a hipotermia induzida por capsaicina. Por contraste, a hipotermia induzida por morfina não é antagonizada por antagonistas de VR-1. Este modelo é portanto adequado para identificar as substâncias com as propriedades antagonísticas de VR-1 por meio de seu efeito na temperatura corporal.

[00270] A medição da temperatura do núcleo foi realizada empre-

gando-se um termômetro digital (Thermalert TH-5, *physitemp*, Clifton NJ, USA). O elemento de leitura é neste caso inserido no reto dos animais. [00271] Para fornecer um valor básico individual para cada animal, a temperatura corporal é medida duas vezes em um intervalo de aproximadamente meia hora. Um grupo de animais ($n = 6$ a 10) em seguida recebe uma aplicação intraperitoneal (i.p.) de capsaicina 3 mg/kg e veículo (grupo de controle). Outro grupo de animais recebe a substância a ser testada (i.v. ou p.o.) e adicionalmente capsaicina (3 mg/kg) i.p. A substância teste é aplicada i.v. 10 minutos, ou p.o 15 minutos, antes de capsaicina. A temperatura corporal é em seguida medida 7,5/15 e 30 minutos após a capsaicina (i.v. + i.p.) ou 15/30/60/90/120 minutos (p.o. + i.p.) após a capsaicina. Além disso, um grupo de animais é tratado com a substância teste apenas e um grupo com veículo apenas. A avaliação ou a representação dos valores medidos como a média $\pm$ SEM dos valores absolutos é realizada como uma representação gráfica. O efeito antagonístico é calculado como a porcentagem de redução da hipotermia induzida por capsaicina.

VI. Dor neuropática em camundongos

[00272] A eficácia em dor neurótica foi testada empregando-se o modelo de Bennett (lesão de constrição crônica; Bennett und Xie, 1988, Pain 33: 87-107).

[00273] Três ligaduras desatadas são atadas ao redor do nervo isquiático direito de camundongos RMNI anestesiados Ketavet/Rompun pesando 16-18 g. Os animais desenvolveram hipersensibilidade da pata enervada causada pelo nervo lesionado, qual hipersensibilidade é quantificada, após uma fase de recuperação de uma semana, durante um período de aproximadamente três semanas por meio de uma placa de metal fria (temperatura 4°C) (alodinia fria). Os animais são observados nesta placa durante um período de 2 minutos e as reações de retirada da pata lesionada são contadas. Com base no pré-valor antes

da aplicação da substância, o efeito da substância durante um certo período de tempo é determinado em vários pontos de tempo (por exemplo, 15, 30, 45, ou 60 minutos após a aplicação) e a área resultante sob a curva (AUC) e/ou a inibição de alodinia fria nos pontos de medição individual é/são expressas como uma porcentagem do efeito relativa ao controle de veículo (AUC) ou ao valor de partida (pontos de medição individual). O tamanho do grupo é $n=10$, a significância de um efeito antialodínico ($*=p<0,05$) é determinado com o auxílio de uma análise da variação com medidas repetidas e análise *post hoc* Bonferroni.

[00274] A invenção será descrita posteriormente com o auxílio de alguns exemplos. Esta descrição é destinada meramente como forma de exemplo e não limita a ideia geral da invenção.

Exemplos

[00275] A indicação "equivalentes" ("eq.") significa equivalents molares, "TA" significa temperatura ambiente, "M" e "N" são indicações de concentração em mol/L, "aq." significa aquoso, "sat." significa saturado, "sol." significa solução, "conc." significa concentrado.

Outras abreviações:

AcOH	ácido acético
d	dias
BOP	hexaflúorofosfato de 1-benzotriazolilóxi-tris-(dimetilamino)fosfônio
salmoura	solução de cloreto de sódio saturada (solução de NaCl)
bipi	2,2'-bipiridina/2,2'-bipiridila
Boc	terc-butiloxycarbonila
DCC	N,N'-dicicloexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

EDCI	cloridrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EE	acetato de etila
ether	dietil éter
EtOH	etanol
sat.	saturado
h	hora(s)
H ₂ O	água
HOBt	N-hidroxibenzotriazol
LAH	hidreto de alumínio de lítio
LG	grupo de saída
m/z	relação massa-para-carga
MeOH	metanol
min	minutos
MS	espectrometria de massa
NA	não disponível
NEt ₃	triethylamina
R _f	fator de retenção
SC	cromatografia de coluna em sílica gel
THF	tetraidrofurano
TFA	ácido trifluoracético
TLC	cromatografia de camada fina
vv	relação de volume

[00276] As produções dos compostos preparados não foram otimizadas.

[00277] Todas as temperaturas são incorretas.

[00278] Todos os materiais de partida que não estão explicitamente descritos foram comercialmente disponíveis (os detalhes dos fornecedores tal como por exemplo Acros, Avocado, Aldrich, Bachem, Fluka, Lancaster, Maybridge, Merck, Sigma, TCI, Oakwood, etc. podem ser encontrados no Symyx® Available Chemicals Database of MDL, San

Ramon, US, por exemplo) ou a síntese destes já foi precisamente descrita na literatura especializada (as normas experimentais podem ser observadas no Reaxys® Database de Elsevier, Amsterdam, NL, por exemplo) ou podem ser preparados empregando-se os métodos convencionais conhecidos pela pessoa versada na técnica.

[00279] A fase estacionária empregada para a cromatografia de coluna foi sílica gel 60 (0,0-0 - 0,063 mm) de E. Merck, Darmstadt. Os testes de cromatografia de camada fina foram realizados empregando-se placas pré-revestidas de HPTLC, sílica gel 60 F 254, de E. Merck, Darmstadt.

[00280] As relações de mistura dos solventes, solventes móveis ou para os testes cromatográficos são respectivamente especificadas em volume/volume.

[00281] Todos os produtos intermediários e os compostos exemplares foram analiticamente caracterizados por meio de espectroscopia de ^1H -RMN. Além disso, os testes de espectrometria de massa (MS, indicação de m/z para $[\text{M}+\text{H}]^+$) foram realizados para todos os compostos exemplares e produtos intermediários selecionados.

Esquema de reação geral (esquema 1a):

[00285] Na etapa **j04** o composto de amino **J-III** pode primeiro ser convertido em um sal de diazônio por meio dos métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica, tal como, por exemplo, empregando-se nitrito, e o sal de diazônio pode ser convertido em um derivado de pi-

razolila substituído por ciano **J-IV**, em que $X = CR^3$, com a eliminação de nitrogênio empregando-se um cianeto, se apropriado na presença de um reagente de acoplamento.

[00286] Na etapa **j05** o composto **J-IV** pode ser substituído na posição N por meio dos métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica, por exemplo empregando-se um haleto R^1 -Hal, se apropriado na presença de uma base e/ou um reagente de acoplamento, em que Hal é preferivelmente Cl, Br ou I, ou empregando-se um ácido borônico $B(OH)_2R^1$ ou um éster de ácido borônico correspondente, se apropriado na presença de um reagente de acoplamento e/ou uma base e o composto **J-V**, em que $X = CR^3$, pode desta forma ser obtido. Se R^1 for ligado à Fórmula Geral (I) por meio de um heteroátomo (se R^1 representa a subestrutura (T-1), por exemplo, em que o representa 1 e Y pode representar *inter alia* O, S, $S(=O)_2$, $NH-C(=O)$ ou NR^{12}), em seguida a substituição pode ser realizada empregando-se os métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica, por exemplo, com o auxílio de ácido hidroxilamina-O-sulfônico e a subsequente conversão em aminas secundárias ou terciárias, em que $Y = NR^{13}$. No caso de $Y = O$, a substituição pode ser realizada empregando-se os métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica, por exemplo, com o auxílio de reagentes de peróxi e a subsequente conversão em éter. No caso de $Y = S(=O)_2$, a substituição pode ser realizada por sulfonilação com cloretos de sulfonila, por exemplo. No caso de $Y = S$, a preparação pode por exemplo ser realizada pela reação com dissulfetos ou então com cloretos de sulfenila ou amidas de sulfeno, ou então pela transformação no mercaptano por meio dos métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica e a subsequente conversão em tioéter.

[00287] Alternativamente, uma segunda trilha de síntese, na qual na etapa **k01** um éster **K-0** é primeiro reduzido para formar o aldeído **K-I** por meio dos métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica, por

exemplo, empregando-se reagentes de hidrogenação adequados tais como hidretos de metal, é adequado para preparar o composto **J-V**, em que $X = CR^3$.

[00288] Na etapa **k02** o aldeído **K-I** pode em seguida ser reagido com uma hidrazina **K-V**, que pode ser obtida na etapa **k05**, partindo da amina primária **K-IV**, por meio dos métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica, para formar a hidrazina **K-II** por meio dos métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica com a eliminação da água.

[00289] Na etapa **k03** a hidrazina **K-II** pode ser halogenada, preferivelmente clorada, por meio dos métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica com a ligação dupla intacta, tal como, por exemplo, empregando-se um reagente de cloração tal como NCS, e o composto **K-III** pode desta forma ser obtido.

[00290] Na etapa **k04** o haleto de hidrazonoila **K-III** pode ser convertido em um composto substituído por ciano **J-V**, em que $X = CR^3$, por meio dos métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica, tal como por exemplo empregando-se um nitrilo substituído por halogênio, com ciclização.

[00291] Na etapa **j06** o composto **J-V** pode ser hidrogenado por meio dos métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica, por exemplo empregando-se um catalisador adequado tal como paládio/carbono ativado ou empregando-se reagentes de hidrogenação adequados, e o composto **(II)** pode ser desta forma obtido.

[00292] Na etapa **j07** o composto **(II)** pode ser convertido no composto **(V)** por meio dos métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica, tal como por exemplo empregando-se cloroformiato de fenila, se apropriado na presença de um reagente de acoplamento e/ou uma base. Além dos métodos descritos no presente documento para preparar ureias assimétricas empregando-se cloroformiato de fenila, existem outros processos com os quais a pessoa versada na técnica é fa-

miliar, com base no emprego de derivados de ácido carbônico ativado ou isocianatos, se apropriado.

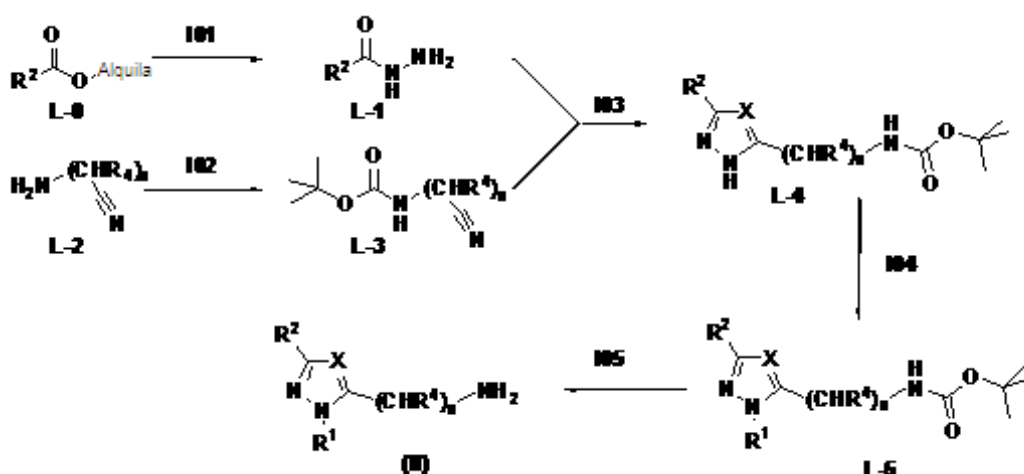
[00293] Na etapa **j08** a amina (**VI**) pode ser convertida no composto de ureia (**I**) (em que $A = N$). Isto pode ser alcançado pela reação com (**V**) por meio dos métodos com os quais a pessoa versada na técnica é familiar, se apropriado na presença de a base.

[00294] Na etapa **j09** a amina (**II**) pode ser convertida na amida (**I**) (em que $A = C-R^{5b}$). Isto pode, por exemplo, ser ativado pela reação com um haleto de ácido, preferivelmente um cloreto da fórmula (**IV**) por meio dos métodos com os quais a pessoa versada na técnica é familiar, se apropriado na presença de uma base ou por reação com um ácido da fórmula (**III**), se apropriado na presença de um reagente de acoplamento adequado, por exemplo, HATU ou CDI, se apropriado com a adição de uma base. Também, a amina (**II**) pode ser convertida na amida (**I**) (em que $A = C-R^{5b}$) por reação de um composto (**IVa**) por meio dos métodos com os quais a pessoa versada na técnica é familiar, se apropriado na presença da base.

[00295] Para preparar os compostos (**II**), em que $X = N$, é necessário tomar uma terceira rotina de síntese de acordo com o Esquema de reação geral 1b. Os compostos (**II**) os quais são em seguida obtidos, em que $X = N$, podem subsequentemente ser também reagidos de acordo com as etapas acima descritas **j07-j09**.

Esquema de reação geral (esquema 1b):

[00296] Na etapa **l01** um alquil éster de ácido carboxílico **L-0**, preferivelmente um metil ou etil éster, pode ser reagido com hidrato de hidrazina para formar a hidrazida **L-1** por meio dos métodos com os quais a pessoa versada na técnica é familiar.



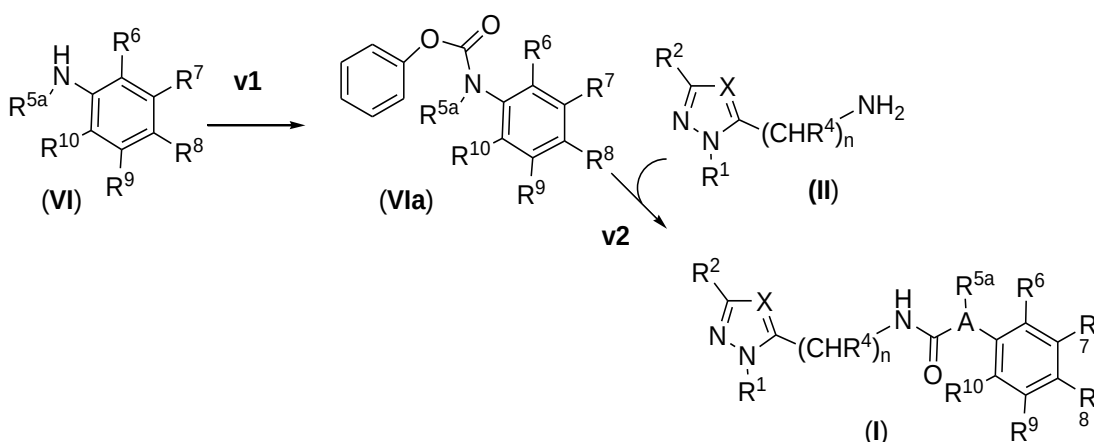
[00297] Na etapa **I02** o nitrila substituído por amino **L-2** ou os sais deste pode ser reagido com anidrido de boc para formar o uretano **L-3** por meio dos métodos com os quais a pessoa versada na técnica é familiar.

[00298] Na etapa **I03** **L-1** e **L-3** podem ser condensados na presença de uma base, preferivelmente um alcoolato de álcali, particularmente preferivelmente metanolato de sódio, para formar o triazol **L-4**, em que $X = N$, por meio dos métodos com os quais a pessoa versada na técnica é familiar.

[00299] Na etapa **I04** o composto **L-4**, em que $X = N$, pode ser substituído na posição N por meio dos métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica, de uma maneira similar à etapa **j05** de acordo com o esquema de reação geral 1a por meio dos métodos descritos anteriormente, e o composto **L-5**, em que $X = N$, pode ser desta forma obtido.

[00300] Na etapa **I05** o grupo éster em **L-4** pode ser eliminado na presença de um ácido, preferivelmente ácido trifluoracético ou ácido hidrocloreico, por meio dos métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica, e a amina (II) pode ser desta forma obtida.

[00301] Os compostos de acordo com Fórmula Geral (I), em que $A = N$, podem ser também preparados por uma sequência de reação de acordo com o esquema de reação geral 1c.

Esquema de reação geral (esquema 1c)

[00302] Na etapa **v1** o composto (VI) pode ser convertido no composto (VIa) por meio dos métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica, tal como por exemplo empregando-se cloroformiato de fenila, se apropriado na presença de um reagente de acoplamento e/ou uma base. Além dos métodos descritos no presente documento para preparar ureias assimétricas empregando-se cloroformiato de fenila, existem outros processos com os quais a pessoa versada na técnica é familiar, com base no emprego de derivados de ácido carbônico ativados ou isocianatos, se apropriado.

[00303] Na etapa **v2** a amina (II) pode ser convertida no composto de ureia (I) (em que A = N). Isto pode ser alcançado pela reação com (VIa) por meio dos métodos com os quais a pessoa versada na técnica é familiar, se apropriado na presença de uma base.

[00304] Os métodos com os quais a pessoa versada na técnica é familiar para realizar as etapas de reação **j01** a **j09** e também **k01** a **k05** e **l01** a **l05** bem como **v1** e **v2** podem ser inferidos das atividades padrão na química orgânica tal como, por exemplo, J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley & Sons, 6ª edição, 2007; F. A. Carey, R. J. Sundberg, Advanced Organic Chemistry, Parts A e B, Springer, 5ª edição, 2007; equipe de autores, Compendium of Organic Synthetic Methods, Wiley & Sons. Além disso, outros métodos e também refe-

rências de literatura podem ser divulgados nas bases de dados comuns tal como, por exemplo, a base de dados Reaxys® de Elsevier, Amsterdam, NL ou a base de dados SciFinder® da Sociedade de Química Americana, Washington, US.

Síntese dos produtos intermediários:

1. Síntese de 3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il-metanamina (etapas j01-j06)

[00305] Etapa **j01**: cloreto de pivaloíla (**J-0**) (1 eq., 60 g) foi adicionado gota-a-gota a uma solução de MeOH (120 mL) dentro de 30 minutos a 0°C e a mistura foi agitada durante uma hora em temperatura ambiente. Após a adição de água (120 mL), a fase orgânica separada foi lavada com água (120 mL), secada sobre sulfato de sódio e codestilada com diclorometano (150 mL). O produto líquido **J-I** foi capaz de ser obtido em 98,6% de pureza (57 g).

[00306] Etapa **j02**: NaH (50% em óleo de parafina) (1,2 eq., 4,6 g) foi dissolvido em 1,4-dioxano (120 mL) e a mistura foi agitada durante alguns minutos. Acetonitrila (1,2 eq., 4,2 g) foi adicionado gota-a-gota dentro de 15 minutos e a mistura foi agitada durante outros 30 minutos. O pivalato de metila (**J-I**) (1 eq., 10 g) foi adicionado gota-a-gota dentro de 15 minutos e a mistura reacional foi refluxada durante 3 horas. Após completar a reação, a mistura reacional foi colocada em água gelada (200 g), acidificada ao pH 4,5 e extraída com diclorometano (12 x 250 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, destiladas e após a recristalização do hexano (100 mL) 5 g do produto (**J-II**) (51% de rendimento) foi capaz de ser obtido como uma substância marrom sólida.

[00307] Etapa **j03**: Em temperatura ambiente 4,4-dimetil-3-oxopentanenitrila (**J-II**) (1 eq., 5 g) foi absorvido em EtOH (100 mL), misturado com hidrato de hidrazina (2 eq., 4,42 g) e refluxado durante 3 horas. O resíduo obtido após a remoção do EtOH por desti-

lação foi absorvido em água (100 mL) e extraído com EE (300 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, o solvente foi removido sob vácuo e o produto (**J-III**) (5 g, 89% de produção) foi obtido como um sólido vermelho claro após a recristalização de hexano (200 mL).

[00308] Etapa **j04**: 3-Terc-butil-1H-pirazol-5-amina (**J-III**) (1 eq., 40 g) foi dissolvido em HCl diluído (120 mL de HCl em 120 mL de água) e misturado gota-a-gota com NaNO_2 (1,03 eq., 25 g em 100 mL) a 0 - 5°C durante um período de 30 minutos. Após agitar durante 30 minutos, a mistura reacional foi neutralizada com Na_2CO_3 . Um sal de diazônio obtido pela reação de KCN (2,4 eq., 48 g), água (120 mL) e CuCN (1,12 eq., 31 g) foi adicionado gota-a-gota à mistura reacional dentro de 30 minutos e a mistura foi agitada durante outros 30 minutos a 75°C. Após completar a reação, a mistura reacional foi extraída com EE (3 x 500 mL), as fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido sob vácuo. A purificação (SiO_2 , 20% EE/hexano) do resíduo por cromatografia de coluna produziu um sólido branco (**J-IV**) (6,5 g, 15,1% de produção).

Etapa **j05** (*método 1*):

[00309] 3-terc.-butil-1H-pirazol-5-carbonitrila (**J-IV**) (10 mmols) foi adicionado a uma suspensão de NaH (60%) (12,5 mmols) em DMF (20 mL) em temperatura ambiente ao mesmo tempo que agitando. Após agitar durante 15 minutos, iodeto de metila (37,5 mmols) foi adicionado gota-a-gota a esta mistura reacional em temperatura ambiente. Após agitar durante 30 minutos a 100°C, a mistura reacional foi misturada com água (150 mL) e extraída com diclorometano (3 x 75 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (100 mL) e solução de NaCl saturada (100 mL) e secados sobre sulfato de magnésio. Após a remoção do solvente sob vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2 , várias misturas de EE e cicloexano

como o solvente móvel) e o produto **J-V** foi obtido.

Etapa **j06**:

Método 1:

[00310] **J-V** foi dissolvido junto com paládio sobre carbono (10%, 500 mg) e HCl concentrado (3 mL) em MeOH (30 mL) e exposto a uma atmosfera de hidrogênio durante 6 horas em temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada sobre celita e o filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia *flash* (SiO₂, EE) e o produto (**II**) foi desta forma obtido.

Método 2:

[00311] **J-V** foi dissolvido em THF (10 mL) e BH₃•S(CH₃)₂ (2,0 M em THF, 3 mL, 3 equivalentes) foi adicionado a ele. A mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 8 horas, 2 N de HCl aquoso (2 N) foi adicionado a ele e a mistura reacional foi refluxada durante outros 30 minutos. A mistura reacional foi misturada com solução de NaOH aquosa (2N) e lavada com EE. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NaCl aquoso saturado e secadas sobre sulfato de magnésio. O solvente é removido sob vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, várias misturas de diclorometano e metanol como o solvente móvel) e o produto (**II**) (3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metanamina) é desta forma obtido.

2. A seguir outros produtos intermediários foram sintetizados de uma maneira similar empregando-se o processo anteriormente descrito sob **1.**:

3-terc-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il-metanamina

3. Alternativamente, a etapa **j05** pode também ser realizada como segue (*método 2*):

Etapa **j05** (*método 2*):

[00312] Uma mistura de 3-terc-butil-1H-pirazol-5-carbonitrila (**J-IV**) (10 mmol), um ácido borônico B(OH)₂R¹ ou um éster de ácido borônico

correspondente (20 mmol) e acetato de cobre (II) (15 mmol) é colocado em diclorometano (200 mL), misturado com piridina (20 mmol) ao mesmo tempo em que agitando em temperatura ambiente e a mistura é agitada durante 16 horas. Após a remoção do solvente sob vácuo, o resíduo obtido é purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, várias misturas de EE e cicloexano como o solvente móvel) e o produto **J-V** é desta forma obtido.

[00313] A seguir outros produtos intermediários foram preparados desta forma (etapas **j01-j06**):

(3-terc-butil-1-cicloexenil-1H-pirazol-5-il)metanamina
(3-terc-butil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metanamina
(3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)metanamina
(3-terc-butil-1-(4-terc-butilfenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina
(3-terc-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina
(3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina
(3-terc-butil-1-(3-cloro-4-flúorfenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina
(3-terc-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina
(E)-(3-terc-butil-1-(4-metilestiril)-1H-pirazol-5-il)metanamina

4. Síntese de 1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmethyl)-1H-pirazol-5-il-metanamina (etapas **k01-k05 e **j06**)**

[00314] Etapa **k01**: LAIH (hidreto de alumínio de lítio) (0,25 eq., 0,7g) foi dissolvido em dietil éter seco (30 mL) sob uma atmosfera de gás protetora e agitado durante duas horas em temperatura ambiente. A suspensão obtida foi absorvida em dietil éter (20 mL). Etil-2,2,2-trifluoracetato (**K-0**) (1 eq., 10 g) foi absorvido em dietil éter seco (20 mL) e adicionado gota-a-gota à suspensão a -78°C durante um período de uma hora. A mistura foi em seguida agitada durante outras duas horas a -78°C. EtOH (95%) (2,5 mL) foi em seguida adicionado gota-a-gota, a mistura reacional foi aquecida à temperatura ambiente e colocada em água gelada (30 mL) com H₂SO₄ concentrado (7,5 mL). A

fase orgânica foi separada e concentrada sob vácuo e o produto de reação **K-I** foi imediatamente introduzido na próxima etapa de reação **k02**.

[00315] Etapa **k05**: 3-cloroanilina (**K-IV**) (1 eq., 50 g) foi dissolvida a -5 a 0°C em HCl concentrado (300 mL) e agitada durante 10 minutos. Uma mistura de NaNO₂ (1,2 eq., 32,4 g), água (30 mL), SnCl₂•2H₂O (2,2 eq., 70,6 g) e HCl concentrado (100 mL) foi adicionado gota-a-gota durante um período de 3 horas ao mesmo tempo mantendo a temperatura. Após agitar durante outras duas horas a -5 a 0°C, a mistura reacional foi fixada ao pH 9 empregando-se solução de NaOH e extraída com EE (250 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio e o solvente foi removido sob vácuo. A purificação por cromatografia de coluna (SiO₂, 8% EE/hexano) produziu 40 g (72% de produção) de (3-clorofenil)hidrazina (**K-IV**) como um óleo marrom.

[00316] Etapa **k02**: o aldeído (**K-I**) (2 eq., 300 mL) obtido de **k01** e (3-clorofenil)hidrazina (**K-IV**) (1 eq., 20 g) foi colocado em EtOH (200 mL) e refluxado durante 5 horas. O solvente foi removido sob vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, hexane) e o produto (25 g, 72% de produção) **K-II** foi obtido como um óleo marrom.

[00317] Etapa **k03**: A hidrazina **K-II** (1 eq., 25 g) foi dissolvida em DMF (125 mL). N-clorossuccinimida (1,3 eq., 19,5 g) foi adicionado em porções em temperatura ambiente dentro de 15 minutos e a mistura foi agitada durante 3 horas. O DMF foi removido por destilação e o resíduo foi absorvido em EE. O EE foi removido sob vácuo, o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂, hexano) e o produto **K-III** (26,5 g, 92% de produção) foi obtido como um óleo colorido rosado.

[00318] Etapa **k04**: Em temperatura ambiente o cloreto de hidrazonoila **K-III** (1 eq., 10 g) foi absorvido em tolueno (150 mL) e misturado com 2-cloroacrilonitrila (2 eq., 6,1 mL) e TEA (2 eq., 10,7 mL). Esta

mistura reacional foi agitada durante 20 horas a 80°C. A mistura foi em seguida diluída com água (200 mL) e as fases foram separadas. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio e o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna (SiO₂, 5% EE/hexano) e o produto (5,5 g, 52% de produção) foi obtido como um sólido branco **J-V**.

Etapa **j06** (*método 3*):

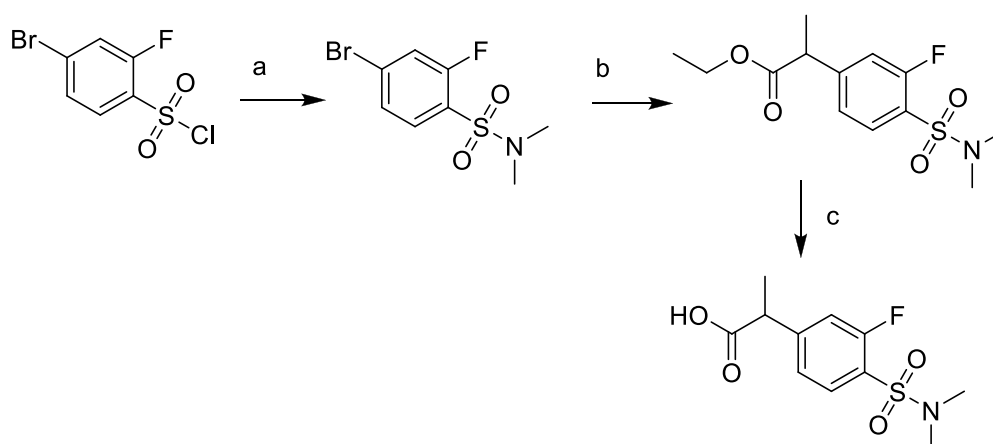
[00319] O carbonitrila **J-V** (1 eq., 1 g) foi dissolvido em solução de amônia metanólica (150 mL, 1:1) e hidrogenado em um cubo H (1 MPa (10 bar), 80°C, 1 mL/minuto, 0,25 mol/L). Após a remoção do solvente sob vácuo, (1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (**II**) foi capaz de ser obtido como um sólido branco (0,92 g, 91% de produção).

5. A seguir outros produtos intermediários foram sintetizados de uma maneira similar empregando-se o processo anteriormente descrito sob **4.**:

(1-(4-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metanamina
(1-(3-cloro-4-flúorfenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metanamina

6. Preparação de ácidos selecionados de Fórmula Geral (III)

6.1 Síntese de ácido 2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-flúorfenil)propanoico



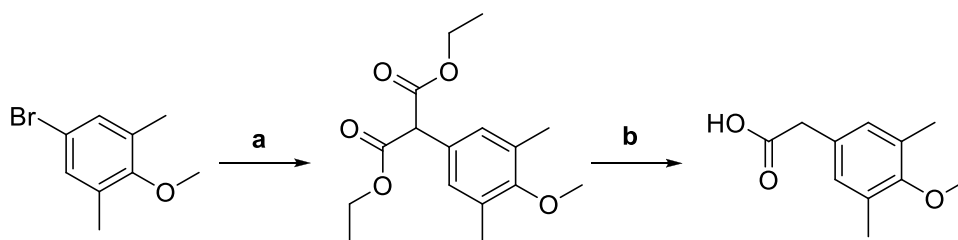
[00320] Etapa **a**: cloreto de 4-bromo-2-flúorbenzeno sulfonila (9,15 mmols, 2,5 g) foi dissolvido em diclorometano (75 mL) em temperatura

ambiente, misturado com dimetilamina (2 mol/L em MeOH) (18,3 mmols, 9,15 mL) e agitado durante duas horas em temperatura ambiente após a adição da piridina (32 mmols, 2,58 mL). A mistura reacional foi misturada com água (75 mL) e a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com EE (2 x 75 mL), as fases orgânicas foram combinadas e secadas sobre sulfato de magnésio. Após a remoção do solvente sob vácuo, 2,51 g (97% de produção) do produto pode ser obtido.

[00321] Etapa **b**: O produto da etapa **a** (8,9 mmols, 2,5 g) e etil-2-cloropropionato (11,5 mmols, 1,57 g) foram dissolvidos em DMF (15 mL) em temperatura ambiente sob uma atmosfera de gás protetor. Subsequentemente, manganês (17,7 mmols, 0,974 g), dibrometo de (2,2'-bipiridina) níquel (II) (0,62 mmol, 0,231 g) e TFA (0,23 mmol, 18 µL) foram adicionados e agitados durante 48 horas a 50°C. Após o resfriamento da mistura reacional à temperatura ambiente, a mistura foi hidrolizada com 1 N de HCl (25 mL) e a mistura foi extraída com dietil éter (3 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (25 mL) e solução de NaCl aquosa saturada (25 mL) e secadas sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna (SiO₂, diclorometano/MeOH = 15:1) e o produto foi desta forma obtido.

[00322] Etapa **c**: O produto da etapa **b** (5,9 mmols, 1,8 g) foi dissolvido em uma mistura de THF-água (15 mL, 2:1), LiOH (17,8 mmols, 0,414 g) foi adicionado e refluxado durante 10 horas. A mistura reacional foi extraída com dietil éter (25 mL), a fase aquosa foi acidificada ao pH 2 empregando-se 1 N de HCl e extraída com EE (3 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio e o solvente foi concentrado à secura sob vácuo. O ácido 2-(4-(N,N-dimetilsulfamóil)-3-flúorfenil)propanoico (**C**) pode ser obtido em 48 % de produção (0,78 g).

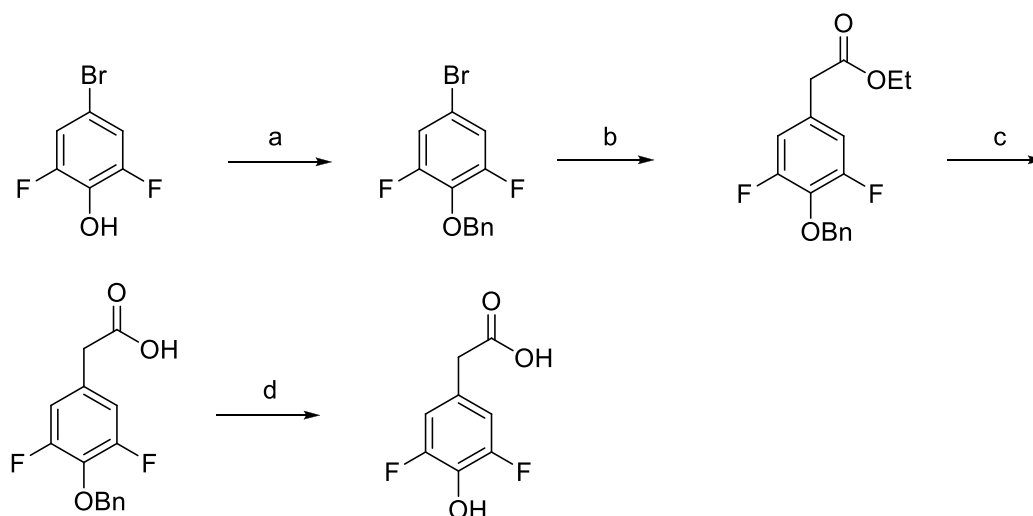
6.2 Síntese de ácido 2-(4-metóxi-3,5-dimetilfenil)acético



[00323] Etapa **a**: Bromo-2,6-dimetilanisol (23,2 mmols, 5 g), CuBr (46,5 mmols, 6,67 g) e malonato de dietila (46,5 mmols, 7,09 mL) foram dissolvidos em 1,4-dioxano (30 mL). NaH (60% em óleo mineral) (51,1 mmols, 1,225 g) foi adicionado vagarosamente em temperatura ambiente ao mesmo tempo que agitando e a mistura foi agitada durante 10 horas a 100°C. Após o resfriamento da mistura reacional, um sólido marrom foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado sob vácuo. A purificação por cromatografia de coluna (SiO₂, EE/cicloexano, 1: 2) produz 0,87 g (13% de produção) do dietil éster de ácido malônico.

[00324] Etapa **b**: O dietil ester de ácido malônico (0,34 mmol, 0,1 g) obtido foi em seguida dissolvido em 2 N de NaOH /THF:H₂O (1:1) (350 µL) e refluxado durante 3 horas. Após acidificar a mistura reacional ao pH 1 empregando-se HCl concentrado, a mistura foi agitada durante outra hora em temperatura ambiente. A solução foi em seguida fixada ao pH 13 empregando-se 1 N de NaOH e extraída com dietil éter (20 mL). A fase aquosa foi fixada ao pH 5 empregando-se 1 N de HCl e extraída com EE (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NaCl saturada, secadas sobre sulfato de magnésio e filtradas. Após a remoção do solvente sob vácuo, 0,021 g (32% de produção) do ácido 2-(4-metóxi-3,5-dimetilfenil)acético desejado pode ser obtido.

6.3 Síntese de ácido 2-(3,5-difluór-4-hidroxifenil)acético (empregado para a síntese do composto exemplo nº 147)



[00325] Etapa **a**: 4-bromo-2,6-difluórfenol (5 g, 23,92 mmols) foi dissolvido em dimetilformamida (50 mL) em frasco de base redonda de 250 mL equipado com atmosfera de argônio. Carbonato de potássio (5 g, 35,55 mmols) foi adicionado e agitado durante 10 minutos, seguido pela adição de brometo de benzila (4,5 g, 26,31 mmols) e agitado em temperatura ambiente durante 4 horas. TLC exibiu (hexano, R_f : 0,8) a conversão completa do material de partida. A mistura reacional foi diluída com água (500 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). A parte orgânica combinada foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o material bruto, o qual foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100-200, eluente: 5% de acetato de etila em hexano) para fornecer o composto puro (7 g, 95,8%).

[00326] Etapa **b**: Em um frasco de base redonda de 50 mL com dois gargalos o produto da etapa **a** (2 g, 6,68 mmols), cloroacetato de etila (1,06 g, 8,69 mmols), e dimetilformamida (14 mL) foram carregados. O sistema foi desgaseificado e recarregado com argônio seguido pela adição de Mn (735 mg, 13,36 mmol) e $\text{NiBr}_2 \cdot \text{bipi}$ (202 mg, 0,53 mmol). Finalmente, ácido trifluoracético (14 μL) foi adicionado e a mistura reacional foi desgaseificada e recarregada com argônio. Em seguida foi aquecida a 65°C durante uma hora e meia. TLC exibiu (10% de acetato

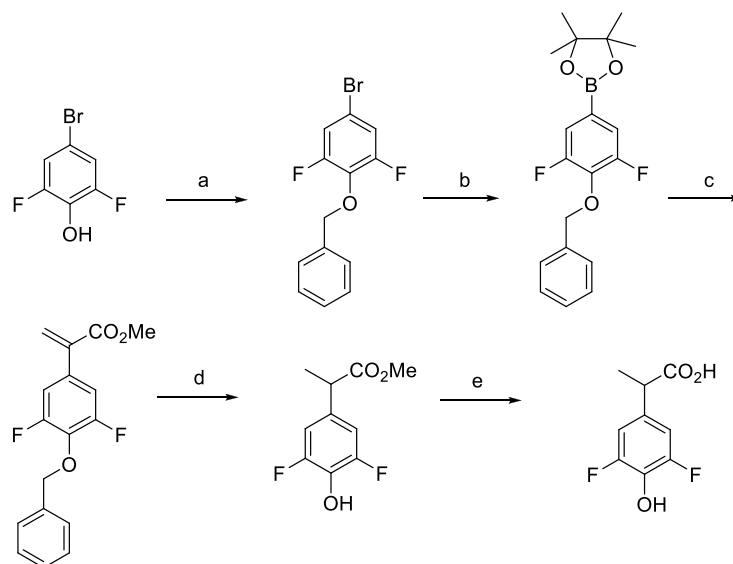
de etila em hexano, R_f : 0,4) a conversão completa do material de partida. A mistura reacional foi diluída com água (50 mL) e HCl (4N, 0,5 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). A parte orgânica combinada foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o material bruto o qual foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100-200, eluente: 10% de acetato de etila em hexano) para fornecer 700 mg de produto. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,54 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 4,16 (q, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,26 (t, 3H).

[00327] Etapa **c**: O produto da etapa **b** (700 mg, 2,6 mmols) foi dissolvido em THF (4 mL). LiOH (4 mL, 1M, 4 mmols) foi adicionado a ele. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante duas horas. TLC exibiu (60% de acetato de etila em hexano, R_f : 0,2) a conversão completa do material de partida. A mistura reacional foi diluída com água (30 mL) e lavada com acetato de etila (2 x 30 mL). A parte aquosa foi acidificada com 4N de HCl (pH $\sim$ 2) e extraída com acetato de etila (3 x 40 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água (50 mL) e salmoura (50 mL). Ela foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 500 mg de composto puro. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12,45 (s, 1H), 7,32-7,42 (m, 5H), 7,03 (d, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,56 (s, 2H).

[00328] Etapa **d**: O produto da etapa **c** (1,4 g, 5 mmols) foi dissolvido em EtOH (14 mL). Paládio sobre carbono (140 mg, 10% Pd) foi adicionado a ele sob atmosfera de argônio. A mistura reacional foi hidrogenada em pressão de hidrogênio de 3,5153 kg/cm² (344,74 kPa (50 psi)) durante 16 horas. TLC exibiu (em acetato de etila, R_f : 0,1) a conversão completa do material de partida. A mistura reacional foi filtrada sobre leito de celita e lavada com acetato de etila e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto desejado (800 mg, 84,5%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12,38 (bs, 1H), 10,03 (bs, 1H),

6,92 (d, 2H), 3,49 (s, 2H); LCMS [M-H]: 187.

6.4 Síntese de ácido 2-(3,5-difluór-4-hidroxifenil)propanoico (empregado para a síntese do composto exemplo nº 46)



[00329] Etapa **a**: A uma solução agitada de 4-bromo-2,6-difluórifenol (8 g, 38,27 mmols) em dimetil formamida (80 mL), carbonato de potássio (7,9 g, 57,41 mmols) foi adicionado e agitado durante 15 minutos em temperatura ambiente. Em seguida, brometo de benzila (7,85 g, 45,93 mmols) foi adicionado gota-a-gota durante 10 minutos. Ela foi deixada agitar em temperatura ambiente durante 10 hora. Água (800 mL) foi adicionado a ela e extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de magnésio e concentrada para fornecer o bruto, o qual foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100-200; eluente: 5% de acetato de etila em hexano) para fornecer o composto (10,2 g, 87,8%).

[00330] Etapa **b**: A uma solução agitada do produto da etapa **a** (5 g, 16,72 mmols) em tolueno (120 mL), bis(pinacolato)diboro (5 g, 19,68 mmols) foi adicionado e desoxigenado duas vezes. Fenóxido de potássio (3,3 g, 24,61 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,35 g, 0,49 mmol) e PPh_3 (0,26 g, 0,98 mmol) foram adicionados simultaneamente a ela e novamente desoxigenados com argônio. A reação foi aquecida a 60°C e

mantida na mesma temperatura durante 12 horas. A mistura reacional foi filtrada através de leito de celita e o filtrado foi tomado em acetato de etila (200 mL) e foi lavado com água (2 x 100 mL). A camada orgânica final foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada para fornecer o composto bruto, o qual foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica: malha 100 - 200, eluente: 3% de acetato de etila em hexano) para fornecer o composto (3,0 g, 51,9%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,35- 7,42 (m, 6H), 7,24 (d, 2H), 5,2 (s, 2H), 1,27 (s, 12H).

[00331] Etapa **c**: A uma solução agitada do produto da etapa **b** (2,5 g, 7,22 mmols) em uma mistura de tolueno e EtOH (1:1, 20 mL) composto **4** (2,53 g, 10,83 mmols) foi adicionado e desoxigenado duas vezes. PdCl_2 (dppf) (264 mg, 0,36 mmol) e 2M de solução de carbonato de sódio (7,2 mL) foi adicionado simultaneamente e finalmente aquecida a 90°C durante 3 horas. A mistura reacional foi diluída com água (100 mL) e foi extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada para fornecer o composto bruto, o qual foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica: malha 100 - 200, eluente: 2% de acetato de etila em hexano) para obter o composto puro (1,2 g, 54,5%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,35-7,44 (m, 5H), 7,27 (d, 2H), 6,2 (s, 1H), 6,14(s, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,7 (s, 3H).

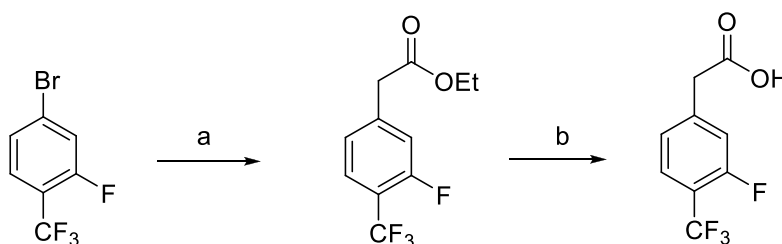
[00332] Etapa **d**: O produto da etapa **c** (2,5 g, 8,21 mmols) foi dissolvido em acetato de etila (25 mL) e foi tomado em um frasco de hidrogenação Parr seguido por paládio sobre carvão (300 mg, 10% de Pd) e foi hidrogenado a 3,5153 kg/cm² (344,74 kPa (50 psi)) durante 10 horas. A mistura reacional foi filtrada através de leito de celita e foi concentrada para obter o composto bruto (1,6 g, 90%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,08 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 3,70-3,76 (q, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,34 (d, 3H).

[00333] Etapa **e**: A uma solução agitada do produto da etapa **d** (2,0 g,

9,25 mmols) em THF (19 mL), solução aquosa de LiOH (1M, 19 mL) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 10 horas. TLC exibiu a conversão completa do material de partida. O solvente orgânico foi concentrado e água (50 mL) foi adicionado ao resíduo. Esta parte aquosa foi lavada com acetato de etila (30 mL). A camada aquosa foi acidificada com 1N de HCl até o pH 2 e extraída com acetato de etila (3 x 25 mL). A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada para fornecer produto desejado (1,7 g, 91%).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12,3 (bs, 1H), 10,03 (bs, 1H), 6,94 (d, 2H), 3,58-3,61 (q, 1H), 1,30 (d, 3H); GCMS (m/z)[M-H]: 201.

6.5 Síntese de ácido 2-(3-flúor-4-(trifluórmetil)fenil)acético (empregado para a síntese do composto exemplo nº 140)

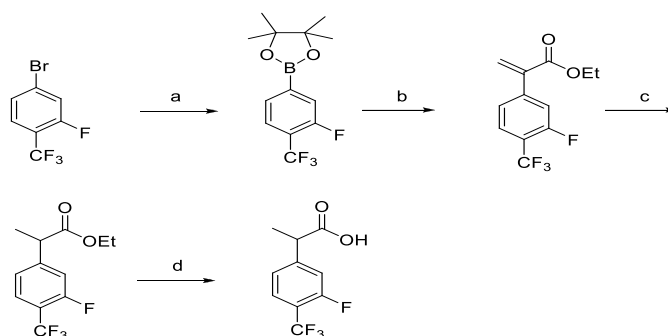


[00334] Etapa **a**: Em um frasco de base redonda de 50 mL com dois gargalos 4-bromo-2-flúor-1-(trifluórmetil)benzeno (0,5 g, 2,05 mmols), cloroacetato de etila (328 mg, 2,67 mmols), e dimetilformamida (4 mL) foram carregados. O sistema foi desgaseificado e recarregado com argônio seguido pela adição de Mn (225 mg, 4,1 mmols) e $\text{NiBr}_2 \cdot \text{bipi}$ (62 mg, 0,16 mmol). Finalmente, TFA (4,1 μL) foi adicionado e a mistura reacional foi desgaseificada e recarregada com argônio. Em seguida ela foi aquecida a 65°C durante uma hora. TLC exibiu (10% de acetato de etila em hexano, R_f : 0,2) a conversão completa do material de partida. A mistura reacional foi diluída com água (50 mL) e HCl (4N, 0,5 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 40 mL). A parte orgânica combinada foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob

pressão reduzida para fornecer o material bruto o qual foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200, eluente: 10% de acetato de etila em hexano) para fornecer o composto puro (490 mg, 27%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,54 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 4,16 (q, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,26 (t, 3H).

[00335] Etapa **b**: O produto da etapa **a** (1,48 g, 6 mmols) foi dissolvido em THF (9 mL). LiOH (9 mL, 1M, 9 mmols) foi adicionado a ela. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante duas horas. TLC exibiu (60% de acetato de etila em hexano, R_f : 0,2) a conversão completa do material de partida. A mistura reacional foi diluída com água (50 mL) e lavada com acetato de etila (2 x 40 mL). A parte aquosa foi acidificada com 4N de HCl (pH $\sim$ 2) e extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água (50 mL) e salmoura (50 mL). A parte orgânica combinada foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer produto desejado (1,2 g, 94%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12,58 (s, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 3,74 (s, 2H); LCMS [M-H- CO_2]: 177.

6.6 Síntese de ácido 2-(3-flúor-4-(trifluórmetil)fenil)propanoico (empregado para a síntese do composto exemplo nº 141)



[00336] Etapa **a**: A uma solução agitada de 4-bromo-2-flúor-1-(trifluórmetil)benzeno (5 g, 20,57 mmols) em 1,4-dioxano (400 mL), bis(pinacolato)diboro (5,2 g, 20,57 mmols) foi adicionado e desoxigenado duas vezes. Acetato de potássio (6,05 g,

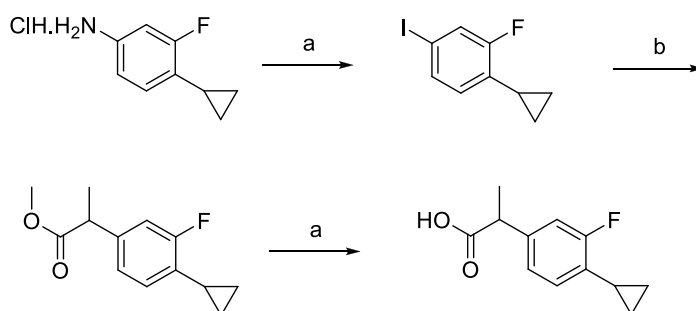
61,72 mmols), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,43 g, 0,61 mmol) foram adicionados a ela e novamente desoxigenado. A reação foi aquecida a 100°C durante 12 horas. A mistura reacional foi filtrada através de leito de celita e evaporada à secura. Ela foi tomada em acetato de etila (200 mL) e foi lavada com água (2 x 100 mL). A camada orgânica final foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada à secura para fornecer o composto bruto, o qual foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica: malha 100-20, eluente: 5% de acetato de etila em hexano) para fornecer o composto (4 g, 67%).

[00337] Etapa **b**: A uma solução agitada do produto da etapa **a** (4 g, 13,78 mmols) em tolueno (50 mL) 2-(trifluórmethylsulfonilóxi)acrilato de etila (4,1 g, 17,92 mmols) foi adicionado e desoxigenado duas vezes. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,8 g, 0,68 mmol) foi adicionado e novamente desoxigenado. 2M de solução de carbonato de sódio (16 mL) foi adicionado e aquecido a 60°C durante 10 horas. A mistura reacional foi diluída com água (100 mL) e foi extraída com acetato de etila (2 x 100 mL). A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada à secura para fornecer o composto bruto, o qual foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica: malha 100 - 200, eluente: 2% de acetato de etila em hexano) para obter 1,8 g do composto puro (52,6%). ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 7,78 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,77 (s, 3H).

[00338] Etapa **c**: O produto da etapa **b** (1,8 g, 7,62 mmols) em (20 mL) foi dissolvido em acetato de etila e foi tomado em um Frasco de hidrogenação Parr seguido por paládio sobre carvão (180 mg, 10% de Pd) e foi hidrogenado a $3,5153 \text{ kg/cm}^2$ (344,74 kPa (50 psi)) durante 10 horas. A mistura reacional foi filtrada através de leito de celita e foi concentrada para obter 1,7 g do composto bruto (94%). ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 7,73 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 3,99 (q, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,42 (d, 3H).

[00339] Etapa **d**: A uma solução agitada do produto da etapa **c** (1,7 g, 6,79 mmols) em THF (12 mL), 1M de LiOH (12 mL) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. TLC exibiu a conversão completa do material de partida. O solvente orgânico foi concentrado e água (50 mL) foi adicionado ao resíduo. Esta parte aquosa foi lavada com acetato de etila (30 mL). A camada aquosa foi acidificada com 1N de HCl até o pH 2 e extraída com acetato de etila (3 x 25 mL). A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e evaporada à secra para obter o composto (1,3 g, 81%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12,59 (bs, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 3,86 (q, 1H), 1,40 (d, 3H); GCMS (m/z): 236.

6.7 Síntese de ácido 2-(4-ciclopropil-3-flúorfenil)propanoico (empregado para a síntese do composto exemplo nº 125)



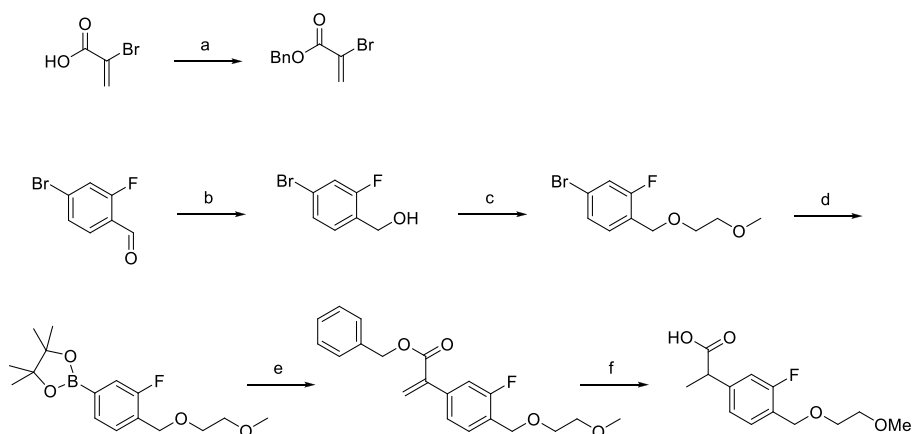
[00340] Etapa **a**: A uma suspensão de iodeto de potássio (9 g, 94,42 mmols) e nitrito de isoamila (4,89 mL, 36,34 mmols) em acetonitrila (30 mL), uma solução de cloridrato de 4-ciclopropil-3-flúoranilina (3,4 g, 18,18 mmols) em acetonitrila (20 mL) foi adicionado a 0°C. Após a adição a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 30 horas. Acetonitrila foi evaporado; o resíduo obtido foi diluído com acetato de etila (250 mL), lavado com água (2 x 100 mL), solução de salmoura (50 mL), secado (Na_2SO_4) e concentrado. O composto bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (malha 100-200 Sílica gel) empregando-se éter de petróleo como eluente para fornecer um

líquido amarelo (4,1 g, 57,6%).

[00341] Etapa **b**: Uma solução do produto da etapa **a** (1,9 g, 7,25 mmols) e metil-2-bromopropanato (2,22 mL, 18,12 mmols) em dimetilformamida (20 mL) foi desgaseificada com argônio, adicionado 2,2'-bipiridila (0,113 g, 0,723 mmol), NiBr₂ (158 mg, 0,723 mmol), pó de Mn (796 mg, 14,49 mmols), TFA (cat) em temperatura ambiente e a mistura reacional foi agitada em 75°C durante 24 horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com éter (200 mL), lavada com água (100 mL), solução de salmoura (30 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O composto bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (malha 100-200 Sílica gel) empregando-se 5% de acetato de etila em éter de petróleo como eluente para fornecer o produto como líquido amarelo claro (520 mg, 32%).

[00342] Etapa **c**: A uma solução de produto da etapa **b** (1,2 g, 5,4 mmols) em MeOH (3 mL), THF (6 mL), H₂O (6 mL), LiOH.H₂O (900 mg, 21,61 mmols) foi adicionado em temperatura ambiente e a mistura reacional agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida e a camada aquosa residual foi diluída com água (75 mL), lavada com acetato de etila (50 mL) para remover as impurezas. A camada aquosa foi acidificada (pH~4) empregando-se 1N de HCl aquoso (5 mL) e extraída com acetato de etila (2 × 50 mL). A camada orgânica combinada lavada com solução de salmoura (15 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. O composto bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (malha 100-200 Sílica gel) empregando-se 5% de acetato de etila em éter de petróleo como eluente para fornecer o composto título como líquido amarelo claro (650 mg, 58%).

6.8 Síntese de ácido 2-(3-flúor-4-((2-metoxietóxi)metil)fenil)propanoico (empregado para a síntese do composto exemplo nº 142)



[00343] Etapa **a**: Uma suspensão de ácido 2-bromoacrílico (10 g, 66,66 mmols), BnBr (9 mL, 73,72 mmols) e carbonato de potássio (18 g, 133,3 mmols) em acetonitrila (100 mL) foi agitada em 80°C durante 3 horas até o consumo completo. A mistura reacional foi filtrada e concentrada. O composto bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (malha 100-200 sílica gel) empregando-se 5% de acetato de etila em éter de petróleo como eluente para fornecer um líquido amarelo (10 g, 62,8%).

[00344] Etapa **b**: A uma solução agitada de 4-bromo-2-flúor benzaldeído (15 g, 79,36 mmols) em MeOH (100 mL) a 0°C a -5°C, adicionado NaBH₄ (6,0 g, 158,73 mmols) em porções iguais e agitada em temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com água gelada (100 mL) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo aquoso obtido foi extraído com acetato de etila (2×200 mL); a camada de acetato de etila foi lavada com solução de salmoura (50 mL), secada sobre NaSO₄ anidro, filtrada e concentrada para fornecer um óleo incolor (15 g, 99%).

[00345] Etapa **c**: A uma solução agitada do produto da etapa **b** (10g, 49,02 mmols) em THF (250 mL) a 0°C, adicionado 60% de NaH (2,93 g, 73,53 mmols) vagarosamente em porções. Após a adição, a suspensão foi aquecida a 50°C durante 30 minutos, resfriada à temperatura ambiente, adicionado 1-bromo-2-metóxi etano (5 mL, 53,92 mmols) e agitado em temperatura ambiente durante 20 horas. A mistura reaci-

onal foi diluída com água gelada (100 mL) e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo aquoso obtido foi extraído com acetato de etila (2×150 mL); a camada de acetato de etila combinada foi lavada com solução de salmoura (50 mL), secada sobre NaSO₄ anidro, filtrada e concentrada. O composto bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (malha 100-200 sílica gel) empregando-se 5% de acetato de etila em éter de petróleo como eluente para fornecer o produto como líquido amarelo (6 g, 47%).

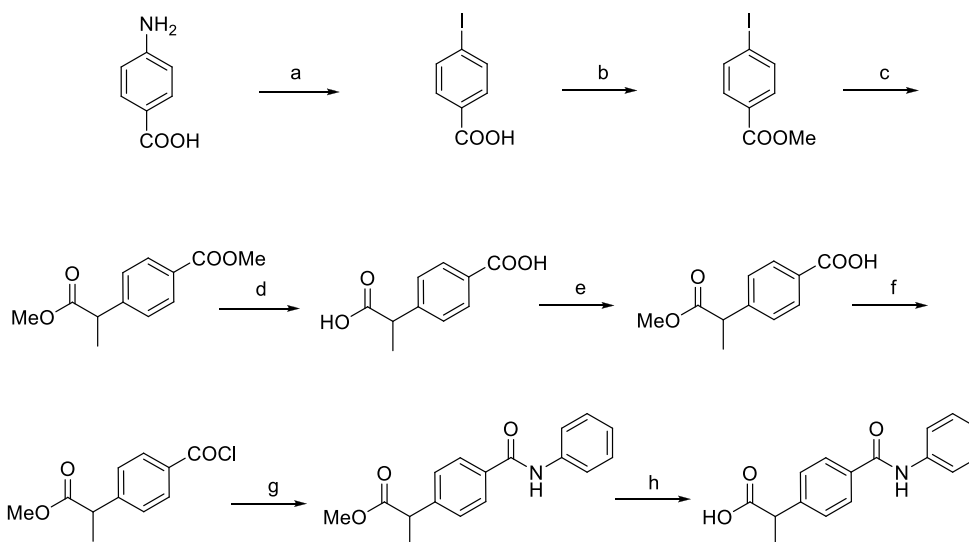
[00346] Etapa **d**: Uma suspensão agitada de produto da etapa **c** (6 g, 22,8 mmols), bis(pinacolato)diboro (5,8 g, 22,8 mmols), acetato de potássio (6,7 g, 68,4 mmols) em THF (50 mL) foi desoxigenada purgando-se com uma corrente de argônio durante 30 minutos, e adicionado Pd (PPh₃)₂Cl₂ (36,5 mg, 0,228 mmol), o purgamento foi continuado durante outros 10 minutos. A mistura reacional foi agitada em 100°C durante uma hora. A mistura reacional foi concentrada e o composto bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (malha 100-200 sílica gel) empregando-se 10% de acetato de etila em éter de petróleo como eluente para fornecer o produto como um óleo amarelo claro (5 g, 61,7%).

[00347] Etapa **e**: Uma suspensão do produto da etapa **d** (5 g, 16,129 mmols), carbonato de cézio (15,7 g, 48,38 mmols) em dimetilformamida (50 mL) foi desoxigenada purgando-se com argônio durante 30 minutos em temperatura ambiente. Pd(dppf)Cl₂ (657 mg, 0,806 mmol) foi adicionado e o purgamento foi continuado. Após 10 minutos, o produto da etapa **a** (4,6 g, 19,35 mmols) foi adicionado e agitado em 100°C durante uma hora. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila (200 mL), filtrada através de uma almofada de celita, lavada com acetato de etila (2×25 mL). O filtrado foi lavado com água (2×100 mL), salmoura (50 mL), secado sobre NaSO₄ anidro, filtrado e concentrado. O composto bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (malha 100-200

sílica gel) empregando-se 10% de acetato de etila em éter de petróleo como eluente para fornecer o produto como óleo marrom claro (1,4 g, 25%).

[00348] Etapa f: Uma suspensão do produto da etapa e (2,8 g, 8,139 mmols), 10% de Pd/C (300 mg) em MeOH (20 mL) foi hidrogenada (balão de pressão) em temperatura ambiente durante uma hora. A mistura reacional foi filtrada através de almofada de celita, lavada com MeOH (2×15 mL). O filtrado combinado foi concentrado e o composto bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (malha 100-200 sílica gel) empregando-se 30% de acetato de etila em éter de petróleo como eluente para fornecer o composto título como óleo incolor (1,2 g, 57,7%).

6.9 Síntese de ácido 2-(4-(fenilcarbamoil)fenil)propanoico (empregado para a síntese do composto exemplo nº 143)



[00349] Etapa a: Uma solução de ácido sulfúrico (118 mL) em água (500 mL) foi adicionada ao ácido 4-aminobenzoico (150 g, 1094 mmols) e agitados os conteúdos durante 10 minutos a 0°C. Em seguida uma solução de nitrito de sódio (98,1 g, 1420 mmols, 1,3 eq) em água (500 mL) foi adicionado gota-a-gota durante duas horas a 0°C e agitados os conteúdos durante uma hora na mesma temperatura.

[00350] Em outro frasco de base redonda, uma solução de ácido sulfúrico (118 mL) em água (500 mL) foi adicionado ao iodeto de potássio (253,3 g, 1520 mmols, 1,4 eq) e agitados os conteúdos durante 15 minutos a 0°C. A solução de diazônio acima preparada foi adicionada gota-a-gota a 0°C durante duas horas. A mistura reacional total foi deixada agitar durante uma hora a 0°C e mais tarde durante outra uma hora a 40°C. O progresso da reação foi monitorado por TLC (50% de acetato de etil-hexano, $R_f \sim 0,1$). Na conclusão da reação, água gelada (500 mL) foi adicionado e filtrados os conteúdos. O resíduo foi lavado com solução de sulfato de sodio (2 × 100 mL) e secado para obter o produto bruto como sólido colorido marrom escuro (125 g, bruto).

[00351] Etapa **b**: A uma solução do produto bruto da etapa **a** (125 g) em acetona (800 mL), carbonato de potássio (103 g, 750 mmols, 1,5 eq) e agitada durante algum tempo em temperatura ambiente. DMS (76,2 g, 600 mmols, 1,2 eq) tomado em acetona (500 mL) foi adicionado gota-a-gota durante 30 minutos e a mistura reacional foi deixada agitar durante 8 horas em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC (50% de acetato de etil-hexano, $R_f \sim 0,6$). Na conclusão da reação, os conteúdos de reação foram filtrados sobre um leito de celita e lavados com acetona (100 mL). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, o resíduo foi tomado em diclorometano (250 mL) e lavado com água gelada (2 × 100 mL). A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio, concentrada sob pressão reduzida e o bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, 5% de acetato de etil-hexano) para produzir o produto requerido como um sólido branco (60 g, 45%).

[00352] Etapa **c**: A uma solução do produto da etapa **b** (10 g, 39 mmols) em dimetilformamida (DMF) (150 mL, 15 vezes), 2-cloropropionato (14 g, 110 mmols, 3 eq) foi adicionado e agitados os conteúdos durante 30 minutos ao mesmo tempo que o gás de nitrogênio

está sendo borbulhado. Manganês (4,2 g, 70 mmols, 2 eq) foi adicionado e agitados os conteúdos durante 30 minutos sob atmosfera de N₂. NiBr₂.bipridina (1,42 g, 2,6 mmols, 0,07 eq) foi adicionado e agitado durante 30 minutos sob atmosfera de N₂. Em seguida 15 – 20 gotas de TFA foi adicionado agitados os conteúdos durante uma hora. O progresso da reação foi monitorado por TLC (10% de acetato de etil-hexano, R_f~0,4). Na conclusão da reação, água (30 mL) foi adicionado e agitados os conteúdos durante 30 minutos. Em seguida os conteúdos foram filtrados e o leito foi lavado com hexano (2 × 50 mL). O filtrado foi extraído com hexano (4 × 100 mL) e a camada aquosa obtida foi extraída com hexano (2 × 50 mL). O extrato combinado foi secado sobre sulfato de sódio, concentrado sob pressão reduzida e o bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, 3% de acetato de etil-hexano) para produzir o produto requerido como um líquido colorido vermelho (6 g, 70%).

[00353] Etapa **d**: A uma solução agitada de produto da etapa **c** (6 g, 27 mmols) em MeOH (60 mL, 10 vezes), uma solução de hidróxido de sódio (2,7 g, 67 mmols, 2,5 eq) em água (60 mL, 10 vezes) foi adicionado gota-a-gota em temperatura ambiente. A mistura reacional total foi deixada agitar durante 3 horas em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC (50% de acetato de etil-hexano, R_f~0,1). Como a reação não agitou completamente, os conteúdos de reação foram deixados agitar durante outras 5 horas. Novamente, TLC foi checado e confirmado que o material de partida desapareceu. Metanol foi destilado completamente e o resíduo foi resfriado a 0°C. Em seguida os conteúdos foram acidificados ao pH~2 com 6N de solução de HCl e o sólido expelido foi filtrado. O sólido obtido foi dissolvido em acetato de etila (100 mL), secado sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido não totalmente branco (4,5 g, 86%).

[00354] Etapa **d**: A uma solução agitada de produto da etapa **d** (2,5 g, 12 mmols) em MeOH seco (25 mL, 10 vezes), cloreto de TMS (1,39 g (1,64 mL), 12 mmols, 1 eq) foi adicionado gota-a-gota e a mistura reacional foi deixada agitar durante duas horas em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC (50% de acetato de etil-hexano, $R_f \sim 0,4$). Na conclusão da reação, MeOH foi completamente destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em diclorometano (50 mL) e lavado com solução de bicarbonato de sódio (2 x 50 mL). A camada aquosa foi lavada com acetato de etila (50 mL) seguido por hexano (50 mL). Em seguida a camada aquosa foi resfriada a 0°C, acidificada com uma solução de HCl a 6N pH~2 e o sólido expelido foi filtrado. O sólido obtido foi dissolvido em acetato de etila (100 mL), secado sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido não totalmente branco (1,54 g, 61%).

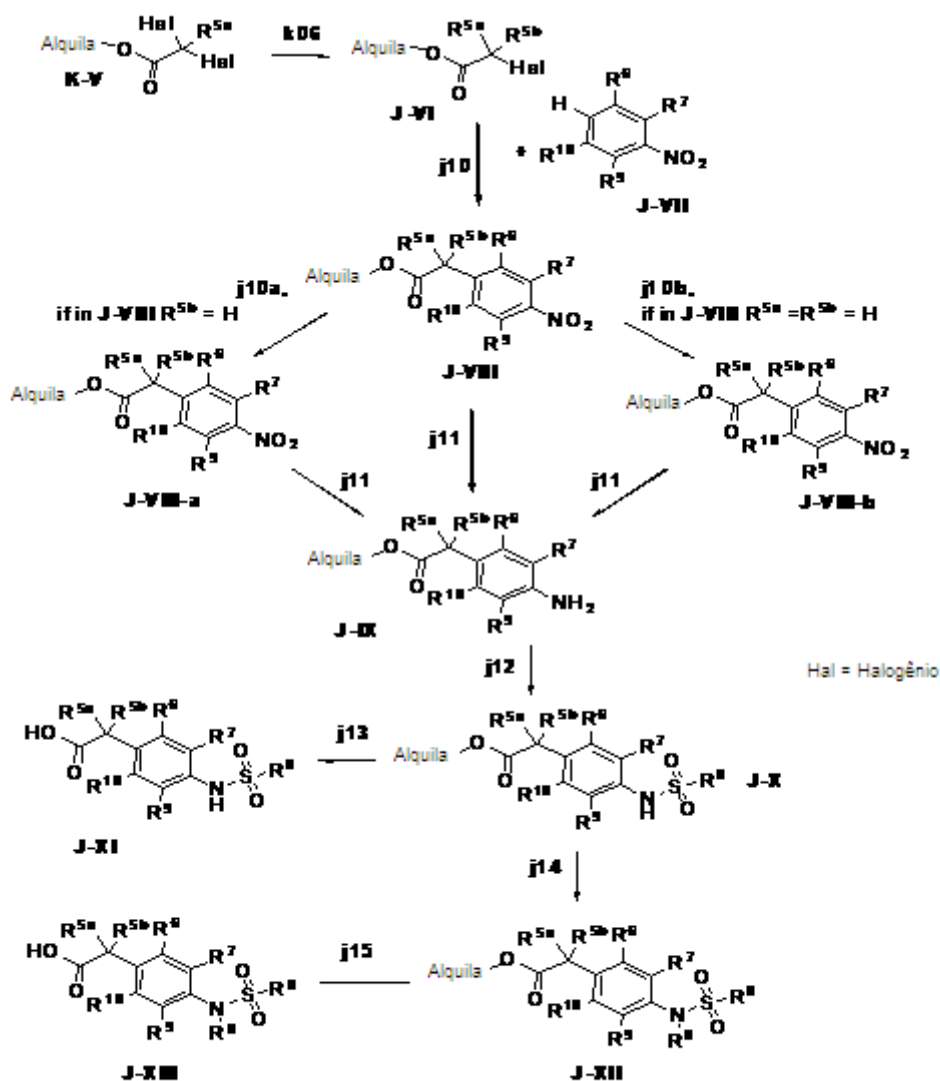
[00355] Etapa **f-g**: A uma solução agitada de produto da etapa **e** (2,3 g, 10 mmols) em diclorometano (23 mL), cloreto de oxalila (2,08 g (1,44 mL), 16 mmols, 1,5 eq) seguido por quantidade catalítica de dimetilformamida foram adicionados em temperatura ambiente. Os conteúdos de reação foram agitados durante 20 minutos em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC (5% de acetato de etil-hexano, $R_f \sim 0,7$). Como a reação não agitou completamente, os conteúdos de reação foram aquecidos a 40°C e agitados durante uma hora na mesma temperatura. Novamente TLC foi checada e foi confirmado que o material de partida desapareceu. Diclorometano foi completamente destilado sob pressão reduzida. Em outro frasco de base redonda, TEA (triethylamina) (3,2 g (2,5 mL), 25 mmol, 2,5 eq) foi adicionado a uma solução de anilina (0,83 g, 9 mmols) em diclorometano (10 mL) e agitados os conteúdos durante 15 minutos a 0°C. Em seguida o cloreto de ácido acima preparado foi tomado em diclorome-

tano (13 mL) e adicionado gota-a-gota a 0°C e a mistura reacional total foi deixada agitar durante uma hora a 0°C. O progresso da reação foi monitorado por TLC (5% de acetato de etil-hexano, $R_f \sim 0,3$). Na conclusão da reação, água (10 mL) foi adicionado e as camadas formadas foram separadas. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido não totalmente branco (3 g, 96%).

[00356] Etapa **h**: A uma solução de produto da etapa **g** (3 g, 10 mmols) em THF (30 mL, 10 vezes), água (30 mL, 10 vezes) foi adicionado e os conteúdos de reação foram agitados durante 15 minutos em temperatura ambiente. Em seguida LiOH (0,5 g, 21 mmols, 2 eq) foi adicionado e a mistura reacional total foi deixada agitar durante 5 horas em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC (5% de acetato de etil-hexano, $R_f \sim 0,1$). Na conclusão da reação, THF foi completamente destilado sob pressão reduzida. A camada aquosa foi lavada com acetato de etila (50 mL) seguido por hexano (50 mL). Em seguida a camada aquosa foi resfriada a 0°C, acidificada para pH ~ 2 com uma solução de HCl a 6N e o sólido expelido foi filtrado. O sólido obtido foi dissolvido em acetato de etila (100 mL), secado sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido não totalmente branco (2,15 g, 75%).

6.10 Esquema geral para a síntese dos ácidos 2-(4-sulfonamidofenil)propanoicos

Esquema 2:



[00357] Na etapa **j10** a fenila substituída por nitro **J-VII** pode ser reagida para formar o composto **J-VIII** por meio dos métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica, por exemplo em uma reação de substituição empregando-se um éster separadamente halogenado, preferivelmente separadamente clorado ou brominado **J-VI**, se apropriado na presença de uma base.

[00358] Se apropriado, o éster separadamente halogenado, preferivelmente separadamente clorado **J-VI**, para o que $R^{5b} \neq H$, pode ser preparado em uma etapa precedente **k06** de um éster de ácido carboxílico de dihalogênio **K-V**, em que o halogênio é preferivelmente Br ou Cl,

por meio dos métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica, a fim desta forma introduzir o resíduo R^{5b} ($R^{5b} \neq H$) em **J-VI**.

[00359] Se, na etapa **j10**, o emprego é feito de compostos **J-VI** para os quais R^{5a} e R^{5b} são cada qual H ou para os quais o substituinte é $R^{5b} = H$, em seguida os grupos funcionais nas posições R^{5a} e R^{5b} ou na posição R^{5b} podem cada qual ser introduzidos na seqüência de síntese em um último ponto no tempo, por exemplo, após a etapa **j10** e antes da etapa **j11**. Neste caso, os compostos **J-VIII**, nos quais $R^{5b} = H$, ou compostos **J-VIII**, nos quais R^{5a} e R^{5b} cada qual = H, são reagidos em uma outra etapa **j10a** e **j10b** respectivamente, os quais são cada qual realizados entre as etapas **j10** e **j11**, para formar os compostos **J-VIII-a**, nos quais $R^{5b} \neq H$, ou compostos **J-VIII-b**, nos quais R^{5a} e R^{5b} cada qual $\neq H$. Os compostos **J-VIII-a** e **J-VIII-b** podem subsequentemente ser reagidos também na etapa **j11**.

[00360] Na etapa **j11** a função nitro do composto **J-VIII** (ou **J-VIII-a** ou **J-VIII-b**) pode ser convertida em um derivado de anilina **J-IX** por meio dos métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica, tal como, por exemplo, por hidrogenação com hidrogênio ou pela redução por soluções de sal de metal ácido.

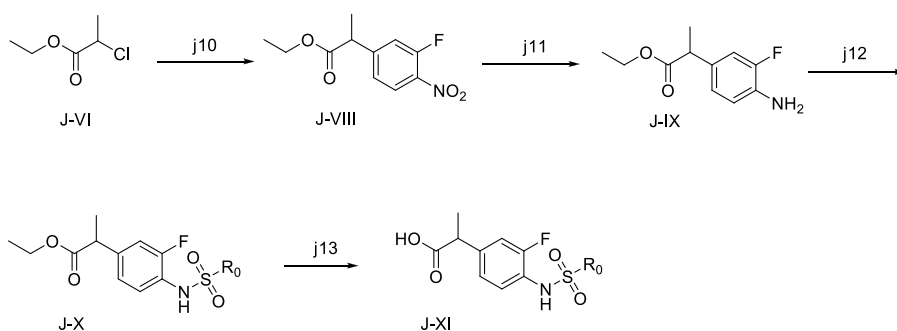
[00361] Na etapa **j12** o composto de anilina **J-IX** pode ser reagido para formar o composto **J-X** por meio dos métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica, por exemplo, empregando-se um halogenado, preferivelmente clorado composto de sulfonila da fórmula $R^0-S(=O)_2-Hal$, preferivelmente $R^0-S(=O)_2-Cl$, se apropriado na presença de uma base.

[00362] **J-X** pode ser reagido para formar o composto **J-XI** imediatamente na etapa **j13** empregando-se uma clivagem de éster conhecida pela pessoa versada na técnica, por exemplo, empregando-se uma base ou um ácido. Entretanto, alternativamente, a função de sulfonil amino de **J-X** pode na etapa **j14** primeiro ser N-substituída para formar

o composto **J-XII** por meio dos métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica, por exemplo, empregando-se um haleto $R^0\text{-Hal}$, preferivelmente um iodeto $R^0\text{-I}$, e a clivagem de éster anteriormente mencionada para formar **J-XIII** pode em seguida subsequentemente ser realizada na etapa **j15**.

[00363] Os métodos com os quais a pessoa versada na técnica é familiar para realizar as etapas de reação **j10** a **j15** e também **k06** podem ser inferidos das atividades padrão na Química orgânica tal como, por exemplo, J. March, Advanced Organic Chemistry, Wiley & Sons, 6th edition, 2007; F. A. Carey, R. J. Sundberg, Advanced Organic Chemistry, Parts A e B, Springer, 5ª edição, 2007); equipe de autores, Compendium of Organic Synthetic Methods, Wiley & Sons. Além disso, outros métodos e também referências de literatura podem ser expedidos bases de dados comuns tal como, por exemplo, a base de dados Reaxys® de Elsevier, Amsterdam, NL ou a base de dados SciFinder® da Sociedade Química Americana, Washington, US.

6.10.1 Síntese dos ácidos 2-(3-flúor-4-(sulfonamido)fenil)propanoico



[00364] Etapa **j10**: Sob uma atmosfera de nitrogênio, 3 equivalentes de terc-butilóxido de potássio são suspensos em DMF e resfriados a -40°C . Uma mistura de o-flúornitrobenzeno (**J-VII**) (1 equivalente) e etil-2-cloropropionato (**J-VI**) (1,2 equivalente) é em seguida adicionado ao mesmo tempo que mantendo esta temperatura e a mistura é agitada durante 10 minutos. A mistura reacional é diluída com ácido acético e com água a -40°C . A fase aquosa é em seguida repetidamente extraída

com 20% de EE em hexano, as fases orgânicas combinadas são lavadas com água e solução de NaCl aquosa saturada e secadas sobre sulfato de magnésio. A fase orgânica concentrada é purificada por cromatografia de coluna (SiO_2 , 10% de EE/hexano), como um resultado do qual o produto **J-VIII** é obtido.

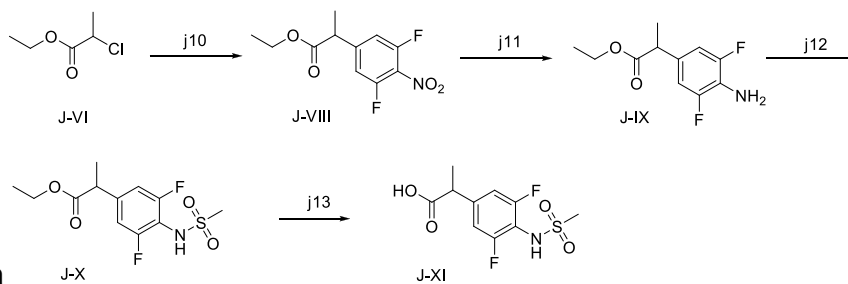
[00365] Etapa **j11**: Uma suspensão de **J-VIII** (1 equivalente) e paládio sobre carbono ativado (10% de Pd) em EtOH é hidrogenado durante uma hora sob uma atmosfera de hidrogênio. A suspensão é removida por filtração, concentrada sob vácuo e purificada por cromatografia de coluna (SiO_2 , EE/hexano) e **J-IX** é desta forma obtido.

[00366] Etapa **j12**: **J-IX** (1 equivalente) é colocado em diclorometano e piridina e resfriado a 0°C. Os compostos de Fórmula Geral $\text{Cl-S(=O)}_2\text{-R}^0$ (1,5 equivalentes) são adicionados gota-a-gota a 0°C e a mistura reacional é agitada durante duas horas em temperatura ambiente. Após resfriada da mistura a 0°C, a mistura é acidificada para pH 3 empregando-se 4 N de HCl aquoso. A fase orgânica é repetidamente extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e solução de NaCl aquosa saturada, secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas à securo. A purificação (SiO_2 , EE/hexano) por cromatografia de coluna produz o produto desejado **J-X**.

[00367] Etapa **j13**: 1 equivalente de **J-X** é dissolvido em uma mistura 2:1 de THF/água e agitado durante 15 minutos. 3 equivalentes de LiOH, o qual é também dissolvido em uma mistura 2:1 THF/água, são adicionados a esta solução e a suspensão é agitada durante duas horas a 45 °C. Ao mesmo tempo que resfriando, a fase aquosa é fixada ao pH 1 empregando-se 4 N de HCl aquoso e repetidamente extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas sob pressão reduzida e o produto **J-XI** é desta forma obtido.

6.10.2 Síntese de ácido

2-(3,5-difluór-4-(metilsulfonamido)fenil)propanoico



Figura

[00368] Etapa **j10**: KOtBu (31,85 mmols, 3,57 g) foi dissolvido em DMF (30 mL) e resfriado a -45°C. Uma mistura de etil-2-cloropropionato (15,9 mmols, 2 mL) e 1,3-difluór-2-nitrobenzeno (15,7 mmols, 2,5 g) foi vagarosamente adicionado gota-a-gota à solução, o qual foi mantido a -40°C, e após a adição a mistura foi agitada durante outra 1 hora. Para prepararação, a mistura reacional foi ajustada ao pH 4 empregando-se 16 % de HCl e diluída com água (150 mL). A mistura foi extraída com EE (3 x 50 mL), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (50 mL) e solução de NaCl saturada (2 x 50 mL) e secadas sobre sulfato de magnésio. Após a remoção do solvente sob vácuo, o produto foi obtido como um óleo (4,12 g, 99 % de produção).

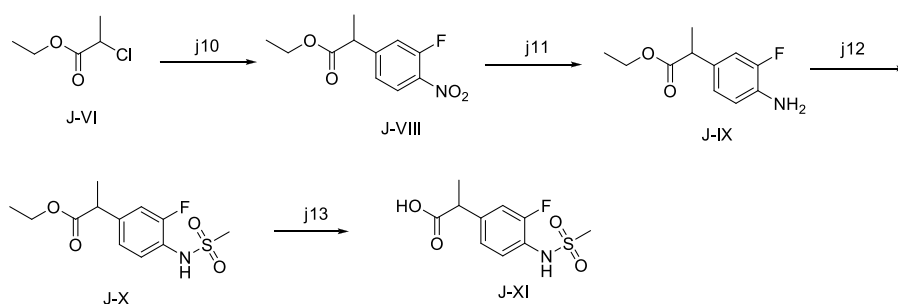
[00369] Etapa **j11**: O difluórornitrofenilpropanoato (10 mmols, 2,59 g) foi dissolvido em EtOH/EE (200 mL, 1 : 1) e hidrogenado em um cubo-H (0,1 MPa (1 bar), 25 °C, 1 mL/minuto, 0,25 mol/L). Após a remoção do solvente sob vácuo, o difluóraminopropionato pode ser obtido como um óleo (2,27 g, 99 % de produção).

[00370] Etapa **j12**: O difluóraminofenilpropanoato (5 mmols, 1,15 g) foi dissolvido em piridina (4 mL), resfriado a 0°C sob uma atmosfera de gás protetor e misturado gota-a-gota com cloreto de metanossulfonila (7,5 mmols, 582 µL). Após agitar durante uma hora a 0°C, a mistura reacional foi misturada com água (25 mL) ao mesmo tempo sendo resfriada com gelo, fixada ao pH 1 empregando-se 16% de HCl e extraída com diclorometano (2 x 50 mL). As fases orgânicas foram com-

binadas, secadas sobre sulfato de magnésio e o solvente foi removido sob vácuo. A purificação (SiO_2 , ciclohexano/EE 2:1) do resíduo por cromatografia de coluna produziu 0,458 g de produto (28 % de produção).

[00371] Etapa **j13**: O produto da mesilação (1,46 mmol, 0,45 g) foi dissolvido em THF/água (5 mL, 2:1), LiOH (4,39 mmols, 0,105 g) foi adicionado e a mistura foi refluxada durante 12 horas. Água (25 mL) e dietil éter (25 mL) foram adicionados à mistura reacional. Após a separação da fase, a fase aquosa foi acidificada ao pH 2 empregando-se HCl e extraída com diclorometano (3 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio e o solvente foi removido sob vácuo. O produto foi obtido como um sólido branco (0,402 g, 98 % de produção).

6.10.3 Síntese de ácido 2-(3-flúor-4(metissulfonilamino)fenil)propanoico



[00372] Etapa **j10**: Terc. butilóxido de potássio (1.000 g, 8,93 mols) foi colocado sob uma atmosfera de nitrogênio e a suspensão obtida após a adição *von* 4 l de DMF foi resfriada à -40°C. Uma mistura deo-flúornitrobenzeno (420 g, 2,97 mols) e etil-2-cloropropionato (488 g, 3,57 mols) foi adicionado ao mesmo tempo mantendo esta temperatura e agitado durante 10 minutos. A mistura reacional foi saciada com HOAc a -40°C e diluída com 30 l de água. A fase líquida foi repetidamente extraída com 20% de EE em hexano (3 x 15 l), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (4 x 10 l) e NaCl aquoso saturado (10 l) e secadas sobre MgSO_4 . A fase orgânica concentrada foi purificada por cromatografia de coluna (sílica gel. malha 100 - 200, eluente:

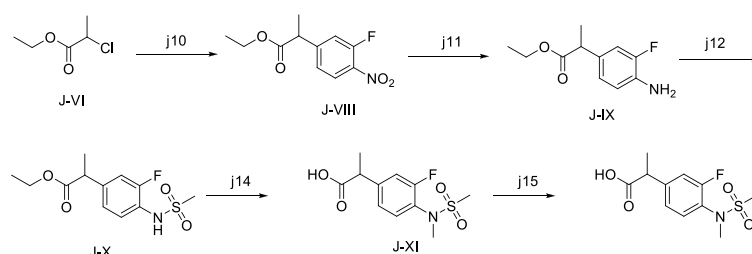
10% EE em hexano) e produziu 483 g do nitroéster (67,3 %). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ [ppm] 8,01 (t, 1H), 7,21-7,26 (m, 2H), 4,06- 4,19 (m, 2H), 3,76 (q, 1H), 1,50 (d, 3H), 1,22 (t, 3H). HPLC: 97 %.

[00373] Etapa **j11**: O nitroéster (250 g, 0,248 mol) e MeOH (1,1 l), seguido por paládio sobre carbono ativado (10 g, 10% de Pd), foram introduzidos em um hidrogenador Parr de 2 l sob uma atmosfera de nitrogênio, estimulados com nitrogênio e hidrogenados a 3,16377 kg/cm² (310,26 kPa (45 psi)) durante 3 horas em temperatura ambiente. A mistura reacional foi removida por filtração e lavada com 1 l de MeOH. O líquido marrom obtido após a concentração da fase orgânica foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200, eluente: 10% de EE em hexano). 118,8 g do amino éster (54,24 %) foram obtidos. ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ [ppm] 6,88 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,69 (t, 1H), 3,96-4,06 (m, 2H), 3,55-3,60 (q, 1H), 1,29 (d, 3H), 1,15 (t, 3H). HPLC qualitativo: 99 %.

[00374] Etapa **j12**: O amino éster (110 g, 0,52 mol) foi colocado em 900 mL de diclorometano e piridina (63 mL, 0,78 mol) e resfriado a 0°C. Cloreto de metanossulfonila (44,4 mL, 0,57 mol) foi adicionado gota-a-gota a 0°C e a mistura reacional foi agitada durante duas horas em temperatura ambiente. Após o resfriamento da mistura a 0°C, a mistura foi acidificada ao pH 3 empregando-se 4 N de HCl. A fase orgânica foi repetidamente extraída com diclorometano (3 x 600 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 1 l) e solução de NaCl aquosa saturada (1 x 1 l), secadas sobre MgSO_4 e concentradas à secura. A purificação por cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200, eluente; 15% de EE em hexano) produziu 85,8 g de produto (56,9 %). ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ [ppm] 7,33 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 4,01-4,10 (m, 2H), 3,80 (q, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,13 (t, 3H). HPLC qualitativo: 99 %.

[00375] A Etapa **j13** é realizada como descrito sob 6.10.2.

6.10.4 Síntese de ácido N-metil-2-(3-flúor-(4-metissulfonilamino) fenil) propanoico



[00376] As Etapas **j10** a **j12** são realizadas como descrito sob 6.10.3.

[00377] Etapa **j14**: 1 equivalente de 2-[3-flúor-4(metilsulfonilamino)fenil]propanoato de etila foi adicionado a uma suspensão de 1,25 equivalentes de NaH (60%) em DMF e a mistura foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente. 3,75 equivalentes de iodeto de metila foram adicionados em porções a esta mistura reacional e a mistura foi agitada durante 1,5 hora a 100°C e vagarosamente resfriada à temperatura ambiente. Após a adição de água, a mistura reacional foi extraída duas vezes com EE, as fases orgânicas combinadas foram repetidamente lavadas com solução de NaCl aquosa saturada, secadas sobre MgSO₄ e concentradas. O produto bruto **J-XI** foi também processado imediatamente na etapa **j15**.

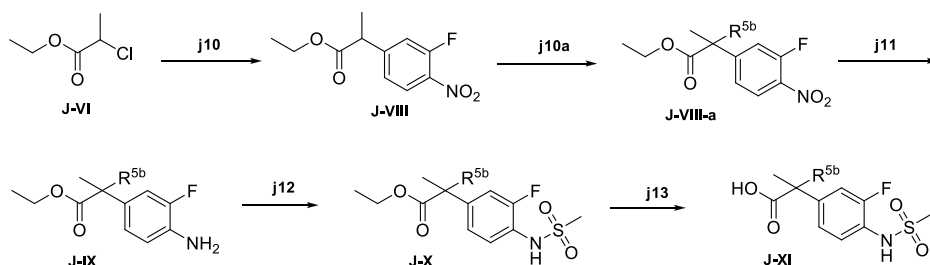
[00378] Etapa **j15**: 1 equivalente de **J-XI** foi dissolvido em uma mistura 2:1 de THF/água e agitado durante 15 minutos. 3 equivalentes de LiOH, o qual é também dissolvido em uma mistura 2:1 de THF/água, são adicionados a esta solução e a mistura é agitada durante duas horas a 45 °C. Ao mesmo tempo que resfriando, a fase aquosa é fixada ao pH 1 empregando-se 4 N de HCl e repetidamente extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são secadas sobre MgSO₄ e concentradas sob pressão reduzida.

6.11 Síntese de outros ácidos

2-(3-flúor-(4-metissulfonilamido)fenil)-propanoico e acético

6.11.1 Ácidos em que $R^{5b} = C_{1-10}$ alquila (preferivelmente CH_3 , CH_2-CH_3 , $CH_2-CH_2-CH_3$)

[00379] O substituinte R^{5b} é introduzido em uma etapa de reação **j10a** intermédio entre **j10** e **j11** como no esquema 2.

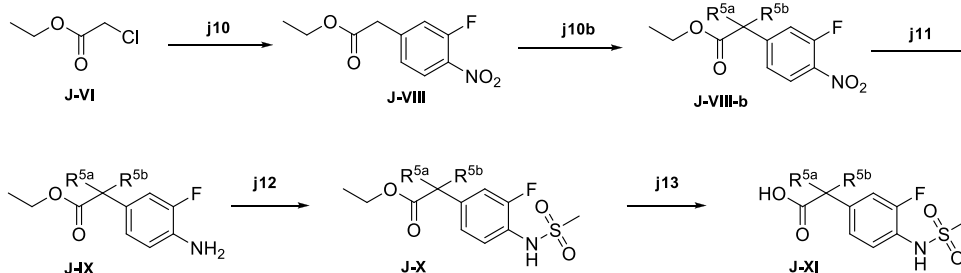


[00380] As Etapas **j10** e também **j11** a **j13** são realizadas como acima descrito.

[00381] Etapa **j10a**: 0,75 equivalente de iodeto de alquila (R^{5b} -I) são vagarosamente adicionados gota-a-gota a uma solução de **J-VIII** (1 equivalente) e NaH (0,6 equivalentes) em DMF a 0°C e a batelada de reação é agitada durante aproximadamente 10 minutos. Mais tarde, a mistura reacional é saciada com 1 N de solução de HCl, diluída com água e repetidamente extraída com dietil éter. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e solução de NaCl aquosa saturada, secadas sobre $MgSO_4$ e concentradas sob vácuo. Uma outra purificação do produto bruto pode ser realizada por cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200, eluente: 10 – 20% de EE em hexano), como um resultado do qual o produto **J-VIII-a** é obtido.

6.11.2 Ácidos nos quais R^{5a} e R^{5b} formam juntos com o átomo de carbono conectando-os uma C_{3-10} cicloalquila

[00382] Os substituintes R^{5a} e R^{5b} são introduzidos em uma etapa de reação **j10b** intermédio entre **j10** e **j11** como no esquema 2.



[00383] Etapa **j10**:

[00384] A 0°C uma mistura de acetato de 3-flúorfenila (1 equivalente) e ácido sulfúrico (0,261 equivalentes) é adicionada gota-a-gota a uma solução de ácido nítrico (1 equivalente) e a mistura é agitada durante duas horas. A mistura reacional é diluída com água gelada e repetidamente extraída com EE. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água, concentradas sob vácuo e purificadas por cromatografia de coluna (eluente: EE/ hexano) e **J-VIII** é desta forma obtido.

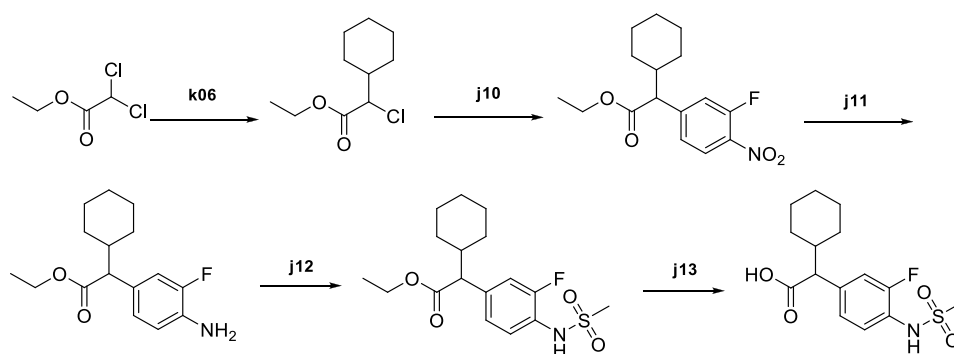
[00385] Etapa **j10b**:

[00386] NaH (10 equivalentes) é vagarosamente adicionado ao **J-VIII** (1 equivalente) dissolvido em THF seco, a mistura é agitada durante 10 minutos e o correspondente composto 1,1-dialogenialquila, preferivelmente um composto de dibromoalquila (5 equivalentes), é em seguida adicionado. Dentro de 30 minutos a mistura é aquecida à temperatura ambiente aquecida e saciada com solução de NH₄Cl aquosa saturada. Após a preparação aquosa, o produto bruto obtido é purificado por cromatografia *flash* (eluente: EE/ hexano) e **J-VIII-b** é desta forma obtido.

[00387] As Etapas **j11 a j13** são realizadas como anteriormente descrito.

6.11.3 Síntese de ácido

2-cicloexil-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)acético:



[00388] Etapa **k06**: 2-cloro-2-cicloexil acetato de etila

[00389] 170 mL de THF seco foram misturados com 100 mL de 1 M de complexo de BH_3 -THF (100 mmols) em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. Dentro de 5 minutos 12,3 mL de cis-1,5-ciclooctadieno (100 mmols) foram adicionados gota-a-gota a esta mistura, em que a temperatura subiu a 45 °C. A mistura reacional foi fervida ao refluxo durante 1,5 hora, resfriada a 45 °C, misturada com 10,1 mL de cicloexeno (100 mmols) e agitada durante outras 2 horas a 45 °C. Após o resfriamento da batelada de reação em um banho de gelo, 12,2 mL de dicloroacetato de etila (100 mmols) foram adicionados em 50 mL de terc. butanol, a mistura foi agitada durante 15 minutos e dentro de outros 15 minutos 1 M de terc. butilado de potássio (100 mmols, 100 mL) foi adicionado gota-a-gota. A mistura reacional foi agitada durante outros 15 minutos, misturado com 33 mL de 3 M de solução de acetato de sódio (100 mmols) e 22,5 mL de 30% de H_2O_2 (750 mmols) foram cuidadosamente adicionados gota-a-gota. A mistura foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente e subsequentemente salinizada com NaCl; A fase orgânica foi secada sobre MgSO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Após a lavagem do resíduo sólido com terc. BME, terc. BME de cicloexano (9:1), terc. BME e EE, 7,6 g (37,4 %) de produto pode ser obtido.

Etapa **j10**: 2-cicloexil-2-(3-flúor-4-nitrofenil)acetato de etila

[00390] 8,2 g de terc. butilato de potássio foram dissolvidos em 70 mL de DMF e resfriado a -45°C. Para este propósito, uma mistura de

2-cloro-2-cicloexilacetato de etila (36,6 mmols, 7,5 g) e 1-flúor-2-nitrobenzeno (36,6 mmols, 3,9 mL) foi cuidadosamente adicionada gota-a-gota e agitada durante outros 20 minutos. A mistura reacional foi fixada ao pH 4 empregando-se 16% de HCl, diluída com 25 mL de água e extraída com EE (3 x 50 mL). Uma vez combinadas, as fases orgânicas foram lavadas com água e solução de NaCl aquosa saturada, secadas sobre MgSO₄ e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100-200, eluente: 10% de EE em cicloexano) e produziu 5,5 g (49%) de produto.

[00391] Etapa **j11**: *2-(4-amino-3-flúorfenil)-2-cicloexilacetato de etila*

[00392] O 2-cicloexil-2-(3-flúor-4-nitrofenil)acetato de etila foi dissolvido em uma mistura 1:1 de EtOH e EE (420 mL) e hidrogenado em um cubo-H (0,1 MPa (1 bar), 25°C, 1 mL/minuto e 0,25 mol/L). Após a remoção do solvente e secagem, 5 g (renovação quantitativa) de produto pode ser obtido.

[00393] Etapa **j12**:

2-cicloexil-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)acetato de etila

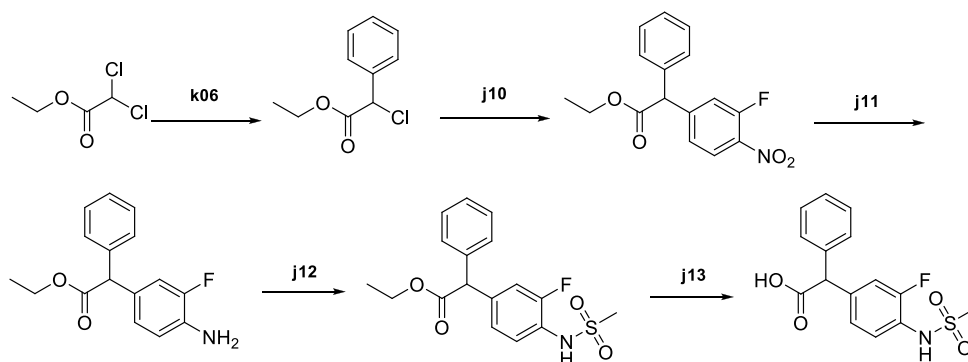
[00394] O composto de amina (5 g, 17,9 mmols) foi dissolvido em 15 mL de piridina, resfriado a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio e misturado com 2 mL de cloreto de metanossulfonila (26,8 mmols) e agitado durante outra 1 hora a 0°C. A mistura reacional foi misturada com 15 mL de água ao mesmo tempo que sendo resfriada com gelo e fixada ao pH 1 empregando-se 16% de HCl. Após a extração da mistura com diclorometano (3 x 50 mL), as fases orgânicas foram combiandas, secadas sobre MgSO₄ e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200, eluente: 50% de EE em cicloexano), produzindo 5,4 g (85,4%) de produto.

Etapa **j13**: *Ácido 2-cicloexil-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido) fenil)acético*

[00395] O fenilacetato (15,2 mmols, 5,4 g) foi dissolvido em uma mistura de 30 mL de THF e 15 mL de água, misturado com 1,09 g de LiOH (45,7 mmols) e fervido ao refluxo durante 6 horas e agitado durante outras 12 horas em temperatura ambiente. 15 mL de água foram adicionados à mistura reacional e as fases foram separadas. A fase aquosa foi acidificada empregando-se HCl e repetidamente extraída com diclorometano (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, concentradas e o resíduo obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200, eluente: 50% de EE em cicloexano). Produção de 1,05 g (21%).

6.11.4 Síntese de ácido

2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)-2-fenilacético:



[00396] Etapa **k06**: 2-cloro-2-fenilacetato de etila

[00397] Cloreto de acetil clorofenila (53 mmols, 7,6 mL) foi adicionado gota-a-gota a uma solução de trietilamina (63,5 mmols, 8,7 mL) em metanol a 0°C e a mistura foi subsequentemente agitado durante 3,5 horas em temperatura ambiente. A mistura reacional foi em seguida colocada em 100 mL de água e repetidamente extraída com EE (3 x 100 mL). Uma vez combinadas, as fases orgânicas foram secadas sobre MgSO₄, concentradas sob vácuo e 8,76 g (83,4%) de produto foi obtido.

[00398] Etapa **j10**: 2-(3-flúor-4-nitrofenil)-2-fenilacetato de etila

[00399] 9,8 g de terc. butilato de potássio foram dissolvidos em 90 mL de DMF e resfriado a -45°C. Para este propósito, uma mistura de

2-cloro-2-fenilacetato de etila (43,8 mmols, 8,7 g) e 1-flúor-2-nitrobenzeno (43,8 mmols, 4,6 mL) foi cuidadosamente adicionada gota-a-gota e a mistura foi agitada durante outros 20 minutos. A mistura reacional foi fixada ao pH 4 empregando-se 16% de HCl, diluída com 25 mL de água e extraída com EE (3 x 50 mL). Uma vez combinadas, as fases orgânicas foram lavadas com água e solução de NaCl aquosa saturada, secadas sobre MgSO₄ e concentradas sob vácuo. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100-200, eluente: 10% de EE em cicloexano) e produziu 5,9 g (44,9 %) de produto.

[00400] Etapa **j11**: *2-(4-amino-3-flúorfenil)-2-fenilacetato de etila*

[00401] O 2-fenil-2-(3-flúor-4-nitrofenil)acetato de etila foi dissolvido em uma mistura 1:1 de EtOH e EE (465 mL) e hidrogenado em um cubo-H (0,1 MPa (1 bar), 25 °C, 1 mL/minuto e 0,25 mol/L). Após a remoção do solvente e secagem, 5,2 g (97,5%) de produto pode ser obtido.

[00402] Etapa **j12**: *2-fenil-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)acetato de etila*

[00403] O composto de amina (5,2 g, 19 mmols) foi dissolvido em 15 mL de piridina, resfriado a 0°C sob uma atmosfera de nitrogênio e misturado com 2,2 mL de cloreto de metanossulfonila (28,5 mmol) e agitado durante outra 1 hora a 0°C. A mistura reacional foi misturada com 15 mL de água ao mesmo tempo que sendo resfriada com gelo e fixada ao pH 1 empregando-se 16 % de HCl. Após a extração da mistura com diclorometano (3 x 50 mL), as fases orgânicas foram combinadas, secadas sobre MgSO₄ e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200, eluente: 50% de EE em cicloexano), produzindo 5,8 g (87 %) de produto.

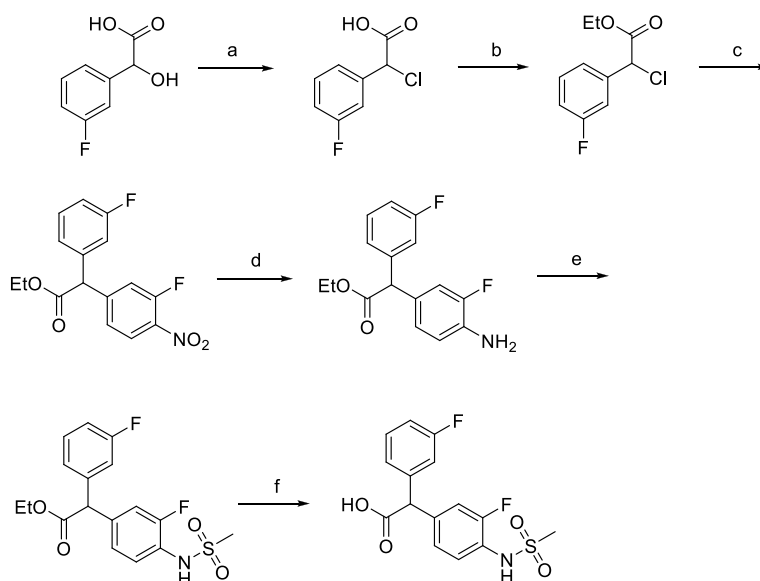
[00404] Etapa **j13**: ácido

2-fenil-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)acético

[00405] O fenilacetato (16,5 mmols, 5,8 g) foi dissolvido em uma mistura de 32 mL de THF e 16 mL de água, misturado com 1,18 g de LiOH (49,5 mmols) e fervido ao refluxo durante 15 horas. 15 mL de água foram adicionados à mistura reacional e as fases foram separadas. A fase aquosa foi acidificada empregando-se HCl e repetidamente extraída com diclorometano (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre MgSO₄, concentradas e o resíduo obtido foi purificado por meio de cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200, eluente: 50% de EE em cicloexano). Produção de 3,3 g (61,3 %).

6.11.5 Síntese de ácido

2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)-2-(3-flúorfenil)acético (empregado para a síntese do composto exemplo nº 66):



[00406] Etapa a: Ácido 2-(3-flúorfenil)-2-hidroxiacético (12 g, 70,5 mmols), foi dissolvido em THF (120 mL). Cloreto de tionila (10 g, 84,6 mmols) foi adicionado a ele. Quantidade catalítica de dimetilformamida (1 mL) foi adicionado à mistura reacional. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida; o resíduo foi diluído com água (200 mL) e extraído com diclorometano (2 x 200 mL). A camada orgânica com-

binada foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer 12 g de composto bruto.

[00407] Etapa **b**: O produto bruto da etapa **a** (12 g) foi dissolvido em benzeno (240 mL). EtOH (120 mL) e ácido sulfúrico (2 mL) foram adicionados a ele. A mistura reacional foi refluxada durante 4 horas empregando-se o aparato Dean stark. TLC (5% de acetato de etil-Hexano, $R_f = 0,7$) exibiu o consumo completo do material de partida. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (200 mL). A parte aquosa foi extraída com 20% de acetato de etila em hexano (3 x 200 mL). A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo amarelo, o qual foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200, eluente: 2% de acetato de etila em hexano) para fornecer um composto líquido amarelo claro (8,2 g, 59,5%).

[00408] Etapa **c**: A uma suspensão agitada de butóxido terciário de potássio (8,5 g, 75,75 mmols) em dimetilformamida (50 mL), uma mistura do produto da etapa **b** (8,2 g, 38 mmols) e 1-flúor-2-nitrobenzeno (5,34 g, 38 mmols) em dimetilformamida (30 mL) foi adicionado a -30°C . A mistura reacional foi agitada durante 30 minutos na mesma temperatura. TLC (10% de acetato de etil-Hexano, $R_f = 0,6$) exibiu o consumo completo do material de partida. A mistura reacional foi diluída com água (800 mL) e extraída com 20% de acetato de etila em hexano (3 x 200 mL). Em seguida, a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. A remoção do solvente orgânico sob pressão reduzida forneceu um composto líquido marrom, o qual foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200, eluente: 2% de acetato de etila em hexano) para fornecer um composto líquido marrom claro (3,2 g, 26%)

[00409] Etapa **d**: Em um frasco de base redonda de 250 mL o pro-

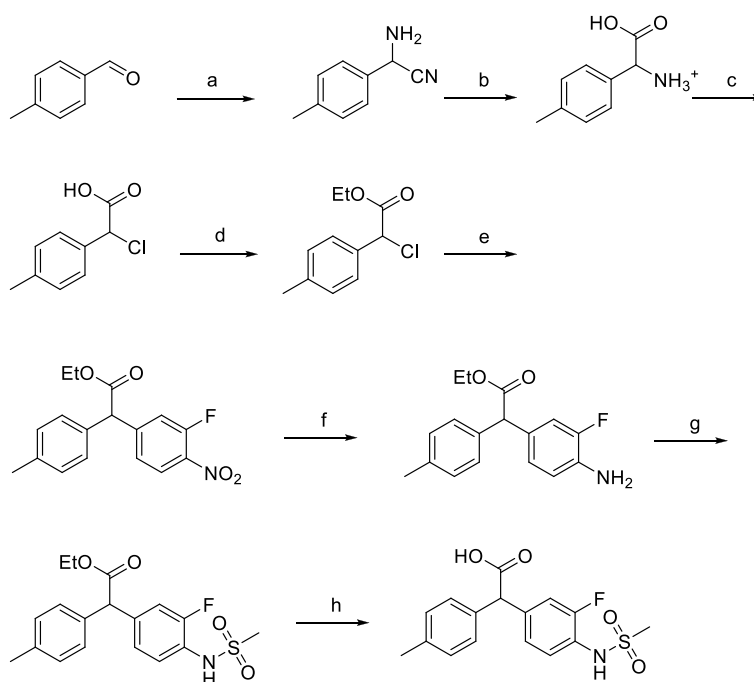
duto da etapa **c** (3,2 g, 10 mmols) foi dissolvido em acetato de etila (50 mL). Paládio sobre carvão (150 mg, 10% de Pd) foi adicionado sob atmosfera de nitrogênio. Ele foi agitado sob pressão de hidrogênio atmosférica durante 12 horas. TLC (20% de acetato de etila em hexano, $R_f = 0,3$) exibiu a conversão completa do material de partida. A mistura reacional foi filtrada sobre leito de celita e o leito foi lavado com acetato de etila (3 x 50 mL). A camada orgânica foi concentrada para fornecer um resíduo amarelo, o qual foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200, eluente: 10% de acetato de etila em hexano) para fornecer o composto de amina puro (2,3 g, 79%).

[00410] Etapa **e**: O produto da etapa **d** (2,3 g, 7,8 mmols) foi dissolvido em diclorometano (35 mL). Piridina (1,9 mL, 23,4 mmols) foi adicionado a ele. Cloreto de metanossulfonila (1,1 g, 9,4 mmols) foi adicionado gota-a-gota à mistura reacional a 0°C e agitado durante 16 horas em temperatura ambiente. TLC (20% de acetato de etila em hexano, $R_f = 0,2$) exibiu o consumo completo do material de partida. A mistura reacional foi diluída com diclorometano (100 mL) e lavada com água (3 x 50 mL). A camada orgânica foi em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada para fornecer um composto sólido, o qual foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200, eluente: 15% de acetato de etila em hexano) para fornecer o composto puro (2,8 g, 96%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,55 (t, 1H), 7,30 - 7,35 (q, 1H), 6,98 - 7,18 (m, 5H), 6,50 (s, 1H), 4,21 - 4,27 (q, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,28 (t, 3H).

[00411] Etapa **f**: O produto da etapa **e** (2,8 g, 7,5 mmols), foi dissolvido em THF (30 mL). Solução de LiOH aquosa (1M, 23 mL, 23 mmols) foi adicionado gota-a-gota a 0°C a ele. A mistura reacional foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. TLC (30% de acetato de etil-Hexano, $R_f = 0,05$) exibiu o consumo completo do material de partida. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o

resíduo foi diluído com água (70 mL). A camada aquosa foi lavada com acetato de etila (70 mL) e a parte aquosa foi acidificada com 2N de HCl até pH = 3 - 4. A parte aquosa acidificada foi em seguida extraída com acetato de etila (3 x 150 mL). A parte orgânica combinada foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um composto sólido branco. (1,8 g, 70%). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 12,99 (bs, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,08 - 7,41 (m, 7H), 5,16 (s, 1H), 3,01 (s, 3H); Massa (M+1): 342.

6.11.6 Síntese de ácido 2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)-2-p-tolilacético (empregado para a síntese do composto exemplo nº 68):



[00412] Etapa **a**: Cianeto de sódio (7,3 g, 149,8 mmols) foi dissolvido em água (30 mL) e cloreto de amônio (13,3 g, 249,6 mmols) foi adicionado a ele. 4-Metilbenzaldeído (15 g, 124,8 mmols) em MeOH (25 mL) foi adicionado à mistura reacional e agitado em temperatura ambiente durante dois dias. TLC (5% de acetato de etil-Hexano, R_f = 0,4) exibiu o consumo completo do material de partida. Água (100 mL) e benzeno (100 mL) foi adicionado à mistura reacional e agitado durante 10 mi-

nutos. A camada orgânica separada foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um líquido amarelo composto (17 g, bruto).

[00413] Etapa **b**: O produto bruto da etapa **a** (17 g) foi dissolvido em 6N de HCl (136 mL) e refluxado durante 20 horas. HCl foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com EtOH (2 x 200 mL) e concentrado sob pressão reduzida. Finalmente, acetato de etila (250 mL) foi adicionado e agitado em 70°C durante uma hora. Um sólido surgiu no resfriamento e foi filtrado através de um funil de vidro sintetizado para fornecer o composto sólido amarelo cristalino (15 g, bruto).

[00414] Etapa **c**: O produto da etapa **b** (15 g, 74,4 mmols) foi dissolvido em HCl (300 mL) e foi resfriado à -5°C. Solução de nitrito de sódio (9,75 g, 141,3 mmol) em água (45 mL) foi adicionado gota-a-gota durante o período de 30 minutos. Após a adição completa, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. TLC (em acetato de etila $R_f = 0,3$) exibiu o consumo completo do material de partida. A parte aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 250 mL). A camada orgânica foi lavada com água (2 x 200 mL) e finalmente com salmoura (200 mL). A camada orgânica lavada foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um sólido amarelo (12,5 g, bruto).

[00415] Etapa **d**: O produto da etapa **c** (10 g, 54 mmols) foi dissolvido em benzeno (200 mL). EtOH (100 mL) e ácido sulfúrico (2 mL) foi adicionado a ele. A mistura reacional foi refluxada durante 4 horas. TLC (em 5% de acetato de etila -Hexano, $R_f = 0,7$) exibiu o consumo completo do material de partida. O solvente orgânico foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (200 mL). A parte aquosa foi extraída com 20% de acetato de etila em hexano (3 x 200 mL). A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer

um resíduo amarelo, o qual foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200, eluente: 2% de acetato de etila em hexano) para fornecer um composto líquido amarelo claro (10 g, 87%).

[00416] Etapa **e**: A uma suspensão agitada de butóxido terciário de potássio (10,6 g, 94 mmols) em dimetilformamida (60 mL), uma mistura do produto da etapa **d** (10 g, 47 mmols) e 1-flúor-2-nitrobenzeno (6,6 g, 47 mmols) em dimetilformamida (40 mL) foi adicionado a -30°C . A mistura reacional foi agitada durante 30 minutos na mesma temperatura. TLC (10% de acetato de etil-Hexano, $R_f = 0,6$) exibiu o consumo completo do material de partida. A mistura reacional foi diluída com água (1 L) e extraída com 20% de acetato de etila em hexano (3 x 250 mL). Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. A remoção do solvente orgânico sob pressão reduzida forneceu um composto amarelado, o qual foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200, eluente: 2% de acetato de etila em hexano) para fornecer um líquido amarelo composto (10,4 g, 68%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,12 (t, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,16-7,23 (m, 4H), 5,38 (s, 1H), 4,13-4,18 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,16 (t, 3H).

[00417] Etapa **f**: Em um frasco de base redonda de 500 mL o produto da etapa **e** (10,4 g, 33 mmols) foi dissolvido em acetato de etila (150 mL). Paládio sobre carvão (520 mg, 10% de Pd) foi adicionado sob atmosfera de nitrogênio. Ele foi agitado sob pressão de hidrogênio atmosférica durante 12 horas. TLC (20% de acetato de etila em hexano, $R_f = 0,3$) exibiu a conversão completa do material de partida. A mistura reacional foi filtrada sobre leito de celita e o leito foi lavado com acetato de etila (3 x 100 mL). A camada orgânica foi concentrada para fornecer um resíduo amarelo, o qual foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200, eluente: 10% de acetato de etila em hexano) para fornecer o composto de amina puro (8 g, 85%). ^1H RMN

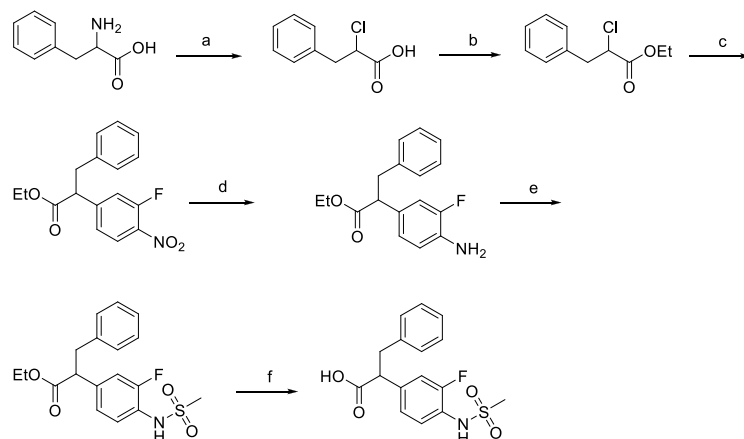
(CDCl₃, 400 MHz): δ 7,10-7,15 (m, 4H), 6,89 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,68 (t, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,07-4,12 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,15 (t, 3H).

[00418] Etapa **g**: O produto da etapa **f** (8 g, 27,8 mmols) foi dissolvido em diclorometano (120 mL). Piridina (6,7 mL, 83,5 mmols) foi adicionado a ele. Metanossulfonilcloreto (3,8 g, 33,4 mmols) foi adicionado gota-a-gota à mistura reacional a 0°C e agitado durante 16 horas em temperatura ambiente. TLC (20% de acetato de etila em hexano, R_f = 0,2) exibiu a conversão completa do material de partida. A mistura reacional foi diluída com diclorometano (200 mL) e lavada com água (3 x 200 mL). A camada orgânica foi em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada para fornecer um composto sólido, o qual foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200, eluente: 15% de acetato de etila em hexano) para fornecer o composto puro (8,8 g, 78,6%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,57 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,12-7,21 (m, 6H), 5,16 (s, 1H), 4,10-4,16 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,16 (t, 3H).

[00419] Etapa **h**: O produto da etapa **g** (4 g, 10,9 mmols), foi dissolvido em THF (60 mL). A solução de LiOH aquosa (1M, 33 mL, 33 mmols) foi adicionada gota-a-gota a 0°C a ele. A mistura reacional foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. TLC (30% de acetato de etil-Hexano, R_f = 0,05) exibiu o consumo completo do material de partida. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (70 mL). A camada aquosa foi lavada com acetato de etila (50 mL) e a parte aquosa foi acidificada com 2N de HCl até o pH = 3 - 4. A parte aquosa acidificada foi em seguida extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). A parte orgânica combinada foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um composto sólido branco (3,1 g, 84%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,57 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,12-7,21 (m, 6H),

5,16 (s, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

6.11.7 *Síntese de ácido 2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)-3-fenilpropanoico (empregado para a síntese do composto exemplo nº 145):*



[00420] Etapa **a**: O ácido 2-amino-3-fenilpropanoico (10 g, 60,5 mmols) foi dissolvido em HCl concentrado (200 mL) e foi resfriado à -5°C . Solução de nitrito de sódio (7,9 g, 115 mmols) em água (30 mL) foi adicionado gota-a-gota durante o período de 30 minutos. Após a adição completa, a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante duas horas. TLC (em 50% de acetato de etil-Hexano, $R_f = 0,4$) exibiu o consumo completo do material de partida. A parte aquosa foi extraída em acetato de etila (3 x 200 mL). A camada orgânica total foi lavada com água (2 x 200 mL) e finalmente com salmoura (200 mL). A camada orgânica lavada foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um líquido amarelo (12 g, bruto).

[00421] Etapa **b**: O produto da etapa **a** (12 g, 65 mmols) dissolvido em benzeno (240 mL). EtOH (120 mL) e ácido sulfúrico (2 mL) foi adicionado a ele. A mistura reacional foi refluxada durante 4 horas empregando-se o aparato Dean stark. TLC (20% de acetato de etila em hexano, $R_f = 0,6$) exibiu o consumo completo do material de partida. O solvente orgânico foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi

diluído com água (200 mL). A camada aquosa foi extraída com 30% de acetato de etila em hexano (3 x 200 mL). A camada orgânica total foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida para obter um resíduo amarelado, o qual foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200; eluente: 2% de acetato de etila em hexano) para fornecer um composto líquido amarelo claro. (10g, 87%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,23-7,35 (m, 5H), 4,81 (q, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,10-3,34 (m, 2H), 1,14 (t, 3H).

[00422] Etapa **c**: A uma suspensão agitada de terc-butoxido de potássio (14,3 g, 127 mmols) em dimetilformamida (90 mL), uma mistura do produto da etapa **b** (13,5 g, 63,5 mmols) e 1-flúor 2-nitrobenzeno (7,12 g, 63,5 mmols) em dimetilformamida (50 mL) foi adicionado a -30°C . A mistura reacional foi agitada durante 30 minutos na mesma temperatura. TLC (10% de acetato de etil-Hexano, $R_f = 0,4$) exibiu o consumo completo do material de partida. A mistura reacional foi diluída com água (1,5 L) e extraída com 20% de acetato de etila em hexano (3 x 250 mL). Em seguida a camada orgânica foi secada sobre sulfato de magnésio anidro. A remoção do solvente orgânico sob pressão reduzida forneceu um composto amarelado, o qual foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200, eluente: 2% de acetato de etila em hexano) para fornecer um sólido marrom claro (14,5 g, 72%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,64-7,24 (m, 8H), 3,96 (q, 2H), 3,77 (t, 1H), 3,18(q, 1H), 2,90 (q, 1H), 1,02 (t, 3H).

[00423] Etapa **d**: Em um frasco de base redonda de 500 mL o produto da etapa **c** (14,5 g, 45,7 mmols) foi dissolvido em acetato de etila (300 mL). Paládio sobre carvão (.700 mg, 10% de Pd) foi adicionado sob atmosfera de nitrogênio. Foi agitado sob pressão de hidrogênio atmosférica durante 12 horas. TLC (20% de acetato de etila em hexano, $R_f = 0,4$) exibiu a conversão completa do material de partida. A mistura reacional foi filtrada sobre leito de celita e lavada com acetato de etila (3

x 150 mL). A camada orgânica foi concentrada para fornecer um resíduo amarelado, o qual foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200, eluente: 10% de acetato de etila em hexano) para fornecer o composto de amina pura (12,5 g, 95%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,64-7,24 (m, 8H), 5,06 (s, 2H), 3,96 (q, 2H), 3,77 (t, 1H), 3,18(q, 1H), 2,90 (q, 1H), 1,02 (t, 3H).

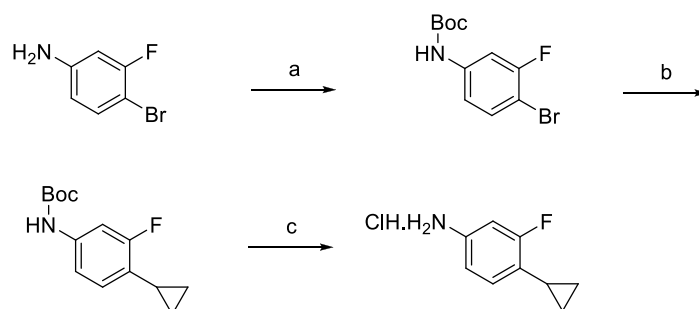
[00424] Etapa e: O produto da etapa d (12,5 g, 43,5 mmols) foi dissolvido em diclorometano (190 mL). Piridina (10,5 mL, 130,5 mmols) foi adicionado a ele. Metanossulfonilcloreto (6 g, 47,85 mmols) foi adicionado gota-a-gota à mistura reacional a 0-5°C e agitado durante 16 horas em temperatura ambiente. TLC (20% de acetato de etila em hexano, $R_f = 0,2$) exibiu a conversão completa do material de partida. A mistura reacional foi diluída com diclorometano (200 mL) e lavada com água (3 x 200 mL). A camada orgânica foi em seguida secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada para fornecer um composto sólido, o qual foi purificado através de cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200, eluente: 20% de acetato de etila em hexano) para fornecer o composto puro (13,5 g, 85%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,57 (s, 1H), 7,14-7,34 (m, 8H), 3,94-4,04 (m, 3H), 3,25 (q, 1H), 2,97-3,02 (m, 4H), 1,03 (t, 3H).

[00425] Etapa f: O produto da etapa e (4 g, 11 mmols), foi dissolvido em THF (60 mL). A solução de LiOH (1M, 33 mL, 33 mmols) foi adicionada gota-a-gota a 10-15°C a ele. A mistura reacional foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. TLC (em 30% de acetato de etil-Hexano, $R_f = 0,05$) exibiu o consumo completo do material de partida. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (150 mL). A camada aquosa foi lavada com acetato de etila (150 mL) e a parte aquosa foi acidificada com 2N de solução de HCl aquosa até o pH= 3-4. A parte aquosa acidificada foi em seguida extraída com acetato de etila (3 x 150 mL). A camada orgânica

foi secada sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida forneceu um composto sólido branco (3 g, 81%). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,53 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,15-7,33 (m, 8H), 3,91 (t, 1H), 3,26 (q, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,96 (t, 1H). MS m/z ($M+1$): 338.

7. Preparação de aminas selecionadas da Fórmula Geral (VI)

7.1 Síntese de cloridrato de 4-ciclopropil-3-flúoranilina (empregado para a síntese do composto exemplo nº 126)



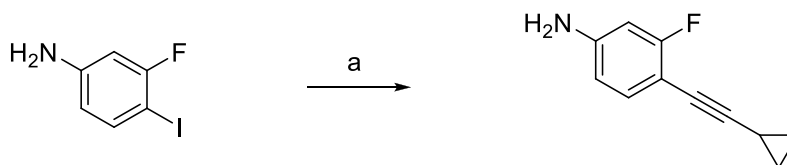
[00426] Etapa **a**: A uma mistura de 4-bromo 3-flúor anilina (5 g, 26,4 mmols) em água (40 mL), foi adicionado Boc-anidrido (6,4 g, 29,09 mmols) e agitado em temperatura ambiente durante 16 horas até o consumo completo. À solução clara água (50 mL) foi adicionado para obter o precipitado branco, o sólido filtrado, lavado com água (2×20 mL) e secado sob pressão reduzida para fornecer um sólido branco (5,82 g, 76%).

[00427] Etapa **b**: Uma suspensão contendo o produto da etapa **a** (1 g, 3,46 mmols), ácido ciclopropil borônico (0,74 mmol), tricicloexil fosfina (0,387 mg, 1,38 mmol), fosfato de tripotássio (3,67 g, 17,38 mmols) em tolueno (10 mL) e água (10 mL) foi desgaseificada purgando-se Ar durante 30 minutos e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (155 mg, 0,69 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em um tubo selado a 110°C durante 20 horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (200 mL), lavada com água (2 × 30mL), solução de salmoura (25 mL), secada (Na_2SO_4) e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. A purificação por cromatografia de co-

luna (sílica gel; malha 100 - 200; eluente: 2% de acetato de etil-éter de petróleo) forneceu um sólido branco (600 mg, 69%).

[00428] Etapa **c**: Ao produto da etapa **b** (2,65 g, 10,55 mmols), uma solução de HCl em dietil éter (60 mL) foi adicionado a 0°C e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 36 horas. O sólido foi filtrado, lavado com éter (3×10 mL), pentano (3×10 mL) e secado para fornecer o composto desejado como sólido branco (810 mg, 43%).

7.2 Síntese de 4-(ciclopropiletinil)-3-flúoranilina (empregado para a síntese do composto exemplo nº 139)

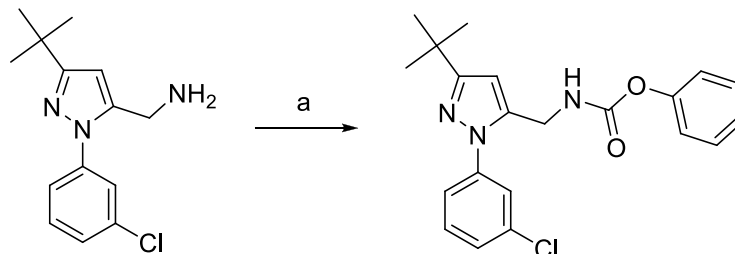


[00429] Etapa **a**: A uma solução agitada de 4-iodo 3-flúor anilina (2,25 g, 9,49 mmols) em THF (25 mL) a 0°C a -5°C, CuI (90 mg, 0,47 mmol) e Et₃N (3,5 mL, 25,62 mmols) foram adicionados. A mistura reacional foi desoxigenada purgando-se com uma corrente de Argônio durante 30 minutos a -5°C. A adição de Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (346 mg, 0,47 mmol) e o purgamento foi continuado. Após 10 minutos, ciclopropil acetileno (0,72 mL, 8,54 mmols) foi adicionado a -5°C e agitado em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi diluída com éter (200 mL), filtrada através de almofada de celita, lavada com éter (2×25 mL). O filtrado foi concentrado e o resíduo purificado por cromatografia de coluna (malha 100-200 sílica gel) empregando-se hexano como eluente para fornecer o composto título como líquido marrom claro (750 mg, 45%).

8. Preparação de fenil ésteres de carbamato selecionados de Fórmula Geral (VIa) ou (V) e fenil ésteres de Fórmula Geral (IVa)

8.1 Síntese de (3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metilcarbamato de metil fe-

nila (empregado para a síntese dos compostos exemplo nº 57-65, 122 e 144)

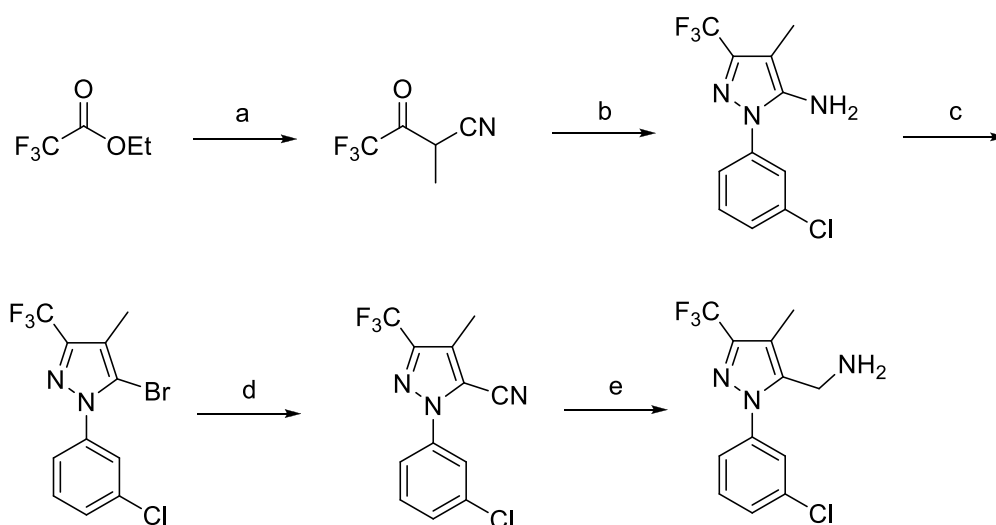


[00430] Etapa a: A uma solução de (3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (5 g, 18 mmols) em dimetilformamida (25 mL, 5 vezes), carbonato de potássio (9,16 g, 66 mmols, 3,5 eq) foi adicionado e resfriado os conteúdos a 0°C. Em seguida cloroformiato de fenila (3,28 g (2,65 mL), 20 mmols, 1,1 eq) foi adicionado gota-a-gota durante 15 minutos e a mistura reacional total foi agitada durante outros 15 minutos a 0°C. O progresso da reação foi monitorado por TLC (20% de acetato de etil-hexano, $R_f \sim 0,3$). Na conclusão da reação, os conteúdos de reação foram filtrados, o filtrado foi diluído com água gelada (100 mL) e o produto extraído com acetato de etila (3 × 25 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com solução de salmoura (100 mL), secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, 10% de acetato de etil-hexano) para produzir o produto requerido como um sólido branco (3,2 g, 45%).

9. Preparação de derivados de pirazol selecionados adicionais de acordo com a Fórmula Geral (II)

9.1 Síntese de

(1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metanamina
(empregado para a síntese dos compostos exemplo nº 84 e 134)



[00431] Etapa **a**: A uma solução de diispropilamina (40,8 g (57 mL), 0,404 mol, 2,3 eq) em THF (400 mL), n-BuLi (1,6 molar) (24,7 g (258,3 mL), 0,38 mol, 2,2 eq) foi adicionado gota-a-gota durante duas horas a -20°C e agitado os conteúdos durante 30 – 45 minutos a 0°C . Resfriados os conteúdos a -75°C , uma solução de 2,2,2-trifluoroacetato de etila (25 g, 0,17 mol) em THF (200 mL) foi adicionado gota-a-gota durante duas horas. A mistura reacional foi agitada inicialmente durante uma hora a -75°C e mais tarde durante outra 1 hora em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC (50% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,5$). Na conclusão da reação, saciada a reação com água gelada (700 mL) e os solvents foram destilados completamente. O resíduo lavado com DCM (3×300 mL), acidificado os conteúdos com 30% de solução de HCl e o produto extraído com éter (3×400 mL). A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio, concentrada sob pressão reduzida e o bruto obtido foi destilado sob vácuo para produzir o produto a $35^{\circ}\text{C}/0,1$ mm como um líquido incolor (17 g, 64% de produção).

[00432] Etapa **b**: Um produto da etapa **a** (10 g, 0,066 mol) foi tomado em HCl etanólico (300 mL, 30 vezes) e 3-clorofenila hidrazina (9,43 g, 0,066 mol, 1 eq) foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante duas horas. O progresso da reação foi monitorado por

TLC (20% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,3$). Na conclusão da reação, os conteúdos de reação foram concentrados e o resíduo tomado em água (200 mL). Basificado os conteúdos a um pH~12 com 1N de solução de NaOH e filtrados os conteúdos. O sólido obtido foi tomado em acetato de etila (200 mL), secado os conteúdos sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido colorido vermelho (12 g, 65% de produção).

[00433] Etapa **c**: Brometo cúprico (11,33 g, 0,0511 mol, 1,2 eq) foi tomado em acetonitrila (176 mL) e aquecido a 150°C. Em seguida nitrito de n-butila (6,59 g (7,47 mL), 0,063 mol, 1,5 eq) foi adicionado seguido por uma solução de produto da etapa **b** (11,75 g, 0,042 mol) em acetonitrila (176 mL) foi adicionado gota-a-gota durante 30 minutos a 150°C e agitado durante 15 minutos. O progresso da reação foi monitorado por TLC (5% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,7$). Na conclusão da reação, acetonitrila foi destilado, o resíduo foi tomado em água gelada (300 mL) e o produto extraído com acetato de etila (5 × 100 mL). O extrato combinado foi secado sobre sulfato de sódio, concentrado sob pressão reduzida e o bruto obtido foi submetido à cromatografia de coluna (sílica gel, hexano puro). O produto puro não foi isolado e uma mistura foi obtida como um líquido colorido vermelho (16 g, bruto) e o mesmo produto empregado durante a próxima etapa.

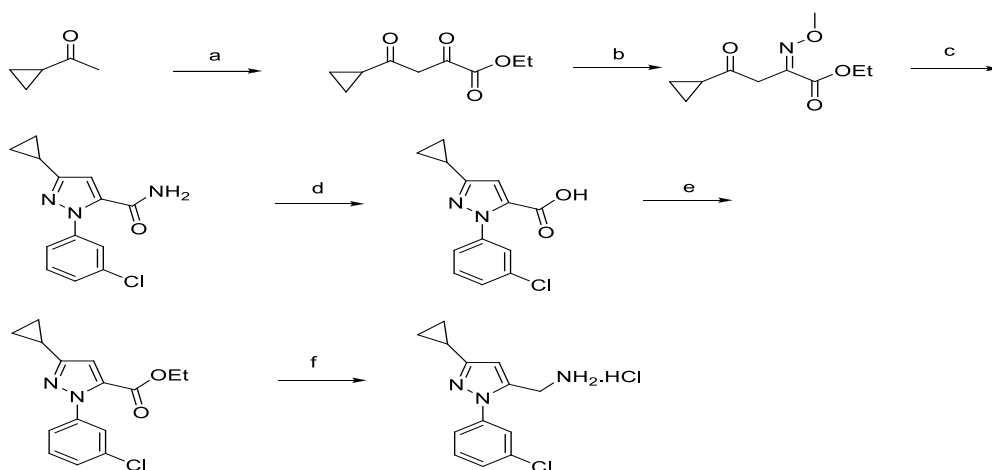
[00434] Etapa **d**: A uma solução do produto da etapa **c** (13 g, 0,038 mol) em NMP (130 mL, 10 vezes), cianeto de cobre (6,8 g, 0,076 mol, 2 eq), iodeto de sódio (100 mg, catalítico) foram adicionados. A mistura reacional foi colocada em um banho de óleo pré-aquecido a 180°C e deixada agitar durante 8 horas. O progresso da reação foi monitorado por TLC (5% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,4$). Na conclusão da reação, diluído os conteúdos de reação com água (200 mL) e o produto extraído com acetato de etila (5 × 100 mL). O extrato combinado foi lavado com água gelada (5 × 50 mL), secado sobre sulfato de sódio e

concentrado sob pressão reduzida. O bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, 2% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto requerido como um sólido colorido amarelo claro (8 g).

[00435] Etapa **e**: A uma solução do produto da etapa **d** (5 g, 0,017 mol) em THF seco (30 mL, 6 vezes), Borano-THF em THF (70 mL) foi adicionado gota-a-gota durante 30 minutos a 0 – 5°C. A mistura reacional foi vagarosamente aquecida a 50°C e deixada agitar durante 12 horas. O progresso da reação foi monitorado por TLC (75% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,2$). Na conclusão da reação, acidificados os conteúdos a 0 – 5°C com HCl concentrado a 0°C e agitados os conteúdos durante duas horas em temperatura ambiente. Em seguida basificados os conteúdos a um pH~12 com 10% de solução de NaOH e o produto extraído com acetato de etila (5 × 50 mL). O extrato combinado foi secado sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida. O sólido obtido foi lavado com 10% de éter/hexano e secado para produzir o produto requerido como um sólido colorido branco (3 g, 59% de produção, mp 82 – 86°C).

9.2 Síntese de cloridrato de

(1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)metanamina (empregado para a síntese do composto exemplo nº 128)



[00436] Etapa **a**: A uma solução de etóxido de sódio (recentemente preparada dissolvendo-se sódio (1 g, 8,2 mmols, 1,2 eq) em EtOH (30 mL)), oxalato de dietila (0,92 mL, 6,85 mmols, 1 eq) foi adicionado em temperatura ambiente seguido pela adição de metil cetona de ciclopropila (0,74 mL, 7,5 mmols, 1,1 eq) gota-a-gota a 0°C. A mistura reacional foi vagorosamente aquecida à temperatura ambiente e agitada durante 3 horas. Água gelada (10 mL) foi adicionado e EtOH foi evaporada sob pressão reduzida. A camada aquosa residual foi diluída com 2 N de HCl aquoso (15 mL) e extraída com dietil éter (2 × 25 mL). A camada orgânica foi lavada com solução de salmoura e secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada para fornecer um líquido marrom claro (400 mg, 31%).

[00437] Etapa **b**: A uma solução do produto da etapa **a** (200 mg, 0,543 mmol, 1 eq) em EtOH (8 mL), cloridrato de metoxilamina (30% de solução em água, 0,4 mL, 0,651 mmol, 1,2 eq) foi adicionado em temperatura ambiente e a mistura reacional agitada durante uma hora. EtOH foi evaporado sob pressão reduzida e a camada aquosa residual foi extraída com acetato de etila (15 mL). A camada orgânica foi lavada com água (10 mL), solução de salmoura (10 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um líquido amarelo claro (180 mg, 78%).

[00438] Etapa **c**: Uma mistura do produto da etapa **b** (1,1 g, 5,164 mmols, 1 eq) e cloridrato de 3-clorofenil hidrazina (1,84 g, 10,27 mmols, 2 eq) foi tomada em ácido acético (20 mL), 2-metóxi EtOH (10 mL) e a mistura reacional foi aquecida a 105°C durante 3 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi extraído com acetato de etila (60 mL). A camada orgânica lavada com água (10 mL), solução de salmoura (10 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. A Purificação por cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200; eluente: acetato de etil-éter de petróleo

(4:96)) forneceu um semi-sólido marrom claro (1,15g, 77%).

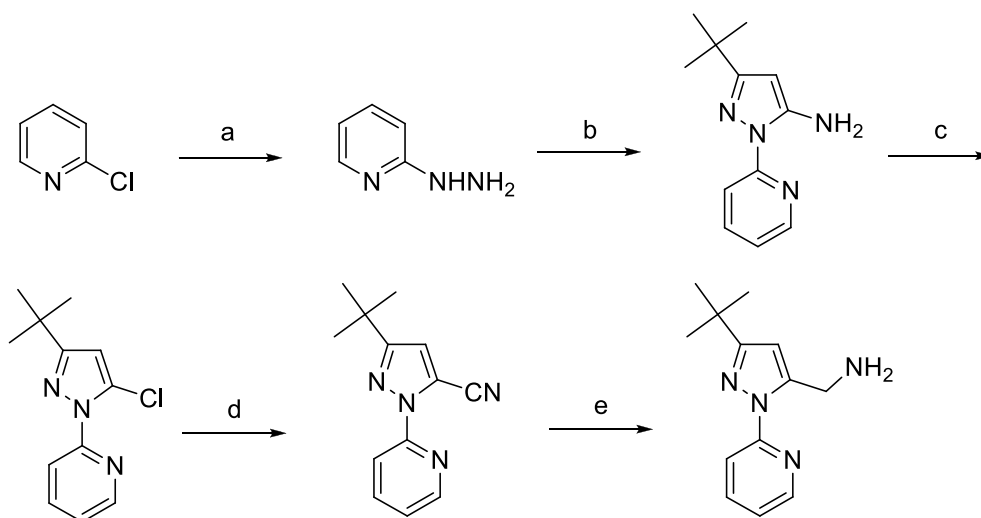
[00439] Etapa **d**: A uma solução do produto da etapa **c** (2,5 g, 8,62 mmols, 1 eq) em THF (15 mL) – MeOH (9 mL) – água (3 mL), LiOH (1,08 g, 25,71 mmols, 3 eq) foi adicionado a 0°C e a mistura reacional foi agitada durante duas horas em temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o pH do resíduo foi ajustado a ~3 usando 2 N de HCl aquoso (1,2 mL). A camada aquosa acídica foi extraída com acetato de etila (2 × 60 mL); a camada orgânica combinada lavada com água (10 mL), solução de salmoura (10 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um sólido não totalmente branco (1,4 g, 62%).

[00440] Etapa **e**: A uma solução do produto da etapa **d** (1,4 g, 5,34 mmols, 1 eq) em 1,4-dioxano (30 mL), piridina (0,25 mL, 3,2 mmols, 0,6 eq) e (Boc)₂O (1,4 mL, 6,37 mmols, 1,2 eq) foram adicionados a 0°C e a mistura resultante foi agitada durante 30 minutos na mesma temperatura. Bicarbonato de amônio (0,84 g, 10,63 mmol, 2 eq) foi adicionado a 0°C e a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi diluída com água (10 mL) e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2 × 30 mL). A camada orgânica foi lavada com 2N de HCl (20 mL), água (10 mL), solução de salmoura (10 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. A purificação por cromatografia de coluna (sílica gel: malha 100 - 200; eluente: acetato de etil-éter de petróleo (16:84)) forneceu um sólido branco (1 g, 72%).

[00441] Etapa **f**: A uma solução de produto da etapa **e** (2 g, 7,66 mmols, 1 eq) em THF (25 mL), BH₃.DMS (1,44 mL, 15,32 mmols, 2 eq) foi adicionado a 0°C e a mistura reacional foi aquecida a 70°C durante 3 horas. A mistura reacional foi resfriada à 0°C e MeOH (15 mL) foi adicionado e a mistura reacional aquecida ao refluxo durante uma hora. A mistura reacional foi trazida à temperatura ambiente e o solvente foi

evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em éter (15 mL), resfriado a 0°C e uma solução de HCl em 1,4-dioxano (3 mL) foi adicionado (pH da mistura reacional ~4). O sólido precipitado foi filtrado e lavado com dietil éter (5 mL, três vezes) para fornecer o composto de sal de cloridrato como um sólido branco (600 mg, 28%).

9.3 Síntese de (3-terc-butil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metanamina
(empregado para a síntese do composto exemplo nº 127)



[00442] Etapa **a**: A uma solução de 2-cloropiridina (20 g, 0,17 mol) em etanol (100 mL, 5 vezes), hidrato de hidrazina (132 mL, 6,6 vezes) foi adicionado e a mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 15 horas. O progresso da reação foi monitorado por TLC (40% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,1$). Como a reação não terminou, continuou em refluxo durante outras 15 horas e monitorada por TLC. Na conclusão da reação, cloridrato de hidrazina etanólica foi completamente destilado a 100°C, o resíduo foi tomado em DCM (500 mL) e lavado os conteúdos com solução de carbonato de sódio saturada (100 mL). A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para obter o produto bruto como um sólido de baixa fusão (11 g, bruto). O bruto obtido foi diretamente empregado durante a próxima etapa.

[00443] Etapa **b**: A uma solução agitada do produto da etapa **a** (11 g,

bruto) em etanol (110 mL, 10 vezes), 4,4-dimetil-3-oxopentanonitrila (11,3 g, 0,09 mol, 0,9 eq) foi adicionado em porções seguido por quantidade catalítica de HCl. A mistura reacional foi aquecida à 100°C e refluxada durante 6 horas. O progresso da reação foi monitorado por TLC (20% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,7$). Na conclusão da reação, etanol foi destilado, o resíduo foi tomado em água (200 mL) e o produto extraído com acetato de etila (2 × 100 mL). O extrato combinado foi secado sobre sulfato de sódio, concentrado sob pressão reduzida e o bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, 10% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto requerido como um sólido não totalmente branco (18 g).

[00444] Etapa **c**: A uma solução do produto da etapa **b** (4 g, 0,01 mol) em acetonitrila (80 mL), cloreto cúprico (12,3 g, 0,09 mol, 5 eq) foi adicionado. Uma solução de nitrito de terc-butila (2,8 (3,3 mL), 0,023 mol, 1,5 eq) em acetonitrila (40 mL (total 120 mL, 30 vezes)) foi adicionado gota-a-gota durante 10 minutos e a massa reacional total foi agitada durante 5 horas em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC (10% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,3$). Na conclusão da reação, acetonitrila foi destilado, o resíduo foi tomado em água (100 mL) e o produto extraído com acetato de etila (2 × 200 mL). O extrato combinado foi secado sobre sulfato de sódio, concentrado sob pressão reduzida e o bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, 4% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto requerido como um líquido colorido amarelo claro (2,1 g, 48% de produção).

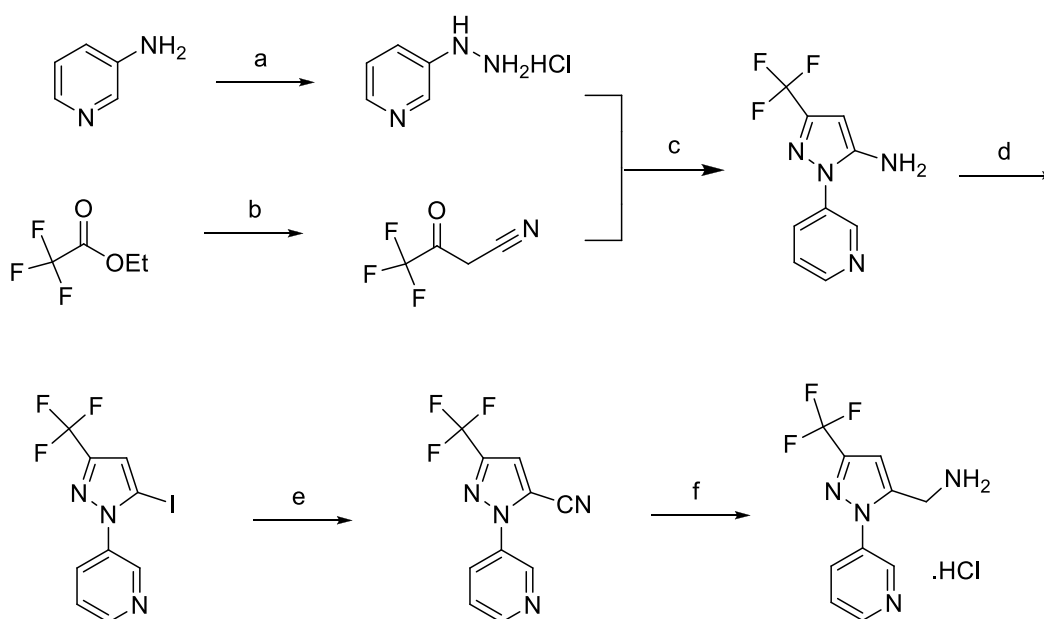
[00445] Etapa **d**: A uma solução agitada do produto da etapa **c** (2,1 g, 0,008 mol) em NMP (21 mL, 1 vez), cianeto de cobre (1,56 g, 0,017 mol, 2 eq) foi adicionado em porções seguido por uma quantidade catalítica de iodeto de sódio foi adicionado. A mistura reacional foi aquecida a 180°C e mantida nesta temperatura durante 4 horas. O pro-

gresso da reação foi monitorado por TLC (10% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,5$). Na conclusão da reação, diluídos os conteúdos de reação com acetato de etila, filtrados os conteúdos através de leito de celita e o filtrado lavado com água gelada (50 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, concentrada sob pressão reduzida e o bruto foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, 6 – 8% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto requerido como um sólido não totalmente branco (0,8 g, 40% de produção).

[00446] Etapa **e**: A uma solução do produto da etapa **d** (1,5 g, 0,006 mol) em metanol (20 mL), quantidade catalítica de níquel raney. A mistura reacional foi hidrogenada durante uma hora a 4,211836 kg/cm² (60 psi). O progresso da reação foi monitorado por TLC (15% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,1$). No desaparecimento do material de partida, filtrados os conteúdos sobre leito de celita e lavados com metanol. O filtrado foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, 6% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto título como um óleo colorido cremoso (1,4 g, 97% de produção).

9.4 Síntese de cloridrato de

(1-(piridin-3-il)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (empregado para a síntese do composto exemplo nº 136)



[00447] Etapa **a**: A uma solução gelada de piridin-3-amina (40 g, 425,5 mmols) em HCl concentrado (500 mL) a 0°C, uma solução de NaNO₂ (35,23 g, 510,6 mmols) em água (40 mL) foi adicionada gota-a-gota mantendo a temperatura em 0°C durante 15 minutos. Após a adição, a solução foi agitada durante 20 minutos. Esta solução foi adicionada a uma solução de SnCl₂ (177,5 g, 936,3 mmols) em HCl concentrado (100 mL) gota-a-gota mantendo a temperatura em 0°C durante 20 minutos e a solução amarela resultante foi agitada em 0°C durante 30 minutos. O sólido amarelo obtido foi filtrado, lavado com água (3 × 50 mL) e secado para fornecer o produto (106,5 g, bruto) como sólido amarelo.

[00448] Etapa **b**: A uma suspensão gelada de NaH (60% de dispersão em óleo, 29,26 g, 731,7 mmols) em 1,4-dioxano (450 mL), acetonitrila (38,46 mL, 731,7 mmols) foi adicionado gota-a-gota a 0°C e agitado durante 30 minutos. A mistura reacional foi resfriada a -5°C, e 2,2,2-trifluoracetato de etila (83,12 g, 585,36 mmols) foi vagorosamente adicionado e a mistura reacional deixada agitar em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura reacional foi resfriada a 0°C, saciada com MeOH (150 mL), diluída com acetato de etila (300 mL) e o pH ajustado em ~4 empregando-se HCl aquoso diluído. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2×250 mL). A camada de acetato de etila combinada foi lavada com água (250 mL), solução de salmoura (200 mL), secada (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um líquido marrom (57 g). O composto bruto foi empregado como tal sem outra purificação.

[00449] Etapa **c**: Uma solução do produto da etapa **b** (57 g, bruto; 416,05 mmols) e o produto da etapa **a** (60,5 g, 416,05 mmols) em EtOH (650 mL) foi agitada ao refluxo durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada; o resíduo obtido foi diluído com acetato de etila (2 L), la-

vado com água (2 × 500 mL), solução de salmoura (500 mL), secado (Na_2SO_4), filtrado e concentrado sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. A purificação por cromatografia de coluna (sílica gel; malha 100 - 200; eluente: 30% de acetato de etila em éter de petróleo) forneceu um sólido amarelo (31,48 g).

[00450] Etapa **d**: A uma suspensão gelada de iodeto de potássio (51,3 g, 309,21 mmols) e nitrito de isoamila (41,16 mL, 309,21 mmols) em acetonitrila seco (350 mL), uma solução do produto da etapa **c** (23,5 g, 103,07 mmols) em acetonitrila (100 mL) foi adicionado gota-a-gota a 0°C e a mistura reacional foi agitada em 100°C durante 20 horas. A mistura reacional foi concentrada; o resíduo obtido foi diluído com acetato de etila (1 L), lavado com água (2×400 mL), solução de salmoura (200 mL), secado (Na_2SO_4), filtrado e concentrado para fornecer um resíduo. A purificação por cromatografia de coluna (sílica gel; malha 100 - 200; eluente: 30% de acetato de etila em éter de petróleo) forneceu um sólido amarelo claro (16,52 g, 37%).

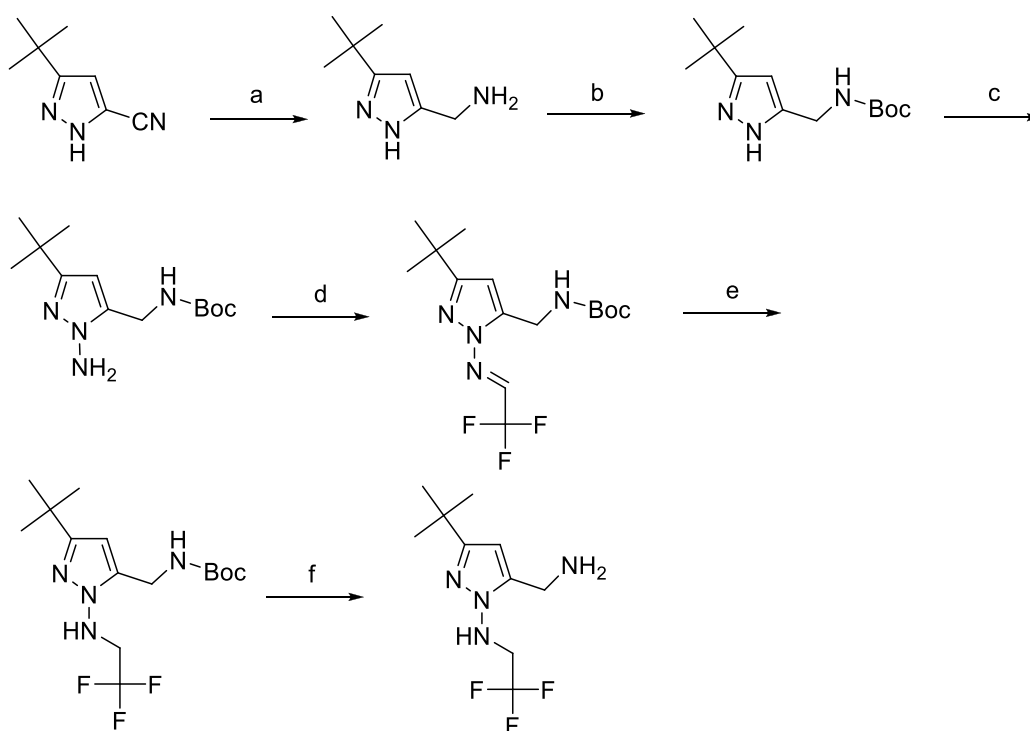
[00451] Etapa **e**: A uma solução do produto da etapa **d** (16,5 g, 48,67 mmols) em NMP seco (150 mL), CuCN (6,53 g, 73,0 mmols) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada em 200°C durante duas horas. A mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, saciada com etileno diamina (50 mL) e diluída com acetato de etila (800 mL). A suspensão obtida foi filtrada através de leito de celita, lavada com acetato de etila (2 × 100 mL). O filtrado combinado foi lavado com água (2× 300 mL), solução de salmoura (250 mL), secado (Na_2SO_4), filtrado e concentrado sob pressão reduzida para fornecer um resíduo. A purificação por cromatografia de coluna (sílica gel; malha 100 - 200; eluente: 20-30% de acetato de etila em éter de petróleo) para fornecer um sólido amarelo (5,12 g, 44%).

[00452] Etapa **f**: A uma solução do produto da etapa **e** (4,5 g, 18,9 mmols) em NH_3 metanólico saturado (50 mL), Níquel Raney (3 g, úmido,

lavado com MeOH (4× 5 mL)) foi adicionado e a mistura foi hidrogenada em um hidrogenador Parr a 2,81224 kg/cm² (275,79 kPa (40 Psi)) de pressão em temperatura ambiente durante 4 horas. A mistura reacional foi filtrada através de celita e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi agitado em HCl saturado em éter (50 mL) durante duas horas. Éter foi decantado, o sólido obtido foi lavado com éter (3×10 mL), secado por vácuo para fornecer o composto produto como sólido marrom claro (1,2 g, 23%).

9.5 Síntese de

5-(aminometil)-3-terc-butil-N-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-1-amina (empregado para a síntese do composto exemplo nº 98)



[00453] Etapa **a:** A uma solução de terc-butil-1H-pirazol-5-carbonitrila (5 g, 0,033 mol) em metanol (100 mL, 20 vezes), níquel Raney (5 g, 1 vez) foi adicionado e a mistura reacional foi hidrogenada durante 1 – 2 horas a 4,92142 kg/cm² (482,63 kPa (70 psi)). O progresso da reação foi monitorado por TLC (40% de acetato

de etila / hexano, $R_f \sim 0,1$). Na conclusão da reação, filtrados os conteúdos de reação e o leito foi lavado com metanol (100 mL). O metanol foi completamente destilado e o bruto obtido como um líquido colorido amarelo claro (5 g, bruto) foi diretamente empregado durante a próxima etapa.

[00454] Etapa **b**: A uma solução agitada do produto da etapa **a** (5 g, bruto) em metanol (50 mL, 10 vezes), carbonato de sódio (5,1 g, 0,04 mol, 1,5 eq) foi adicionado e agitado durante 15 minutos. Resfriados os conteúdos a 0°C, anidrido de Boc (6,97 g, 1,1 eq) foi adicionado gota-a-gota durante 10 minutos e a mistura reacional total foi agitada durante 30 minutos a 0°C. O progresso da reação foi monitorado por TLC (50% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,3$). Na conclusão da reação, metanol foi completamente destilado, o resíduo foi tomado em água (100 mL) e o produto extraído com acetato de etila (2 × 100 mL). O extrato combinado foi secado sobre sulfato de sódio, concentrado sob pressão reduzida e o bruto foi recristalizado de hexano para produzir o produto requerido como um sólido branco (4,5 g).

[00455] Etapa **c**: A uma solução agitada do produto da etapa **b** (5 g, 0,019 mol) em DMF (50 mL, 10 vezes), hidróxido de sódio (7,9 g, 0,19 mol, 10 eq) foi adicionado. Resfriados os conteúdos a 0°C, ácido hidroxilamina-o-sulfônico (6,4 g, 0,057 mol, 3 eq) foi adicionado em porções durante 30 minutos e a mistura reacional foi agitada durante duas horas a 0°C. O progresso da reação foi monitorado por TLC (30% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,4$). Na conclusão da reação, despejados os conteúdos de reação em gelo moído (200 g) e filtrados os conteúdos. O sólido obtido foi tomado em hexano (100 mL), filtrado e secado para produzir o produto requerido como um sólido branco (4 g, 75% de produção).

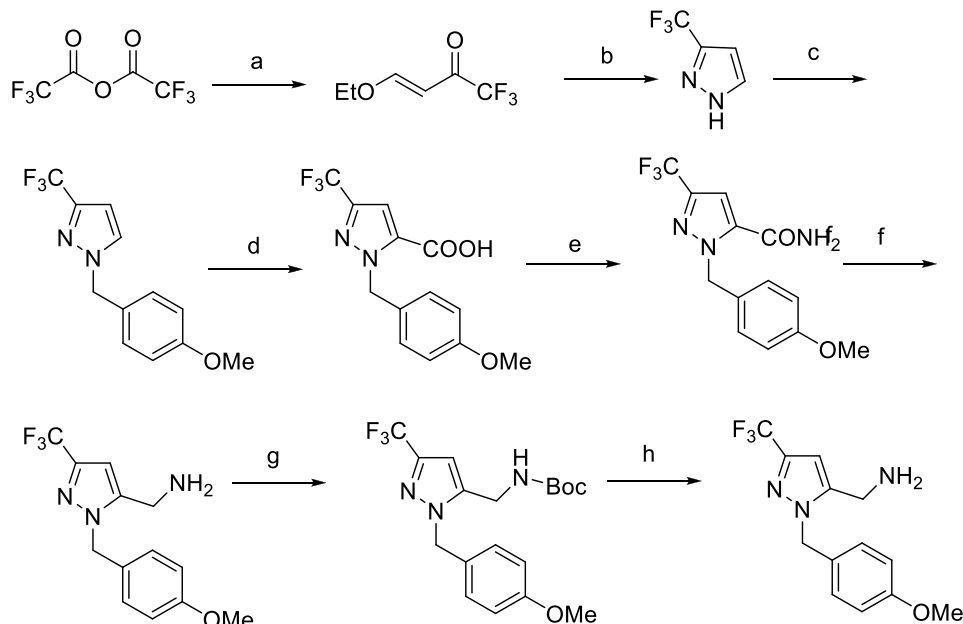
[00456] Etapa **d**: A uma solução agitada do produto da etapa **c** (2 g, 0,001 mol) em etanol (20 mL, 10 vezes), éter contendo trifluoracetil-

deído (1,41 g em 50 mL (0,014 mol, 2 eq)) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada durante 12 horas em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC (10% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,7$). Na conclusão da reação, etanol foi completamente destilado e o bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, hexano) para produzir o produto requerido como um sólido branco (2 g, 77% de produção).

[00457] Etapa **e**: A uma solução agitada do produto da etapa **d** (1,7 g, 0,0048 mol) em metanol (170 mL), 10% de Pd/C (0,5 g, catalítico) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada durante 12 horas sob pressão de balão de hidrogênio. O progresso da reação foi monitorado por TLC (10% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,3$). Na conclusão da reação, filtrados os conteúdos sobre leito de celita e o leito lavado com metanol. Metanol destilado do filtrado e o bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (alumina básica, hexano) para produzir o produto título como um sólido branco (1,02 g, 50% de produção, mp 80 – 83°C).

[00458] Etapa **f**: A uma solução agitada do produto da etapa **e** composto-Boc (1,0 g), DCM (20 mL) foi adicionado em temperatura ambiente e agitado durante cerca de 20 minutos. Esta mistura reacional foi resfriada a 0 - 5 °C e passada por gás de HCl durante cerca de 30 minutos. O progresso da reação foi monitorado por TLC (10% de acetato de etila/hexano/50% de acetato de etila/hexano). Na conclusão da reação, destilar DCM. Adicionar água (20 mL) em seguida extrair o composto com 20% de IPA/ CHCl_3 e a camada foram separados. A camada orgânica foi destilada sob pressão reduzida e secada sob vácuo elevado. O bruto foi obtido lavando-se com heptano e secando sob vácuo elevado. O composto foi obtido o líquido viscoso colorido amarelo claro (0,65 g, 91% de produção).

(1-(4-metoxibenzil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (em-pregado para a síntese do composto exemplo nº 132)



[00459] Etapa **a**: DMAP (4,25 g, 0,034 mol, 0,01 eq) foi adicionado ao DCM (3 litros) e resfriados os conteúdos a -10°C . Anidrido trifluoroacético (765 g (510 mL), 3,2 mols, 1,05 eq) foi adicionado seguido por etil vinil éter (250 g, 3,04 mols) foi adicionado gota-a-gota durante 45 minutos a -10°C . Em seguida a mistura reacional total foi inicialmente agitada durante 8 horas a 0°C e mais tarde durante a noite em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC (10% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,7$). Na conclusão da reação, os conteúdos de reação foram saciados com solução de NaHCO_3 saturada (600 mL) e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com DCM (2×500 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água (2×1 litro), secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para obter o produto bruto como um líquido colorido marrom (450 g, bruto).

[00460] Etapa **b**: Dicloridrato de hidrazina (225 g, 2,14 mols, 1,6 eq) foi tomado em etanol (1400 mL) e bem agitado. TEA (135,4 g (185,4 mL), 1,34 mol, 1 eq) foi adicionado gota-a-gota durante 45 minutos em

temperatura ambiente. Em seguida o produto da etapa **a** (225 g, bruto) foi adicionado gota-a-gota em temperatura ambiente e a mistura reacional total foi refluxada durante a noite. O progresso da reação foi monitorado por TLC (20% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,4$). Na conclusão da reação, etanol foi completamente destilado, o resíduo foi tomado em água gelada (500 mL) e o produto extraído com acetato de etila (2×400 mL). O extrato combinado foi lavado com água gelada (300 mL), secado sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como sólido não totalmente branco (195 g).

[00461] Etapa **c**: NaH (33,08 g (19,85, 60%), 1,5 eq) foi adicionado à pequena quantidade de hexano e bem agitado durante 10 minutos. Hexano foi decantado, DMF seco (500 mL) foi adicionado gota-a-gota sob atmosfera de N_2 e bem agitado. Uma solução do produto da etapa **b** (75 g, 0,55 mol) em DMF (125 mL) foi adicionado gota-a-gota sob atmosfera de N_2 . Em seguida uma solução de cloreto de 4-metoxilbenzoila (86,3 g, 0,55 mol, 1 eq) em DMF (125 mL) foi adicionado gota-a-gota e a mistura reacional total foi deixada agitar durante 12 horas em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC (10% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,4$). Na conclusão da reação, os conteúdos de reação foram derramados em água gelada (500 mL) e o produto extraído com acetato de etila (2×400 mL). Em seguida os conteúdos foram secados sobre sulfato de sódio e concentrados sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um líquido colorido marrom (125 g, 88% de produção).

[00462] Etapa **d**: Diisopropil amina (28,4 (39,4 mL), 1,2 eq) foi tomado em THF (500 mL), bem agitado e resfriados os conteúdos a 0°C . n-BuLi (234,4 mL, 1,5 eq) foi adicionado gota-a-gota a 0°C e resfriados os conteúdos a -78°C . Uma solução do produto da etapa **c** (62 g, 0,24 mol) em THF (200 mL) foi adicionado gota-a-gota durante 30 minutos e

agitados os conteúdos durante outros 30 minutos a -78°C . Em seguida gás de CO_2 seco foi borbulhado através da mistura reacional durante 1,5 hora e o progresso da reação foi monitorado por TLC (10% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,1$). Na conclusão da reação, os conteúdos de reação foram derramados em água gelada (300 mL) e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2×200 mL) em condição básica. A camada aquosa foi acidificada com 20% de solução de HCl e extraída com acetato de etila (2×200 mL). A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido não totalmente branco (42 g, 58% de produção).

[00463] Etapa e: A uma solução do produto da etapa d (50 g, 0,16 mol) em DCM (750 mL, 15 vezes), a quantidade catalítica de DMF foi adicionada e resfriada a 0°C . Cloreto de tionila (99,3 g (61 mL), 0,83 mol, 5 eq) foi adicionado gota-a-gota durante 30 minutos a 0°C . A mistura reacional total foi vagarosamente aquecida à temperatura de refluxo e deixada ao refluxo durante duas horas. O progresso da reação foi monitorado por TLC (10% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,4$). No desaparecimento do material de partida, DCM foi completamente destilado. O cloreto de ácido acima preparado foi dissolvido em DCM (500 mL) e adicionado gota-a-gota à solução de amônia aquosa (600 – 700 mL) a 0°C . A mistura reacional total foi deixada agitar durante uma hora e o progresso da reação foi monitorado por TLC (10% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,7$). Na conclusão da reação, água gelada (200 mL) foi adicionado e o produto extraído com acetato de etila (2×200 mL). A camada orgânica combinada foi secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido não totalmente branco (37 g, bruto). O bruto obtido foi diretamente empregado durante a próxima etapa.

[00464] Etapa f: LAH (4,7 g, 0,12 mol, 1 eq) foi adicionado à pe-

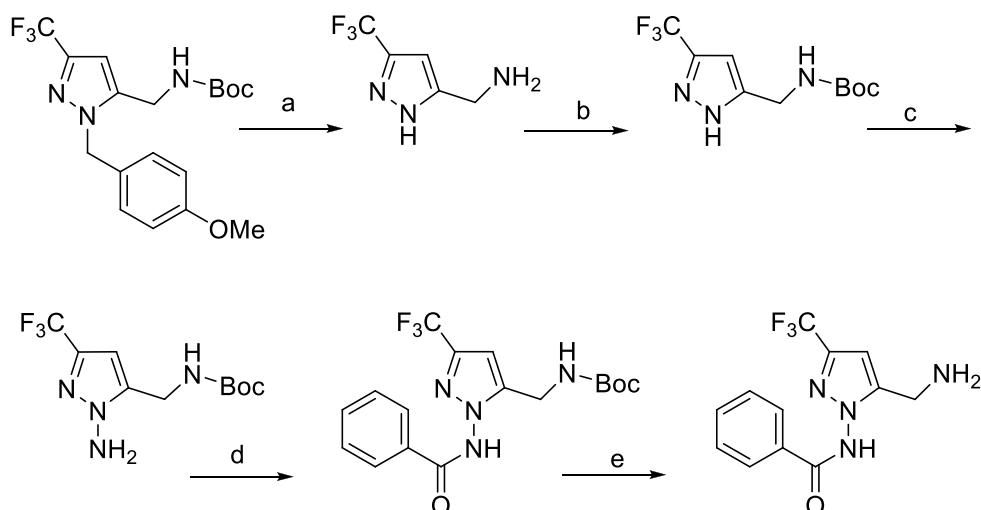
quena quantidade de hexano e bem agitado durante 10 minutos. O hexano foi decantado e THF (250 mL) foi adicionado ao LAH sob condição fria. Em seguida uma solução do produto da etapa **e** (37 g, 0,12 mol) em THF (120 mL) foi adicionada gota-a-gota durante 30 minutos a 0°C e a mistura reacional foi aquecida ao refluxo durante 5 horas. O progresso da reação foi monitorado por TLC (50% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,2$). Como a reação agitou completamente, LAH (2,3 g) foi adicionado e refluxado durante outras 4 horas. Neste tempo a reação foi completamente agitada. Em seguida os conteúdos de reação foram vagarosamente adicionados à solução saturada de sulfato de sódio (1 litro) e o produto extraído com acetato de etila (2 × 500 mL). O extrato combinado foi secado sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida para obter o produto bruto como um sólido não totalmente branco (32,5 g). O bruto obtido foi diretamente empregado durante a próxima etapa.

[00465] Etapa **g**: A uma solução do produto da etapa **f** ((80 g, 0,28 mol) em DCM (600 mL) resfriada a 0°C, TEA (22,7 g (30,2 mL), 0,026 mol, 0,8 eq) foi adicionado gota-a-gota durante 10 minutos. Em seguida, anidrido de Boc (61,2 g (62,5 mL), 0,28 mol, 1 eq) tomado em DCM (200 mL) foi adicionado gota-a-gota durante 20 – 30 minutos a 0°C. A mistura reacional total inicialmente agitada durante 30 minutos a 0°C e altera durante outros 30 minutos em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC (20% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,6$). Na conclusão da reação, DCM foi completamente destilado, o resíduo foi tomado em água gelada (500 mL) e o produto extraído com acetato de etila (2 × 300 mL). O extrato combinado foi secado sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida. O bruto obtido foi recristalizado de hexano (200 mL) para produzir o produto requerido como um sólido não totalmente branco (80 g, 74% de produção).

[00466] Etapa **h**: O produto da etapa **g** (5 g, 0,012 mol) foi tomado em DCM (30 mL, 6 vezes) e resfriado a 0°C. Gás de HCl foi borbulhado através da mistura reacional durante 45 minutos a 0°C. O progresso da reação foi monitorado por TLC (30% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,2$). Na conclusão da reação, DCM foi completamente destilado. O resíduo foi tomado em água gelada (200 mL) e o produto extraído com 20% de acetato de etila/hexano (2 × 100 mL). A camada aquosa foi basificada a um pH~10 com 2N de solução de NaOH e extraída com acetato de etila (5 × 100 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água (2 × 200 mL), secada sobre sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um líquido colorido amarelo (2,4 g, 64% de produção).

9.7 Síntese de

N-(5-(aminometil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-1-il)benzamida (empregado para a síntese do composto exemplo nº 146)



[00467] Etapa **a**: A uma solução agitada de (1-(4-metoxibenzil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metilcarbamato de terc-butila (20 g, 0,052 mol) em tolueno (300 mL, 15 vezes) resfriada a 0°C, cloreto de alumínio (17,34 g, 0,129 mol, 2,5 eq) foi adicionado em porções durante 30 minutos. A mistura reacional foi vagarosamente

aquecida a 50 – 60°C e deixada agitar durante duas horas na mesma temperatura. O progresso da reação foi monitorado por TLC (20% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,1$). Na conclusão da reação, os conteúdos de reação foram saciados com HCl diluído, água gelada (300 mL) foi adicionado e extraída com acetato de etila (2 × 100 mL). A camada aquosa foi basificada com solução de hidróxido de sódio e extraída com acetato de etila. O extrato combinado foi secado sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida para obter o produto bruto como um sólido colorido marrom (4,6 g). O bruto obtido foi diretamente empregando durante a próxima etapa.

[00468] Etapa **b**: A uma solução agitada do produto da etapa **a** (5,7 g, 0,034 mol) em DCM (37 mL) resfriada a 0°C, TEA (1,74 g (2,4 mL), 0,017 mol, 0,5 eq) foi adicionado gota-a-gota durante 10 minutos. Em seguida anidrido de Boc (3,76 g (3,9 mL), 0,017 mol, 0,5 eq) tomado em DCM (20 mL) foi adicionado gota-a-gota durante 10 – 15 minutos a 0°C. A mistura reacional total inicialmente agitada durante 30 minutos a 0°C e altera durante outros 30 minutos em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC (20% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,6$). Como a reação não agitou completamente, anidrido de Boc (0,3 eq) foi adicionado e agitado durante outros 15 minutos em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC e constatou-se que a reação agitou completamente. DCM foi completamente destilado, o resíduo foi tomado em água gelada (300 mL) e o produto extraído com acetato de etila (2 × 200 mL). O extrato combinado foi secado sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido não totalmente branco (7 g, 76% de produção).

[00469] Etapa **c**: Uma solução do produto da etapa **b** (10 g, 0,037 mol) em DMF (50 mL) foi adicionado gota-a-gota a uma mistura de NaH (1,85 g, 0,077 mol, 1,2 eq) em DMF (50 mL) durante 45 minutos em

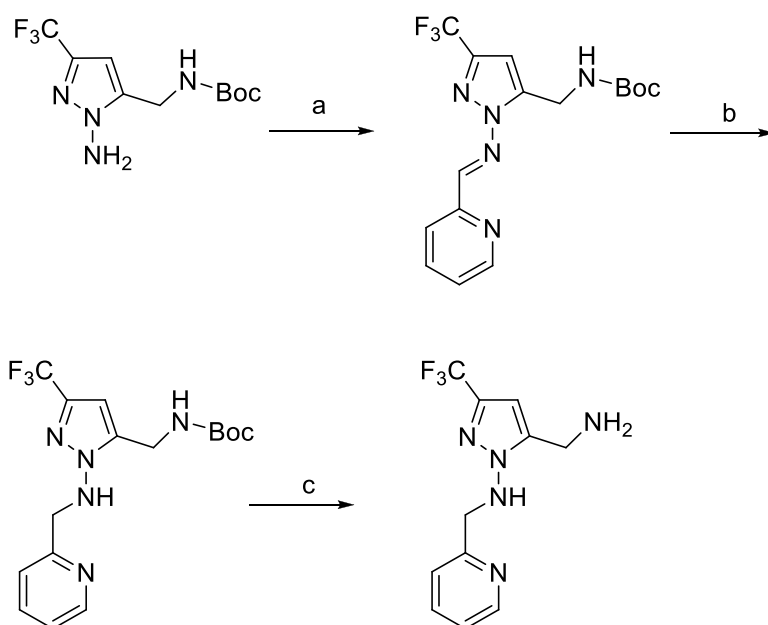
temperatura ambiente. Em seguida, 0,5M de solução de monoclóro amina (322 mL) foi adicionado gota-a-gota durante 30 minutos e a mistura reacional total foi deixada agitar durante 20 minutos em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC (30% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,5$). Na conclusão da reação, os conteúdos de reação foram saciados com solução de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturada em condição fria e o produto foi extraído com acetato de etila (5×100 mL). O extrato combinado foi secado sobre sulfato de sódio, concentrado sob pressão reduzida e o bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, 4% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto requerido como um sólido não totalmente branco (4 g, 62% de produção).

[00470] Etapa **d**: A uma solução do produto da etapa **c** (1,2 g, 0,0042 mol) em tolueno (12 mL, 10 vezes), carbonato de potássio (1,18 g, 2 eq), água (12 mL, 10 vezes) e TBAB (0,137 g, 0,0004 mol, 0,1 eq) foram adicionados. Em seguida os conteúdos foram agitados durante 15 minutos e resfriados a 0°C. Cloreto de benzoila (0,72 g, 0,005 mol, 1,2 eq) tomado em tolueno (6 mL) foi adicionado gota-a-gota a 0°C e a mistura reacional total foi agitada durante duas horas em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC (30% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,6$). Na conclusão da reação, água gelada (100 mL) foi adicionado, a camada orgânica separada e a camada aquosa extraída com acetato de etila (5×75 mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água (2×100 mL) e secada sobre sulfato de sódio. Em seguida os conteúdos foram concentrados sob pressão reduzida e o bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, 3% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto requerido como um líquido colorido amarelo claro (1,1 g, 67% de produção).

[00471] Etapa **e**: A uma solução do produto da etapa **d** (1,1 g, 0,0028 mol) em DCM (11 mL, 10 vezes) resfriado a 0°C, ácido trifluó-

racético (2,2 mL, 2 vezes) foi adicionado gota-a-gota. A mistura reacional total foi deixada agitar durante 1 – 1,5 hora em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC (10% de acetato de etila/hexano, R_f ~0,2). Na conclusão da reação, DCM foi completamente destilado. O resíduo foi tomado em água gelada (200 mL), basificado com solução de NaHCO_3 saturada e o produto extraído com acetato de etila (4×50 mL). O extrato combinado foi lavado com água (2×50 mL), secado sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida. O bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, 10% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto requerido como um sólido branco (0,24 g, 30% de produção).

9.8 Síntese de 5-(aminometil)-N-(piridin-2-ilmetil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-1-amina (empregado para a síntese do composto exemplo nº 129)



[00472] Etapa **a:** A uma solução de (1-amino-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metilcarbamato de terc-butila (2 g, 0,0071 mol) em metanol (15 mL), picolinaldeído (1,14 g (1 mL), 0,016 mol, 1,5 eq) tomado em metanol (5 mL) foi adicionado. Em seguida, a mistura reacional foi acidificada com ácido acético (0,2 mL, catalítico) e

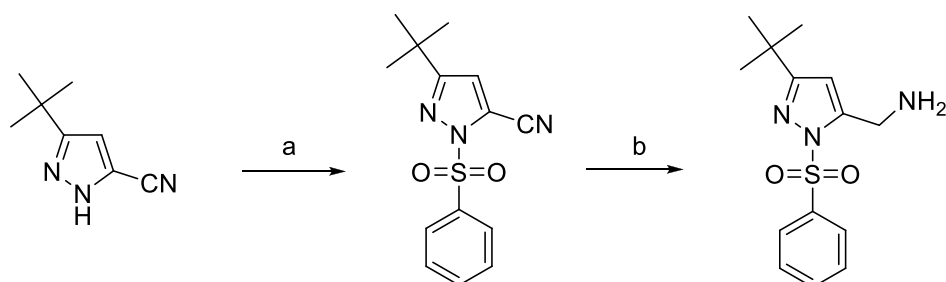
aquecida ao refluxo durante 24 horas. O progresso da reação foi monitorado por TLC (10% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,4$). Na conclusão da reação, metanol foi completamente destilado. O resíduo foi tomado em água gelada (200 mL) e o produto extraído com acetato de etila (4 × 50 mL). O extrato combinado foi lavado com água (2 × 50 mL), secado sobre sulfato de sódio e o acetato de etila foi completamente destilado. O bruto obtido foi recristalizado de hexano (10 mL) para produzir o produto requerido como um líquido (2 g, 76% de produção).

[00473] Etapa **b**: A uma solução do produto da etapa **a** (2 g, 0,0054 mol) em metanol (20 mL, 10 vezes) resfriado a 0°C, NaBH₄ (0,2 g, 0,0054 mol, 1 eq) foi adicionado vagarosamente. A mistura reacional total foi deixada agitar durante uma hora em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC (20% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,2$). Na conclusão da reação, metanol foi completamente destilado. O resíduo foi tomado em água gelada (100 mL) e o produto extraído com acetato de etila (5 × 50 mL). O extrato combinado foi lavado com água (2 × 50 mL), secado sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida. O bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, 10% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto requerido sólido colorido amarelo claro (1,1 g, 57% de produção).

[00474] Etapa **c**: A uma solução do produto da etapa **b** composto Boc (1,1 g) em DCM (11 mL, 10 vezes) resfriado a 0°C, ácido trifluoracético (2,2 mL, 2 vezes) foi adicionado gota-a-gota. A mistura reacional total foi deixada agitar durante 1 – 1,5 hora em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC (10% de acetato de etila/hexano, $R_f \sim 0,2$). Na conclusão da reação, DCM foi completamente destilado. O resíduo foi tomado em água gelada (200 mL), basificado com solução de NaHCO₃ saturada e o produto extraído com acetato de etila (4 × 50 mL). O extrato combinado foi lavado com água

(2 × 50 mL), secado sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida. O bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna (sílica gel, 10% de acetato de etila/hexano) para produzir o produto requerido como um sólido branco (0,425 g, 53% de produção).

9.9 Síntese de (3-terc-butil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirazol-5-il)metanamina (empregado para a síntese do composto exemplo nº 108)



[00475] Etapa **a**: A uma solução agitada de 3-terc-butil-1H-pirazol-5-carbonitrila (3 g, 20 mmols) em diclorometano (30 mL, 10 vezes) TEA (2,44 g (3,36 mL), 24 mmols, 1,2 eq) foi adicionado a 0°C. Em seguida cloreto de fenilsulfonila (2,84 g (2 mL), 10 mmols, 0,8 eq) foi adicionado a 0°C e a massa de reação foi agitada durante 12 horas em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por TLC (20% de acetato de etil-hexano, $R_f \sim 0,6$). Na conclusão da reação, água gelada (20 mL) foi adicionado à mistura reacional, a camada orgânica foi separada e lavada com 1N de HCl (2 × 20 mL seguido por água (2 × 15 mL), secados os conteúdos sobre sulfato de sódio, concentrados sob pressão reduzida e o bruto obtido foi recristalizado de hexano para produzir o produto requerido como um sólido não totalmente branco (4 g, 68%).

[00476] Etapa **b**: A uma solução do produto da etapa **a** (2,3 g, 7 mmols) em THF (23 mL, 10 vezes) Borano-DMS (1,81 g (23,8 mL, 20 mmols, 3 eq) foi adicionado gota-a-gota a 0 – 5°C. Em seguida a mistura reacional foi aquecida a 80°C e agitada durante 5 horas. O progresso da mistura reacional foi monitorado por TLC (75% de acetato de etil-hexano, $R_f \sim 0,6$). Na conclusão da reação, saciada a mistura rea-

cional com HCl diluído abaixo de 5°C e agitados os conteúdos durante 12 horas. Novamente, TLC foi monitorado (75% de acetato de etil-hexano, $R_f \sim 0,4$). Em seguida, os conteúdos de reação foram derivados em água gelada (100 mL) e o composto extraído com acetato de etila (4 × 40 mL). A camada aquosa foi basificada com 2N de solução de NaOH a 0 – 5°C e o composto extraído com acetato de etila (5 × 20 mL). O extrato combinado foi lavado com água (2 × 50 mL), seco sobre sulfato de sódio e concentrado sob pressão reduzida para obter o produto bruto como líquido colorido amarelo claro (750 mg).

Síntese dos compostos exemplares:

1. Preparação de amidas ($A = CR^{5b}$)

[00477] As direções gerais para reagir aminas da Fórmula Geral (II) com ácidos carboxílicos de Fórmula Geral (III) ou os derivados de ácido carboxílico da Fórmula Geral (IV) para formar os compostos da Fórmula Geral (I), em que $A = CR^{5b}$ (amidas), como no esquema 1a (etapa **j09**).

1.1 Método A:

[00478] O ácido da Fórmula Geral (III) (1 equivalente), a amina da Fórmula Geral (II) (1,2 equivalentes) e EDCI (1,2 equivalentes) são agitados em DMF (10 mmols de ácido/20 mL) durante 12 horas em temperatura ambiente e água é subsequentemente adicionado a ele. A mistura reacional é repetidamente extraída com EE, a fase aquosa é saturada com NaCl e subsequentemente re-extraída com EE. As fases orgânicas combinadas são lavadas com 1 N de HCl e salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio e o solvente é removido sob vácuo. O resíduo é purificado por meio de cromatografia *flash* (SiO_2 , EE/hexano em diferentes relações tal como 1:2) e o produto (I) é desta forma obtido.

1.2 Método B:

[00479] O ácido da Fórmula Geral (III) (1 equivalente) e a amina das fórmulas gerais (II) (1,1 equivalentes) são dissolvidos em diclorometano

(1 mmol de ácido em 6 mL) e misturados com EDCI (1,5 equivalentes), HOBt (1,4 equivalentes) e trietilamina (3 equivalentes) a 0°C. A mistura reacional é agitada durante 20 horas em temperatura ambiente e o produto bruto é purificado por meio de cromatografia de coluna (SiO₂, n-hexano/EE em diferentes relações tal como 2:1) e (I) é desta forma obtido.

1.3 Método C:

[00480] O ácido da Fórmula Geral (III) (1 equivalente) é primeiro misturado com um agente de cloração, preferivelmente com cloreto de tionila e a mistura obtida desta forma é fervida sob refluxo e o ácido (III) é desta forma convertido no cloreto de ácido correspondente (IV). A amina das fórmulas gerais (II) (1,1 equivalentes) é dissolvida em diclorometano (1 mmol de ácido em 6 mL) e misturada com trietilamina (3 equivalentes) a 0°C. A mistura reacional é agitada durante 20 horas em temperatura ambiente e o produto bruto é purificado por meio de cromatografia de coluna (SiO₂, n-hexano/EE em diferentes relações tal como 2:1) e (I) é desta forma obtido.

1.4 Método D:

[00481] O fenil éster (IVa) obtido (1 equivalente) e a amina correspondente (II) (1,1 equivalentes) são dissolvidos em THF (10 mmols da mistura reacional em 120 mL) e agitados durante 16 horas em temperatura ambiente após a adição de DBU (1,5 equivalentes). Após a remoção do solvente sob vácuo, o resíduo obtido é purificado por meio de cromatografia *flash* (SiO₂, EE/hexano em diferentes relações tal como 1:1) e (I) é desta forma obtido.

[00482] Os seguintes compostos exemplares 1-56, 66-80, 117-121, 124-125, 127-138, 140-143 e 145-147 foram obtidos empregando-se um dos métodos anteriormente descritos.

1	N-((3-terc-butil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propa namida
----------	--

2	(S)-N-((3-terc-butil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
3	N-((3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
4	(S)-N-((3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
5	N-((3-terc-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
6	(S)-N-((3-terc-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
7	N-((3-terc-butil-1-cicloexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
8	(S)-N-((3-terc-butil-1-cicloexenil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
9	2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)-N-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida
10	N-((3-cloro-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
11	2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)-N-((3-(4-flúorfenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida
12	N-((3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
13	N-((3-terc-butil-1-(4-terc-butilfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
14	N-((3-terc-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
15	(S)-N-((3-terc-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
16	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
17	(S)-N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
18	N-((3-terc-butil-1-(3-cloro-4-flúorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida

19	(E)-N-((3-terc-butil-1-(4-metilestiril)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
20	N-((3-terc-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
21	N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
22	(R)-N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
23	(S)-N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
24	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
25	(R)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
26	(S)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
27	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-metóxi-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
28	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-metóxi-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
29	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluór-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida
30	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluórfenil)propanamida
31	2-(4-bromo-3-flúorfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida
32	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-isobutilfenil)propanamida
33	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)propanamida
34	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(furan-3-il)fenil)propanamida

35	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(2-flúorbifenil-4-il)propanamida
36	N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(1,2-dihidroxietil)-3-flúorfenil)propanamida
37	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-flúorbenzamida
38	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-etilbenzamida
39	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-flúor-N-fenilbenzamida
40	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-flúorfenil)benzamida
41	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-(triflúormetil)fenil)benzamida
42	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(piridin-4-il)benzamida
43	N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(trifluormetóxi)fenil)propanamida
44	N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)acetamida
45	N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)propanamida
46	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-diflúor-4-hidroxifenil)propanamida
47	N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-diflúor-4-metoxifenil)propanamida
48	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-metóxi-3,5-dimetilfenil)acetamida
49	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-flúorfenil)propanamida
50	N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(4-clorofenilamino)fenil)propanamida
51	N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(4-metoxifenilamino)fenil)propanamida

52	2-(4-amino-3,5-difluórfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida
53	2-(4-acetamido-3-flúorfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida
54	N-(4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-flúorfenil)benzamida
55	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-[4-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-flúorfenil]propanamida
56	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-flúorfenil)propanamida
66	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)-2-(3-flúorfenil)acetamida
67	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-cicloexil-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)acetamida
68	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)-2-p-tolilacetamida
69	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-cloro-4-(metiltio)fenil)propanamida
70	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil)propanamida
71	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metiltio)fenil)propanamida
72	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonil)fenil)propanamida
73	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúorfenil)acetamida
74	N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúorfenil)acetamida
75	N-[[5-terc-butil-2-(3-clorofenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida
76	N-[[2-(3-clorofenil)-5-(trifluórmetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida
77	N-[[5-terc-butil-2-cicloexil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida
78	N-[[2-cicloexil-5-(trifluórmetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(meta-

	nossulfonamido)fenil]propionamida
79	N-[(5-terc-butil-2-piridin-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida
80	2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]-N-[[2-piridin-3-il-5-(triflúormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]propionamida
117	N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúorfenil)-2-metilpropanamida
118	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-flúorfenil)ciclopropanocarboxamida
119	N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-flúorfenil)ciclobutanocarboxamida
120	N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-flúorfenil)ciclopentanocarboxamida
121	N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-flúorfenil)ciclohexanocarboxamida
124	N-((1-(3-cloro-4-flúorfenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonilmetil)fenil)propanamida
125	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-ciclopropil-3-flúorfenil)propanamida
127	N-((3-terc-butil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida
128	N-((1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonilmetil)fenil)propanamida
129	2-(3-flúor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)-N-((1-(piridin-2-ilmetilamino)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida
130	N-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúorfenil)acetamida
131	2-(3-flúorfenil)-N-((1-pentil-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)acetamida
132	2-(3-flúorfenil)-N-((1-(4-metoxibenzil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)acetamida
133	N-((3-terc-butil-1-(2,2,2-triflúoretilamino)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúorfenil)acetamida
134	N-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida

135	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)-2-(3-flúorfenil)acetamida
136	2-(3-flúorfenil)-N-((1-(piridin-3-il)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)acetamida
137	N-((1-cicloexil-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida
138	2-(3-flúor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)-N-((1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida
140	N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(triflúormetil)fenil)acetamida
141	N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(triflúormetil)fenil)propanamida
142	N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-((2-metoxietóxi)metil)fenil)propanamida
143	4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenilbenzamida
145	N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamid)fenil)-3-fenilpropanamida
146	N-(5-((2-(3-flúorfenil)acetamida)metil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-1-il)benzamida
147	N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-diflúor-4-hidroxifenil)acetamida

2. Preparação de ureias (A = N)

[00483] As direções gerais para reagir as aminas da Fórmula Geral (II) ou (VI) com cloroformiato de fenila para formar os compostos da fórmula (V) ou (VIa) (etapa **j07** e etapa **v1**, respectivamente) e a subsequente reação dos compostos da fórmula (V) com as aminas da Fórmula Geral (VI) ou dos compostos da fórmula (VIa) com as aminas da Fórmula Geral (II) para formar os compostos da Fórmula Geral (I), em que A = N, como no esquema 1a e 1c (etapa **j08** e etapa **v2**, respectivamente):

[00484] Etapa **j07**/etapa **v1**: A amina da Fórmula Geral (II) ou (VI) (1 equivalente) é colocado em diclorometano (10 mmols de amina em 70

mL) e cloroformiato de fenila (1,1 equivalente) é adicionado a ela em temperatura ambiente e a mistura é agitada durante 30 minutos. Após a remoção do solvente sob vácuo, o resíduo é purificado por meio de cromatografia *flash* (SiO₂, dietil éter/hexano em diferentes relações tal como 1:2) e (V) ou (VIa) é desta forma obtido.

[00485] Etapa j08/etapa v2: O fenil éster de ácido carbâmico (V) ou (VIa) obtido (1 equivalente) e a correspondente amina (VI) ou (II) (1,1 equivalente) são dissolvidos em THF (10 mmols da mistura reacional em 120 mL) e agitado durante 16 horas em temperatura ambiente após a adição de DBU (1,5 equivalentes). Após a remoção do solvente sob vácuo, o resíduo obtido é purificado por meio de cromatografia *flash* (SiO₂, EE/hexano em diferentes relações tal como 1:1) e (I) é desta forma obtido.

[00486] Os seguintes compostos exemplares 57-65, 122-123, 126, 139 e 144 foram obtidos empregando-se um dos métodos anteriormente descritos.

57	1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3,5-difluórfenil)ureia
58	1-(4-bromo-3-flúorfenil)-3-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureia
59	1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(trifluórmetil)fenil)ureia
60	1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(difluormetóxi)fenil)ureia
61	1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3,5-difluór-4-metoxifenil)ureia
62	1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-metóxi-3,5-dimetilfenil)ureia
63	1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-flúor-4-(metilsulfonil)fenil)ureia
64	1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(fenilamino)fenil)ureia

65	4-(3-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)-N-(4-flúorfenil)benzamida
122	1-((3-terc-butil-1-(4-flúorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-flúorfenil)ureia
123	3-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-flúorfenil)-1-metilureia
126	1-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-ciclopropil-3-flúorfenil)ureia
139	1-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(ciclopropiletinil)-3-flúorfenil)ureia
144	1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-flúor-4-morfolinifenil)ureia

[00487] Os métodos ilustrados anteriormente para sintetizar os compostos de acordo com a invenção permitem uma pessoa versada na técnica também sintetizar os seguintes compostos exemplares 81-116:

81	N-[[5-terc-butil-2-(6-cloropiridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida
82	N-[[5-terc-butil-2-(3,3-diflúorciclobutanecarbonil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida
83	N-[[2-(3-clorofenil)-4-metil-5-(triflúormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida
84	N-[[2-(dipropilamino)-5-(triflúormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanossulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida
85	N-[[2-(dipropilamino)-5-(triflúormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(hidroximetil)fenil]propionamida
86	N-[[2-(dipropilamino)-5-(triflúormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida
87	N-[[2-(dipropilamino)-5-(triflúormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-(3-flúorfenil)acetamida
88	4-[1-[[2-(dipropilamino)-5-(triflúormetil)-2H-pirazol-3-il]-metilcarbamoil]etil]-2-flúorbenzamida
89	4-[1-[[2-(dipropilamino)-5-(triflúormetil)-2H-pirazol-3-il]-metilcarbamoil]etil]-N-piridin-2-il-benzamida

90	2-[3-flúor-4-(hidroximetil)fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]propionamida
91	2-[3-flúor-4-(2-hidroxietyl)fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]propionamida
92	2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]propionamida
93	2-[4-(metanossulfonamido)-3-metoxifenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]propionamida
94	2-[4-(1,2-dihidroxietyl)-3-flúorfenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]propionamida
95	2-(3-flúorfenil)-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]acetamida
96	2-flúor-4-[1-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metilcarbamoil]etyl]benzamida
97	2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]-N-[[2-[(4-flúorfenil)metilmetilamino]-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]propionamida
98	N-[[5-terc-butil-2-(2,2,2-trifluóretilamino)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida
99	N-[[2-butóxi-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(hidroximetil)fenil]propionamida
100	N-[[2-butóxi-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida
101	N-[[2-butóxi-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanossulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida
102	N-[(2-butóxi-5-terc-butil-2H-pirazol-3-il)-metil]-2-(3-flúorfenil)acetamida;
103	N-[[2-ciclopentilóxi-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida
104	N-[[2-ciclopentilóxi-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanossulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida
105	2-(3-flúorfenil)-N-[[2-[(4-metoxifenil)metoxi]-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]acetamida

106	N-[[5-terc-butil-2-(3-ciano-5-flúorfenóxi)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-(3-flúorfenil)acetamida
107	N-[[2-(cicloexilsulfanil)-5-(triflúormetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;
108	N-[[2-(benzenossulfonil)-5-terc-butil-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-(3-flúorfenil)acetamida
109	N-[[2-cicloexil-5-(triflúormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanossulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida
110	N-[[2-cicloexil-5-(triflúormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-(3-flúorfenil)acetamida
111	4-[1-[[2-cicloexil-5-(triflúormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metilcarbamoil]etil]-2-flúorbenzamida
112	2-[3-flúor-4-(hidroximetil)fenil]-N-[[2-hexil-5-(triflúormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]propionamida
113	4-[1-[[2-ciclobutil-5-(triflúormetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metilcarbamoil]etil]-2-flúorbenzamida
114	N-[[5-terc-butil-2-(3,3-diflúorciclobutanecarbonil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida
115	N-[[5-terc-butil-2-(3-ciano-5-flúorfenóxi)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-(3-flúorfenil)acetamida
116	N-[[2-(benzenossulfonil)-5-terc-butil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-(3-flúorfenil)acetamida

[00488] Os dados espectrométricos de massa são citados posteriormente como forma de exemplo para os seguintes compostos exemplares:

Composto exemplar	[M+H]	Composto exemplar	[M+H]
1	397,2	20	503,2
2	397,2	21	518,9
3	411,2	22	518,9

4	411,2	23	518,9
5	481,1	24	518,9
6	481,1	25	518,9
7	479,3	26	518,9
8	477,1	27	519,3
12	478,2	28	531,2
13	529,3	29	525,3
14	507,0	30	444,0
15	507,0	33	521,3
16	507,2	39	545,4
17	507,0	40	545,0
18	525,2	41	595,3
19	513,2	47	474,3

Composto exemplar	[M+H]	Composto exemplar	[M+H]
49	521,3	130	426,3
55	533,3	131	372,1
56	521,3	132	422,1
61	449,3	133	387,3
74	412,1	134	546,9
117	440,2	135	401,3
118	426,3	137	505,0
119	452,2	139	477,2
120	466,3	141	493,9
122	385,1	142	502,0

123	427,0	143	527,0
125	454,0	144	486,1
126	452,9	147	446,0
127	488,2		
128	504,9		
129	529,3		

Dados farmacológicos

[00489] A afinidade dos compostos de acordo com a invenção para o receptor 1 de vaniloide (receptor de VR1/TRPV1) foi determinada como anteriormente descrito (métodos farmacológicos I e II respectivamente).

[00490] Os compostos de acordo com a invenção da fórmula acima indicada (I) exibem afinidade importante com o receptor VR1/TRPV1 (Tabela 1).

[00491] Na Tabela 1 as abreviações abaixo possuem os seguintes significados:

Cap = capsaicina

AG = agonista

pAG = agonista parcial

pH = após estímulo de pH

NADA = N-araquidonoila dopamina

NE = nenhum efeito

FTm = teste de formalina realizado em camundongos

[00492] O valor após o símbolo „@“ indica a concentração na qual a inibição (como uma porcentagem) foi respectivamente determinado.

Tabela 1.

Com- posto de acordo com o Exemplo	K _i (rato) [nM] Cap	K _i (ser hu- mano) [nM] Cap	IC ₅₀ (ser humano) hVR1 [nM], pH	K _i (ra- to) [nM] NADA	K _i (ser humano) [nM] NADA	IC ₅₀ (ser humano) [nM], 45 °C	FTm
1	25% @ 5µM	NE	NE				

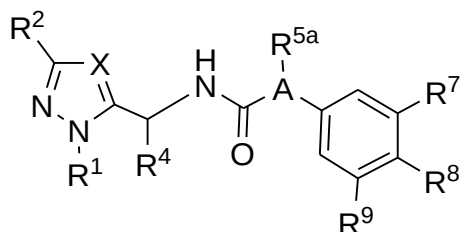
2	25% @ 5µM	NE	NE				
3	14 % @ 5µM	12 % @ 5µM	NE				
4	20% @ 5µM	9 % @ 5µM	NE				
5	76 % @ 1µM	50,2	36 % @ 10µM		4,99	282	
6	14,5	27,7	13 % @ 10µM				
7	0,35	21,6	NE				
12	5,9	8	40% @ 10µM				
13	25,9 (15)	75,2 (49)					
14	7,2	3,7	25% @ 10µM				
15	2,5	2,1	14 % @ 5µM				
16	0,2	0,3	NE	0,03	0,04	35% @ 0,625 µM	
17	0,1	0,1	37 % @ 10µM				
18		0.5	31% @ 10µM		0,22	7,0	
19	819	44 % @ 1µM	NE				
20	2834	55% @ 1µM	NE				
21	1,2	0,3	179		0,12	27,0	
22	42,7	31,7	42 % @ 10µM				
23	0,4	0,3	47,1			16,13	
24	0,4	0,3	39,2				
25	5,1	26,5	2,585				
26	0,1	0,1	8,0		0,1	8,05	
27	1,2	2,2	NE		0,12		
28		0,4	16			665	
29		1,2	42 % @ 10µM		0,08	34 % @ 2µM	
30		6,3					

33		4,0					
39		7,2					
40		0,8					
41		85					
47		17					
49		AG	AG		AG	AG	
55		114	NE				
56		AG	AG		AG	AG	
61		AG					
73		AG					
74	85	51,8		49		12 % @ 2,5 µM	1 po FTm 13%
117		56					
118		AG					
119		107					
120		6% @ 1 µM					
122		AG					
123		44 % @ 5 µM					
125		AG					
126		31,4					
127		58,1					
128		16,3					
129		63,6					
130		112					
131		58 % @ 5 µM					
132		34 % @ 5 µM					
133		12 % @ 5 µM					
134		2.5				546	
135		24 % @ 5 µM					
137		65,1					
139		AG					
141	25,5	13,6				28% @ 2,5 µM	

142		AG					
143		56% @ 1 μ M					
144		AG					
147		26					

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos substituídos, caracterizados pelo fato de que apresentam a Fórmula Geral (If),



(If),

na qual

X representa CR³ ou N,

sendo que R³ representa H; metila; etila; n-propila; isopropila; n-butila; sec.-butila; terc.-butila; ou CF₃;

A representa N ou CR^{5b};

R¹ representa a subestrutura (T1)



(T1)

na qual

Y representa C(=O), O, S, S(=O)₂, NH-C(=O) ou NR¹²,

em que R¹² representa H; metila; etila; n-propila; isopropila; n-butila; sec.-butila; terc.-butila; S(=O)₂-metila;

o representa 0 ou 1;

R^{11a} e R^{11b} cada qual independentemente um do outro representa H; metila; etila; n-propila; isopropila; n-butila; sec.-butila; terc.-butila;

m representa 0, 1 ou 2;

Z representa C₁₋₄ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, O-C₁₋₄ alquila; C₃₋₁₀ cicloalquila¹, saturada ou insaturada, morfolinila, tetraidropiranila, piperidinila, 4-metilpiperazinila, piperazinila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado, independentemente, um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, OH, O-C₁₋₄ alquila e C₁₋₄ alquila; fenila ou piridila, respectivamente não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, SH, S-C₁₋₄ alquila, SCF₃;

R² representa H; F; I; CF₃; CN; metila; etila; n-propila; isopropila; n-butila; sec.-butila; terc.-butila; ciclopropila; ciclobutila; fenila, não substituída ou mono ou polissubstituída com um ou mais substituintes selecionados independentemente um do outro do grupo consistindo em C₁₋₄ alquila, O-C₁₋₄ alquila, F, Cl, Br, I, CF₃ e OCF₃;

R⁴ representa H; metila; etila; n-propila; ou isopropila;

R^{5a} representa H ou CH₃ se A representa N; ou

representa H; metila; etila; n-propila; isopropila se A representa CR^{5b};

R^{5b} representa H; metila; etila; n-propila; isopropila; ciclopropila; ciclohexila; ou fenila ou benzila, em cada caso não substituída ou mono, di ou trissubstituída com um, dois ou três substituintes cada qual selecionado independentemente um do outro do grupo consistindo em C₁₋₄ alquila, O-C₁₋₄ alquila, F, Cl, Br, I, CF₃ e OCF₃;

ou R^{5a} e R^{5b} formam juntos com o átomo de carbono conectando-os a C₃₋₁₀ cicloalquila, saturada ou insaturada, não substituída,

R⁷ e R⁹ cada qual independentemente um do outro representa H; F; Cl; Br; I; C₁₋₄ alquila, O-C₁₋₄ alquila; F; Cl; Br; I;

R⁸ representa H; F; Cl; Br; I; CN; NO₂; CF₃; OH; OCF₃; SH; SCF₃; NH₂; C(=O)-NH₂; C(=O)-NH(metila); C(=O)-NH(etila); C(=O)-N (metil)₂; C(=O)-N(etil)₂; C₁₋₄ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída ou mono ou dissustituída com OH; NH-C(=O)-metila; NH-C(=O)-etila; CH₂-NH-S(=O)₂-metila; CH₂-NH-S(=O)₂-etila; NH-S(=O)₂-metila; NH-S(=O)₂-etila; S-metila; S-etila; S(=O)₂-metila; S(=O)₂-etila; S(=O)₂-NH-metila; S(=O)₂-NH-etila; S(=O)₂-N(metil)₂; S(=O)₂-N(etil)₂; CH₂-S(=O)₂-metila; CH₂-S(=O)₂-etila; OC₁₋₄ alquila, saturada ou insaturada, ramificada ou não ramificada, não substituída; C₁₋₄ alquil-O-C₁₋₄ alquil-O-C₁₋₄ alquila, C₃₋₁₀ cicloalquila, ou C₃₋₁₀ cicloalquila pontificada por meio de C₁₋₈ alquila, respectivamente saturada ou insaturada, não substituída, e em que se apropriado a cadeia alquila pode ser respectivamente ramificada ou não ramificada, saturada ou insaturada, não substituída; piperidinila; piperazinila; 4-metilpiperazinila; morfolinila; dioxidoisotiazolidinila; fenila, piridila, furila, tienila, C(=O)-NH-fenila, NH-C(=O)-fenila, NH(fenila), C(=O)-NH-piridila, NH-C(=O)-piridila, NH(piridila), em que fenila, piridila, tienila ou furila são respectivamente não substituídas ou mono ou polissustituídas com um ou mais substituintes selecionados, independentemente, um do outro do grupo consistindo em F, Cl, Br, I, CN, OH, O-C₁₋₄ alquila, OCF₃, C₁₋₄ alquila, CF₃, SH, S-C₁₋₄ alquila e SCF₃,

na forma dos compostos livres; os tautômeros; os N-óxidos; o racemato; os enantiômeros, misturas dos enantiômeros ou de um enantiômero individual; ou na forma dos sais de ácidos ou bases fisiologicamente compatíveis.

2. Compostos substituídos, de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que são selecionados do grupo:

3 N-((3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

- 4** (S)-N-((3-terc-butil-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 5** N-((3-terc-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 6** (S)-N-((3-terc-butil-1-hexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 7** N-((3-terc-butil-1-cicloexil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 8** (S)-N-((3-terc-butil-1-cicloexenil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 9** 2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)-N-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 11** 2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)-N-((3-(4-flúorfenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 12** N-((3-terc-butil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 13** N-((3-terc-butil-1-(4-terc-butilfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 14** N-((3-terc-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 15** (S)-N-((3-terc-butil-1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 16** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 17** (S)-N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 18** N-((3-terc-butil-1-(3-cloro-4-flúorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 20** N-((3-terc-butil-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 21** N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;
- 22** (R)-N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-

4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

23 (S)-N-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

24 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

25 (R)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

26 (S)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

27 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-metóxi-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

28 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-metóxi-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

29 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluór-4-(metilsulfonamido)fenil)propanamida;

30 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluórfenil)propanamida;

31 2-(4-bromo-3-flúorfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;

32 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-isobutilfenil)propanamida;

33 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamidometil)fenil)propanamida;

34 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(furan-3-il)fenil)propanamida;

35 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(2-flúorbifenil-4-il)propanamida;

36 N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(1,2-dihidroxietil)-3-flúorfenil)propanamida;

37 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-flúorbenzamida;

38 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-etilbenzamida;

- 394**-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-flúor-N-fenilbenzamida;
- 40** 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-flúorfenil)benzamida;
- 41** 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(4-(trifluórmetil)fenil)benzamida;
- 42** 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-(piridin-4-il)benzamida;
- 43** N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(trifluórmetíxi)fenil)propanamida;
- 44** N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)acetamida;
- 45** N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)propanamida;
- 46** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluór-4-hidroxifenil)propanamida;
- 47** N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-difluór-4-metoxifenil)propanamida;
- 48** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-metóxi-3,5-dimetilfenil)acetamida;
- 49** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-flúorfenil)propanamida;
- 50** N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(4-clorofenilamino)fenil)propanamida;
- 51** N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(4-metoxifenilamino)fenil)propanamida;
- 52** 2-(4-amino-3,5-difluórfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 53** 2-(4-acetamido-3-flúorfenil)-N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 54** N-(4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-2-flúorfenil)benzamida;
- 55** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-[4-(1,1-dioxidois

otiazolidin-2-il)-3-flúorfenil]propanamida;

56 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-(N,N-dimetil-sulfamoil)-3-flúorfenil)propanamida;

57 1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3,5-diflúor-fenil)ureia;

58 1-(4-bromo-3-flúorfenil)-3-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureia;

59 1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(triflúor-metil)-fenil)ureia;

60 1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(difluorme-tóxi)-fenil)ureia;

61 1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3,5-diflúor-4-metoxifenil)ureia;

62 1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-metóxi-3,5-dimetilfenil)ureia;

63 1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-flúor-4-(metilsulfonil)fenil)ureia;

64 1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(fenilamino)-fenil)ureia;

65 4-(3-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)ureido)-N-(4-flúorfenil)benzamida;

66 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)-2-(3-flúorfenil)acetamida;

67 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-cicloexil-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamido)fenil)acetamida;

68 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(me-tilsulfonamido)fenil)-2-p-tolilacetamida;

69 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-cloro-4-(metiltio)fenil)propanamida;

70 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-cloro-4-metilsulfonil)fenil)propanamida;

71 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metiltio)fenil)propanamida;

- 72** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonil)fenil)propanamida;
- 73** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúorfenil)-acetamida;
- 74** N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúorfenil)acetamida;
- 75** N-[[5-terc-butil-2-(3-clorofenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;
- 76** N-[[2-(3-clorofenil)-5-(trifluórmetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;
- 77** N-[[5-terc-butil-2-cicloexil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;
- 78** N-[[2-cicloexil-5-(trifluórmetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;
- 79** N-[[5-terc-butil-2-piridin-3-il-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;
- 80** 2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]-N-[[2-piridin-3-il-5-(trifluórmetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]propionamida;
- 81** N-[[5-terc-butil-2-(6-cloropiridin-2-il)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;
- 82** N-[[5-terc-butil-2-(3,3-difluórciclobutanocarbonil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;
- 83** N-[[2-(3-clorofenil)-4-metil-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;
- 84** N-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanossulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida;
- 85** N-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(hidroximetil)fenil]propionamida;
- 86** N-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;
- 87** N-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-(3-flúor-fenil)acetamida;
- 88** 4-[1-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]carba-

moil]etil]-2-flúorbenzamida;

89 4-[1-[[2-(dipropilamino)-5-(trifluórmethyl)-2H-pirazol-3-il]-metilcarbamoil]-etil]-N-piridin-2-il-benzamida;

90 2-[3-flúor-4-(hidroximetil)fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluórmethyl)-2H-pirazol-3-il]-metil]propionamida;

91 2-[3-flúor-4-(2-hidroxietil)fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluórmethyl)-2H-pirazol-3-il]-metil]propionamida;

92 2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluórmethyl)-2H-pirazol-3-il]-metil]propionamida;

93 2-[4-(metanossulfonamido)-3-metoxifenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluórmethyl)-2H-pirazol-3-il]-metil]propionamida;

94 2-[4-(1,2-dihidroxietil)-3-flúorfenil]-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluórmethyl)-2H-pirazol-3-il]-metil]propionamida;

95 2-(3-flúorfenil)-N-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluórmethyl)-2H-pirazol-3-il]-metil]acetamida;

96 2-flúor-4-[1-[[2-piperidin-1-il-5-(trifluórmethyl)-2H-pirazol-3-il]-metilcarbamoil]etil]benzamida;

97 2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]-N-[[2-[(4-flúorfenil)metilmetilamino]-5-(trifluórmethyl)-2H-pirazol-3-il]-metil]propionamida;

98 N-[[5-terc-butil-2-(2,2,2-trifluóretilamino)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;

99 N-[[2-butóxi-5-(trifluórmethyl)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(hidroximetil)fenil]propionamida;

100 N-[[2-butóxi-5-(trifluórmethyl)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;

101 N-[[2-butóxi-5-(trifluórmethyl)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanossulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida;

102 N-[(2-butóxi-5-terc-butil-2H-pirazol-3-il)-metil]-2-(3-flúorfenil)acetamida;

103 N-[[2-ciclopentilóxi-5-(trifluórmethyl)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;

104 N-[[2-ciclopentilóxi-5-(trifluórmethyl)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanossulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida;

- 105** 2-(3-flúorfenil)-N-[[2-[(4-metoxifenil)metóxi]-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]acetamida;
- 107** N-[[2-(cicloexilsulfanil)-5-(trifluórmetil)-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;
- 108** N-[[2-(benzenossulfonil)-5-terc-butil-2H-pirazol-3-il]-metil]-2-(3-flúorfenil)-acetamida;
- 109** N-[[2-cicloexil-5-(trifluórmetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[4-(metanossulfonamido)-3-metoxifenil]propionamida;
- 110** N-[[2-cicloexil-5-(trifluórmetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-(3-flúorfenil)-acetamida;
- 111** 4-[1-[[2-cicloexil-5-(trifluórmetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metilcarbamoil]etil]-2-flúorbenzamida;
- 112** 2-[3-flúor-4-(hidroximetil)fenil]-N-[[2-hexil-5-(trifluórmetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]propionamida;
- 113**
4-[1-[[2-ciclobutil-5-(trifluórmetil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metilcarbamoil]etil]-2-flúorbenzamida;
- 114** N-[[5-terc-butil-2-(3,3-difluórciclobutanecarbonil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-[3-flúor-4-(metanossulfonamido)fenil]propionamida;
- 116** N-[[2-(benzenossulfonil)-5-terc-butil-2H-[1,2,4]triazol-3-il]-metil]-2-(3-flúorfenil)acetamida;
- 117** N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúorfenil)-2-metilpropanamida;
- 118** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-flúorfenil)-ciclopropancarboxamida;
- 119** N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-flúorfenil)-ciclobutancarboxamida;
- 120** N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-flúorfenil)-ciclopentancarboxamida;
- 121** N-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-flúorfenil)-ciclohexancarboxamida;
- 122** 1-((3-terc-butil-1-(4-flúorfenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-flúorfenil)ureia

- 123** 3-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-1-(3-flúor-fenil)-1-metilureia;
- 124** N-((1-(3-cloro-4-flúorfenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonilmetil)fenil)propanamida;
- 125** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(4-ciclopropil-3-flúorfenil)propanamida;
- 126** 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-ciclopropil-3-flúorfenil)ureia;
- 127** N-((3-terc-butil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida;
- 128** N-((1-(3-clorofenil)-3-ciclopropil-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonilmetil)fenil)propanamida;
- 129** 2-(3-flúor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)-N-((1-(piridin-2-ilmetilamino)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 130** N-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúorfenil)acetamida;
- 131** 2-(3-flúorfenil)-N-((1-pentil-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)acetamida;
- 132** 2-(3-flúorfenil)-N-((1-(4-metoxibenzil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)-metil)acetamida;
- 133** N-((3-terc-butil-1-(2,2,2-trifluóretilamino)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúorfenil)acetamida;
- 134** N-((1-(3-clorofenil)-4-metil-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida;
- 135** N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)-2-(3-flúorfenil)-acetamida;
- 136** 2-(3-flúorfenil)-N-((1-(piridin-3-il)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-acetamida;
- 137** N-((1-cicloexil-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)propanamida;
- 138** 2-(3-flúor-4-(metilsulfonamidmetil)fenil)-N-((1-(tetraidro-2H-piran-4-il)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)propanamida;
- 139** 1-((1-(3-clorofenil)-3-(trifluórmetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(4-(ciclopro-

piletinil)-3-flúorfenil)ureia;

140 N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(triflúormetil)fenil)acetamida;

141 N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(triflúormetil)fenil)propanamida;

142 N-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-((2-metoxietóxi)metil)fenil)propanamida;

143 4-(1-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metilamino)-1-oxopropan-2-il)-N-fenilbenzamida;

144 1-((3-terc-butil-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-3-(3-flúor-4-morfolinil-fenil)ureia;

145 N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3-flúor-4-(metilsulfonamidil-fenil)-3-fenilpropanamida;

146 N-(5-((2-(3-flúorfenil)acetamida)metil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-1-il)-benzamida;

147 N-((1-(3-clorofenil)-3-(triflúormetil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2-(3,5-diflúor-4-hidroxifenil)acetamida;

respectivamente na forma dos compostos livres; racemato; enantiômeros, misturas dos enantiômeros ou de um enantiômero individual; ou na forma dos sais de bases ou ácidos fisiologicamente compatíveis.

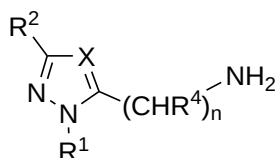
3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que contém pelo menos um composto substituído, como definido na reivindicação 1 ou 2, na forma de um estereoisômero individual ou a mistura do mesmo, os compostos livres e/ou seus sais fisiologicamente compatíveis, e também, se apropriado, aditivos adequados e/ou auxiliares e/ou, se apropriado também, ingredientes ativos.

4. Uso de pelo menos um composto substituído, como definido na reivindicação 1 ou 2, na forma de um estereoisômero individual ou mistura do mesmo, composto livre e/ou seus sais fisiologicamente compatíveis, caracterizado pelo fato de que é para preparação de uma composição farmacêutica para tratamento e/ou profilaxia de um ou mais

distúrbios selecionados do grupo consistindo em dor, preferivelmente de dor selecionada do grupo consistindo em dor aguda, dor crônica, dor neuropática, dor visceral e dor na junta; hiperalgesia; alodinia; causalgia; enxaqueca; depressão; afecção nervosa; lesões axonais; doenças neurodegenerativas, preferivelmente selecionadas do grupo consistindo em esclerose múltipla, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington; disfunções cognitivas, preferivelmente, estados de deficiência cognitiva, particularmente, preferivelmente distúrbios de memória; epilepsia; doenças respiratórias, preferivelmente, selecionadas do grupo consistindo em asma, bronquite e inflamação pulmonar; tosse; incontinência urinária; bexiga superativa (OAB); distúrbios e/ou lesões do trato gastrointestinal; úlceras duodenais; úlceras gástricas; síndrome do intestino irritável; acidentes vasculares cerebrais; irritações dos olhos; irritações da pele; doenças da pele neuróticas; doenças da pele alérgicas; psoríase; vitiligo; herpes simples; inflamações, preferivelmente inflamações do intestino, dos olhos, da bexiga, da pele ou da membrana da mucosa nasal; diarreia; prurido; osteoporose; artrite; osteoartrite; doenças reumáticas; distúrbios de alimentação, preferivelmente selecionados do grupo consistindo em bulimia, caquexia, anorexia e obesidade; dependência de medicação; abuso de medicação; sintomas de abstinência na dependência de medicação; desenvolvimento de tolerância à medicação, preferivelmente aos opioides naturais ou sintéticos; dependência de droga; uso de drogas; sintomas de abstinência na dependência de droga; dependência de álcool; uso de álcool e sintomas de abstinência na dependência de álcool; para diurese; para antinatriurese; para influenciar o sistema cardiovascular; para aumentar a vigilância; para o tratamento de ferimentos e/ou queimaduras; para o tratamento de nervos grave; para aumentar a libido; para modular a atividade de movimento; para ansiólise; para anestesia local e/ou para inibir efeitos colaterais indesejáveis,

preferivelmente selecionados do grupo consistindo em hipertermia, hipertensão e broncoconstrição, causados pela administração dos agonistas do receptor 1 de vaniloide (receptor de VR1/TRPV1), preferivelmente selecionados do grupo consistindo em capsaicina, resiniferatoxina, olvanila, arvanila, SDZ-249665, SDZ-249482, nuvanila e capsavanila.

5. Processo para preparar um composto, como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que pelo menos um composto de Fórmula Geral (II),

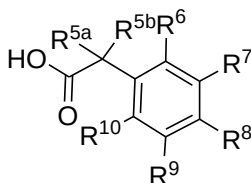


(II)

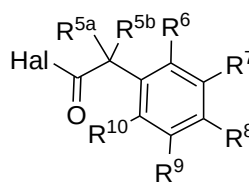
na qual

X, R¹, R² e R⁴ são como definidos na reivindicação 1, e n representa 1,

se reagido em um meio de reação, se apropriado na presença de pelo menos um reagente de acoplamento adequado, se apropriado na presença de pelo menos uma base, com um composto de Fórmula Geral (III) ou (IV),



(III)



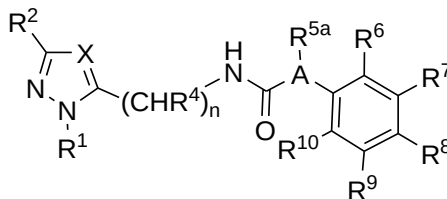
(IV)

na qual

Hal representa um halogênio, preferivelmente, Cl ou Br, R⁶ e R¹⁰ cada qual representa hidrogênio, e

R^{5a} , R^{5b} , R^7 , R^8 e R^9 cada qual é como definido na reivindicação 1,

se apropriado na presença de pelo menos um reagente de acoplamento adequado, se apropriado na presença de pelo menos uma base, para formar um composto de Fórmula Geral (I),



(I),

na qual

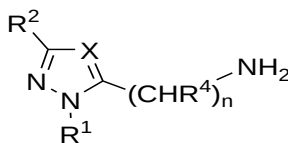
A representa CR^{5b} ,

n representa 1,

R^6 e R^{10} cada qual representa hidrogênio, e

X, R^1 , R^2 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^7 , R^8 e R^9 são como definidos na reivindicação 1;

ou sendo que pelo menos um composto de Fórmula Geral (II),



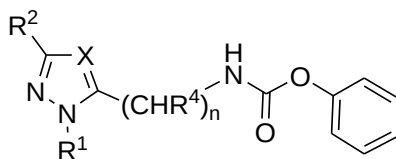
(II)

na qual

X, R^1 , R^2 e R^4 são como definidos na reivindicação 1, e

n representa 1,

é reagido para formar um composto de Fórmula Geral (V)

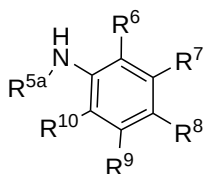


(V),

na qual

X, R¹, R² e R⁴ são como definidos na reivindicação 1, e n representa 1,

em um meio de reação, na presença de cloroformiato de fenila, se apropriado na presença de pelo menos uma base e/ou um reagente de acoplamento, e o referido composto é, se apropriado, purificado e/ou isolado, e um composto de Fórmula Geral (V) é reagido com um composto de Fórmula Geral (VI),

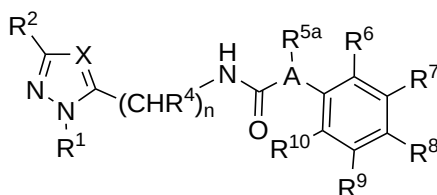


(VI)

na qual

R⁷, R⁸ e R⁹ são como definidos na reivindicação 1, e R⁶ e R¹⁰ cada qual representa hidrogênio,

em um meio de reação, se apropriado, na presença de pelo menos um reagente de acoplamento adequado, se apropriado, na presença de pelo menos uma base, para formar um composto de Fórmula Geral (I),



(I),

na qual

A representa N,

n representa 1,

R^6 e R^{10} cada qual representa hidrogênio, e

X, R^1 , R^2 , R^4 , R^{5a} , R^7 , R^8 e R^9 são como definidos na reivindicação 1.