

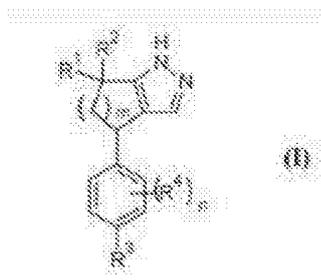
**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2012.06.07</b>	(73) Titular(es): <b>ELI LILLY AND COMPANY</b> <b>LILLY CORPORATE CENTER, INDIANAPOLIS</b> <b>INDIANA 46285</b> <b>US</b>
(30) Prioridade(s): <b>2011.06.14 US</b> <b>201161496657 P</b> <b>2011.07.11 US</b> <b>201161506349 P</b>	(72) Inventor(es): <b>MICHAEL GREGORY BELL</b> <b>US</b> <b>PAUL J. HOOGESTRAAT</b> <b>US</b> <b>THOMAS EDWARD MABRY</b> <b>US</b> <b>QUANRONG SHEN</b> <b>US</b> <b>ANA MARIA ESCRIBANO</b> <b>US</b>
(43) Data de publicação do pedido: <b>2014.04.23</b>	(74) Mandatário: <b>ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS</b> <b>RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA</b> <b>PT</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2015.08.12</b> <b>208/2015</b>	

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE PIRAZOLE ÚTEIS COMO INIBIDORES DE ALDOSTERONA SINTASE**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA INIBIDORES DE ALDOSTERONA SINTASE DE FÓRMULA (I): INTERMEDIÁRIOS, PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO, PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS, E MÉTODOS PARA A SUA UTILIZAÇÃO.

**RESUMO****"DERIVADOS DE PIRAZOLE ÚTEIS COMO INIBIDORES DE ALDOSTERONA  
SINTASE"**

A presente invenção proporciona inibidores de aldosterona sintase de fórmula (I): intermediários, processos para a sua preparação, preparações farmacêuticas, e métodos para a sua utilização.

**DESCRIÇÃO****"DERIVADOS DE PIRAZOLE ÚTEIS COMO INIBIDORES DE ALDOSTERONA  
SINTASE"**

A presente invenção refere-se a compostos e sais úteis para a inibição da aldosterona sintase e às suas composições farmacêuticas.

A aldosterona sintase é a enzima limitante da velocidade para a produção de aldosterona. Os níveis de aldosterona no plasma elevados foram associados a doença renal progressiva que conduz a doença renal crónica. Observou-se que a perfusão de aldosterona em ratos produz fibrose renal e proteinúria elevada - um marcador de lesão renal. Os modelos animais de doença renal mostraram que os inibidores de aldosterona sintase são úteis para o tratamento da doença renal.

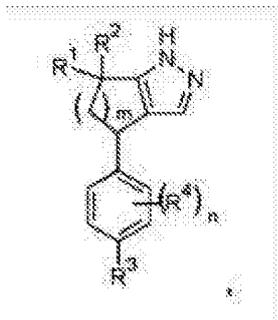
As principais causas da doença renal são diabetes levando a nefropatia diabética e hipertensão. Também foi demonstrado que os inibidores de aldosterona sintase são úteis para o tratamento da hipertensão resistente particularmente quando associados à enzima de conversão da angiotensina (ACE) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (ARB). Os estudos também demonstraram níveis significativamente elevados de aldosterona em doentes com

insuficiência cardíaca congestiva (CHF). Demonstrou-se que o bloqueamento da aldosterona melhora a sobrevida em doentes com CHF.

Os inibidores da aldosterona sintase foram descritos, por exemplo, na patente U.S. 5057521, publicação da patente U.S. Número 2007/049616 e publicação da patente europeia número 0165904. Os compostos inibidores de aldosterona sintase têm o potencial de também inibir a produção de cortisol, testosterona e/ou estradiol. A inibição de cortisol, testosterona e/ou estradiol é um efeito secundário indesejado dos actuais inibidores de aldosterona sintase. Assim, há necessidade de encontrar novos inibidores de aldosterona sintase. Além disso, também há necessidade de encontrar novos inibidores de aldosterona sintase que inibam selectivamente a produção de aldosterona em comparação com a inibição da produção de cortisol, testosterona e/ou estradiol.

A presente invenção proporciona inibidores de aldosterona sintase suplementares. Além disso, a presente invenção proporciona compostos que podem inibir selectivamente a produção de aldosterona em comparação com a produção de cortisol, testosterona e/ou estradiol.

A presente invenção proporciona um composto de fórmula:



em que

n é 0, 1 ou 2;

m é 1 ou 2;

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> são seleccionados independentemente de hidrogénio, -CH<sub>3</sub> e -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> é -CN, -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> ou -CF<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> é em cada ocorrência seleccionado independentemente de -F, -Cl, -Br, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> e -CN;

ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

A presente invenção proporciona um composto da invenção ou um seu sal farmacologicamente aceitável para utilização no tratamento de doença renal crónica.

A presente invenção também proporciona um composto da invenção ou um seu sal farmacologicamente aceitável para utilização no tratamento de nefropatia diabética.

A presente invenção proporciona ainda um composto da invenção ou um seu sal farmacologicamente aceitável para utilização no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva ou hipertensão.

A presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um ou mais veículos, diluentes ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis. Numa forma de realização particular, a composição compreende ainda um ou mais outros agentes terapêuticos.

Além disso, a presente invenção também proporciona compostos da invenção ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis para utilização em terapêutica, em particular para o tratamento de doença renal crónica, nefropatia diabética, insuficiência cardíaca congestiva ou hipertensão.

Além disso, a presente invenção proporciona compostos da invenção ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis para utilização no tratamento de doença renal crónica. A presente invenção também proporciona compostos com a invenção ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis para utilização no tratamento da nefropatia diabética. A presente invenção proporciona ainda compostos da invenção ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis para utilização no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão.

Ainda mais, a presente invenção proporciona a utilização de um composto da invenção ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável para o fabrico de um medicamento para o tratamento de doença renal crónica,

nefropatia diabética, insuficiência cardíaca congestiva ou hipertensão.

A presente invenção também proporciona um composto da invenção ou um seu sal farmacologicamente aceitável para utilização no tratamento de doença renal crónica compreendendo a co-administração de quantidades eficazes de um composto da invenção e de um ou mais de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (inibidor de ACE), um bloqueador dos receptores da angiotensina (ARB) ou um antagonista dos receptores de mineralocorticóides (MR). Os inibidores da ACE incluem benazepril (comercializado nos EUA como Lotensin®), captopril (comercializado nos EUA como Capoten®), enalapril/enalaprilat (comercializado nos EUA como Vasotec® oral e injectável), fosinopril (comercializado nos EUA como Monopril®), lisinopril (comercializado nos EUA como Zestril® e Prinivil®), moexipril (comercializado nos EUA como Univasc®), perindopril (comercializado nos EUA como Aceon®), quinapril (comercializado nos EUA como Accupril®), ramipril (comercializado nos EUA como Altace®) e trandolapril (comercializado nos EUA como Mavik®). Os ARB incluem candesartan (comercializado nos EUA como Atacand®), irbesartan (comercializado nos EUA como Avapro®), olmesartan (comercializado nos EUA como Benicar®), losartan (comercializado nos EUA como Cozaar®), valsartan (comercializado nos EUA como Diovan®), telmisartan (comercializado nos EUA como Micardis®) e eprosartan (comercializado nos EUA como Teveten®). A presente invenção proporciona ainda um composto da invenção ou um seu sal

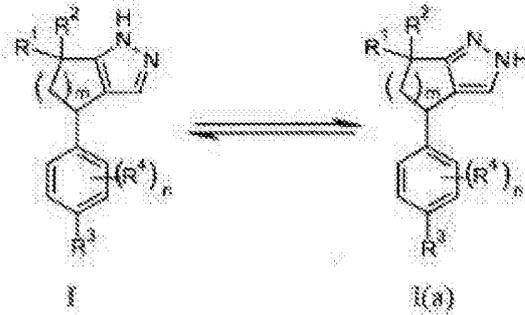
farmaceuticamente aceitável para utilização no tratamento de diabetes ou hipertensão ou insuficiência cardíaca congestiva compreendendo a co-administração de quantidades eficazes de um composto da invenção e um diurético. Os diuréticos incluem torsemida (comercializada nos EUA como Demadex®), furosemida (comercializada nos EUA como Lasix®), bumetanida (comercializada nos EUA como Bumex®), ácido etacrínico (comercializado nos EUA como Edecrin®), torsemida (comercializado nos EUA como Demadex®), amiloride (comercializado nos EUA como Midamor®), acetazolamida (comercializada nos EUA como Diamox®), pamabrom (comercializado nos EUA como Aqua-Ban®), manitol (comercializado nos EUA como Aridol® ou Osmitrol®), traimiterene (comercializado nos EUA como Dyrenium®), espironolactona (comercializado nos EUA como Aldactone®), amiloride (comercializado nos EUA como Midamor®), indapamida (comercializada nos EUA como Lozol®), hidroclorotiazida (comercializada nos EUA como Hydro-DIURIL®), metolazona (comercializado nos EUA como Zaroxolyn® ou Mykrox®), metilclotiazida (comercializado nos EUA como Aquatensen® ou Enduron®), hidroclorotiazida (comercializado nos EUA como Aquazide H® ou Esidrix® ou Microzide®), clorotiazida (comercializada nos EUA como Diuril®), bendroflumetiazida (comercializada nos EUA como Naturetin®), politiazida (comercializada nos EUA como Renese®), hidroflumetiazida (comercializado nos EUA como Saluron®) e clortalidona (comercializada nos EUA como Thalitone®). Para uma listagem completa ver também, *e.g.*, *Physician's Desk Reference*, 2012 Edition, PDR Network (2011).

A Figura 1 é um espectrograma de um padrão de difracção de raios X de pó (XRD) representativo para hemidratos de 4-[(4R)-6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il]benzonnitrilo. O espectrograma de DRX foi obtido como descrito no Exemplo 1a adiante.

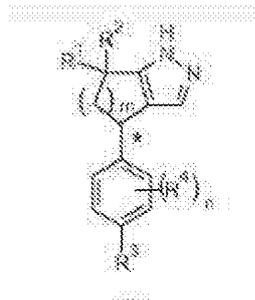
A Figura 2 é um espectrograma de um padrão de XRD representativo para 4-[(4R)-6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il]benzonnitrilo; ácido fosfórico. O espectrograma de DRX foi obtido como descrito no Exemplo 1b adiante.

O termo "grupo protector de azoto" é utilizado para significar uma unidade que é estável a condições de reacção projectados e ainda pode ser selectivamente removido por reagentes e condições reaccionais compatíveis com a amina regenerada. Esses grupos são bem conhecidas pelo perito na técnica e estão descritos na literatura. Ver, e.g., Greene e Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Chapter 7, John Wiley and Sons Inc., (1999).

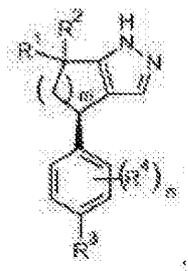
O perito na técnica entenderá que os compostos da invenção podem existir em formas tautoméricas, como ilustrado adiante em I e I(a). Quando é feita qualquer referência neste pedido a um dos tautómeros específicos dos compostos da invenção, entende-se como englobando ambas as formas tautoméricas e todas as suas misturas.



O perito na técnica entenderá que os compostos da invenção compreendem um núcleo que contém pelo menos um centro quiral, representado por "\*" em I(b) a seguir:



Embora a presente invenção contemple todos os enantiómeros individuais, bem como as misturas dos enantiómeros dos referidos compostos incluindo racematos, os compostos com a configuração absoluta como ilustrado em I(c) a seguir são compostos preferidos da invenção.



I(c)

Os isómeros de compostos da invenção são designados como isómero 1, isómero 2, etc., começando com o primeiro a eluir (tempo de retenção inferior) do método de separação cromatográfica utilizado e aqui descrito.

Além disso, o perito na técnica entenderá que podem ser criados centros quirais adicionais nos compostos da presente invenção por selecção de certas variáveis. A presente invenção contempla todos os enantiómeros ou diastereómeros individuais, bem como misturas dos enantiómeros e diastereómeros dos referidos compostos incluindo racematos.

O perito na técnica também entenderá que as designações (R) ou (S) de Cahn-Ingold-Prelog para todos os centros quirais vai variar dependendo dos padrões de substituição do composto específico. Os enantiómeros ou diastereómeros individuais podem ser preparados começando com reagentes quirais ou por técnicas sintéticas estereoselectivas ou estereoespecíficas. Alternativamente, os enantiómeros ou diastereómeros individuais podem ser isolados a partir de misturas por técnicas cromatográficas quirais ou de cristalização correntes em qualquer ponto conveniente na síntese dos compostos da invenção.

Os compostos da presente invenção são ciclopentilpirazoles ou tetra-hidroindazoles e, em conformidade, reagem com qualquer de vários ácidos inorgânicos e orgânicos para formar sais de adição de ácido

farmaceuticamente aceitáveis. Os sais farmaceuticamente aceitáveis e a metodologia corrente para a sua preparação são bem conhecidos na técnica. Ver, e.g., P. Stahl *et al.* *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S. M. Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, January 1977. Os sais farmaceuticamente aceitáveis preferidos da invenção são os formados com ácido clorídrico ou ácido fosfórico.

Os compostos da presente invenção são preferencialmente formulados na forma de composições farmacêuticas administradas por uma variedade de vias. Mais preferencialmente, estes compostos são para administração oral. Essas composições farmacêuticas e processos para a sua preparação são bem conhecidos na técnica. Ver, e.g., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (A. Gennaro *et al.*, eds, 19<sup>th</sup> ed, Mack Publishing Co., 1995).

Os compostos da presente invenção são geralmente eficazes numa ampla gama de dosagens. Por exemplo, as dosagens por dia caem normalmente dentro da gama de cerca de 0,01 a cerca de 30 mg/kg de peso corporal. Em alguns casos, podem ser mais do que adequados níveis de dosagem abaixo do limite inferior da gama anteriormente mencionada, enquanto noutros casos podem ser utilizadas doses ainda maiores sem causar qualquer efeito secundário prejudicial e, por conseguinte, a gama de dosagens acima referida não pretende limitar o âmbito da a invenção por qualquer forma.

Entender-se-á que a quantidade do composto realmente administrada vai ser determinada por um médico, à luz das circunstâncias relevantes, incluindo a patologia a ser tratada, a via de administração escolhida, o composto ou compostos de facto administrados, a idade, peso e resposta do doente individual, e a gravidade dos sintomas do doente.

Tal como aqui utilizados, os termos "tratamento" e "tratar" significam retardar ou atrasar a progressão de uma doença, como a doença renal, num doente dele necessitado. A diabetes e hipertensão são as duas principais causas de doenças renais crónicas. Em muitos doentes com doença renal crónica, a diabetes e a hipertensão coexistem. Os doentes diabéticos com doença renal crónica (nefropatia diabética) são susceptíveis de ter progressão acelerada para insuficiência renal crónica terminal (IRCT). Também estão em alto risco de mortalidade, principalmente devido a complicações cardiovasculares como doença cardíaca. A doença renal crónica é classificada com base em taxas de filtração glomerular em que as taxas de filtração diminuem da Fase 1 à fase 5 ou IRCT. Para uma revisão da literatura de aldosterona sintase ver, por exemplo, *J. Am. Soc. Nephrol.* 14, 2395-2401 (2003); *Kidney International*, 21, 98-101 (1982); e *Circulation* 111, 3087-3094 (2005). Tal como aqui utilizado, o termo "doença renal crónica" refere-se a doença renal que persiste durante mais do que três meses.

Tal como aqui utilizada, a frase "quantidade

eficaz" significa uma quantidade de um composto da invenção que é suficiente para tratar numa ou mais doses uma patologia ou um seu efeito prejudicial aqui descrito ou uma quantidade de um composto da invenção que é suficiente para inibir a aldosterona sintase para alcançar os objectivos da invenção.

Tal como aqui utilizada, a frase "co-administração" significa a administração de um composto da invenção e outro composto aqui descrito, separadamente, simultaneamente ou sequencialmente ao longo de um período de tempo determinado por um prestador de cuidados qualificado.

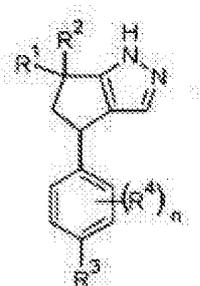
Tal como aqui utilizado, "doente" refere-se a um mamífero, preferencialmente um ser humano.

Embora todos os compostos da invenção exemplificados sejam inibidores úteis da aldosterona sintase, são preferidas certas classes de compostos. Os parágrafos seguintes descrevem essas classes preferidas:

- a)  $R^1$  e  $R^2$  são ambos  $CH_3$ ;
- b)  $R^1$  e  $R^2$  são ambos hidrogénio;
- c)  $R^1$  é  $-CH_3$  e  $R^2$  é hidrogénio;
- d)  $m$  é 1;
- e)  $m$  é 2;
- f)  $R^3$  é  $-CN$ ;
- g)  $R^3$  é  $-F$ ;

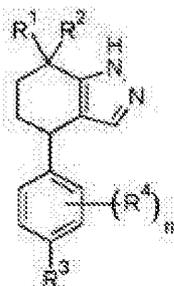
- h)  $R^3$  é -Cl;
- i)  $R^3$  é -CH<sub>3</sub>;
- k) n é 0;
- l) n é 1;
- m) n é 2;
- n)  $R^4$  é -F;
- o)  $R^4$  é -Cl;
- p)  $R^4$  é -Br;
- q)  $R^4$  é -CH<sub>3</sub>;
- r)  $R^4$  é -CN;
- s) o substituinte  $R^4$  está na posição meta em relação a  $R^3$ ;
- t)  $R^3$  é -CN e  $R^4$  é -F;
- u)  $R^3$  é -CN e  $R^4$  é -Cl;
- v)  $R^3$  é -F ou -Cl e  $R^4$  é -F, -Cl ou -Br;
- w)  $R^3$  é -Cl e  $R^4$  é -F;
- x)  $R^3$  é -Cl e  $R^4$  é -Cl;
- y)  $R^3$  é -F e  $R^4$  é -F;
- z)  $R^3$  é -F e  $R^4$  é -Cl;
- aa) O composto da presente invenção é uma base livre;
- bb) O composto da presente invenção é o sal cloridrato;
- cc) O composto da presente invenção é o sal fosfato.

Uma forma de realização preferida dos compostos da presente invenção refere-se a compostos da invenção com a fórmula seguinte,



em que  $n$  é 0, 1 ou 2;  $R^1$  e  $R^2$  são seleccionados independentemente de hidrogénio,  $-CH_3$  e  $-CH_2CH_3$ ;  $R^3$  é hidrogénio,  $-CN$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ , ou  $-CF_3$ ;  $R^4$  é em cada ocorrência seleccionado independentemente de  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$  e  $-CN$ ; ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Outra forma de realização preferida dos compostos da presente invenção refere-se a compostos da invenção com a fórmula seguinte,



em que  $n$  é 0 ou 1;  $R^1$  e  $R^2$  são seleccionados independentemente de hidrogénio e  $-CH_3$ ;  $R^3$  é hidrogénio,  $-CN$ , halogéneo (Cl),  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$ ;  $R^4$  é em cada ocorrência seleccionado independentemente de halogéneo (F),  $-CH_3$  e  $-OCH_3$ ; ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Uma outra forma de realização preferida dos compostos da presente invenção refere-se a compostos da

invenção em que  $n$  é 0 ou 1;  $m$  é 1 ou 2;  $R^1$  e  $R^2$  são seleccionados independentemente de hidrogénio,  $-CH_3$  e  $-CH_2CH_3$ ;  $R^3$  é  $-CN$ ;  $R^4$  é em cada ocorrência seleccionado independentemente de  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CH_3$  e  $-OCH_3$ ; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Uma forma de realização preferida adicional dos compostos da presente invenção refere-se a compostos da invenção em que  $n$  é 0 ou 1;  $m$  representa 1;  $R^1$  e  $R^2$  são seleccionados independentemente de hidrogénio,  $-CH_3$  e  $-CH_2CH_3$ ;  $R^3$  é  $-CN$ ;  $R^4$  é  $-F$ ,  $-Cl$  ou  $-Br$ ; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Outra forma de realização preferida dos compostos da presente invenção refere-se a compostos da invenção em que  $n$  é 0 ou 1;  $m$  é 2;  $R^1$  e  $R^2$  são seleccionados independentemente de hidrogénio e  $-CH_3$ ;  $R^3$  é  $-CN$ ;  $R^4$  é  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CH_3$  ou  $-OCH_3$ ; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Outra forma de realização preferida dos compostos da presente invenção refere-se a compostos da invenção em que  $n$  é 1;  $m$  é 1 ou 2;  $R^1$  e  $R^2$  são seleccionados independentemente de hidrogénio e  $-CH_3$ ;  $R^3$  é  $-CN$ ;  $R^4$  é  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$  ou  $-CH_3$ ; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Uma forma de realização preferida adicional dos compostos da presente invenção refere-se a compostos da invenção em que  $n$  é 1;  $m$  é 1;  $R^1$  e  $R^2$  são  $-CH_3$ ;  $R^3$  é  $-CN$ ;  $R^4$

é -F, -Cl ou -Br; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Outra forma de realização preferida dos compostos da presente invenção refere-se a compostos da invenção em que  $n$  é 1;  $m$  é 2;  $R^1$  e  $R^2$  são seleccionados independentemente de hidrogénio e  $-CH_3$ ;  $R^3$  é  $-CN$ ;  $R^4$  é -F, -Cl, -Br ou  $-CH_3$ ; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Uma outra forma de realização preferida dos compostos da presente invenção refere-se a compostos da invenção em que  $n$  é 1;  $m$  é 1 ou 2;  $R^1$  e  $R^2$  são  $-CH_3$ ;  $R^3$  é  $-CN$ ;  $R^4$  é -F; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Uma forma de realização preferida adicional dos compostos da presente invenção refere-se a compostos da invenção em que  $n$  é 1;  $m$  é 2;  $R^1$  e  $R^2$  são  $-CH_3$ ;  $R^3$  é  $-CN$ ;  $R^4$  é -F; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Outra forma de realização preferida dos compostos da presente invenção refere-se a compostos da invenção em que  $n$  é 0, 1 ou 2;  $m$  é 1 ou 2;  $R^1$  e  $R^2$  são seleccionados independentemente de hidrogénio e  $-CH_3$ ;  $R^3$  é -F ou -Cl;  $R^4$  é em cada ocorrência seleccionado independentemente de -F, -Cl, -Br,  $-CH_3$  e  $-CF_3$ ; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

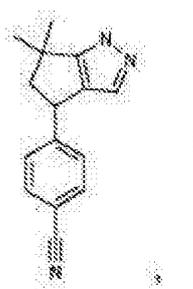
Uma forma de realização preferida adicional dos compostos da presente invenção refere-se a compostos da

invenção em que  $n$  é 0, 1 ou 2;  $m$  é 1;  $R^1$  e  $R^2$  são seleccionados independentemente de hidrogénio e  $-CH_3$ ;  $R^3$  é  $-F$  ou  $-Cl$ ;  $R^4$  é em cada ocorrência seleccionado independentemente de  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CH_3$  e  $-CF_3$ ; ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Uma outra forma de realização preferida dos compostos da presente invenção refere-se a compostos da invenção em que  $n$  é 0, 1 ou 2;  $m$  é 2;  $R^1$  e  $R^2$  são seleccionados independentemente de hidrogénio e  $-CH_3$ ;  $R^3$  é  $-F$  ou  $-Cl$ ;  $R^4$  é em cada ocorrência seleccionado independentemente de  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CH_3$  e  $-CF_3$ ; ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

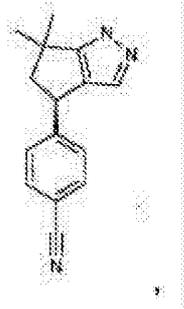
Outra forma de realização preferida dos compostos da presente invenção refere-se a compostos da invenção em que  $m$  é 1;  $R^1$  e  $R^2$  são  $-CH_3$ ;  $R^3$  é  $-CN$ ;  $n$  é 0 ou 1;  $R^4$  é  $-F$ , ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Uma forma de realização especialmente preferida de compostos da presente invenção é o 4-(6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)benzocarbonitrilo:



ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

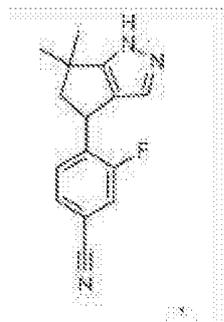
Outra forma de realização especialmente preferida de compostos da presente invenção é o 4-[(4R)-(6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)]benzonitrilo:



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Outro composto especialmente preferido da presente invenção é o 4-[(4R)-(6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)]benzonitrilo.

Outro composto especialmente preferido da presente invenção é o 4-(6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo:



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Um outro composto especialmente preferido da presente invenção é o 4-(6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo, Isómero 1, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

Um composto especialmente preferido adicional da presente invenção é o 4-(6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo.

Um composto ainda mais especialmente preferido da presente invenção é o 4-(6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo, Isómero 1.

Os compostos da invenção são inibidores de aldosterona sintase. Assim, a presente invenção proporciona um método de inibição da aldosterona sintase que compreende a administração a um doente necessitado do referido tratamento de uma quantidade inibidora da aldosterona sintase de um composto da presente invenção. É preferido que o doente a ser tratado pela administração dos compostos da presente invenção seja um mamífero, preferencialmente humano.

Como inibidores da aldosterona sintase, crê-se que os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento de doença renal crónica, neuropatia diabética, insuficiência cardíaca congestiva e hipertensão.

Numa forma de realização preferida, a presente

invenção proporciona um composto da invenção ou um seu sal farmacologicamente aceitável para utilização no tratamento de doença renal crónica.

Noutra forma de realização preferida, a presente invenção proporciona um composto da invenção ou um seu sal farmacologicamente aceitável para utilização no tratamento de nefropatia diabética.

Ainda noutra forma de realização preferida, a presente invenção proporciona um composto da invenção ou um seu sal farmacologicamente aceitável para utilização no tratamento de doença renal crónica compreendendo a co-administração de um composto da invenção e um inibidor de ACE a um doente dele necessitado.

Numa forma de realização preferida adicional a presente invenção proporciona um composto da invenção ou um seu sal farmacologicamente aceitável para utilização no tratamento de doenças renais crónicas compreendendo a co-administração de um composto da invenção e um ARB a um doente dele necessitado.

Os compostos da presente invenção, ou os seus sais, podem ser preparados por uma variedade de procedimentos conhecidos na técnica, alguns dos quais estão ilustrados nos Esquemas, Preparações e Exemplos adiante. Os passos sintéticos específicos para cada uma das vias descritas podem ser combinados de maneiras diferentes, ou

em conjunto com passos de esquemas diferentes, para preparar compostos da presente invenção, ou os seus sais. Os produtos de cada passo nos esquemas adiante podem ser recuperados por métodos convencionais, incluindo extracção, evaporação, precipitação, cromatografia, filtração, trituração ou cristalização.

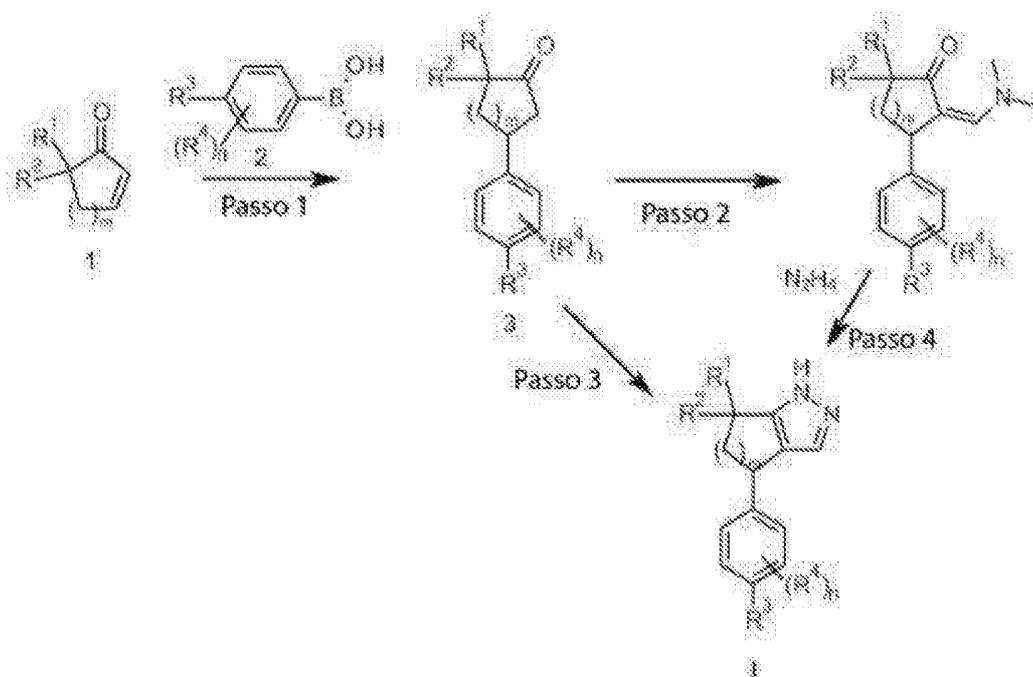
Certos centros estereoquímicos foram deixados não especificados e certos substituintes foram eliminados nos esquemas seguintes por uma questão de clareza e não pretendem limitar o ensinamento dos esquemas por qualquer forma. Além disso, os isómeros, enantiómeros ou diastereómeros individuais podem ser separados em qualquer ponto conveniente na síntese de compostos da presente invenção por métodos como a cromatografia quiral. Além disso, os intermediários descritos nos esquemas seguintes contêm vários grupos protectores do azoto. O grupo protector variável pode ser o mesmo ou diferente em cada ocorrência, dependendo das condições reaccionais específicas e das transformações específicas a serem executadas. As condições de protecção e desprotecção são bem conhecidas pelos peritos na técnica e estão descritas na literatura. Ver, e.g., Greene e Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Chapter 7, John Wiley and Sons Inc., (1999).

As abreviaturas aqui utilizadas são definidas de acordo com *Aldrichimica Acta*, Vol.17, N° 1, 1984. Outras abreviaturas são definidas como se segue: "ACN" refere-se a

acetonitrilo; "BINAP" refere-se a 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno; "reagente de Bredereck" refere-se a *terc*-butoxi bis(dimetilamino)metano; " $\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{COD})_2$ " refere-se ao dímero de cloreto de ciclo-octadieno ródio; "CMV" refere-se a citomegalovírus; "DCM" refere-se a diclorometano; "DMEA" refere-se a dimetiletetilamina; "DMF" refere-se a dimetilformamida; "DMF-DMA" refere-se a dimetilacetal de dimetilformamida ou 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-metanamina; "DMEM" refere-se a Meio de Eagle Modificado por Dulbecco; "DMSO" refere-se a sulfóxido de dimetilo; "DOC" refere-se a 11-desoxicorticosterona; "EtOAc" refere-se a acetato de etilo; "EtOH" refere-se a álcool etílico ou etanol; "Ex" refere-se a exemplo; "FA" refere-se a ácido fórmico; "Cromatografia "flash"" refere-se a purificação em gel de sílica; "HEC" refere-se a hidroxietilcelulose; "IS" refere-se a padrão interno; "IPA" refere-se a álcool isopropílico ou isopropanol; "LiHMDS" refere-se a bis(trimetilsilil)amida de lítio; "MeOH" refere-se a álcool metílico ou metanol; "MTBE" refere-se a éter *t*-butil metílico; "NMP" refere-se a N-metilpirrolidona; "PdAllylCl" refere-se a dímero de cloreto de  $\pi$ -alilpaládio(II); " $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ " refere-se tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio; "Ligando de fosfina" refere-se a di-*terc*-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina; "Prep" refere-se a preparação; "SFC" refere-se a cromatografia com fluido supercrítico; "TFA" refere-se a ácido trifluoroacético; "THF" refere-se a tetra-hidrofurano; "THP" refere-se a tetra-hidropiraniolo; "Tr" refere-se ao tempo de retenção e "Tosilo" refere-se a toluenosulfonilo.

Nos esquemas adiante, todos os substituintes, salvo indicação em contrário, são como previamente definidos. Os reagentes e materiais de partida estão geralmente prontamente disponíveis para uma pessoa com conhecimentos correntes da matéria. Outros podem ser preparados por técnicas correntes de química orgânica e heterocíclica que são análogas às sínteses de compostos conhecidos estruturalmente semelhantes e aos procedimentos descritos nas Preparações e Exemplos que se seguem incluindo quaisquer procedimentos novos.

Esquema I



O Esquema I ilustra a alquilação de um composto de fórmula (1) apropriado com um ácido arilborónico (2) numa Adição 1,4 de Michael para dar o composto (3) que pode

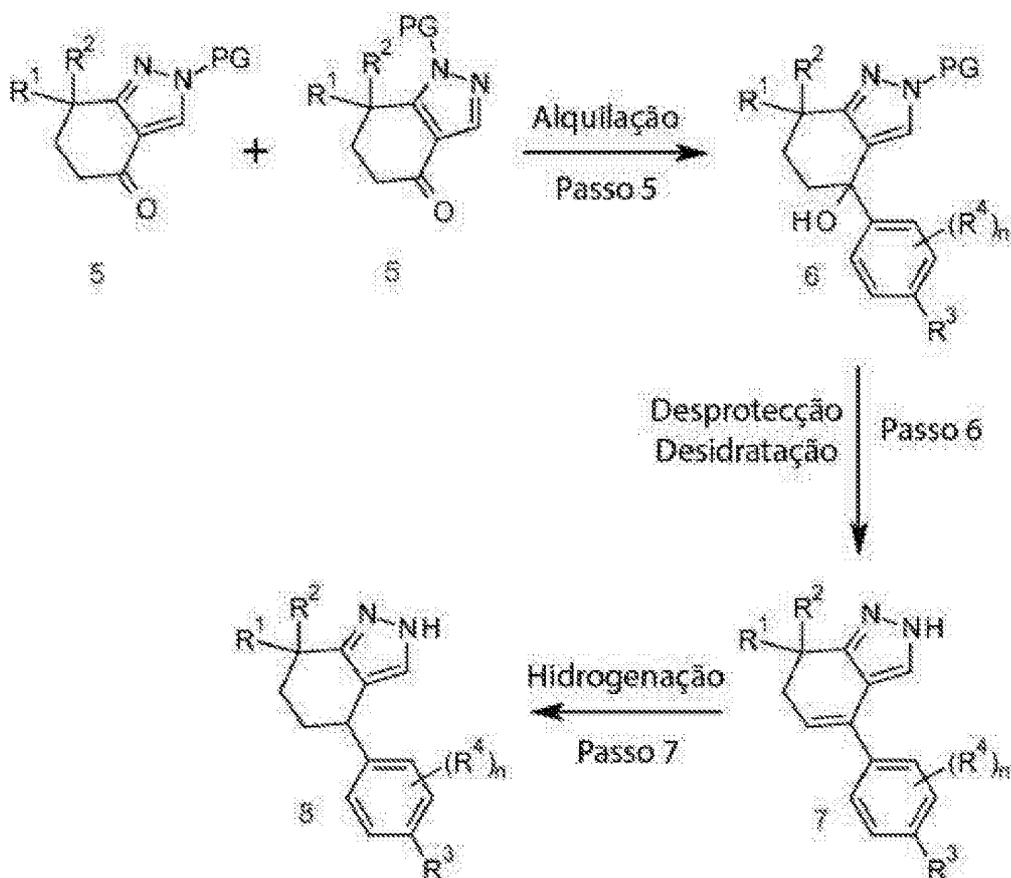
ser tratado com reagente de Brederick e hidrazina para dar compostos de (I). Os grupos variáveis são como anteriormente definido.

Por exemplo, um especialista na técnica vai reconhecer que há uma variedade de condições úteis para facilitar adições 1,4 de Michael. Por conseguinte, um catalisador adequado como cloreto de bis(cloreto de 1,5-ciclooctadienorródio), tetrafluoroborato de bis(norbonadieno)ródio(I) ou tricloreto de antimónio com um catalisador de paládio(II) como acetato de paládio pode ser utilizado juntamente com o ácido arilborónico (2) adequado. Um reagente de fosfina adequado como 2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico ou o binap quiral (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo pode ser utilizado para tentar uma adição quiral. Uma base inorgânica adequada como acetato de sódio, acetato de potássio, carbonato de potássio, ou uma base orgânica como trietilamina com um solvente apropriado como THF com álcool isopropílico, dioxano e água, ou um ácido como ácido acético podem ser utilizados para facilitar a reacção para dar um composto de fórmula (3, Passo 1). A cetona pode então ser alquilada com dimetilacetal de dimetilformamida ou *t*-butoxi bis(dimetilamino)metano (reagente de Brederick) para dar o aduto dimetilaminometileno, composto (4, Passo 2) que pode então ser ciclizado para formar o pirazole utilizando hidrazina, hidrato de hidrazina ou cloridrato de hidrazina para dar compostos da presente invenção no Passo 4. Alternativa-

mente, um composto de fórmula (3) pode ser levado directamente a compostos da presente invenção sem isolamento do composto intermediário (4) por reacção com o reagente de Brederick e depois reacção *in situ* com o reagente de hidrazina para dar compostos da presente invenção, Passo 3.

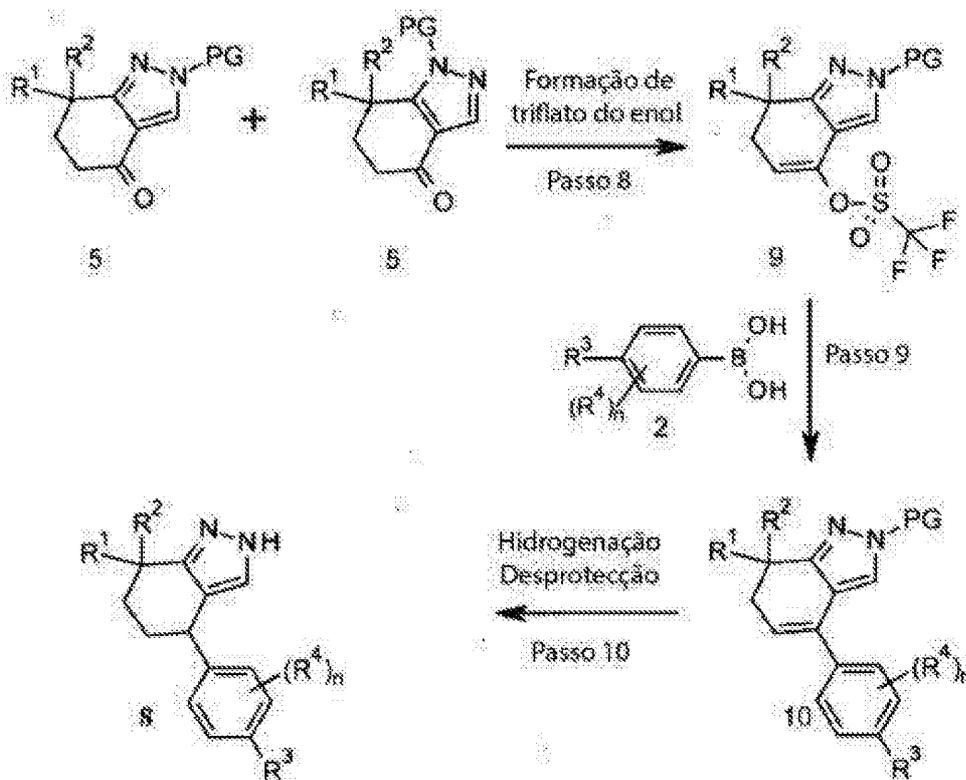
Alternativamente, quando  $R^1$  e  $R^2$  são ambos hidrogénio, uma funcionalidade gem dialquilo pode ser instalada utilizando um reagente de iodo-alquilo na presença de uma base, como hexametildissililazida de lítio.

Esquema II



Alternativamente, a tetra-hidroindazol-4-ona apropriadamente protegida como uma mistura de regioisómeros de pirazole pode ser separada cromatograficamente ou fazer-se reagir como uma mistura. O grupo protector pirazole pode residir em qualquer átomo de azoto e foi atribuído arbitrariamente. Um especialista na técnica vai reconhecer que a posição do pirazole protector pode ser permutada sem afectar o resultado das reacções subsequentes mostradas. "PG" é um grupo protector para o grupo amino. Esses grupos protectores são bem conhecidos e apreciados na técnica. O composto 5 pode ser alquilado com um reagente de Grignard que é preparado por tratamento do análogo de 4-iodo-fenilo apropriadamente substituído com cloreto ou brometo de isopropilmagnésio num solvente apropriado como THF para dar a 5,6-di-hidro-2H-indazol-4-ol (6, Passo 5). Numa forma de realização, os carbinóis (6) podem ser desidratados e desprotegidos numa única transformação para dar o alceno (7, Passo 6) por tratamento com um ácido como HCl ou TFA num solvente alcoólico como metanol. O Composto (7) pode então ser reduzido por hidrogenação para dar o composto (8, Passo 7). Alternativamente, a sequência pode ser realizada por passos por tratamento de (6) com TFA em DCM, sendo a olefina resultante reduzida por hidrogenação utilizando catalisadores como Pd(OH)<sub>2</sub> e desprotegida com uma base como KOH em MeOH para dar o composto (8).

Esquema III



O Esquema III ilustra a alquilação de um composto de fórmula (9) apropriado com um ácido arilborónico para dar o composto (10) que após hidrogenação e desproteção dá um composto da presente invenção. Um perito na técnica pode reconhecer que a ordem do Passo 10 pode ser transposta para dar um composto de (8).

Por exemplo, os regioisómeros de tetra-hidroindazol-4-ona protegidos (5) podem ser separados cromatograficamente ou reagir como uma mistura com uma base adequada como LiHMDS num solvente aprótico polar como THF e o enolato resultante desactivado com N-fenilbis(trifluorome-

tanossulfonamida) para dar o triflato de enol (9, Passo 8) como uma mistura de regioisómeros que podem ser separados cromatograficamente ou feitos reagir como uma mistura. Pode fazer-se reagir o composto 9 com um ácido borónico apropriado (2) em condições de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura para dar o composto 10, Passo 9. O especialista na técnica vai reconhecer que há uma variedade de condições úteis para facilitar essas reacções de acoplamento cruzado. Por conseguinte, um reagente de paládio adequado inclui tetraquis(trifenilfosfina)-paládio(0), cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) com triciclo-hexilfosfina, cloreto de (1,1'-bis-(difenilfosfino)-ferroceno)paládio(II) ou acetato de paládio(II). Uma base adequada inclui carbonato de céσιο, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou mono-hidrato de fosfato de potássio tribásico. O composto (10) pode ser hidrogenado e o produto resultante desprotegido para dar um composto de Fórmula (I, Passo 10). Um especialista na técnica pode reconhecer que as duas transformações finais podem ser transpostas para dar um composto de (8).

### **Preparações e exemplos**

As seguintes preparações e exemplos ilustram adicionalmente a invenção. A Preparação 40 e o Exemplo 43 são proporcionados apenas para fins de referência.

Salvo indicação em contrário, os compostos aqui

ilustrados são denominados e numerados utilizando Symyx®Draw versão 3.2 (Symyx Solutions, Inc.) ou IUPACNAME ACDLABS.

#### Preparação 1

##### 5,5-Dimetilciclopent-2-en-1-ona

Adiciona-se 2,2-dimetilciclopentanona (50,0 g, 445,75 mmol) a uma solução de dietil fosfato de alilo (165,4 g, 846,92 mmol) em álcool *t*-amílico (557 mL). Adiciona-se carbonato de potássio (75,5 g, 537,12 mmol) e Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 g, 22,29 mmol) e a mistura é aquecida a 80°C durante 12 horas. A mistura é arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com acetona (500 mL), filtrada através de terra de diatomáceas e concentrada até à secura. O material em bruto é destilado em vácuo (60°C a 20 mm Hg) para dar o composto em epígrafe (30 g, 61%, 272,34 mmol). <sup>1</sup>H NMR (300,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62-7,59 (m, 1H), 6,12 (dt, J = 5,9, 2,1 Hz, 1H), 2,54 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 1,10 (s, 6H).

#### Preparação 2

##### Ácido (4,5-difluoro-2-metil-fenil)borónico

Adiciona-se *n*-butil-lítio (4,6 mL, 11,5 mmol) à mistura de 1-bromo-4,5-difluoro-2-metilbenzeno (2,0 g, 9,6 mmol) e borato de trimetilo (1,5 g, 14,5 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (30 mL), gota a gota, a -78°C durante uma hora, sob atmosfera de argón. A mistura reaccional é

agitada durante mais uma hora à mesma temperatura, desactivada e acidificada com HCl 1 N. A mistura resultante é extraída com acetato de etilo (3x). A camada orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em vácuo.

### Preparação 3

(+/-)-4-(3,3-Dimetil-4-oxo-ciclopentil)benzonitrilo

Adiciona-se bis(cloreto de 1,5-ciclooctadieno-ródio) (1,09 g, 2,18 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (3,05 g, 4,90 mmol) a tetra-hidrofurano (72 mL) e a mistura é agitada em atmosfera de azoto durante 30 minutos. Esta solução é adicionada a uma mistura de ácido 4-cianofenilborónico (80,04 g, 544,68 mmol), 5,5-dimetilciclopent-2-en-1-ona (24 g, 217,87 mmol), carbonato de potássio (40,65 g, 294,13 mmol), tetra-hidrofurano (144 mL) e álcool isopropílico (16,7 mL) a 60°C. A mistura é agitada a 60°C durante 16 horas e depois concentrada até à secura. A mistura em bruto foi vertida em água (500 mL) e extraída com acetato de etilo (2 x 500 mL). Os extractos orgânicos são secos sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrados através de gel de sílica e concentrados até à secura. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" em gel de sílica, eluindo com hexano:acetato de etilo 6:1 para dar o composto em epígrafe (41 g, 88%, 192,24 mmol). <sup>1</sup>H NMR (300,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65-7,62 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,56-

3,43 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,32-2,24 (m, 1H), 1,86 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

#### Preparação 4

##### (+/-)-3-(3,4-Difluorofenil)ciclopentanona

A ácido 3,4-difluorofenilborónico (9,47 g, 60 mmol), ciclopent-2-enona (4,93 g, 60 mmol), tricloreto de antimónio (1,37 g, 6 mmol), acetato de sódio, (9,84 g, 120 mmol) e acetato de paládio (1,35 g, 6 mmol) adiciona-se ácido acético (300 mL) em atmosfera de árgon. A reacção é agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reaccional é filtrada e vertida em água. O material é extraído com acetato de etilo (3 x), lavado com bicarbonato de sódio saturado (3 x), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (3 x), seco com sulfato de sódio, filtrado e concentrado em vácuo. O material é purificado por cromatografia em gel de sílica eluindo com 10% acetato de etilo em éter de petróleo para dar o composto em epígrafe como um óleo amarelo (6,9 g, 58%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,14-6,95 (m, 3H), 3,41-3,37 (m, 1H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,46-2,23 (m, 4H), 1,93-1,84 (m, 1H).

Os seguintes compostos são preparados essencialmente como descrito para a (+/-)-3-(3,4-difluorofenil)ciclopentanona.

Tabela 1

Prep	Nome químico	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) δ ou ES/MS
5	(+/-)-3-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)ciclopentanona	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,32-7,37 (m, 1H), 7,05-6,96 (m, 2H), 3,41-3,38 (m, 1H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,46-2,25 (m, 4H), 1,93-1,85 (m, 1H).
6	(+/-)-3-(3,4-Diclorofenil)-ciclopentanona	(m/z) 228
7	(+/-)-2-Cloro-4-(3-oxociclopentil)benzotrilo	(m/z) 219
8	(+/-)-3-(4-Trifluorometil-fenil)ciclopentanona	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,67 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,51-3,47 (m, 1H), 2,49-2,36 (m, 2H), 2,32-2,29 (m, 3H), 1,95-1,92 (m, 1H).
9	(+/-)-3-Cloro-4-(3,3-dimetil-4-oxo-ciclopentil)-benzotrilo	8,30-7,60 (m, 3H), 3,95-2,75-2,53 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 2,17 (ddd, J = 12,3, 6,1, 1,7 Hz, 1H), 1,84 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 1,076 (s, 3H), 1,064 (s, 3H). <sup>d</sup>
10	(+/-)-4-(4,5-Difluoro-2-metil-fenil)-2,2-dimetil-ciclopentanona	(m/z) 238
11	(+/-)-2-Fluoro-4-(3,3-dimetil-4-oxo-ciclopentil)-benzotrilo	7,59-7,64 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 2H), 3,46-3,53 (m, 1H), 2,75-2,82 (m, 1H), 2,28-2,43 (m, 2H), 1,88-1,91 (m, 1H), 1,15-1,20 (m, 6H).
12	(+/-)-3-(4-Clorofenil)-ciclopentanona	7,28-7,31 (m, 2H), 7,16-7,20 (m, 2H), 3,36-3,39 (m, 1H), 2,61-2,69 (m, 1H), 2,23-2,48 (m, 4H), 1,93-2,03 (m, 1H).
13	(+/-)-4-(3-Oxociclopentil)-benzotrilo	7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,54-3,42 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,54-2,43 (m, 2H), 2,37-2,27 (m, 2H), 2,02-1,91 (m, 1H).
14	(+/-)-3-(4-Fluorofenil)-ciclopentanona	7,25-7,18 (m, 2H), 7,05-7,00 (t, 2H), 3,48-3,31 (m, 1H), 2,67 (cd, 1H), 2,51-2,22 (m, 4H), 2,02-1,85 (m, 1H).
15	(+/-)-4-(4-Clorofenil)-2,2-dimetil-ciclopentanona	(m/z) 223 (M+1)
17	(+/-)-4-(4-Cloro-3-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-ciclopentanona	(m/z) 239,0 (M-1)

(continuação)

Prep	Nome químico	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz) □ ou ES/MS
18	(+/-)-4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopentanona	(m/z) 241,0
20	(+/-)-4-(3,4-Difluorofenil)-2,2-dimetilciclopentanona	(m/z) 224,0
21	(+/-)-4-(4-Fluorofenil)-2,2-dimetilciclopentanona	(m/z) 205,0 (M-1)
23	(+/-)-4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetilciclopentanona	7,25 (d, 1H), 7,15-7,05 (m, 2H), 3,4-3,3 (m, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,3 (dd, 1H), 2,25-2,19 (m, 1H), 1,8 (t, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,05 (s, 3H)

## Preparação 26

(+/-)-(2Z)-3-(3,4-Difluorofenil)-2-((dimetilamino)metileno)ciclopentanona

A (+/-)-3-(3,4-difluorofenil)ciclopentanona (6,9 g, 35 mmol) adiciona-se dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (80 mL) e agita-se a 80°C de um dia para o outro. A mistura é arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" em gel de sílica, eluindo com 2% de metanol em clorofórmio, para dar a mistura em bruto como um óleo amarelo (8,5 g, 96%). LC/MS (M+H) 234.

Os seguintes compostos são preparados essencialmente como descrito para a (+/-)-(2Z)-3-(3,4-difluorofenil)-2-((dimetilamino)metileno)ciclopentanona.

Tabela 2

Prep	Nome químico	ES/MS (mz) (M+1)
27	(+/-)-(2Z)-3-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2- (dimetilamino)metileno)ciclopentanona	268
28	(+/-)-(2Z)-3-(3,4-Diclorofenil)-2- (dimetilamino)metileno)ciclopentanona <sup>a</sup>	284
29	(+/-)-2-Cloro-4-[(2Z)-2-(dimetilamino-metileno)-3-oxo-ciclopentil]- benzonitrilo <sup>b</sup>	275
30	(+/-)-(2Z)-3-(4-Trifluorometilfenil)-2- (dimetilamino)metileno)ciclopentanona	
31	(+/-)-3-Cloro-4-[(2Z)-2-(dimetilamino-metileno)-4,4-dimetil-3-oxo- ciclo-pentil]benzonitrilo	303
32	(+/-)-(5Z)-4-(4,5-Difluoro-2-metil-fenil)-5-(dimetilaminometileno)- 2,2-dimetil-ciclopentanona	
33	(+/-)-2-Fluoro-4-[(2Z)-2-(dimetilamino-metileno)-4,4-dimetil-3-oxo- ciclopentil]benzonitrilo	287
34	(+/-)-(2Z)-3-(4-clorofenil)-2-((dimetilamino)metileno)ciclopentanona <sup>c</sup>	250
35	(+/-)-4-[(2Z)-2-(Dimetilaminometileno)-3-oxo-ciclopentil]benzonitrilo	241
36	(+/-)-(2Z)-3-(4-Fluorofenil)-2-((dimetilamino)metileno)ciclopentanona	234
37	(+/-)-4-[(2Z)-2-(Dimetilaminometileno)-4,4-dimetil-3-oxo-ciclopentil]- benzonitrilo <sup>a</sup>	269

a. Depois de a reacção ser concentrada em vácuo, o resíduo é diluído com acetato de etilo e água. A fase orgânica é separada e a fase aquosa é extraída três vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas são combinadas e lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas em vácuo. A cromatografia "flash" eluindo com 50% de acetato de etilo e éter de petróleo, seguido por 2% de metanol/diclorometano dá o composto em epígrafe. <B>

b. O mesmo processamento que em (a). A cromatografia "flash" eluindo com 50% de acetato de etilo e éter de petróleo, seguido por 4% de metanol/diclorometano dá o composto em epígrafe.

c. A reacção é realizada com butoxi-*N,N,N',N'*-tetrametilmetanodiamina em tolueno e aquecida a 60°C, de um dia para o outro. O processamento está descrito em (a) e a cromatografia utiliza 2% de metanol/diclorometano.

## Preparação 38

(+/-)-4-[(2Z)-2-(Dimetilaminometileno)-4,4-dietil-3-oxo-ciclopentil]benzotrilo

Adiciona-se hexametildissililazida de lítio (40 mL, 40 mmol) a uma solução de (+/-)-4-[(2Z)-2-(dimetilaminometileno)-3-oxo-ciclopentil]benzotrilo (0,96 g, 4 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (100 mL), gota a gota, à temperatura de -30°C, sob atmosfera de árgon, e agita-se durante uma hora. À mesma temperatura, adiciona-se iodoetano (12,48 g, 80 mmol) à mistura, gota a gota, e a mistura reaccional é deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A reacção é desactivada pela adição de cloreto de amónio saturado (100 mL). A mistura resultante é extraída com acetato de etilo (3 x 100 mL). A camada orgânica combinada é seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada em vácuo para dar o produto em bruto como um sólido preto (0,99 g, 83,4%). Este é utilizado no passo seguinte sem purificação adicional. ES/MS (m/z) 297 (M+1).

O composto seguinte é preparado essencialmente como descrito para o (+/-)-4-[(2Z)-2-(dimetilaminometileno)-4,4-dietil-3-oxo-ciclopentil]benzotrilo.

Tabela 3

Prep	Nome químico	ES/MS	
		(mz)	(M+1)
39	(+/-)-4-[(2Z)-2-(dimetilaminometileno)-4-metil-3-oxo-ciclopentil]benzotrilo	255	

## Preparação 40 (REF)

## (3S)-3-(3-Clorofenil) ciclopentanona

Dissolve-se tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)ródio(I) (0,20 g, 0,53 mmol) e (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,30 g, 0,48 mmol) em 1,4-dioxano (18 mL). A solução é desgaseificada com azoto durante 2 horas. Dissolve-se ácido 3-clorofenilborónico (4,95 g, 31,67 mmol) em dioxano (24 mL) e água (6 mL). A mistura é desgaseificada durante outras 2 horas. As duas soluções são combinadas e agitadas durante duas horas sob uma corrente de azoto. Adiciona-se 2-ciclopentenona (2,0 g, 24,36 mmol) e trietilamina (2,1 mL, 15,07 mmol) sequencialmente à mistura reaccional através de uma seringa. Esta mistura é agitada até a reacção estar concluída, sob uma corrente de azoto. A reacção é filtrada através de uma camada de terra de diatomáceas e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" em gel de sílica, eluindo com 20% acetato de etilo em hexano para dar o composto em epígrafe (4,23 g, 89,2%) como um óleo transparente, amarelo.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,9 (1H, m), 2,25 (2H, m), 2,45 (2H, m), 2,65 (1H, m), 3,35 (1H, m), 7,1 (1H, d), 7,25 (3H, m).

Os compostos seguintes são preparados essencialmente como descrito para a (3S)-3-(3-clorofenil) ciclopentanona.

Tabela 4

Prep	Nome químico	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ou MS
43	(3S)-3-[4-Fluoro-3-(trifluorometil)ciclopentanona]	1,9 (1H, m), 2,3 (2H, m), 2,45 (2H, m), 2,65 (1H, m), 3,4 (1H, m), 7,1 (1H, t), 7,4 (2H, m)
44	2-Fluoro-4-[(1S)-3-oxociclopentil]benzonitrilo	ES/MS (m/z) 202 (M-1)

## Preparação 45

## 4-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-ciclopentanona

Uma solução de 5,5-dimetilciclopent-2-en-1-ona (42,0 g, 343,15 mmol), ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico (94,47 g, 514,72 mmol), acetato de sódio (56,30 g, 686,30 mmol), ácido acético (1,130 mL), Pd(OAc)<sub>2</sub> (7,70 g, 34,31 mmol) e tricloreto de antimónio (7,83 g, 34,31 mmol) é agitada à temperatura ambiente durante 16 horas. O solvente é evaporado até um pequeno volume e o ácido acético residual é removido utilizando tolueno. Adiciona-se MTBE (500 mL) e o precipitado resultante é separado por filtração e descartado. A solução de MTBE é lavada com água (500 mL), NaHCO<sub>3</sub> aquoso (2 x 300 mL), seca sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada até à secura. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" em gel de sílica, eluindo com hexano até hexano com 10% de MTBE para dar o composto em epígrafe (72 g, 87%). <sup>1</sup>H NMR (300,16 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21-7,06 (m, 3H), 3,67-3,59 (m, 1H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,21 (ddd, J = 12,6, 6,3, 2,2 Hz, 1H), 1,89 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,159 (s, 3H), 1,137 (s, 3H).

## Preparação 46

## 4-(3,3-Dimetil-4-oxo-ciclopentil)-3-fluoro-benzonitrilo

Adiciona-se di-terc-butil(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)fosfina (1,75 g, 4,11 mmol) a uma solução de 4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-2,2-dimetil-ciclopentanona (33 g, 137,10 mmol), cianeto de zinco (9,66 g, 82,26 mmol) e N-metilpirrolidona (148,50 mL) a 125°C e a mistura é agitada durante 15 minutos. Adiciona-se dímero de cloreto de  $\pi$ -alilpaládio(II) (0,76 g, 4,11 mmol) à solução e a mistura é agitada durante 30 minutos. Adiciona-se terra de diatomáceas (15 g) e a mistura é arrefecida até à temperatura ambiente. A mistura é filtrada através de terra de diatomáceas e lavada com MTBE (450 mL). Adiciona-se água (450 mL) e a mistura é extraída com MTBE (150 mL). A mistura é lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada até à secura para dar o composto em epígrafe (34 g, 97%). <sup>1</sup>H NMR (300,16 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,47-7,33 (m, 3H), 3,76-3,63 (m, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,25 (dd, J = 6,3, 12,6 Hz, 1H), 1,91 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,168 (s, 3H), 1,147 (s, 3H).

## Preparação 47

## 1-(p-Tolilsulfonil)-6,7-di-hidro-5H-indazol-4-ona e 2-(p-Tolilsulfonil)-6,7-di-hidro-5H-indazol-4-ona

Adiciona-se 2,5,6,7-tetra-hidro-indazol-4-ona (12,8 g, 91,2 mmol) a diclorometano (500 mL) e trietilamina

(25,4 mL, 182,4 mmol). Adiciona-se então cloreto de *p*-toluenossulfonilo (17,74 g, 91,2 mmol) e a mistura é agitada durante 16 horas à temperatura ambiente. O pH da solução escura é ajustado para pH 3 com HCl 1,0 N e a mistura é transferida para uma ampola de separação. As fases orgânicas são lavadas com água, solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas até à secura. O resíduo é purificado por cromatografia em gel de sílica eluindo com hexanos/acetato de etilo 1:1 para dar os compostos em epígrafe (9,0 g, 34%) como uma proporção 1,5:1 de regioisómeros. ES/MS m/z 291 (M+H).

#### Preparação 48

4-[4-Hidroxi-1-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-di-hidro-5H-indazol-4-il]benzonitrilo e 4-[4-Hidroxi-2-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-di-hidro-5H-indazol-4-il]benzonitrilo

Adiciona-se 4-iodobenzonitrilo (6,21 g, 26,84 mmol) a THF (40,0 mL) e arrefece-se a 0°C. Adiciona-se cloreto de isopropilmagnésio (16,11 mL, 32,1 mmol) e agita-se a 0°C em atmosfera de azoto durante 60 minutos. A mistura 1,5:1 de 1-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-di-hidro-5H-indazol-4-ona e 2-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-di-hidro-5H-indazol-4-ona (6,24 g, 21,5 mmol) é dissolvida em THF e esta solução é adicionada ao anião gota a gota a 0°C e depois deixada aquecer até à temperatura ambiente. A solução castanha dourada é desactivada com HCl (3,0 mL, 1 N) e concentrada até à secura. O resíduo é purificado por cromatografia em

gel de sílica eluindo com 60% de hexanos/acetato de etilo para dar os compostos em epígrafe. Esta reacção é realizada uma segunda vez na mesma escala e os produtos de ambos os ensaios combinados para dar os compostos em epígrafe como uma mistura de regioisómeros (8,98 g, 53%). ES/MS m/z 394 (M+H).

Os seguintes compostos são preparados essencialmente pelo método do 4-[4-hidroxi-1-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-di-hidro-5H-indazol-4-il]benzonitrilo e 4-[4-hidroxi-2-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-di-hidro-5H-indazol-4-il]benzonitrilo utilizando o halogeneto de arilo apropriado.

Tabela 5

Prep	Halogeneto de arilo	Nome químico	ES/MS (m/z) M+1
49	Brometo de 4-tolil- magnésio (2,0 eq)	4-( <i>p</i> -Tolil)-1-( <i>p</i> -tolilsulfonil)-6,7-di-hidro-5H-indazol-4-ol e 4-( <i>p</i> -tolil)-2-( <i>p</i> -tolilsulfonil)-6,7-di-hidro-5H-indazol-4-ol	383, 364 (M-18)
50	<i>p</i> -Iodo anisole (2,0 eq)	4-(4-Metoxifenil)-2-( <i>p</i> -tolilsulfonil)-6,7-di-hidro-5H-indazol-4-ol e 4-(4-metoxifenil)-1-( <i>p</i> -tolilsulfonil)-6,7-di-hidro-5H-indazol-4-ol	399, 381 (M-18)
51	Brometo de 4-clorofenil magnésio (2,0 eq)	4-(4-clorofenil)-1-( <i>p</i> -tolilsulfonil)-6,7-di-hidro-5H-indazol-4-ol e 4-(4-clorofenil)-2-( <i>p</i> -tolilsulfonil)-6,7-di-hidro-5H-indazol-4-ol	405, 404

## Preparação 52

4-(6,7-Di-hidro-2H-indazol-4-il)benzonitrilo

Uma mistura de 4-[4-hidroxi-1-(*p*-tolilsulfonil)-

6,7-di-hidro-5H-indazol-4-il]benzotrilo e 4-[4-hidroxi-2-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-di-hidro-5H-indazol-4-il]benzotrilo (8,56 g, 21,7 mmol) é adicionada a HCl 4,0 M em dioxano (20,0 mL, 80,0 mmol), aquecida a 80°C durante 2,0 h e concentrada até à secura. O resíduo é dissolvido em diclorometano/água, as fases orgânicas separadas e secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e evaporadas. O resíduo é purificado por cromatografia em gel de sílica com 80% de acetato de etilo/hexanos para dar o composto em epígrafe (3,21 g, 67%). ES/MS m/z 222 (M+H), 220 (M-H).

Os seguintes compostos são preparados essencialmente pelo método do 4-(6,7-di-hidro-2H-indazol-4-il)benzotrilo.

Tabela 6

Prep	Nome químico	ES/MS (m/z) M+1
53	4-( <i>p</i> -Tolil)-6,7-di-hidro-1H-indazole	211
54	4-(4-Metoxifenil)-6,7-di-hidro-1H-indazole	227

## Preparação 55

4-(4-Clorofenil)-2-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-di-hidroindazole

Adiciona-se 4-(4-clorofenil)-2-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-di-hidro-5H-indazol-4-ol (0,76 g, 1,89 mmol) a diclorometano (20,0 mL), trietilsilano (6,04 mL, 37,7 mmol) e TFA (0,16 mL, 2,07 mmol) e agita-se à temperatura ambiente durante 2,0 h. A reacção é desactivada com NaHCO<sub>3</sub>

saturado, separada, as fases orgânicas lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e evaporadas até à secura para dar o composto em epígrafe (0,622 g, 86%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,42 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 5,98 (t, 1H), 7,37-7,31 (m, 6H), 7,81 (s, 1H), 7,87 (d, 2H).

#### Preparação 56

4-(4-Clorofenil)-2-(*p*-tolilsulfonil)-4,5,6,7-tetra-hidro-indazole

Adiciona-se 4-(4-clorofenil)-2-(*p*-tolilsulfonil)-6,7-di-hidro-indazole (0,62 g, 1,89 mmol) a etanol (20,0 mL) e acetato de etilo (10 mL). Adiciona-se óxido de platina(IV) (0,22 g) e a reacção é agitada sob 40 psi de hidrogénio à temperatura ambiente durante 6,0 h. A mistura é filtrada através de uma camada de terra de diatomáceas e evaporada a pressão reduzida para dar o composto em epígrafe (0,503 g, 80%). LC/MS m/z 389 (M+H), Tr = 2,704 min.

#### Preparação 57

1-Tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidro-5H-indazol-4-ona e 2-Tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidro-5H-indazol-4-ona

Adiciona-se 2,5,6,7-tetra-hidro-indazol-4-ona (US2009/11180 A1) (5,0 g, 36,7 mmol) a uma solução de di-hidropirano (3,4 g, 40,4 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) e a mistura é tratada com ácido *p*-toluenossulfónico (0,1 g,

0,58 mmol) e agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. Adiciona-se solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e o conteúdo é transferido para uma ampola de separação. As fases orgânicas são lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e concentradas até à secura. O resíduo é purificado por cromatografia em gel de sílica eluindo com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para dar os compostos em epígrafe (5,32 g, 66%) como uma mistura de regioisómeros.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 5,35-5,32 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,73-3,66 (m, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,51-2,47 (m, 2H), 2,19-2,02 (m, 4H), 1,72-1,61 (m, 4H).

#### Preparação 58

Trifluorometanossulfonato de (1-tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidroindazol-4-ilo) e Trifluorometanossulfonato de (2-tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidroindazol-4-ilo)

Adiciona-se 1-tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidro-5H-indazol-4-ona e 2-tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidro-5H-indazol-4-ona (2,03 g, 9,22 mmol) a THF (100 mL), a solução é arrefecida a  $-78^\circ\text{C}$  e tratada com LiHMDS (10,14 mL, 10,14 mmol). Após agitação durante 1 hora, adiciona-se uma solução de N-fenilbis(trifluorometanossulfonimida) (3,68 g, 10,14 mmol) em THF (20 mL) gota a gota a  $-78^\circ\text{C}$  e deixa-se aquecer até à temperatura ambiente durante 17 horas. A reacção é desactivada com  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado, diluída com éter dietílico e as fases orgânicas são lavadas com HCl 0,1 N, com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas

sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas até à secura. O resíduo é purificado por cromatografia em gel de sílica eluindo com hexanos/acetato de etilo 85:15 para dar os compostos em epígrafe (2,3 g, 51%) como uma mistura 3:1 de regioisómeros. ES/MS m/z 352 (M+H), 269 (M-THP).

#### Preparação 59

3-Metil-4-(1-tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidroindazol-4-il)benzonitrilo ou 3-Metil-4-(2-tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidroindazol-4-il)benzonitrilo

Adiciona-se trifluorometanossulfonato de (1-tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidroindazol-4-ilo), trifluorometanossulfonato de (2-tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidroindazol-4-ilo) (1,0 g, 2,84 mmol) e ácido (4-ciano-2-metilfenil)borónico (0,502 g, 3,12 mmol) a dioxano (80,0 mL) e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,601 mg, 5,68 mmol, 2,0 M) e desgaseifica-se com uma corrente de azoto. A solução é tratada com tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,33 g, 0,28 mmol) e aquecida a 80°C sob azoto durante 17 horas. A mistura é arrefecida até à temperatura ambiente e filtrada através de uma camada de terra de diatomáceas. O filtrado é diluído com acetato de etilo e as camadas são separadas. As fases orgânicas são lavadas com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas até à secura. O resíduo é purificado por cromatografia em gel de sílica eluindo com hexanos/acetato de etilo 9:1 a hexanos/acetato de etilo 4:1 para se obter um dos compostos em epígrafe (0,492 g, 55%)

como um único regioisómero. ES/MS m/z 320 (M+H), 236 (M-THP).

O composto seguinte é preparado essencialmente pelo método do 3-metil-4-(1-tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidroindazol-4-il)benzonitrilo ou 3-metil-4-(2-tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidroindazol-4-il)benzonitrilo utilizando o ácido borónico apropriado.

Tabela 7

Prep	Ácido borónico	Nome químico	ES/MS (m/z) M+1
60	Ácido (4-ciano-3-metoxifenil)-borónico	2-Metoxi-4-(1-tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidroindazol-4-il)-benzonitrilo ou 2-Metoxi-4-(2-tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidroindazol-4-il)-benzonitrilo	336

## Preparação 61

3-Metil-4-(1-tetra-hidropiran-2-il-4,5,6,7-tetra-hidroindazol-4-il)-benzonitrilo ou 3-metil-4-(2-tetra-hidropiran-2-il-4,5,6,7-tetra-hidroindazol-4-il)benzonitrilo

Adiciona-se 3-metil-4-(1-tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidroindazol-4-il)benzonitrilo ou 3-metil-4-(2-tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidroindazol-4-il)benzonitrilo (0,492 g, 1,54 mmol) e Pd/C a 5% em % peso/peso (0,15 g) a EtOH (20,0 mL) e a mistura é agitada sob 45-35 psi de hidrogénio durante 72 horas. A mistura é filtrada através

de uma camada de terra de diatomáceas e concentrada até à secura. O resíduo é purificado por cromatografia em gel de sílica eluindo com hexanos/acetato de etilo 7:3 para dar um dos compostos em epígrafe (0,162 g, 33%) como um único regioisómero. ES/MS m/z 322 (M+H).

O composto seguinte é preparado essencialmente pelo método do 3-metil-4-(1-tetra-hidropiran-2-il-4,5,6,7-tetra-hidroindazol-4-il)benzonitrilo ou 3-metil-4-(2-tetra-hidropiran-2-il-4,5,6,7-tetra-hidroindazol-4-il)-benzonitrilo.

Tabela 8

Prep	Nome químico	ES/MS (m/z) M+1
62	2-Metoxi-4-(1-tetra-hidropiran-2-il-4,5,6,7-tetra-hidro-indazol-4-il)benzonitrilo ou 2-Metoxi-4-(2-tetra-hidropiran-2-il-4,5,6,7-tetra-hidroindazol-4-il)benzonitrilo	338

## Preparação 63

2-Fluoro-4-(1-tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidroindazol-4-il)benzonitrilo e 2-Fluoro-4-(2-tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidroindazol-4-il)benzonitrilo

Adiciona-se trifluorometanossulfonato de (1-tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidroindazol-4-ilo), trifluorometanossulfonato de (2-tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidroindazol-4-ilo) (0,201 g, 0,57 mmol) e ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0,103 g, 0,63 mmol) a dioxano (7,0

mL) e  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,12 mg, 1,14 mmol, 2,0 M) e a mistura é degaseificada com uma corrente de azoto. A solução é tratada com tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0,07 g, 0,06 mmol) e aquecida a  $80^\circ\text{C}$  sob azoto durante 6 horas, e mais 72 horas à temperatura ambiente. A reacção é desactivada com água, diluída com acetato de etilo, a camada orgânica é separada, lavada com  $\text{NaHCO}_3$  saturado, solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada até à secura. O resíduo é utilizado na reacção seguinte sem purificação adicional (0,231 g, 125%).

#### Preparação 64

##### 4-(6,7-Di-hidro-1H-indazol-4-il)-2-fluoro-benzonitrilo

Adiciona-se 2-fluoro-4-(1-tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidroindazol-4-il)benzonitrilo e 2-fluoro-4-(2-tetra-hidropiran-2-il-6,7-di-hidroindazol-4-il)benzonitrilo (0,23 g, 0,71 mmol) e  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,08 mL, 1,43 mmol) a  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5,0 mL) e a solução é agitada à temperatura ambiente durante 6,0 horas. Adiciona-se  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  aquoso para basificar a mistura reaccional, que é então diluída com acetato de etilo, as camadas são separadas e a fase aquosa é extraída de novo com acetato de etilo (3x). As fases orgânicas são combinadas, secas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtradas e concentradas até à secura. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" em gel de sílica eluindo com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99:1 para dar o composto em epígrafe (0,102 g, 60%). ES/MS m/z 240 (M+H).

## Preparação 65

(+/-)-(trans)-4-(4-Metil-3-oxo-ciclo-hexil)benzonitrilo  
e

## Preparação 66

(+/-)-(cis)-4-(4-Metil-3-oxo-ciclo-hexil)benzonitrilo

Adiciona-se bis(cloreto de 1,5-ciclooctadienorródio) (0,06 g, 0,12 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (0,18 g, 0,29 mmol) a tetra-hidrofurano (40 mL) e a mistura é agitada sob atmosfera de azoto durante 30 minutos. Esta solução é adicionada a uma mistura de ácido 4-cianofenilborónico (2,31 g, 15,69 mmol), 6-metilciclo-hex-2-en-1-ona (*Journal of Organic Chemistry*, 1980, 45(10), 1852-1863) (1,28 g, 11,62 mmol), carbonato de potássio (2,19 g, 15,69 mmol) e álcool isopropílico (1,1 mL) a 60°C. A mistura é agitada a 60°C durante 16 horas e depois concentrada até à secura. A mistura em bruto foi vertida em água (10 mL) e extraída com acetato de etilo (2 x 20 mL). Os extractos orgânicos são secos sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrados através de gel de sílica e concentrados até à secura. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" em gel de sílica, eluindo com 20% de EtOAc/hexano para dar (trans)-4-(4-metil-3-oxo-ciclo-hexil)benzonitrilo (0,55 g, 22%) como o isómero que elui primeiro e (cis)-4-(4-metil-3-oxo-ciclo-hexil)benzonitrilo (0,55 g, 22%) como o isómero que elui em segundo lugar. ES/MS m/z 214 (M+H).

## Preparação 67

(+/-)-(cis/trans)-4-[7-Metil-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo

Adiciona-se (cis)-4-(4-metil-3-oxo-ciclo-hexil)-benzonitrilo (0,55 g, 2,58 mmol) a tolueno (10,0 mL) e *terc*-butoxibis(dimetilamino)metano (0,67 mL, 3,22 mmol) e agita-se a 120°C durante 16 horas. A mistura é arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo é adicionado a MeOH (10,0 mL) e hidrazina (0,07 mL, 2,32 mmol) e agitado a 80°C durante 1,0 hora. A mistura é arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em gel de sílica (35%-55% de EtOAc/hexanos) para dar (+/-)-(cis/trans)-4-[7-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo (0,360 g, 58%). ES/MS m/z 238 (M+H).

## Preparação 68

(+/-)-4-(4,4-Dimetil-3-oxo-ciclo-hexil)-3-metil-benzonitrilo

Adiciona-se ácido 4-ciano-2-metilfenilborónico (0,81 g, 5 mmol), 6,6-dimetilciclo-hex-2-enona (*Canadian Journal of Chemistry*, 1981, 59, 2096-2115) (0,55 g, 5 mmol), SbCl<sub>3</sub> (0,11 g, 0,5 mmol), acetato de sódio (0,82 g, 10 mmol) e acetato de paládio (0,11 g, 0,5 mmol) a ácido acético (30 mL) sob atmosfera de árgon. A mistura reaccional é agitada à temperatura ambiente durante três dias. A mistura é filtrada e o filtrado é vertido em água

(150 mL). A fase orgânica é separada e a fase aquosa é extraída com acetato de etilo (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 100 mL), solução aquosa saturada de cloreto de sódio (3 x 50 mL), secas sobre sulfato de sódio anidro e concentradas em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluindo com éter de petróleo:EtOAc = 10:1 para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo claro (0,6 g, 50%). GC/MS 241 (M+1).

Os compostos seguintes são preparados essencialmente pelo método do (+/-)-4-(4,4-dimetil-3-oxo-ciclo-hexil)-3-metil-benzonitrilo.

Tabela 9

Prep	Nome químico	GC/MS (m/z) M+1
69	(+/-)-4-(4,4-Dimetil-3-oxo-ciclo-hexil)-3-fluoro-benzonitrilo	245
70	(+/-)-4-(4,4-Dimetil-3-oxo-ciclo-hexil)-2-fluoro-benzonitrilo	a
a. <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,60-7,56 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 2H), 3,08-3,00 (m, 1H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,51- 2,46 (m, 1H), 2,03-1,60 (m, 4H), 1,25 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).		

## Preparação 71

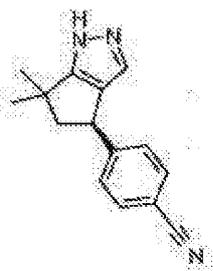
(+/-)-4-(4-Metoxifenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazole

Dissolve-se 4-(4-metoxifenil)-6,7-di-hidro-1H-indazole (0,141 g, 0,62 mmol) em EtOH (10 mL) e THF (4 mL) e adiciona-se Pd/C a 5% (0,090 g). A mistura é agitada sob

hidrogénio (40 psi) durante 4 horas. A mistura é filtrada através de terra de diatomáceas e o filtrado é evaporado até à secura. O resíduo é purificado por cromatografia em gel de sílica eluindo com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 98:2 para dar o composto em epígrafe (0,121 g, 85%). ES/MS m/z 229 (M+1).

## Exemplo 1

4-[(4R)-(6,6-Dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)]benzonitrilo



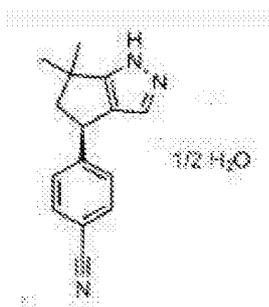
Adiciona-se DMF-DMA (46,26 g, 388,22 mmol) a (+/-)-4-(4-oxo-ciclopentil-3,3-dimetil)benzonitrilo (46 g, 213,52 mmol) e a mistura é agitada a 100°C durante 16 horas. O excesso de DMF-DMA é removido por vácuo. Adiciona-se álcool isopropílico (248 mL) seguido por mono-hidrato de hidrazina (10,69 g, 324,61 mmol) e ácido acético (11,12 mL). A mistura é aquecida a 80°C durante 12 horas. A mistura é arrefecida até à temperatura ambiente e o solvente é evaporado até à secura. Adiciona-se água (50 mL) e a mistura é extraída com DCM (3 x 50 mL). Os extractos orgânicos são secos sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrados e concentrados até à secura. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" em gel de sílica, eluindo com hexano-acetato de etilo 1:1. A mistura de enantiómeros é purificada por HPLC quiral Chiralpak AD utilizando 40% de IPA/60% de n-hexano

(2% de DMEA), tamanho da coluna, 20  $\mu\text{m}$ , 8 x 25 cm, caudal de 300 mL/min, detecção no UV a 254 nm e carga de 5 g/5 min. O enantiómero R (isómero 1) é obtido por recolha da fracção que elui a 5,53 minutos.

O enantiómero R é adicionalmente purificado por cromatografia "flash" em gel de sílica eluindo com hexano-acetona 4:1 para dar o composto em epígrafe (9,2 g, 38,77 mmol) como um sólido amarelo. ES/MS (m/z) 238 (M+1),  $^1\text{H}$  NMR (300,16 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60-7,58 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 7,7, 12,6 Hz, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

#### Exemplo 1a

Hemidrato de 4-[(4R)-6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il]benzonitrilo



Suspender 4-[(4R)-(6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)]benzonitrilo (45 mg, 0,190 mmol) em água (1 mL) e formar uma suspensão à temperatura ambiente durante 1 hora. Os sólidos são filtrados em vácuo e secos ao ar para dar o composto em epígrafe (35 mg, 76%).

## Difracção de raios X de pós

Os padrões de XRD dos sólidos cristalinos são obtidos num difractómetro de raios X de pós Bruker D4 Endeavor, equipado com uma fonte de  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$ ) e um detector Vantec, operando a 35 kV e 50 mA. A amostra é varrida entre 4 e 40° em  $2\theta$ , com um tamanho do passo de 0,0087° em  $2\theta$  e uma velocidade de varrimento de 0,5 segundos/passos, e com 0,6 milímetros de divergência, grelha antidifusora fixa de 5,28 mm, e fendas do detector de 9,5 mm. O pó seco é empacotado num suporte de amostras de quartzo e obtém-se uma superfície lisa utilizando uma lâmina de vidro. É bem conhecido na técnica da cristalografia que, para qualquer dada forma cristalina, as intensidades relativas dos picos de difracção podem variar devido à orientação preferida resultante de factores como a morfologia e o hábito dos cristais. Quando os efeitos de orientação preferida estão presentes, as intensidades dos picos são alteradas, mas as posições dos picos característicos do polimorfo permanecem inalteradas. Ver, e.g., *The US Pharmacopeia 33 - National Formulary 28 Chapter <941> Characterization of Crystalline Solids by X-ray Powder Diffraction (XRPD)* Official October 1, 2010 - February 1, 2011. Além disso, também é bem conhecido na técnica da cristalografia que para qualquer dada forma cristalina as posições angulares dos picos podem variar ligeiramente. Por exemplo, as posições dos picos podem deslocar-se devido a uma variação da temperatura ou da humidade à qual uma amostra é analisada, deslocamento da

amostra, ou a presença ou ausência de um padrão interno. No caso presente, a variabilidade das posições dos picos de  $\pm 0,2$  em  $2\theta$  vai ter em conta essas potenciais variações sem prejudicar a identificação inequívoca da forma cristalina indicada. A confirmação de uma forma de cristal pode ser feita com base em qualquer combinação única picos diferenciadores (em unidades de  $^\circ 2\theta$ ), tipicamente os picos mais proeminentes. Os padrões de difracção da forma cristalina, recolhidos à temperatura ambiente e humidade relativa, são ajustados com base nos picos da norma NIST 675 a 8,85 e 26,77 graus 2-teta.

Uma amostra preparada do composto em epígrafe é caracterizada por um padrão de XRD utilizando radiação  $\text{CuK}\alpha$  como tendo picos de difracção (valores 2-teta) como descrito na Tabela 1 adiante. Especificamente o padrão contém um pico a 23,75 em combinação com um ou mais dos picos seleccionados do grupo que consiste em 12,19, 15,53, 17,23, 17,78 e 20,61 com uma tolerância para os ângulos de difracção de 0,2 graus.

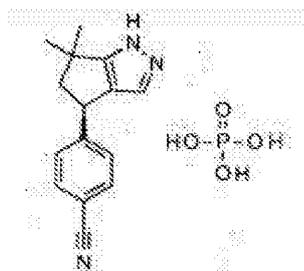
Pico	Ângulo (2-Teta $^\circ$ )	Intensidade (%)
1	6,06	25
2	12,19	65
3	15,53	71
4	15,77	33
5	17,23	58
6	17,78	95
7	18,31	20

(continuação)

Pico	Ângulo (2-Teta°)	Intensidade (%)
8	19,00	24
9	20,61	98
10	21,62	26
11	22,31	45
12	23,75	100
13	24,55	19
14	25,01	21
15	26,09	27
16	26,41	44
17	27,96	43

## Exemplo 1b

4-[(4R)-6,6-Dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il]benzonitrilo; ácido fosfórico



Dissolve-se 4-[(4R)-(6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)]benzonitrilo (445 mg) em acetato de isopropilo (1 mL). A esta mistura, adiciona-se ácido fosfórico 15 M (150 mL, 1,2 eq) gota a gota. Observa-se cristalização rápida localizada e breve sonicação num banho de água precipitou uma grande camada de sólidos brancos brilhantes. Esta camada é desagregada por adição de acetato de isopropilo (3 mL) para dar uma suspensão solta. Os

sólidos são então filtrados em vácuo e secos ao ar para dar o composto em epígrafe (585 mg, 93%).

#### Difracção de raios X de pós

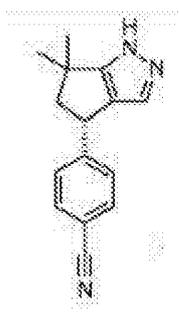
Os padrões de XRD dos sólidos cristalinos são preparados como descrito no Exemplo 1a.

O composto em epígrafe é caracterizada por um padrão de XRD utilizando radiação  $\text{CuK}\alpha$  como tendo picos de difracção (valores 2-teta) como descrito na Tabela 1 adiante. Especificamente o padrão contém um pico a 5,56 em combinação com um ou mais dos picos seleccionados do grupo que consiste em 12,69, 16,97, 18,25, 19,39 e 22,92 com uma tolerância para os ângulos de difracção de 0,2 graus.

Pico	Ângulo (2-Teta°)	Intensidade (%)
1	5,564	100
2	11,016	5
3	12,685	8
4	14,711	3
5	16,967	23
6	18,248	10
7	18,900	4
8	19,390	16
9	21,291	6
10	22,920	13
11	24,539	7
12	24,772	7
13	25,041	5

## Exemplo 2

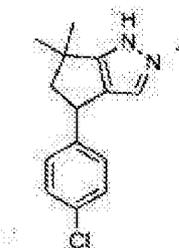
4-[(4S)-6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il]benzonitrilo



O Exemplo 2 é preparado essencialmente pelo método descrito para o Exemplo 1 por recolha da fracção que elui aos 10,25 min. A fracção recolhida é adicionalmente purificada por cromatografia em gel de sílica com 80% hexano e 20% de acetona para dar o composto em epígrafe (2 g).

## Exemplo 3

(+/-)-4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazole

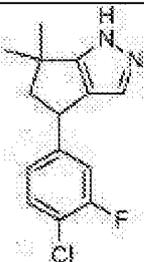
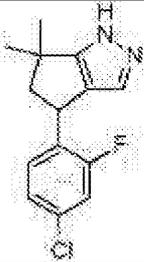


Dissolve-se (+/-)-4-(4-clorofenil)-2,2-dimetil-ciclopentanona (0,250 g, 1,12 mmol) em isopropanol (5 mL) e agita-se. Adiciona-se *terc*-butoxibis(dimetilamino)metano

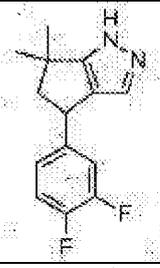
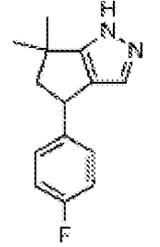
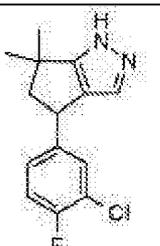
(0,33 mL, 1,57 mmol) gota a gota à reacção. A reacção é aquecida num recipiente selado a 100°C durante 12 horas, arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada até à secura. O resíduo é diluído com isopropanol (5 mL). Adiciona-se hidrato de hidrazina (0,11 mL, 2,25 mmol) à reacção e aquece-se a 100°C num recipiente selado durante 5 horas. A reacção é concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" em gel de sílica eluindo com 20% acetato de etilo em hexanos para dar o composto em epígrafe (0,035 g, 13%) como uma película amarela. ES/MS (m/z) 247,0 (M+1).

Os Exemplos seguintes são preparados essencialmente como descrito para o (+/-)-4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazole.

Tabela 10

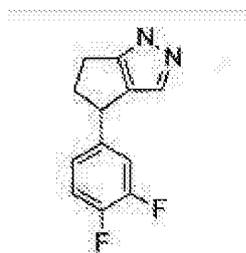
Ex N°	Nome químico	Estrutura	ES/MS (m/z) (M+H)
5	(+/-)-4-(4-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidro-ciclopenta[c]pirazole		265
6	(+/-)-4-(4-Cloro-2-fluorofenil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidro-ciclopenta[c]pirazole		265

(continuação)

Ex N°	Nome químico	Estrutura	ES/MS (m/z) (M+H)
8	(+/-)-4-(3,4-Difluorofenil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[c]pirazole		249
9	(+/-)-4-(4-Fluorofenil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[c]pirazole		231
11	(+/-)-4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2,2-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[c]pirazole		265

## Exemplo 14

(+/-)-4-(3,4-Difluorofenil)-1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[c]pirazole

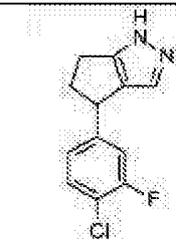
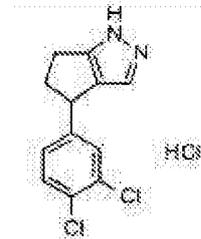
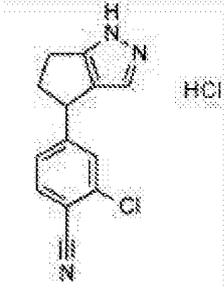


À mistura de (+/-)-(2Z)-3-(3,4-difluorofenil)-2-((dimetilamino)metileno)ciclopentanona (8,5 g, 34 mmol) em etanol (200 mL) adiciona-se hidrato de hidrazina (15 mL) e a mistura é aquecida a 80°C de um dia para o outro. A

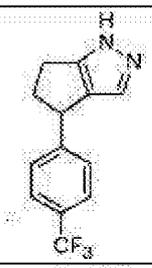
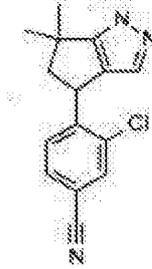
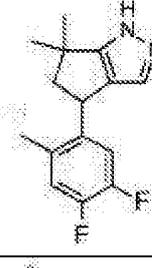
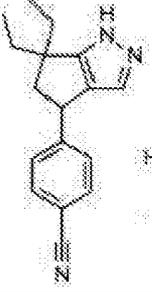
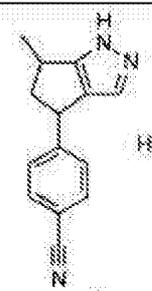
mistura é arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por HPLC preparativa utilizando um instrumento CXTH com uma coluna C18 DAISO de 10  $\mu$  com 250 x 50 mm, uma injeção de 9 mL, com um caudal de 70 mL/min, comprimento de onda de 214 nm e uma fase móvel de 10-80% de acetonitrilo em 0,1% de TFA/H<sub>2</sub>O para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (2,1 g, 28%). ES/MS m/z 221 (M+H).

Os Exemplos seguintes são preparados essencialmente como descrito para o (+/-)-4-(3,4-difluorofenil)-1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[c]pirazole.

Tabela 11

Ex N°	Nome químico	Estrutura	ES/MS (m/z) (M+1)
15	(+/-)-4-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[c]pirazole		237
16	Cloridrato de (+/-)-4-(3,4-diclorofenil)-1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[c]pirazole <sup>a</sup>		254
17	Cloridrato de (+/-)-2-cloro-4-(1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[c]pirazol-4-il)benzonitrilo cloridrato <sup>a</sup>		244

(continuação)

Ex N°	Nome químico	Estrutura	ES/MS (m/z) (M+1)
18	(+/-)-4-(4-Trifluorometilfenil)-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazole		253
19	(+/-)-3-Cloro-4-(6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-4-il)benzonitrilo <sup>b</sup>		272
20	(+/-)-4-(4,5-Difluoro-2-metilfenil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazole <sup>c</sup>		263
21	Cloridrato de (+/-)-4-(6,6-dietil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-4-il)benzonitrilo <sup>a,c</sup>		266
22	Cloridrato de (+/-)-4-(6-metil-1,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-4-il)benzonitrilo <sup>a,c</sup>		224

(continuação)

Ex N°	Nome químico	Estrutura	ES/MS (m/z) (M+1)
23	Cloridrato de (+/-)-2-fluoro-4-(6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[c]pirazol-4-il)benzonitrilo <sup>a</sup>		256
24	(+/-)-4-(4-Clorofenil)-1,4,5,6-tetra-hidro-ciclopenta[c]pirazole		219
25	(+/-)-4-(1,4,5,6-Tetra-hidrociclopenta[c]pirazol-4-il)benzonitrilo		210,2
26	(+/-)-4-(4-Fluorofenil)-1,4,5,6-tetra-hidro-ciclopenta[c]pirazole <sup>c</sup>		203,2

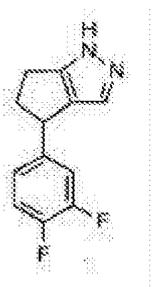
a. Depois de completada e concentração em vácuo, o resíduo é diluído com solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etilo (3x). Os extractos orgânicos são combinados, lavados com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secos sobre sulfato de sódio e concentrados em vácuo. Este é purificado por cromatografia em gel de sílica, eluindo com éter de petróleo:acetato de etilo 2:1. O produto em bruto é então sujeito a condições de HPLC preparativo mencionadas acima, e acidificado com HCl em acetato de etilo, para dar um sólido branco como o composto em epígrafe.

b. Utiliza-se uma quantidade catalítica de ácido acético. A reacção é realizada à temperatura ambiente durante 12 horas.

c. Utiliza-se cloridrato de hidrazina em vez de hidrato de hidrazina.

## Exemplo 27

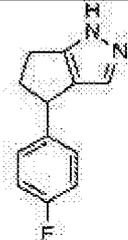
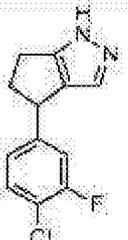
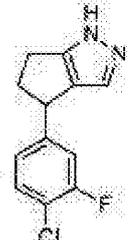
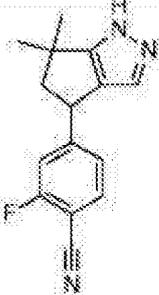
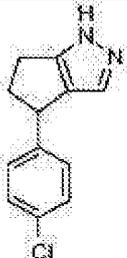
4-(3,4-Difluorofenil)-1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta-  
[c]pirazole, isómero 1



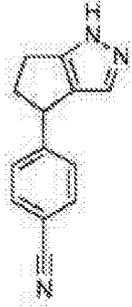
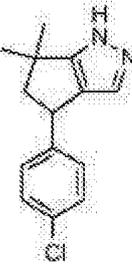
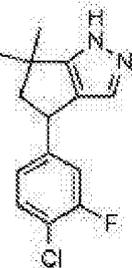
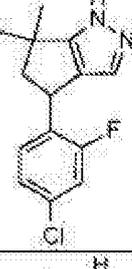
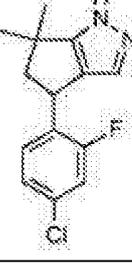
O material racémico é submetido a cromatografia quiral utilizando uma coluna Chiralcel® OJ-H 4,6 x 150 mm com 20% de EtOH 3A:80% de CO<sub>2</sub>, um caudal de 5,0 mL/min a 230 nm no UV para dar o enantiômero puro, isómero 1. Este é então re-purificado por cromatografia em gel de sílica eluindo com um gradiente por passos, de 25%-50% de acetato de etilo/tolueno, para dar o composto em epígrafe (0,121 g, 6,1%). ES/MS (m/z) 221,2 (M+1).

Os Exemplos seguintes são preparados essencialmente como descrito para o 4-(3,4-difluorofenil)-1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[c]pirazole isómero 1.

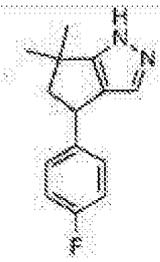
Tabela 12

Ex N°	Nome químico	Estrutura	ES/MS (m/z) (M+1)
28	4-(4-fluorofenil)-1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta-[c]pirazole, isómero 1 <sup>a</sup>		203,2
29	4-(4-Cloro-3-fluorofenil)-1,4,5,6-tetra-hidro-ciclopenta[c]pirazole isómero 1 <sup>b</sup>		237,2
30	4-(3,4-Cloro-3-fluoro-fenil)-1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[c]-pirazole isómero 2 <sup>b</sup>		237,2
31	(2-Fluoro-4-(6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidro-ciclo[c]pirazol-4-il)-benzonitrilo, isómero 1 <sup>c</sup>		256
32	4-(4-Clorofenil)-1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta-[c]pirazole, isómero 1 <sup>d</sup>		219

(continuação)

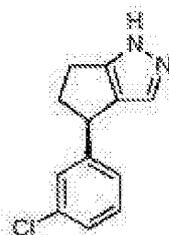
Ex N°	Nome químico	Estrutura	ES/MS (m/z) (M+1)
33	4-(1,4,5,6-Tetra- hidrociclopenta[c]pirazol- 4-il)benzonnitrilo, isómero 1 <sup>e</sup>		210
34	4-(4-Clorofenil)-6,6- dimetil-4,5-di-hidro-1H- ciclopenta[c]pirazole, isómero 1 <sup>f</sup>		247
36	4-(4-Cloro-3-fluorofenil)- 6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra- hidro[c]pirazole, isómero 1 <sup>h</sup>		265
37	4-(4-Cloro-2-fluorofenil)- 6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra- hidro[c]pirazole, isómero 1 <sup>i</sup>		265
38	4-(4-Cloro-2-fluorofenil)- 6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra- hidrociclopenta[c]pirazole , isómero 2i		265

(continuação)

Ex N°	Nome químico	Estrutura	ES/MS (m/z) (M+1)
39	4-(4-Fluorofenil)-6,6-dimetil-1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[c]pirazole, isómero 1k		231
<p>a. Coluna Chiralcel® OJ-H, 20% de MeOH/CO<sub>2</sub>, 5 mL/min, 225 nm.</p> <p>b. Coluna Chiralcel® OJ-H, 20% de IPA (0,2% de isopropil amina/CO<sub>2</sub>, 5 mL/min, 225 nm</p> <p>c. Coluna Chiralpak® AD-H, 0,2% de DMEA/metanol, 30 mL/min, 225 nm.</p> <p>d. Coluna Chiracel® OJ-H, 20% de EtOH/CO<sub>2</sub>, 5 mL/min, 225 nm.</p> <p>e. Coluna Chiralpak® IC, 30% de IPA/CO<sub>2</sub>, 5 mL/min, 230 nm. Após a cromatografia quiral, o produto é cromatografado num gradiente por passos com em passo com 1-3% de MeOH/clorofórmio, uma 2ª cromatografia com 2% de MeOH/clorofórmio e cristalizado de éter para dar o produto final.</p> <p>f. Coluna Chiralpak® AD-H, 100% de MeOH, 30 mL/min, 225 nm.</p> <p>g. Coluna Chiralpak® AD-H, 100% de MeOH, 30 mL/min, 225 nm.</p> <p>h. Coluna Chiralpak® AD-H, 15% de MeOH/CO<sub>2</sub>, 70 mL/min, 225 nm.</p> <p>i. Coluna Chiralpak® OD-H, 10% de MeOH/CO<sub>2</sub>, 70 mL/min, 225 nm.</p> <p>k. Coluna Chiralpak® AD-H, 100% de etanol, 18 mL/min, 225 nm.</p> <p>l. Coluna Chiralpak® AD-H, 20% de IPA/CO<sub>2</sub>, 70 mL/min, 225 nm.</p> <p>m. Coluna Chiralpak® AD-H, 20% de etanol/CO<sub>2</sub>, 70 mL/min, 225 nm.</p> <p>n. Coluna Chiralpak® AD-H, etanol/ACN 4/1, 25 mL/min, 225 nm.</p>			

## Exemplo 43 (REF)

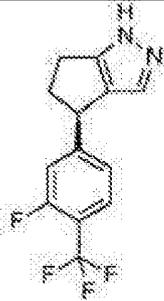
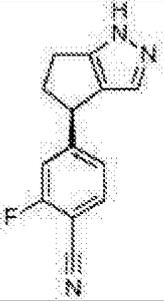
(4R)-4-(3-Clorofenil)-1,4,5,6-tetra-hidro-ciclopenta[c]pirazole



Dissolve-se (3S)-3-(3-clorofenil)ciclopentanona (1,5 g, 7,71 mmol) em isopropanol (20 mL) e agita-se. Adiciona-se *terc*-butoxibis(dimetilamino)metano (1,91 mL, 9,25 mmol) gota a gota à reacção. A reacção é aquecida a 125°C durante 12 horas. É depois arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada até à *secura*. O resíduo é diluído com isopropanol (20 mL). Adiciona-se hidrato de hidrazina (0,37 mL, 11,56 mmol) à reacção e a reacção é aquecida a 100°C durante 5 horas. A reacção é concentrada em vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia em gel de sílica, eluindo com 20% acetato de etilo em hexanos para dar o produto em epígrafe (1,099 g) como uma película amarela. Este material é adicionalmente purificado por cromatografia quiral, utilizando uma coluna Chiralpak AD-H, eluindo com 20% de metanol/CO<sub>2</sub>, um caudal de 70 mL/min e detecção por UV a 225 nm. O composto em epígrafe (0,442 g, 26,2%) foi isolado como um óleo transparente. ES/MS (m/z) 219,0 (M+1).

Os Exemplos seguintes são preparados essencialmente como descrito para o (4R)-4-(3-clorofenil)-1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta[c]pirazole.

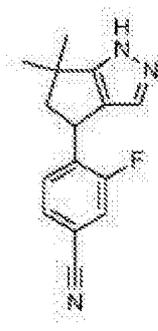
Tabela 13

Ex N°	Nome químico	Estrutura	ES/MS (m/z) (M+H)
45	(4R)-4-[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,4,5,6-tetra-hidro-ciclopenta[c]pirazole		271,0
47	(2-Fluoro-4-[(4R)-1,4,5,6-tetra-hidrociclopenta-[c]pirazol-4-il]-benzonitrilo <sup>a</sup>		228,0

a. Coluna Chiralpak AD-H, 100% de MeOH, 30 mL/min, 225 nm.

## Exemplo 48

(+/-)-4-(6,6-Dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo

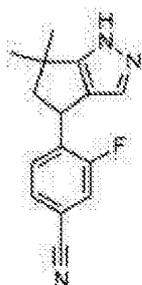


Adiciona-se 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (42,05 g, 352,84 mmol) a 4-(3,3-dimetil-4-oxo-ciclopentil)-3-fluoro-benzonitrilo (34 g, 117,61 mmol) e a mistura é agitada a 90°C durante 16 horas. A mistura é arrefecida até

à temperatura ambiente e o excesso de DMF-DMA é evaporado até à secura. Ao resíduo em bruto adiciona-se: álcool isopropílico (163,20 mL), mono-hidrato de hidrazina (11,78 g, 235,22 mmol) e ácido acético (20,22 mL, 352,84 mmol) e a mistura é agitada a 70°C durante 2 horas. A mistura é arrefecida até à temperatura ambiente e o solvente evaporado até à secura. A mistura é vertida em água (200 mL) e extraída com MTBE (2 x 200 mL). A mistura é lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada até à secura. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" em gel de sílica, eluindo com hexano e 10% de IPA para dar o composto em epígrafe (30 g, 99%). ES/MS (m/z) 256 (M+1), <sup>1</sup>H NMR (300,16 MHz, DMSO) δ 12,62-12,60 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 1,5, 10,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 4,52 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,07 (dd, J = 8,1, 11,7 Hz, 1H), 1,25 (s, 6H).

## Exemplo 49

4-(6,6-Dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)-  
3-fluoro-benzonitrilo, isómero 1

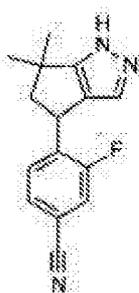


Purifica-se 4-(6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclo-

penta[c]pirazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo racémico (14,4 g, 56,41 mmol) por cromatografia com fluido supercrítico quiral (SFC) numa coluna Chiralcel® OD-H utilizando CO<sub>2</sub> (100 bar) e MeOH com 0,2% DMEA, tamanho de coluna 5 µm, 2 x 25 cm, caudal de 65 mL/min, detecção com UV a 215 nm, e carga de 60 mg/injecção (cada 5,1 min) para dar o composto em epígrafe, RT = 2,4 min, (5,5 g, 38%) como um sólido amarelo. ES/MS (m/z) 256 (M+1), <sup>1</sup>H NMR (300,16 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,62-12,60 (m, 1H), 7,82 (dd, J = 1,5, 10,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,5, 8,1 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 4,52 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,07 (dd, J = 8,1, 11,7 Hz, 1H), 1,25 (s, 6H).

## Exemplo 50

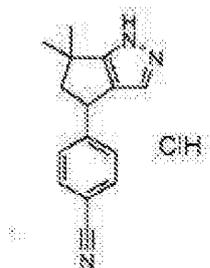
4-(6,6-Dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo, isómero 2



Isola-se 4-(6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo isómero 2 utilizando as condições cromatográficas quirais descritas para o isómero 1. ES/MS (m/z) 256 (M+1).

## Exemplo 51

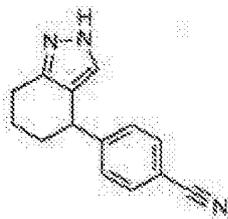
Cloridrato de (+/-)-4-[6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il]benzonitrilo



A (+/-)-4-[(2Z)-2-(dimetilaminometileno)-4,4-dimetil-3-oxo-ciclopentil]benzonitrilo (3,2 g, 20 mmol) em etanol (100 mL) e ácido acético (4 gotas) adiciona-se cloridrato de hidrazina (4,17 g, 60 mmol) e a reação é aquecida a 80°C durante três horas. A reação é então arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo é partilhado entre acetato de etilo e solução saturada de bicarbonato de sódio. As camadas são separadas e a fase orgânica é lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" em gel de sílica eluindo com acetato de etilo:éter de petróleo 1:2. O material resultante é tratado com HCl em acetato de etilo para dar o composto em epígrafe (2,3 g, 70%). ES/MS (m/z) 238,2 (M+1).

## Exemplo 52

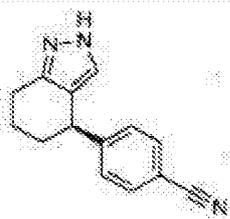
(+/-)-4-[4,5,6,7-Tetra-hidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo



Adiciona-se 4-(6,7-di-hidro-2H-indazol-4-il)-benzonitrilo (3,21 g, 14,5 mmol) a THF (10 mL), MeOH (10 mL) e Pd/C a 5% (0,2 g) e hidrogena-se sob um balão de H<sub>2</sub> à temperatura ambiente durante duas horas. A mistura é filtrada através de uma camada de terra de diatomáceas e evaporada até à secura. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" em gel de sílica eluindo com 50%-70% de acetato de etilo/hexanos, para dar o composto em epígrafe (3,15 g, 97%).

#### Exemplo 53

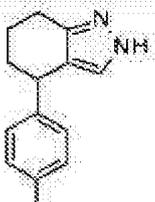
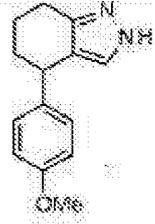
4-[(4R)-4,5,6,7-Tetra-hidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo



A mistura racémica é purificada por cromatografia quiral (Chiralpak AD-H, 0,46 x 15 cm 100% de MeOH/0,2% de DMEA, 0,6 mL/min, 250 nm) para dar o composto em epígrafe (1,19 g, 38%) como o segundo isómero a eluir Tr = 3,21 min. ES/MS m/z 224 (M+H). ES/MS (m/z) 224,0 (M+1).

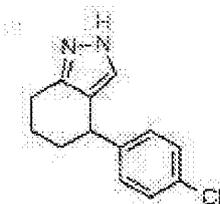
Os Exemplos seguintes são preparados essencialmente pelo método do 4 -[(4R)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo.

Tabela 14

Ex N°	Nome químico	Estrutura	ES/MS (m/z) (M+1)
54	4-(p-Tolil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazole, isómero 2 <sup>a</sup>		213
55	4-(4-Metoxifenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazole, isómero 2 <sup>b</sup>		229
<p>a. Condições de cromatografia quiral: (4,6 x 150 mm, Chiralcel® OJ-H, 100% de MeOH, 0,2% de DMEA, 1,0 mL/min, 225 nm, segundo enantiómero a eluir, Tr = 3,726 min)</p> <p>b. Condições de cromatografia quiral: (4,6 x 150 mm, Chiralcel® AD-H, 100% de EtOH, 0,2% de DMEA, 1,0 mL/min, 225 nm, segundo enantiómero a eluir, Tr = 3,289 min).</p>			

## Exemplo 56

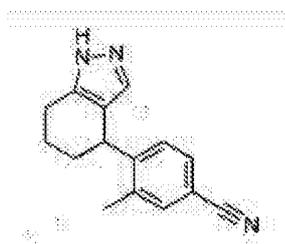
4-(4-Clorofenil)-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazole, isómero 2



Adiciona-se 4-(4-clorofenil)-2-(*p*-tolilsulfonil)-4,5,6,7-tetra-hidroindazole (0,4 g, 1,04 mmol) a uma solução de KOH (0,29 g, 5,21 mmol) em MeOH (25 mL) e a solução é aquecida a 65°C durante 2 horas. A solução é arrefecida até à temperatura ambiente, o solvente é removido a pressão reduzida e o sólido resultante diluído com água. Adiciona-se HCl até pH 4, a mistura é extraída com acetato de etilo, as camadas são separadas e a camada aquosa é re-extraída com acetato de etilo. As camadas orgânicas são combinadas, secas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtradas e concentradas até à secura. O resíduo é purificado por cromatografia quiral (Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm, 100% de EtOH 0,2% DMEA, 225 mm, Tr = 3,318 min) para dar o composto em epígrafe (93 mg, 38%) como o segundo isómero a eluir. ES/MS m/z 234 (M+H).

## Exemplo 57

3-Metil-4-(4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-4-il)-benzonitrilo, isómero 2

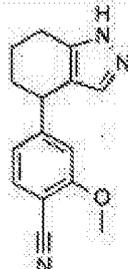


Adiciona-se 3-metil-4-(1-tetra-hidropiran-2-il-4,5,6,7-tetra-hidroindazol-4-il)benzonitrilo ou 3-metil-4-(2-tetra-hidropiran-2-il-4,5,6,7-tetra-hidroindazol-4-il)-benzonitrilo (0,16 g, 0,5 mmol) e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,11 mL, 1,99

mmol) a CH<sub>3</sub>CN (5,0 mL) e a solução é agitada à temperatura ambiente durante 24 horas. Adiciona-se Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aquoso até pH básico. Esta é diluída com acetato de etilo, as camadas são separadas e a camada aquosa é novamente extraída com acetato de etilo (3x). Os extractos orgânicos são combinados, secos sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrados e concentrados até à secura. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" em gel de sílica eluindo com hexanos/acetato de etilo 6:4 para dar a mistura racémica (0,088 g, 73%). O enantiómero individual é obtido por cromatografia quiral (Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm, 100% de EtOH, 0,2% DMEA, 225 mm, Tr = 4,168 min) para dar o composto em epígrafe (0,032 g, 27%) como o segundo isómero a eluir. ES/MS m/z 238 (M+H).

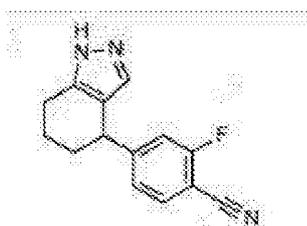
O Exemplo seguinte é preparado essencialmente pelo método do 3-metil-4-(4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-4-il)benzonitrilo, isómero 2.

Tabela 15

Ex N°	Nome químico	Estrutura	ES/MS (m/z) (M+1)
58	2-Metoxi-4-(4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-4-il)benzonitrilo, isómero 2 <sup>a</sup>		254
a. Purificação de enantiómeros por cromatografia quiral (Chiralcel® AD-H, 4,6 x 150 mm, 100% de MeOH, 0,2% de DMEA, 1,0 mL/min, 225 nm, segundo enantiómero a eluir, Tr = 3,608 min)			

## Exemplo 59

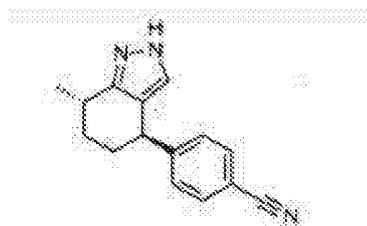
(+/-)-2-Fluoro-4-(4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-4-il)-  
benzonitrilo



Adiciona-se 4-(6,7-di-hidro-1H-indazol-4-il)-2-fluoro-benzonitrilo (0,102 g, 0,43 mmol) e Pd/C a 5% em peso/% em peso (0,04 g) é adicionado a MeOH (5,0 mL) e a mistura é agitada sob 45-35 psi de hidrogénio durante 3 horas. A mistura é filtrada através de uma camada de terra de diatomáceas e concentrada até à secura. O resíduo é purificado por cromatografia em gel de sílica eluindo com hexanos/acetato de etilo 1:1 para dar o composto em epígrafe (0,021 g, 18%). ES/MS m/z 242 (M+H).

## Exemplo 60

(+/-)-(trans)-4-[7-Metil-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo

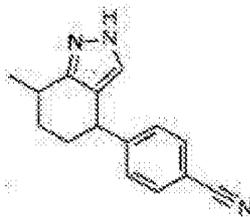


Adiciona-se (+/-)-(trans)-4-(4-metil-3-oxo-ciclohexil)benzonitrilo (0,55 g, 2,58 mmol) a tolueno (10,0 mL)

e *terc*-butoxibis(dimetilamino)metano (0,67 mL, 3,22 mmoles) e agita-se a 120°C durante 16 horas. A mistura é arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo é adicionado a MeOH (10,0 mL) e hidrazina (0,07 mL, 2,32 mmol) e agitado a 80°C durante 1,0 hora. A mistura é arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em gel de sílica (35%-55% de EtOAc/hexanos) para dar (+/-)-(trans)-4-[7-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo (0,18 g, 29%).

## Exemplo 61

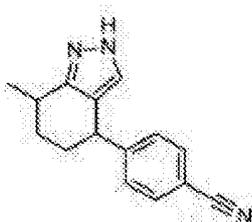
4-[7-Metil-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-4-il]-  
benzonitrilo, isómero 2



e

## Exemplo 62

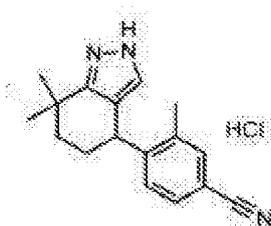
4-[7-Metil-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-4-il]-  
benzonitrilo, isómero 4



Combina-se (+/-)-(cis/trans)-4-[7-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo (0,36 g, 1,52 mmol) e (+/-)-(trans)-4-[7-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo (0,18 g, 0,76 mmol) e os enantiómeros individuais são obtidos por cromatografia quiral (Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm, 100% de EtOH, 0,2% de DMEA, 225 mm) para dar (cis)-4-[7-metil-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo isómero 2, (0,05 g, 27%) como o segundo isómero a eluir. ES/MS m/z 238 (M+H), Tr = 2,988 min. (trans)-4-[7-Metil-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazol-4-il]benzonitrilo isómero 4, Exemplo 61 (0,07 g, 19%). ES/MS m/z 238 (M+H).

### Exemplo 63

Cloridrato de (+/-)-4-(7,7-dimetil-2,4,5,6-tetra-hidroindazol-4-il)-3-metil-benzonitrilo



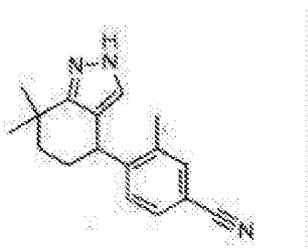
Agita-se 4-(4,4-dimetil-3-oxo-ciclo-hexil)-3-metil-benzonitrilo (0,6 g, 2,49 mmol) em dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (50 mL) a 90°C durante dois dias. A mistura é arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo é diluído com acetato de etilo (50 mL) e água (50 mL). A fase orgânica é separada e

a fase aquosa é extraída com acetato de etilo (3 x 50 mL). A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia "flash" em gel de sílica, eluindo com éter de petróleo:EtOAc 1:1 a MeOH:DCM = 1:30 para dar 4 -[(2Z)-2-(dimetilaminometileno)-4,4-dimetil-3-oxo-ciclo-hexil]-3-metil-benzonitrilo (0,2 g, 27%).

Adiciona-se cloridrato de hidrazina (0,14 g, 2 mmol) a 4-[(2Z)-2-(dimetilaminometileno)-4,4-dimetil-3-oxo-ciclo-hexil]-3-metil-benzonitrilo (0,2 g, 0,67 mmol) em etanol (30 mL), depois adiciona-se ácido acético (duas gotas) à mistura. Uma vez completada a adição, a mistura reaccional é agitada a 80°C durante 3 h. A mistura é arrefecida até à temperatura ambiente e concentrada em vácuo. O resíduo é diluído com acetato de etilo (50 mL) e solução saturada de bicarbonato de sódio (50 mL). A fase orgânica é separada e a fase aquosa extraída com acetato de etilo (3 x 50 mL). A fase orgânica combinada é lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro e concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (eluída com éter de petróleo:EtOAc = 2:1 a 1:1) para dar o composto em epígrafe. O produto é adicionado a HCl/acetato de etilo e concentrado em vácuo para dar o sal de HCl do composto em epígrafe (0,12 g, 67%). ES/MS 266 (M+H).

## Exemplo 64

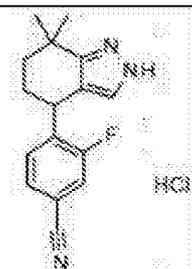
4-(7,7-Dimetil-2,4,5,6-tetra-hidroindazol-4-il)-3-metil-benzonitrilo, isómero 2



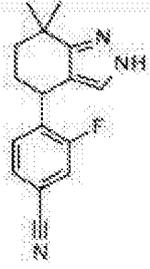
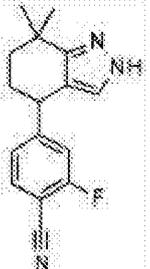
O enantiómero individual é obtido por cromatografia quiral (Chiralpak AD-H, 4,6 x 150 mm, MeOH/CH<sub>3</sub>CN a 0,2% de isopropilamina 3:2, 225 mm, 1,0 mL/min, Tr = 3,503 min) para dar o composto em epígrafe (0,038 g , 31%) como o isómero que elui em segundo lugar. ES/MS m/z 266 (M+H).

Os Exemplos seguintes são preparados essencialmente pelo método do 3-metil-4-(4,5,6,7-tetra-hidro-1H-indazol-4-il)benzonitrilo.

Tabela 16

Ex N°	Nome químico	Estrutura	ES/MS (m/z) (M+1)
65	(+/-)-4-(7,7-Dimetil-2,4,5,6-tetra-hidro-indazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo		270

(continuação)

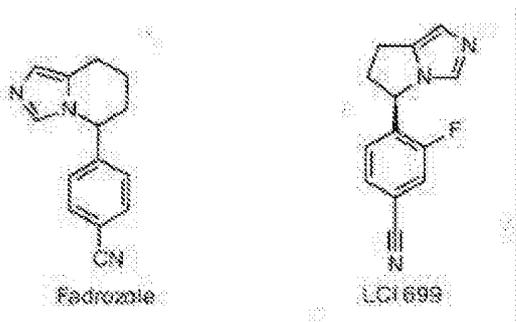
Ex N°	Nome químico	Estrutura	ES/MS (m/z) (M+1)
66	4-(7,7-Dimetil-2,4,5,6-tetra-hidroindazol-4-il)-3-fluoro-2-benzonitrilo, isómero 2 <sup>a</sup>		270
67	(+/-)-4-(7,7-Dimetil-2,4,5,6-tetra-hidroindazol-4-il)-2-fluoro-benzonitrilo <sup>b</sup>		270

a. Purificação de enantiómeros por cromatografia quiral (Chiralcel® AD-H, 4,6 x 150 mm, 100% de MeOH, 0,2% de isopropilamina, 1,0 mL/min, 225 nm, enantiómero que eluiu em segundo lugar, Tr = 4,175 min).

b. Passo 1 - Utilizar *terc*-butoxibis(dimetilamino)metano (1,0 eq) em tolueno a 120°C durante 26 horas.

Os reagentes utilizados nos ensaios seguintes estão prontamente disponíveis de fontes comerciais ou podem ser facilmente sintetizados por um especialista na técnica. Os compostos comparadores aqui utilizados são fadrozole e LCI699. O fadrozole é um inibidor da aromatase comercializado pela Novartis Corporation no Japão para o tratamento de cancro da mama com o nome comercial AFEMA® (marca comercial da Novartis Corporation); ([www.righthealth.com/topic/Fadrozole](http://www.righthealth.com/topic/Fadrozole) visitado em 26 de Maio de 2011). O LCI699 é um fármaco de investigação em desenvolvimento pela Novartis

Corporation (Thompson Reuters Pharma Drug Report LCI699, ©Thompson Reuters 2011). Representações estruturais para o fadrozole e o LCI699 são como ilustradas a seguir.



#### Ensaio de inibidor de aldosterona sintase

Células fibroblásticas de hamster chinês (V79, ATCC™) que expressam constitutivamente CYP11B2 humano são estabelecidas por transfecção com um vector de expressão de mamífero que alberga o ADNc de CYP11B2 sob o promotor de CMV humano e um gene de resistência ao antibiótico neomicina para selecção em células de mamífero. As células V79 são transfectadas em frascos T225 cm<sup>2</sup> com o reagente de transfecção de lipofectamina e o ADNc de cyp11B2 humano. Os clones positivos são seleccionados com o antibiótico de selecção geneticina a 1 mg/mL.

A produção de aldosterona a partir de células transfectadas é iniciada pela adição de 1  $\mu$ M no meio de DOC. Após 24 horas de incubação, 100  $\mu$ L de meio de cultura de células é recolhido e a concentração de aldosterona no meio é determinada utilizando um método de espectrometria de massa-cromatografia líquida (LC-MS). O meio é primeiro

extraído utilizando um sistema de manuseamento de líquidos Beckman Coulter FX (modificado para utilização de solventes orgânicos) com uma cabeça de 96 pontas para adicionar uma solução de padrão interno (IS) a cada poço (10 µL de 100 ng/mL de d7-aldosterona, (C/D/N Isotopes, Inc. Quebeque, Canadá), em 15% de ACN/água). Os poços são então extraídos 3 x com EtOAc (150 mL) utilizando o FX, combinando as camadas orgânicas numa nova placa com 96 poços. O solvente é seco num GeneVac HT-4 ou sob azoto. O FX é então utilizado para reconstituir as amostras em 15% de ACN/água (60 µL) e as placas são seladas a quente. O método de LC-MS utiliza um LC Agilent com uma bomba binária para produzir um gradiente de ACN e água, cada contendo ácido fórmico a 0,1%, com um caudal de 1 mL/min numa coluna C18 Betasil de 2,1 x 10 mm. Uma alíquota de 25 µL da amostra é injectada e é iniciado um gradiente de 20-100% de ACN + ácido fórmico (FA) a 0,1% em 1 min. A aldosterona elui a 0,7 min. As condições de partida são mantidas durante 1 minuto para re-equilibrar a coluna. Um espectrómetro de massa tandem ABI 4000 é utilizado para análise MS/MS no modo de iões negativos. O método de MS/MS monitoriza duas transições em monitorização de reacções múltiplas (MRM) para a aldosterona (359,19/331,09 e 359,19/188,8) e duas para o IS (367,19/367,19 e 339,3/194,1). A área sob o pico de cada transição é somada para compreender o sinal de aldosterona e IS, respectivamente. A razão destas áreas é comparada com os controlos de cada placa para dar um valor de % de inibição para cada amostra. O limite de detecção para a aldosterona é de 40 pg/mL.

Para determinar a inibição da produção de aldosterona por um composto de teste, células V79-hcyp11B2 são semeadas numa placa com 96 poços a 20000 células por poço. DOC e várias concentrações de compostos de teste em incrementos de diluição 1:3 são adicionados ao meio de cultura de células. Após 24 horas de incubação, 100  $\mu$ L de meio de células são recolhidos e a concentração de aldosterona é determinada como descrito acima. Os dados são ajustados a uma curva logística de 4 parâmetros de ajustamento para determinar os valores da IC<sub>50</sub>.

Os Exemplos da invenção demonstram inibição potente da aldosterona sintase com valores da IC<sub>50</sub> de cerca de  $\leq 0,900 \mu$ M. Os compostos representativos estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 17\*

Exemplo	IC <sub>50</sub> (HCYP11B2, $\mu$ M)
1	0,005, n = 4
59	0,005, n = 4
49	0,007, n = 2
54	0,154, n = 2
18	0,157
Fadrozole	0,018, n = 63
Novartis LCI699	0,0076, n = 10

\*Estes dados são os resultados de experiências separadas. Os dados acima expressos como uma média geométrica mostram que os Exemplos da invenção são inibidores potentes da aldosterona sintase *in vitro*.

## Inibição da aldosterona sintase em ratos

O efeito dos compostos sobre a produção de aldosterona em ratos é avaliado utilizando o modelo da dieta com deficiência de sódio no rato. São realizados estudos utilizando ratos machos Sprague Dawley, com 6-7 semanas de idade e aproximadamente 175-190 gramas (Harlan Laboratories, Indianapolis, Ind., EUA). Os ratos são alojados individualmente com o ciclo normal de luz (12 horas de luz e 12 horas de escuridão) e dieta recebida (dieta deficitária em sódio Harlan Teklad 90228) e água *ad libitum*. Os ratos são distribuídos aleatoriamente por peso corporal e postos a Teklad 90228 durante 7 dias. No dia 7, administra-se oralmente aos ratos 10 mL/kg de veículo (1% de hidroxietilcelulose (HEC)/0,25% de Tween80/0,05% de anti-espuma (FA), ou acácia a 10% p/v/Anti-espuma 1510-US 0,05% v/v de água desionizada (DIW)), controlo positivo (1 mg/kg, Fadzozole) ou composto de teste. Às 3 horas após a administração, os ratos são sangrados (~0,5 mL) a partir da órbita ocular com anestesia com isoflurano. Às 6 horas após a administração, os ratos são eutanizados com CO<sub>2</sub> e sangrados por punção cardíaca. As amostras de sangue são coaguladas pelo menos 30 minutos e o soro é preparado e armazenado a cerca de -80°C até ao doseamento. A exposição de aldosterona, esteróides e composto são analisados por espectroscopia de massa.

O efeito dos Exemplos 1 e 49 na produção de

aldosterona no modelo da dieta deficiente em Na no rato está ilustrado na Tabela 18 adiante.

Tabela 18

Exemplo	Dose (mg/kg)	Aldosterona (pg/mL)		% de Inibição	
		3 h	6h	3 h	6 h
Veículo	0,0	1881,7	2556,7	0,0	0,0
1	10,0	973	1380	48	46
49	30,0	1008	1704	46	33
Fadrozole	1,0	669,8	1144,2	64,4	55,2

Os dados mostram que os Exemplos 1 e 49 inibem a produção de aldosterona *in vivo*.

#### Ensaio de inibição de cortisol

Células fibroblásticas de hamster chinês (V79) que expressam constitutivamente cyp11B1 humano são estabelecidas por transfecção com um vector de expressão de mamífero que alberga o ADNc de cyp11B1 humano com um promotor de CMV e um gene resistente ao antibiótico neomicina para selecção em células de mamífero. As células V79 são transfectadas em frascos T225 cm<sup>2</sup> com o reagente de transfecção de lipofectamina e o ADNc de cyp11B1humano. Os clones positivos são seleccionados com o antibiótico de selecção geneticina a 1 mg/mL. A produção de cortisol a partir de células transfectadas é iniciada pela adição de 1

$\mu\text{M}$  de 11-desoxicortisol ao meio. Após 24 horas de incubação, o meio de cultura é recolhido e a concentração de cortisol no meio é determinada utilizando um método de espectrometria de massa-cromatografia líquida (LC-MS). O meio das células (100  $\mu\text{L}$ ) é transferido para uma nova placa com 96 poços fundos. Um sistema de manuseamento de líquidos Beckman Coulter FX (modificado para utilização com solventes orgânicos) com uma cabeça de 96 pontas é utilizado para adicionar uma solução de IS a cada poço (10  $\mu\text{L}$  de 200 ng/mL de d-4-cortisol). Os poços são então extraídos 3x com EtOAc (300  $\mu\text{L}$ ) utilizando o FX e as camadas orgânicas são combinadas numa nova placa com 96 poços fundos. O solvente é então seco numa GeneVac HT-4 ou sob azoto. O FX é então utilizado para reconstituir as amostras em 50% de MeOH/água (100  $\mu\text{L}$ ) e as placas são seladas a quente.

Um HPLC com duas bombas produz um gradiente de água (contendo 0,1% de ácido fórmico) e MeOH com um caudal de 0,6 mL/min numa coluna RP18 Xbridge Shield, 3,5 micrometros, 2,1 x 50 mm com uma pré-coluna de 2,1 x 10 mm do mesmo material com um tamanho das partículas de 5 micrometros. Uma alíquota de 40  $\mu\text{L}$  da amostra é injectada e iniciado um gradiente de 20-100% de MeOH em 0,95 min. O cortisol elui a 0,8 min. As condições iniciais são então mantidas durante 1 minuto para re-equilibrar a coluna. É utilizado um espectrómetro de massa tandem ABI QTRAP 4000 para análise por MS/MS em modo de iões positivos. Os

métodos de MS/MS monitorizaram as transições para o cortisol e IS a 363,0/121,0 e 367,3/121,0, respectivamente. Estas são respectivamente integradas para dar as áreas dos picos. A razão das áreas cortisol/IS é utilizada para determinar a concentração de cortisol por comparação com uma curva padrão. O limite de detecção para o cortisol é de 1 ng/mL.

Para determinar a inibição da produção de cortisol por um composto de teste, células cyp11B1 humanas expressas em V79 são semeadas numa placa com 96 poços a 20000 células por poço. 11-Desoxicortisol e várias concentrações de compostos de teste em incrementos de diluição de 1:3 são adicionados ao meio de cultura de células. Após 24 horas de incubação, 100 µL de meio de células são recolhidos e a concentração de cortisol determinada como descrito acima. Os dados são ajustados a uma curva logística de 4 parâmetros de ajustamento para determinar os valores da IC<sub>50</sub>.

Os Exemplos da invenção demonstram potência modesta na inibição da produção de cortisol a partir de células V79-hcyp11B1 em comparação com os compostos comparadores, como mostrado na Tabela 19. A selectividade relativa da inibição da produção de aldosterona versus a inibição da produção de cortisol é calculada utilizando a equação: Razão de selectividades = IC<sub>50</sub>(hcyp11B1)/IC<sub>50</sub>(hcyp11B2).

Tabela 19\*

Exemplo	IC <sub>50</sub> (hcyp11B1, $\mu$ M)	Razão de selectividades
1	0,165, n= 5	33,0
49	0,311, n = 2	44,4
Fadrozole	0,069, n = 61	3,7
Novartis LCI699	0,035, n = 10	4,6

\*Estes dados são os resultados obtidos em experiências separadas. Estes dados demonstram que os Exemplos 1 e 49 apresentam uma maior selectividade na inibição da aldosterona em relação à inibição do cortisol do que os compostos comparadores.

#### Ensaio de produção de testosterona e estradiol

A linha celular de adenocarcinoma humano H295R é utilizada para monitorizar a produção de testosterona e estradiol *in vitro*. Células semeadas numa placa com 96 poços a 50000 células por poço e cultivadas em meio DMEM suplementado com 2,5% de NuSerum. Várias concentrações de compostos de teste em incrementos de diluição de 1:3 são adicionadas ao meio de cultura de células. Após incubação durante 48 horas, recolhe-se 100  $\mu$ L de meio de cultura e adiciona-se d5-estradiol e d3-testosterona como padrões internos para estradiol e testosterona, respectivamente.

Um volume igual de tampão de carbonato de sódio/bicarbonato de sódio (0,5 mol/L, pH 9,4) é adicionado às amostras, seguido por solução de cloreto de dansilo preparada de fresco (50  $\mu$ L, 20 mg/mL). As amostras são

misturadas e incubadas durante 60 min a 60°C. As amostras são então extraídas 3x com EtOAc (300 µL) utilizando o FX, combinando as camadas orgânicas numa nova placa com 96 poços fundos. O solvente é depois seco num GeneVac HT-4 ou sob azoto. O FX é utilizado para reconstituir as amostras em 50% de MeOH/água (100 µL) e as placas são seladas a quente.

Um HPLC com duas bombas produz um gradiente de água (contendo 0,1% de ácido fórmico) e MeOH com um caudal de 0,6 mL/min numa coluna RP18 Xbridge Shield, 3,5 micrometros, 2,1 x 50 mm com uma pré-coluna de 2,1 x 10 mm do mesmo material num tamanho das partículas de 5 micrometros. Uma alíquota de 40 µL da amostra é injectada e é iniciado um gradiente de 20-100% de MeOH em 0,95 min. É utilizado um espectrómetro de massa tandem ABI QTRAP 4000 para análise por MS/MS no modo de iões positivos. Os métodos de MS/MS monitorizam transições para testosterona (289/97), estradiol (506,3/171,0) e os seus respectivos padrões internos 292/109 e 511,3/171,0. Estes picos são separadamente integrados para dar as áreas dos picos. As razões das áreas testosterona/IS e estradiol/IS são utilizadas para determinar as concentrações de testosterona e estradiol por comparação com as respectivas curvas padrão. Os limites de detecção para a testosterona e o estradiol são de 0,1 ng/mL e 0,01 ng/mL, respectivamente.

Os Exemplos 1 e 49 demonstram fraca inibição da produção de testosterona e estradiol a partir de células

H295R. Os resultados estão apresentados na Tabela 20 juntamente com a selectividade relativa para aldosterona em comparação com testosterona ou estradiol para cada composto.

Tabela 20\*

Exemplo	Testosterona IC <sub>50</sub> (µM)	Estradiol IC <sub>50</sub> (µM)	Razão de selectividades para aldosterona em comp- aração com testosterona	Razão de selectividades para aldosterona em comparação com estradiol
1	>30, n = 4	13,2, n = 3	>6000	2640
49	>30, n = 5	22,0	>4285	3143
Fadrozole	1,54	<0,0015	82	0,08
Novartis ICI699	5,01, n = 2	0,123, n = 2	663	16,3
* Os ensaios não foram realizados simultaneamente para os Exemplos da Tabela 20 e compostos comparadores.				

#### Ensaio de inibição de aldosterona em macaco *Cynomolgus*

Células fibroblásticas de hamster Chinês (V79) que expressam constitutivamente cyp11B2 de macaco *Cynomolgus* são estabelecidas por transfecção com um vector de expressão de mamífero que alberga o ADNc de cyp11B2 macaco *Cynomolgus*. Esta linha celular foi utilizada para medir a actividade dos compostos na inibição da produção de aldosterona a partir de enzima de macaco *Cynomolgus*. As condições da cultura de células e método de detecção de aldosterona são realizados seguindo o mesmo protocolo descrito no "Ensaio de inibição de aldosterona". O Exemplo 1 e o Exemplo 49 apresentam valores relativos da IC<sub>50</sub> de

0,00246 e 0,0041  $\mu\text{M}$  no ensaio de inibição de aldosterona de macaco *Cynomolgus* respectivamente (n = 1).

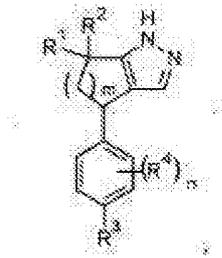
#### Ensaio de inibição de cortisol no macaco *Cynomolgus*

Células fibroblásticas de hamster Chinês (V79) que expressam constitutivamente *cyp11G1* de macaco *Cynomolgus* são estabelecidas por transfecção com um vector de expressão de mamífero que alberga o ADNc de *cyp11B1* de macaco *Cynomolgus*. Esta linha celular foi utilizada para medir a actividade dos compostos na inibição da produção de aldosterona a partir da enzima de macaco *Cynomolgus*. As condições de cultura de células e método de detecção de cortisol são realizados seguindo o mesmo protocolo descrito no "Ensaio de inibição do cortisol". O Exemplo 1 e o Exemplo 49 apresentam valores relativos da  $\text{IC}_{50}$  de 0,209 e 0,579  $\mu\text{M}$  no ensaio de inibição do cortisol de macaco *Cynomolgus* respectivamente (n = 1).

Lisboa, 2 de outubro de 2015

**REIVINDICAÇÕES**

1. Composto de fórmula:



em que

$n$  é 0, 1 ou 2;

$m$  é 1 ou 2;

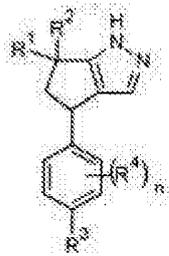
$R^1$  e  $R^2$  são seleccionados independentemente de hidrogénio,  $-CH_3$  e  $-CH_2CH_3$ ;

$R^3$  é  $-CN$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$  ou  $-CF_3$ ;

$R^4$  é em cada ocorrência seleccionado independentemente de  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CH_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$  e  $-CN$ ;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 de fórmula



em que

$n$  é 0, 1 ou 2;

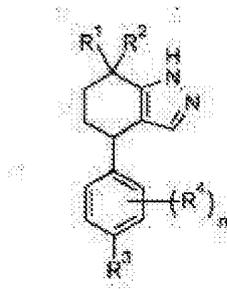
$R^1$  e  $R^2$  são seleccionados independentemente de hidrogénio,  $-CH_3$  e  $-CH_2CH_3$ ;

$R^3$  é  $-CN$ ,  $-F$ ,  $-Cl$  ou  $-CF_3$ ;

$R^4$  é em cada ocorrência seleccionado independentemente de  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$  e  $-CN$ ;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 de fórmula:



em que

$n$  é 0 ou 1;

$R^1$  e  $R^2$  são seleccionados independentemente de hidrogénio e  $-CH_3$ ;

$R^3$  é  $-CN$ ,  $-Cl$ ,  $-OCH_3$  ou  $-CH_3$ ;

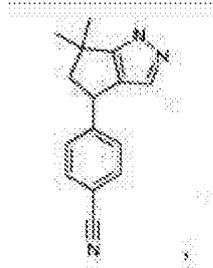
$R^4$  é em cada ocorrência seleccionado independentemente de  $-F$ ,  $-CH_3$  e  $-OCH_3$ ;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

4. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, em que  $m$  é 1;  $R^1$  e  $R^2$  são  $-CH_3$ ;  $R^3$  é  $-CN$ ;  $n$  é 0 ou 1;  $R^4$  é  $-F$ , ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

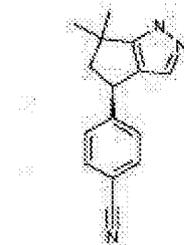
5. Composto de acordo com qualquer das reivin-

dicações 1 a 2 ou 4, em que o composto é 4-(6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)benzonitrilo:



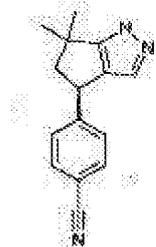
ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5 em que o composto é 4-[(4R)-(6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)]benzonitrilo:

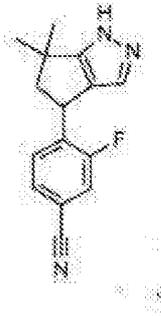


ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, em que o composto é 4-[(4R)-(6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)]benzonitrilo:

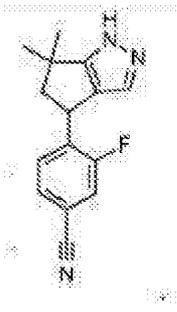


8. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2 ou 4 em que o composto é 4-(6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo:



ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, em que o composto é 4-(6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-il)-3-fluoro-benzonitrilo:



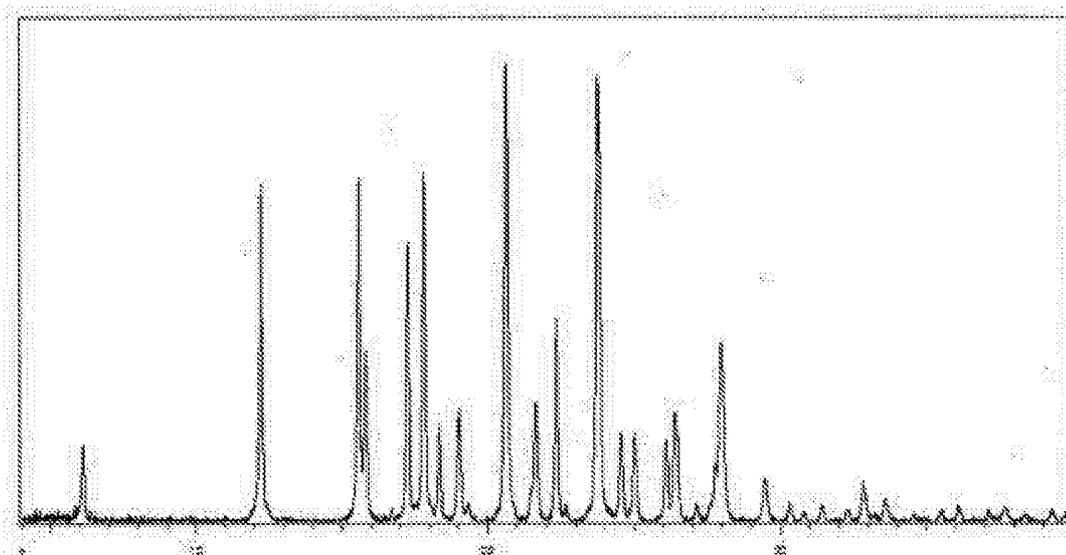
10. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um ou mais veículos, diluentes ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

11. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para utilização em terapêutica.

12. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para utilização no tratamento de doença renal crónica.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, ou um seu sal farmacologicamente aceitável, para utilização no tratamento de nefropatia diabética.

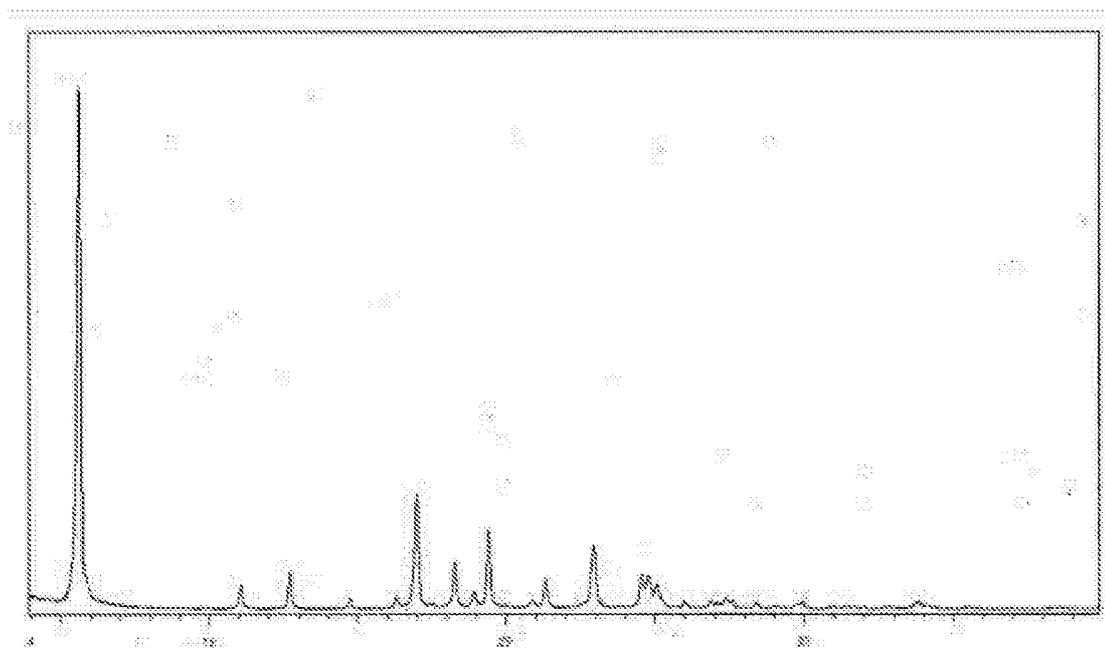
Lisboa, 2 de outubro de 2015



Escala de 2-Teta

Padrão de difracção de raios X de pós do Exemplo 1a,  
hemidratos de 4-[(4R)-6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-  
ciclopenta[c]pirazol-4-il]benzonnitrilo

**FIG. 1**



Escala de 2-Teta

Padrão de difracção de raios X de pós do Exemplo 1b, 4-  
[(4R)-6,6-dimetil-4,5-di-hidro-1H-ciclopenta[c]pirazol-4-  
il]benzonnitrilo; ácido fosfórico

**FIG. 2**

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

**Documentos de patentes citadas na Descrição**

- \* US 5057521 A
- \* US 2007049616 A
- \* EP 0165904 A
- \* US 200911180 A1

**Literatura que não é de patentes citada na Descrição**

- \* Physician's Desk Reference, 2011
- \* GREENE ; WUTS. Protective Group in Organic Synthesis. John Wiley and Sons Inc. 1999
- \* P. STALL et al. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. VCHA/Wiley-VCH, 2002
- \* S.M. BERGE et al. Pharmaceutical Salts. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, January 1977, vol. 66 (1)
- \* Remington. The Science and Practice of Pharmacy. Mack Publishing Co. 1995
- \* *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003, vol. 14, 2395-2401
- \* *Kidney International*, 1982, vol. 21, 98-101
- \* *Circulation*, 2005, vol. 111, 3097-3094
- \* GREENE ; WUTS. Protective Groups in Organic Synthesis, 1999
- \* *Aldrichimica Acta*, 1984, vol. 17 (1)
- \* *Journal of Organic Chemistry*, 1980, vol. 45 (10), 1852-1863
- \* *Canadian Journal of Chemistry*, 1981, vol. 59, 2096-2115
- \* Characterization of Crystalline Solids by X-ray Powder Diffraction (XRPD) Official. The U.S. Pharmacopeia 33 National Formulary 28. 01 October 2010