

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

(21) **PI0617658-5 A2**

(22) Data de Depósito: 19/10/2006
(43) Data da Publicação: 02/08/2011
(RPI 2117)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 231/16 2006.01
C07D 231/14 2006.01
C07D 231/12 2006.01
A61P 29/00 2006.01
A61K 31/415 2006.01

(54) Título: **COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA, PRODUTO COMBINADO, E, PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA E DE UM PRODUTO COMBINADO**

(57) Resumo: COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA, PRODUTO COMBINADO, E, PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA E DE UM PRODUTO COMBINADO São fornecidos compostos da fórmula (1), em que R^1 , R^2 , X^1 , X^2 e n têm os significados dados na descrição, e sais destes farmaceuticamente aceitáveis, compostos estes que são úteis no tratamento de doenças em que a inibição da atividade de uma lipoxigenase (por exemplo, 15-lipoxigenase) é desejada e/ou requerida, e particularmente no tratamento de inflamação.

(30) Prioridade Unionista: 20/10/2005 US 60/728300

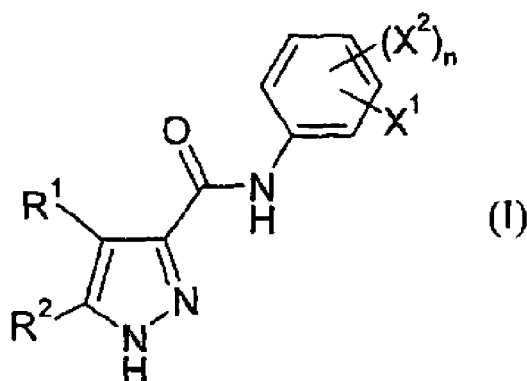
(73) Titular(es): Biolipox AB

(72) Inventor(es): Andrei Sanin, Benjamin Pelcman, Hasse Kromann, Peter Nilsson, Stine Byskov Vogensen, Thomas Boesen, Thomas Groth

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT GB2006003876 de 19/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/045868 de 26/04/2007



“COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA, PRODUTO COMBINADO, E, PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA E DE UM PRODUTO COMBINADO”

Campo da Invenção

Esta invenção diz respeito aos compostos para o uso como compostos farmacêuticos, alguns compostos os quais são novos e alguns que são conhecidos. A invenção também diz respeito ao uso de tais compostos na inibição da atividade das lipoxigenases, tais como 15-lipoxigenase, e deste modo no tratamento de doenças inflamatórias e de inflamação no geral. A invenção também diz respeito aos novos compostos que são úteis nesta inibição, às composições farmacêuticas contendo tais compostos, e às vias sintéticas para sua produção.

Fundamentos da invenção

Existem muitas doenças/distúrbios que são inflamatórias por natureza. Um dos maiores problemas associados com os tratamentos existentes das condições inflamatórias é uma falta de eficácia e/ou a prevalência dos efeitos colaterais (reais ou percebidos).

A asma é uma doença crônica inflamatória que afeta de 6% a 8% da população adulta do mundo industrializado. Em crianças, a incidência é ainda maior, sendo próxima a 10% em muitos países. A asma é a causa mais comum da hospitalização de crianças abaixo da idade dos 15.

Os regimes de tratamento para a asma são fundamentados na gravidade da condição. Os casos mais brandos são não tratados ou são somente tratados com β -agonistas inalados. Os pacientes com asma mais grave são tipicamente tratados com compostos anti-inflamatórios em uma

base regular.

Existe um subtratamento considerável da asma, que é devido pelo menos em parte aos riscos percebidos com a terapia de manutenção existente (principalmente corticosteróides inalados). Estes incluem os riscos de retardação de crescimento em crianças e perda de densidade mineral óssea, resultando em uma morbidez e mortalidade desnecessárias. Como uma alternativa aos esteróides, os antagonistas do receptor de leucotrieno (LTRas) foram desenvolvidos. Estas drogas podem ser fornecidas oralmente, mas são consideravelmente menos eficazes do que os esteróides inalados e usualmente não controlam satisfatoriamente a inflamação das vias aéreas.

Esta combinação de fatores levou a pelo menos 50% dos pacientes asmáticos sendo inadequadamente tratados.

Um exemplo similar de subtratamento existe em relação aos distúrbios alérgicos, onde as drogas são disponíveis para tratar várias condições comuns mas são sub-usadas em vista de efeitos colaterais aparentes. Rinite, conjuntivite e dermatite podem ter um componente alérgico, mas também podem surgir na ausência de alergia subjacente. De fato, as condições não alérgicas desta classe são em muitos casos mais difíceis de tratar.

A doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) é uma doença comum que afeta de 6% a 8% da população mundial. A doença é potencialmente letal, e a morbidez e a mortalidade da condição é considerável. No presente, não existe nenhum tratamento farmacológico capaz de mudar o curso de COPD.

Outros distúrbios inflamatórios que podem ser mencionados incluem:

(a) fibrose pulmonar (isto é menos comum do que COPD, mas é um distúrbio sério com um prognóstico muito ruim. Nenhum tratamento curativo existe);

(b) doença do intestino inflamatório (um grupo de distúrbios com uma alta taxa de morbidez. Hoje somente o tratamento sintomático de tais distúrbios é disponível); e

5 (c) artrite reumatóide e osteoartrite (distúrbios inflamatórios comuns que incapacitam as juntas. Não existe nenhum tratamento curativo, e somente tratamento sintomático moderadamente eficaz, disponíveis para a administração de tais condições).

10 A inflamação também é uma causa comum da dor. A dor inflamatória pode surgir por várias razões, tais como infecção, cirurgia ou outro trauma. Além disso, várias malignidades são conhecidas ter componentes inflamatórios adicionando à sintomatologia dos pacientes.

15 Deste modo, um tratamento anti-inflamatório novo e/ou alternativo seria benéfico a todos dos grupos de pacientes acima mencionados. Em particular, existe uma necessidade clínica não encontrada real e substancial quanto uma droga eficaz anti-inflamatória capaz de tratar distúrbios inflamatórios, tais como asma, com nenhum efeito colateral real ou percebido.

20 As lipoxigenases mamíferas são uma família de enzimas, estruturalmente relacionadas que catalisam a oxigenação de entre outras coisas ácido araquidônico. três tipos de lipoxigenases humanas são conhecidas, as quais catalisam a inserção de oxigênio molecular no ácido araquidônico na posições de carbono 5, 12 e 15. As enzimas são deste modo nomeadas 5-, 12- e 15-lipoxigenase, respectivamente.

25 Os metabólitos de ácido araquidônico que são formados a seguir da ação das lipoxigenases são conhecidos ter atividade fisiopatológica positiva incluindo os efeitos pró-inflamatórios.

Por exemplo, o produto primário da ação da 5-lipoxigenase no ácido araquidônico também é convertido por várias enzimas a uma variedade de metabólitos importantes do ponto de vista fisiológico e fisiopatológico. O

mais importante destes, os leucotrienos, são broncoconstritores fortes. Esforços muito grandes foram dedicados em direção do desenvolvimento de drogas que inibem a ação destes metabólitos bem como os processos biológicos que os formam. As drogas que foram desenvolvidas para este fim
5 incluem os inibidores de 5-lipoxigenase, os inibidores de FLAP (Cinco Proteínas Ativadoras de Lipoxigenase) e, como previamente mencionado, os antagonistas do receptor de leucotrieno (LTRas).

Uma outra classe de enzimas que metabolizam o ácido araquidônico são as cicloxigenases. Os metabólitos do ácido araquidônico que
10 são produzidos por este processo incluem as prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina, todos dos quais possuem uma atividade fisiológica ou fisiopatológica. Em particular, a prostaglandina PGE₂ é um mediador pró-inflamatório forte, que também induz a febre e a dor. Conseqüentemente, várias drogas foram desenvolvidos por inibir a formação de PGE₂, incluindo
15 as “NSAIDs” (drogas antiinflamatórias não esteroidais) e “coxibs” (inibidores de cicloxigenase-2 de seletivos). Estas classes de compostos agem predominantemente por intermédio da inibição de uma ou várias cicloxigenases.

Deste modo, no geral, os agentes que são capazes de bloquear
20 a formação dos metabólitos do ácido araquidônico são provavelmente de benefício no tratamento da inflamação.

Técnica Anterior

Certos compostos de pirazol que são estruturalmente relacionados àqueles aqui descritos são comercialmente disponíveis. Contudo,
25 para o conhecimento do requerente, estes compostos nunca foram divulgados em qualquer publicação e como tais não tem nenhuma utilidade percebida atribuída a estes.

A JP 2-129171 divulga vários agroquímicos N-não substituídos com base em 5-trifluorometilpirazol. O uso destes compostos

como compostos farmacêuticos não é mencionado nem sugerido.

Os compostos com base em pirazol foram divulgados em várias publicações. Por exemplo, Pedido de Patente Internacional WO 01/57024 divulga vários pirazóis que são úteis no bloqueio de canais de sódio dependentes de voltagem; Os Pedidos Internacionais WO 03/020217 e WO 01/58869, e a Patente US Nº 2004/0192667 divulgam vários heterociclos que contêm nitrogênio, incluindo pirazóis, que são úteis como moduladores de receptores de canabinóide; o pedido de patente internacional WO 99/20294 divulga os pirazóis que são úteis no tratamento da fibrose cística; o pedido internacional WO 2005/007625 divulga compostos anti-tuberculose que incluem pirazóis; A patente US Nº 2003/0091116 e os pedidos de patente internacionais WO 01/19798, WO 99/32454 e WO 2004/055815 divulgam entre outras coisas os pirazóis que podem ser úteis como inibidores do Fator Xa; e a WO 01/21160 divulga compostos antivirais que incluem os pirazóis. Não existe nenhuma divulgação em qualquer um destes documentos de 3-amidopirazóis 1(N)-não substituídos para o uso no tratamento da inflamação e/ou como inibidores das lipoxigenases.

O Pedido de Patente Internacional WO 97/19062 divulga vários pirazóis para o tratamento de doenças relacionadas com a pele e outras referências ao uso de tais compostos no tratamento de várias doenças inflamatórias. Contudo, este documento não menciona ou sugere os 3-amido pirazóis que são substituídos na posição 4- e/ou 5- do anel de pirazol com um grupo halo ou trifluorometila.

O Pedido de patente internacional WO 2004/096795 divulga vários heterociclos, incluindo pirazóis, como inibidores de proteína tirosina cinases e o pedido de patente internacional WO 01/55115 divulga várias amidas aromáticas que podem ser úteis como ativadores de caspases e indutores de apoptose. Portanto, os compostos divulgados nestes documentos podem ser úteis no tratamento de entre outras coisas câncer. Não

existe nenhuma divulgação ou sugestão nestes documentos de uso de tais compostos como inibidores de lipoxigenases.

O Pedido de Patente Internacional WO 2005/016877 divulga os pirazóis que podem ser úteis na inibição de 11 β -hidroxisteróide deidrogenase-1 (e portanto úteis no tratamento de entre outras coisas diabetes). Não existe divulgação específica neste documento de pirazóis que são substituídos na posição 3 com um grupo amido aromático.

Certas hidrazidas do ácido pirazolcarboxílico, não estruturalmente relacionado aos compostos aqui descritos, foram divulgados como agentes anti-inflamatórios em Tihanyi *et al*, Eur. J. Med. Chem.- Chinz. Ther., **1984**, 19, 433 e Goel *et al*, J Chem. Inf.' Comput. Sci. **1995**, 35, 510.

Vertuani *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 74, Nº 9 (1985) divulga vários pirazóis que possuem atividades anti-inflamatória e analgésica. Não existe menção ou sugestão de pirazóis que são substituídos no anel de pirazol por si com um grupo cloro, flúor ou trifluorometila.

O pedido de patente internacional WO 03/037274 divulga vários pirazóis que podem ser úteis no tratamento da dor inflamatória, cujo mecanismo trabalha bloqueando-se os canais de sódio. Este documento diz respeito primeiramente aos pirazóis que são 1(N)-substituídos e também aos pirazóis que são substituídos por um grupo amido na posição 4.

O Pedido de Patente Internacional WO 03/068767 também diz respeito entre outras coisas aos compostos que contêm pirazol que podem ser úteis no tratamento da dor inflamatória abrindo-se os canais iônicos de potássio. Contudo, este documento diz respeito especificamente aos compostos amido de pirimidinila.

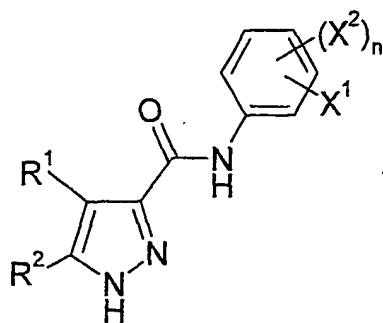
Os Pedidos de Patente Internacionais WO 2004/080999 e WO 2006/032852 divulgam vários 3-amidopirazóis para o uso no tratamento da inflamação. Contudo, não existe divulgação ou sugestão em qualquer um destes documentos de 3-amidopirazóis N-não substituídos para o uso em tal

tratamento.

O Pedido de Patente Internacional WO 2006/032851 divulga vários 3- amidopirazóis para o uso no tratamento da inflamação em que o grupo amido é substituído com um grupo bicíclico heterocíclico. Contudo, não existe nenhuma divulgação ou sugestão dos 3-amidopirazóis correspondentes em que o grupo amido é substituído por um grupo monocíclico aromático.

Divulgação da Invenção

De acordo com a invenção é fornecido um composto da fórmula I,



em que,

R^1 e R^2 independentemente representam H, Cl, F, CHF_2 ou CF_3 , contanto que pelo menos um dos R^1 e R^2 não representam H;

X^1 representa halo, $-\text{R}^{3a}$, $-\text{OR}^{3q}$ ou $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{4j})\text{R}^{5j}$;

X^2 representa halo, $-\text{R}^{3a}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3c}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})\text{R}^{5a}$, $-\text{N}(\text{R}^{4b})\text{R}^{5b}$, $-\text{N}(\text{R}^{3d})\text{C}(\text{O})\text{R}^{4c}$, $-\text{N}(\text{R}^{3e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4d})\text{R}^{5d}$, $-\text{N}(\text{R}^{3f})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4e}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{3g})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{4f})\text{R}^{5f}$, $-\text{OR}^{3h}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4g})\text{R}^{5g}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{3i}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{3j}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{4h})\text{R}^{5h}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^{3k})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3m}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{3n}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{3p}$ ou $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{4i})(\text{OR}^{5i})$;

n representa 0, 1, 2, 3 ou 4;

m representa 0, 1 ou 2;

R^{3a} representa, em cada ocasião quando aqui usado, alquila C_{1-6} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de F, Cl, $-\text{N}(\text{R}^{4b})\text{R}^{5b}$, $-\text{N}_3$, $=\text{O}$ e $-\text{OR}^{3h}$;

R^{3b} a R^{3h} (no caso de R^{3h} em cada ocasião quando aqui usado), R^{3k} , R^{3n} , R^{3q} , R^{4a} a R^{4j} (no caso de R^{4b} em cada ocasião onde aqui usado), R^{5a} , R^{5b} (em cada ocasião quando aqui usado), R^{5d} e R^{5f} a R^{5j} independentemente representam hidrogênio ou alquila C_{1-6} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de F, Cl, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, e $-OCF_3$; ou qualquer um dos pares R^{4a} e R^{5a} , R^{4b} e R^{5b} , R^{4d} e R^{5d} , R^{4f} e R^{5f} , R^{4g} e R^{5g} e R^{4h} e R^{5h} , e R^{4j} e R^{5j} , podem estar ligados juntos para formar um anel de 3- a 6- membros, cujo anel opcionalmente contém um outro heteroátomo (tal como nitrogênio ou oxigênio) além disso o átomo de nitrogênio a que estes substituintes são necessariamente ligados, e cujo anel é opcionalmente substituído por $=O$ e/ou alquila C_{1-6} , cuja grupo alquila é opcionalmente substituído por um ou mais átomos de F;

R^{3i} , R^{3i} e R^{3i} independentemente representam alquila C_{1-6} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de F, Cl, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCHF_2$, e $-OCF_3$,

ou um sal farmaceuticamente aceitável destes, para o uso como um composto farmacêutico.

Os compostos da fórmula I, ou os sais farmaceuticamente aceitáveis destes, podem estar na forma isolada (isto é, *ex vivo*).

Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais de adição de ácido e os sais de adição de base. Tais sais podem ser formados por meios convencionais, por exemplo através da reação de um ácido livre ou uma forma de base livre de um composto da fórmula I com um ou mais equivalentes de um ácido ou base apropriados, opcionalmente em um solvente, ou em um meio em que o sal é insolúvel, seguido pela remoção do dito solvente, ou dito meio, usando técnicas padrão (por exemplo, no vácuo, secando-se por congelamento ou por filtração). Os sais também podem ser preparados trocando-se um contra-íon de um composto da fórmula I na forma de um sal com um outro contra-íon, por exemplo usando uma resina de troca

de íon adequada.

Os compostos da fórmula I podem conter ligações duplas e podem portanto existir como isômeros geométricos E (entgegen) e Z (zusammen) cerca de cada ligação dupla individual. Todos tais isômeros e misturas destes são incluídos dentro do escopo da invenção.

Os compostos da fórmula I também podem apresentar tautomerismo. Todas as formas tautoméricas e misturas destes são incluídas dentro do escopo da invenção.

Os compostos da fórmula I também podem conter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem portanto apresentar diastereoisomerismo e/ou ótico. Os diastereômeros podem ser separados usando técnicas convencionais, por exemplo, cromatografia ou cristalização fracional. Os vários estereoisômeros podem ser isolados pela separação de uma mistura racêmica ou outra dos compostos usando técnicas convencionais por exemplo, cristalização fracional ou HPLC. Alternativamente os isômeros óticos desejados podem ser feitos através da reação dos materiais de partida oticamente ativos apropriados sob as condições que não causarão a racemização ou epimerização (isto é, um método de 'piscina quiral'), através da reação do material de partida apropriado com um 'auxiliar quiral' que pode ser subsequente removido em um estágio adequado, pela derivação (isto é, uma resolução, incluindo uma resolução dinâmica), por exemplo com um ácido homoquiral seguido pela separação dos derivados diastereoméricos através de meios convencionais tais como cromatografia, ou através da reação com um reagente quiral apropriado ou catalisador quiral todos sob as condições conhecidas à pessoa habilitada. Todos os estereoisômeros e misturas destes estão incluídos dentro do escopo da invenção.

A menos que de outro modo especificado, alquila C_{1-q} (onde q é o limite superior da faixa), aqui definido pode ser de cadeia reta ou, quando existe um número suficiente (isto é, um mínimo de três) de átomos de

carbono, ser de cadeia ramificada, e/ou cíclico (assim formando, no caso de alquila, um grupo cicloalquila C_{3-q}). Além disso, quando existe um número suficiente (isto é, um mínimo de quatro) de átomos de carbono, tais grupos também podem ser a parte cíclica/ acíclica. Além disso, a menos que de outro modo especificado, tais grupos alquila também podem ser saturados ou, quando existe um número suficiente de (isto é, um mínimo de dois) de átomos de carbono e a menos que de outro modo especificado, ser insaturado (formando, por exemplo, um alquenila C_{2-q} ou um grupo alquinila C_{2-q}).

O termo “halo”, quando aqui usado, inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

Nos compostos da fórmula I, o técnico habilitado apreciará que- (X^2) , representa de um a quatro substituintes opcionais (dado que n pode representar 0). No caso onde n representa 2, 3 ou 4, isto é, quando existe 2, 3 ou 4 substituintes X^2 separados presentes, estes substituintes não são de maneira nenhuma inter-dependentes, isto é, no caso quando n representa 2, os dois substituintes X^2 podem representar os mesmos grupos ou diferentes.

Para evitar dúvidas, quando uma frase tal como “ R^{3b} a R^{ah} ” é aqui utilizada, será entendido pelo técnico habilitado significar R^{3b} , R^{3c} , R^{3d} , R^{3e} , R^{3f} , R^{3g} e R^{ah} inclusive.

Para evitar dúvidas, nos casos em que a identidade de dois ou mais substituintes em um composto da fórmula I pode ser a mesma, as identidades atuais dos respectivos substituintes não são de qualquer modo interdependentes. Por exemplo, na situação em X^1 e X^2 são ambos R^{3a} , em que R^{3a} é um grupo alquila C_{1-6} , os respectivos grupos alquila podem ser os mesmos ou diferentes. Similarmente, quando os grupos são substituídos por mais do que um substituinte como aqui definido, as identidades destes substituintes individuais não devem ser considerados como sendo interdependentes. Por exemplo, quando X^1 representa alquila C_{1-6} substituído por-OR^{3h} e X^2 representa-OR³ⁱ, então as identidades dos dois grupos-OR^{3h} não

devem ser consideradas como sendo interdependentes.

Os compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que: X^1 representa- OR^{3q} ou, preferivelmente, halo ou- R^{3a} ; e/ou R^1 e R^2 independentemente representam H, Cl, F ou CF_3 .

5 Outros compostos da invenção que podem ser mencionados incluem aqueles em que:

R^{4b} e R^{5b} não são ligados juntos como anteriormente definido;

quando n representa 1, 2, 3 ou 4 e pelo menos um dos substituintes X^2 está localizado na posição orto (com relação ao ponto de
10 ligação do anel fenila ao grupo- $N(H)C(O)-$ do composto da fórmula I), então X^2 representa halo,- R^{3a} ,-CN,- $C(O)R^{3b}$,- $C(O)OR^{3c}$,- $C(O)N(R^{4a})R^{5a}$,- N_3 ,- NO_2 ,-
 OR^{3h} ,- $OC(O)N(R^{4g})R^{5g}$,- $OS(O)_2R^{3i}$,- $S(O)_mR^{3j}$,- $S(O)_2N(R^{4h})R^{5h}$,- $S(O)_2OH$,-
 $OC(O)R^{3n}$,- $OC(O)OR^{3p}$ ou- $P(O)(OR^{4i})(OR^{5i})$;

quando X^1 representa um substituinte orto e/ou (quando n é 1,
15 2, 3 ou 4) existe um substituinte X^2 localizado em uma posição orto (com relação ao ponto de ligação do anel fenílico para ao grupo- $N(H)C(O)-$ do composto da fórmula I), então X^1 representa- $S(O)_2N-(R^{4j})R^{5j}$ ou, preferivelmente, halo e/ou X^2 representam halo,-CN,- $C(O)R^{3b}$, - $C(O)OR^{3c}$, -
 $C(O)N(R^{4a})R^{5a}$, - $N(R^{4b})R^{5b}$, - $N(R^{3d})C(O)-R^{4c}$,- $N(R^{3e})C(O)N(R^{4d})R^{5d}$,-
20 $N(R^{3f})C(O)OR^{4e}$,- N_3 ,- NO_2 ,- $N(R^{3g})S(O)_2N(R^{4f})R^{5f}$,- $OC(O)N(R^{4g})R^{5g}$,-
 $OS(O)_2R^{3i}$,- $S(O)_2N(R^{4b})R^{5b}$,- $S(O)_2OH$,- $N(R^{3k})S(O)_2R^{3m}$,- $OC(O)R^{3n}$,-
 $OC(O)OR^{3p}$ ou- $P(O)(OR^{4i})(OR^{5i})$.

Os compostos preferidos da fórmula I incluem aqueles em que R^1 e R^2 independentemente representam H, F ou Cl.

25 Os compostos mais preferidos da fórmula I incluem aqueles em que:

n é 2 ou 3 (por exemplo, 2) ou, mais preferivelmente, 0 ou 1 (por exemplo, 1);

quando qualquer um dos pares R^{4a} e R^{5a} , R^{4b} e R^{5b} , R^{4d} e R^{5d} ,

R^{4f} e R^{5f} , R^{4g} e R^{5g} , R^{4h} e R^{5h} , e R^{4j} e R^{5j} são ligados juntos, estes formam um anel de 5 a 6 membros, cujo anel opcionalmente contém um outro heteroátomo (tal como nitrogênio ou oxigênio) e é opcionalmente substituído por metila, $-\text{CHF}_2$ ou CF_3 (assim formando, por exemplo, um pirrolidinila, piperidinila, morfolinila ou um piperazinila (por exemplo, um anel de 4-metilpiperazinila));

R^{3a} representa alquila C_{1-6} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de F e $-\text{OR}^{3h}$.

Outros compostos preferidos da fórmula I incluem aqueles em que:

R^1 representa CF_3 ou, mais preferivelmente, H, Cl ou F;

R^2 representa CHF_2 ou, mais preferivelmente, H, Cl ou CF_3 ;

quando R^1 representa Cl, então R^2 representa CHF_2 , CF_3 ou, mais preferivelmente, H ou Cl;

quando R^1 representa H, então R^2 representa Cl ou CF_3 ;

quando R^1 representa F, então R^2 representa H;

quando R^1 representa CF_3 , então R^2 representa H ou CF_3 ;

quando R^2 representa H, então R^1 representa CF_3 ou, mais preferivelmente, Cl ou F;

quando R^2 representa Cl, então R^1 representa H ou Cl;

quando R^2 representa CF_3 , então R^1 representa Cl, CF_3 ou, mais preferivelmente, H; quando R^2 representa CHF_2 , então R^1 representa Cl;

X^1 representa $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{4j})\text{R}^{5j}$, preferivelmente, $-\text{OR}^{39}$ ou, mais preferivelmente, F, Cl ou R^{3a} (tal como alquila C_{1-3} (por exemplo, C_{1-9}) (por exemplo, metila), opcionalmente substituído por um ou mais átomos de flúor (assim formando, por exemplo, um grupo- CHF_2 ou CF_3));

X^2 representa F, Cl, Br, $-\text{R}^{3a}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3c}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})\text{R}^{5a}$, $-\text{N}(\text{R}^{4b})\text{R}^{5b}$, $-\text{N}(\text{R}^{3d})\text{C}(\text{O})\text{R}^{4e}$, $-\text{N}(\text{R}^{3e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4d})\text{R}^{5d}$, $-\text{N}(\text{R}^{3f})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4e}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{3g})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{4f})\text{R}^{5f}$, $-\text{OR}^{3h}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}-(\text{R}^{4g})\text{R}^{5g}$,

$\text{OS(O)}_2\text{R}^{3i}, -\text{S(O)}_m\text{R}^{3j}$ ou $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{4h})\text{R}^{5h}$;

R^{3a} representa alquila C_{1-4} (por exemplo, etila, isopropila, t-butila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopropilmetila ou, especialmente, metila) opcionalmente substituído por um ou mais átomos de F (assim formando, por exemplo, um grupo- CHF_2 ou CF_3);

R^{3b} , R^{3c} , R^{3h} , R^{4a} a R^{4h} , R^{4j} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5f} a R^{5h} e R^{5j} independentemente representam hidrogênio ou alquila C_{1-4} (por exemplo, metila), ou os pares relevantes (isto é, R^{4j} e R^{5j} , e preferivelmente, R^{4a} e R^{5a} , R^{4b} e R^{5b} , R^{4d} e R^{5d} , R^{4f} e R^{5f} , R^{4g} e R^{4g} , e R^{4h} e R^{5h}) podem ser ligados juntos como anteriormente definido;

R^{3d} to R^{3g} independentemente representam alquila C_{1-2} (por exemplo, metila) ou, mais particularmente, hidrogênio;

R^{3i} e R^{3j} independentemente representam alquila C_{1-4} (por exemplo, C_{1-2}) (por exemplo, metila) opcionalmente substituído por um ou mais átomos de F (assim formando, por exemplo um grupo CF_3) R^{3q} representa alquila C_{1-4} (por exemplo, alquila C_{1-2}) (por exemplo, metila), cujo grupo alquila é não-substituído ou, mais preferivelmente, substituído por um ou mais átomos de flúor (assim formando, por exemplo, um grupo- CHF_2 ou- CF_3).

Os compostos mais preferidos da fórmula I inclui aqueles em que:

X^1 representa- OCF_3 , - OCHF_2 , - $\text{S(O)}_2\text{N(H)CH}_3$, - $\text{S(O)}_2\text{N}-(\text{CH}_3)_2$ ou, mais preferivelmente, F, Cl, CH_3 ou CF_3 ;

X^2 representa-CN, - $\text{C(O)N(R}^{4a})\text{R}^{5a}$, - $\text{N(R}^{4b})\text{R}^{5b}$, - $\text{N(H)C}-(\text{O})\text{R}^{4c}$, - $\text{S(O)}_2\text{CH}_3$, $\text{S(O)}_2\text{CH}_3$, - $\text{S(O)}_2\text{CF}_3$, - $\text{S(O)}_2\text{N(R}^{4h})\text{R}^{5h}$ ou, mais preferivelmente F, Cl, - R^{3a} ou- OR^{3h} ;

R^{3i} representa isopropila (cujo grupo é preferivelmente não substituído) ou metila (cujo grupo é opcionalmente substituído como anteriormente definido);

R^{ah} representa hidrogênio ou alquila C1-4 (por exemplo, etila, isopropila, t-butila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopropilmetila ou, mais preferivelmente, metila) opcionalmente substituído por um ou mais átomos de flúor (assim formando, por exemplo, $-CHF_2$ ou CF_3);

5 R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4h} , R^{3a} , R^{5b} e R^{5h} independentemente representam hidrogênio, metila ou etila (isto é, R^{4a} e R^{5a} , R^{4b} e R^{5b} , e R^{4h} e R^{5h}) são etila, ou os pares relevantes ligados juntos para formar um pirrolidinila, piperidinila, morfolinila ou um anel de 4-metilpiperazinila;

10 R^{4j} e R^{5j} podem ser ligados juntos como anteriormente descrito (por exemplo, para formar um anel de pirrolidinila, piperidinila, morfolinila ou 4-metilpiperazinila) ou podem independentemente representar etila ou, mais preferivelmente, hidrogênio ou metila.

Outros compostos preferidos da fórmula I incluem aqueles em que X^1 é selecionado de $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-S(O)_2N(H)CH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$ e, 15 mais preferivelmente, F, Cl e CF_3 , e $(X^2)_n$ não está presente (isto é, n representa 0) ou, mais preferivelmente, representa um substituinte único selecionado de isopropila ou, mais particularmente, F, Cl, CF_3 , metila e metóxi.

Até o momento, os compostos mais preferidos da fórmula I 20 incluem aqueles em que:

X^1 está na posição 2 ou, mais preferivelmente, 3- ou, particularmente, 4 com relação ao ponto de ligação do anel fenílico ao resto do composto da fórmula I e/ou preferivelmente representa $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-S(O)_2N(H)CH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$ ou, mais preferivelmente, F ou Cl;

25 X^2 não está presente ou, mais particularmente, representa isopropila ou, preferivelmente, F ou Cl e/ou está na posição 4 ou, preferivelmente, na posição 2.

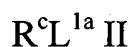
Os compostos particularmente preferidos da fórmula I inclui aqueles dos exemplos descritos em seguida.

Os compostos da fórmula I podem ser feitos de acordo com as técnicas que são bem conhecidas àqueles habilitados na técnica, por exemplo como descritos em seguida.

De acordo com um outro aspecto da invenção é fornecido um processo para a preparação de um composto da fórmula I, cujo processo compreende:

(i) para os compostos da fórmula I em que R^2 representa CHF_2 , Cl, F ou CF_3 , a reação de um composto correspondente da fórmula I em que R^2 representa hidrogênio, com uma base apropriada (ou uma mistura de bases), tais como bis(trimetilsilil)amida potássica, bis(trimetilsilil)amida sódica, hidreto de sódio, terc-butóxido de potássio ou uma base de organolítio, tal como n-BuLi, s-BuLi, t-BuLi, diisopropilamida de lítio ou 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de lítio (cuja base de organolítio é opcionalmente na presença de um aditivo (por exemplo, um agente de co-ordenação de lítio tal como um éter (por exemplo, dimetoxietano) ou uma amina (por exemplo, tetrametiletilenodiamina (TMEDA), (-)esparteína ou 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2(1B)-pirimidinona (DMPU) e outros)) seguido por extinção com um eletrófilo apropriado tal como:

(a) para os compostos da fórmula I em que R^2 representa CHF_2 ou CF_3 , um composto da fórmula II,



em que R^c representa CHF_2 ou CF_3 , L^{1a} representa um grupo de partida adequado tal como halo (por exemplo, iodo ou bromo) ou um grupo sulfonato (tal como $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ e $-\text{OSO}_2$ -arila (por exemplo, -O-tosila)). Quando o composto da fórmula II é um agente de trifluorometilação, este pode ser um tetrafluoroborato de dibenzotiofênio (por exemplo, tetrafluoroborato de 5-(trifluorometil)-dibenzotiofênio);

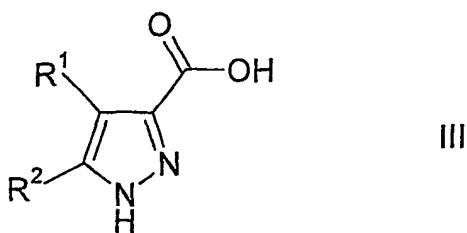
b) para os compostos da fórmula I em que R^2 representa Cl ou F, um eletrófilo que fornece uma fonte destes átomos. Por exemplo, para os

átomos de cloro os reagentes incluem N-clorosuccinimida, cloro, monocloreto de iodo e hexacloroetano e para os átomos de flúor os reagentes incluem difluoreto de xenônio, SELECTFLUOR[®] bis(tetrafluoroborato) de ([1-(clorometila)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo-[2,2,2]octano]), CF₃OF, fluoreto de
 5 perclorila, F₂ e acetilpofluoreto.

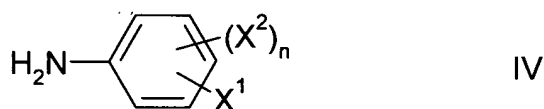
A pessoa habilitada apreciará que os compostos correspondentes da fórmula I em que R² representa hidrogênio (em que a reação acima é realizada) pode não ser protegida no átomo de nitrogênio do sistema do anel de pirazol, preferivelmente com um grupo de proteção que
 10 também é um grupo de metalação de direcionamento (tal como um grupo benzenossulfonila ou um SEM (isto é, um grupo-CH₂OC₂H₄Si(CH₃)₃). A reação pode ser realizada na presença de um solvente adequado, tal como um solvente polar aprótico (por exemplo, tetraidrofurano ou éter dietílico), em temperaturas sub-ambientes (por exemplo, de 0°C a -78°C) sob uma atmosfera
 15 inerte seguido (como apropriado) pela desproteção do grupo N-protetora sob condições padrão (por exemplo, quando um grupo de benzenossulfonila é utilizado, através da ou, quando um grupo SEM é utilizado pela reação na presença de HCl em EtOH).

(ii) Para os compostos da fórmula I em que R² representa CF₃,
 20 a reação de um composto que corresponde a um composto da fórmula I mas em que R² representa bromo ou, preferivelmente, iodo com CuCF₃ (ou uma fonte de CuCF₃) em, por exemplo, na presença de HMPA e DMF. O técnico habilitado apreciará que o reagente CuCF₃ pode não ser isolado como tal, e pode ser preparado de acordo com os procedimentos descritos em Burton
 25 D.G.; Wiemers D.M.; J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 5014-5015 e Mawson S.D.; Weavers R.T.; Tetrahedron Letters., 1993, Vol. 34, No. 19, 3139-3140 (por exemplo, através da reação do zinco e por exemplo, CF₂Br₂ em DMF assim formando ZnCF₃ (ou uma fonte destes) seguido pelo tratamento com CuBr em HMPA).

(iii) reação de um composto da fórmula III,



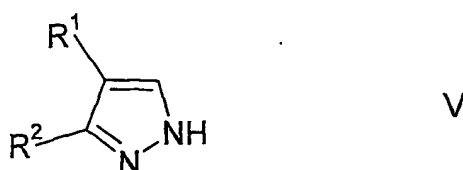
ou um derivado N-protégido e/ou O-protégido (por exemplo, éster) do mesmo, em que R1 e R2 são como a seguir definidos, com um composto de fórmula IV,



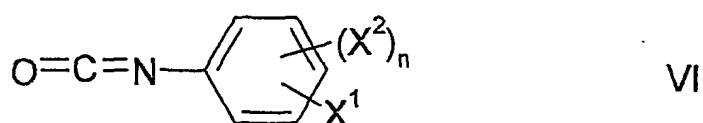
- 5 em que X¹, X² e n são como anteriormente definidos sob condições de ligação, por exemplo a cerca da temperatura ambiente ou acima (por exemplo, de 40 até 180°C), opcionalmente na presença de uma base adequada (por exemplo, hidreto de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, pirrolidinopiridina, piridina, trietilamina, tributilamina, 10 trimetilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, hidróxido de sódio, N-etildiisopropilamina, N-(metilpoliestireno)-4-(metilamino)-piridina, butil lítio (por exemplo, n-, s- ou t-butil lítio) ou misturas destes), um solvente apropriado (por exemplo, tetraidrofurano, piridina, tolueno, diclorometano, 15 clorofórmio, acetonitrila, dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, água ou trietilamina) e um agente de ligação adequado (por exemplo, 1,1'-carbonil diimidazol, N,N-diciclo-hexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (ou cloridreto dos mesmos), carbonato de N,N'-dissuccinimidila, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris- 20 (dimetilaminofosfônio, hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris-pirrolidinofosfônio, hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfônio, tetrafluorocarbonato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio,

1-ciclo-hexilcarbodiimida-3-propiloximetilpoliestireno, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N-tetrametilurônio ou tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilurônio). Alternativamente, os compostos da fórmula III podem primeiro ser ativados pelo tratamento com um reagente adequado (por exemplo, cloreto de oxalila, cloreto de tionila, etc) opcionalmente na presença de um solvente apropriado (por exemplo, diclorometano, THF, tolueno ou benzeno) e um catalisador adequado (por exemplo, DMF), resultando na formação do respectivo cloreto de acila. Este intermediário ativado pode então ser reagido com um composto da fórmula IV sob condições padrão, tais como aquelas descritas acima. A pessoa habilitada apreciará que quando os compostos da fórmula IV são líquidos por natureza, estes podem servir como solvente e reagente nesta reação. Os métodos alternativos de realizar esta etapa inclui a reação de um derivado O-protegido (por exemplo, um éster etílico) de um composto da fórmula III com um composto da fórmula IV, cujo composto anterior pode primeiro ser tratado com um reagente apropriado (por exemplo, trimetilalumínio), por exemplo em uma atmosfera inerte e na presença de um solvente adequado (por exemplo, diclorometano).

(iv) Reação de um composto da fórmula V,



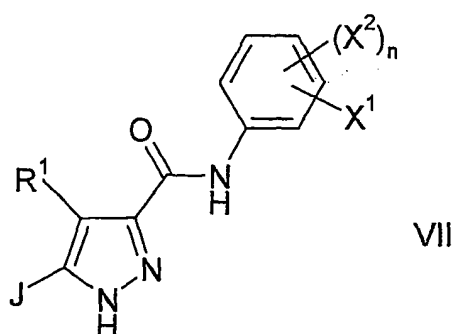
em que R¹ e R² são como anteriormente definidos, com uma base adequada, tal como aquela descrita na etapa do processo (i) acima, seguido pela reação com um composto da fórmula VI,



em que X¹, X² e n são como anteriormente definidos, seguido pela extinção

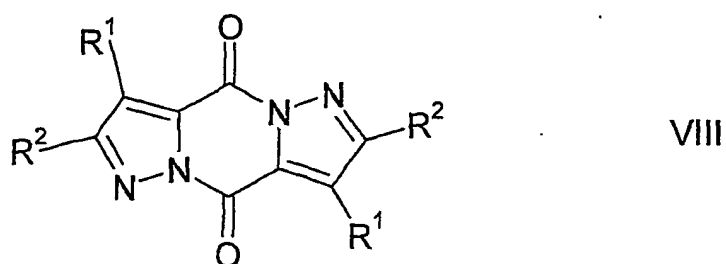
com uma fonte protônica adequada (por exemplo, água ou uma solução de NH_4Cl saturado aquoso). Esta reação pode ser realizada sob condições similares às aquelas descritas acima no que diz respeito à etapa de processo (i). O técnico habilitado portanto apreciará que o nitrogênio do pirazol pode necessitar ser desprotegido.

(v) para os compostos da fórmula I em que R^2 representa hidrogênio e R^1 é como anteriormente definido, a remoção do grupo J de um composto da fórmula VII,



em que J representa $\text{Si}(\text{R}^t)_3$ ou $\text{Sn}(\text{R}^z)_3$ (em que cada R^t independentemente representa um alquila C_{1-6} (por exemplo, um grupo metila ou isopropila) ou um grupo arila (por exemplo, fenila) e cada R^t independentemente representa alquila C_{1-6} (por exemplo, metila ou butila)), e R^1 , X^1 , X^2 e n são como anteriormente definido. Quando J representa $\text{Si}(\text{R}^t)_3$, a reação pode ser realizada na presença de um reagente apropriado para a remoção do grupo silila, tais como uma fonte de ânions de haleto (por exemplo, fluoreto de tetrabutylamônio, fluoreto de tetrametilamônio, fluoreto de hidrogênio ou fluoreto de potássio), por exemplo, na presença de um solvente adequado (por exemplo, tetraidrofurano) na temperatura ambiente. Quando J representa $\text{S}_n(\text{R}^t)_3$, a reação pode ser uma hidrólise padrão, por exemplo reação com água ou um ácido aquoso (por exemplo, ácido clorídrico) na presença de um solvente apropriado (por exemplo, dioxano, tetraidrofurano, MeOH ou EtOH (ou misturas destes)).

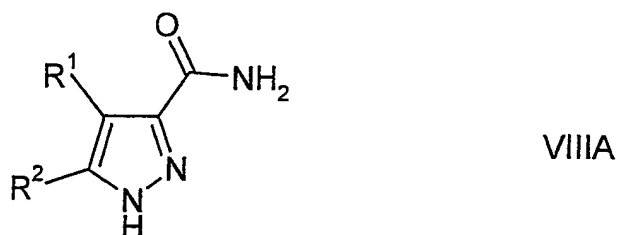
(vi) Reação de um composto da fórmula VIII,



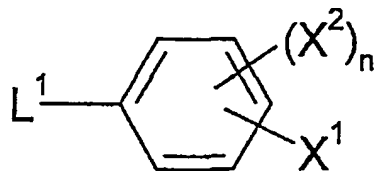
em que R^1 e R^2 são como anteriormente definidos, com um composto da fórmula IV como anteriormente definido, por exemplo sob as condições de ligação tais como aquelas descritas anteriormente com respeito à etapa do processo (iii) acima. As condições preferidas incluem a reação na presença de uma base, solvente mas nenhum reagente de ligação. Neste caso, o composto da fórmula IV também pode ser utilizado em excesso.

(vii) para os compostos da fórmula I em que um dos R^1 ou R^2 representam CHF_2 , CF_3 , Cl ou F e o outro representa H , reação de um composto corresponde a um composto da fórmula I mas em que um dos R^1 ou R^2 representam bromo ou iodo e o outro representa H (como apropriado) com uma base de organolítio adequada (por exemplo, tBuLi , s-BuLi ou n-BuLi) opcionalmente na presença de um aditivo (tal como aquele anteriormente descrito em respeito da etapa do processo (i)), seguido pela extinção com um composto da fórmula II, como anteriormente definido, ou uma fonte de átomos de cloro ou flúor, tal como aquela descrita em respeito do processo (i) acima. Esta reação pode ser realizada na presença de um solvente adequado, tal como aquele anteriormente descrito em respeito da etapa do processo (i) em temperaturas baixas (por exemplo, -78 a -120°C) sob uma atmosfera inerte.

(viii) Reação de um composto da fórmula VIIIA



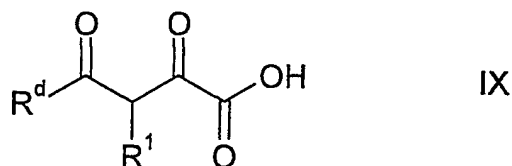
ou um derivado N-protegido deste (por exemplo, no nitrogênio do pirazol) deste, em que R^1 e R^2 são como anteriormente definidos, com um composto da fórmula VIIIB,



VIIIB

em que L^1 representa um grupo de partida adequado, tal como halo (por exemplo, cloro, bromo e iodo), $-\text{OSO}_2\text{CP}_3$, $-\text{B}(\text{OH})_2$, $-\text{Sn}(\text{R}^2)_3$ (em que R^2 é como anteriormente definido), $-\text{Pb}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3)_3$, $-\text{Bi}(\text{W})_2$, $-\text{Bi}(\text{W})_2(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3)_2$, $-\text{Bi}(\text{W})_2(\text{OC}(\text{O})\text{CF}_3)_2$ ou $-\text{I}(\text{W})(\text{BF}_4)$, e W representa um grupo arila ou heteroarila, ambos dos quais que são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos selecionados de X^2 como anteriormente definidos (por exemplo, W representa o anel fenílico do composto da fórmula I como anteriormente definido), e X^1 , X^2 e n são como anteriormente definidos, por exemplo na presença de um catalisador que contém, preferivelmente, Pd ou Cu , e uma base, tal como hidróxido de potássio ou de sódio, carbonato de potássio, terc-butóxido de potássio e N,N -diisopropilamida de lítio. Os catalisadores que podem ser mencionados incluem $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (tris(dibenzilidenoacetona)di-paládio (0)), as bases que podem ser mencionadas incluem carbonato de cézio, os ligandos que podem ser mencionados incluem 2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftila e solventes que podem ser utilizados incluem tolueno. Tais as reações podem ser realizadas em temperaturas elevadas (por exemplo, a cerca de 90°C) sob uma atmosfera inerte (por exemplo, argônio).

Os compostos da fórmula III (ou derivados destes) em que R^2 representa H ou CF_3 podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula IX,



ou um éter enólico equivalente (por exemplo, um éter metil enólico ou um silila (por exemplo, trimetilsilila) éter enólico), ou um derivado O-protegido (por exemplo, no ácido carboxílico) deste, em que R^d representa H ou CF₃ e R¹ é como anteriormente definido, com hidrazina (ou um hidrato ou derivado (por exemplo, benzilidrazina) deste), por exemplo na presença de um solvente alcoólico (por exemplo, EtOH) em temperatura elevada (por exemplo, no refluxo).

Os compostos da fórmula III em que um dos R¹ ou R² representam Cl ou F e o outro representa CHF₂, H ou CF₃ ou tanto R¹ quanto R² representam Cl ou F, podem ser preparados através da reação de um composto correspondente da fórmula III em que R¹ e R² ambos representam H ou um dos R¹ ou R² representam H e o outro representa CHF₂ ou CF₃, com um eletrófilo que fornece uma fonte de cloro ou átomos de flúor, tais como aquela descrita anteriormente em respeito da preparação dos compostos da fórmula I (etapa do processo (i)(b) acima), sob as condições de reação conhecidas àqueles habilitados na técnica tal como na presença de um solvente adequado (por exemplo, água). Deste modo, os pirazóis 4-halo, 5-halo ou 4,5-dialo substituído relevantes podem ser preparados de tal maneira.

Os compostos da fórmula III em que um dos R¹ ou R² representam flúor e o outro representa H podem ser preparados a partir do ácido 4-nitropirazol-3-carboxílico ou ácido 5-nitropirazol-3-carboxílico (como apropriado) utilizando um reagente apropriado para a conversão do grupo nitro a um grupo flúor (tal como fluoreto de sódio, fluoreto de potássio, fluoreto de tetrametilamônio ou fluoreto de tetrabutílamônio) sob condições conhecidas àqueles habilitados na técnica.

Os compostos da fórmula III em que um dos R¹ ou R²

representam Cl ou F e o outro representa H, podem ser preparados pela reação de um composto que corresponde a um composto da fórmula III ma em que um dos R¹ ou R² representa amino e o outro representa H (como apropriado; isto é, ácido 4- ou 5-aminopirazol-3-carboxílico) seguido pela conversão do grupo amino a um sal de diazônio (utilizando os reagentes e condições conhecidos àqueles habilitados na técnica, por exemplo, NaNO₂ e HCl a 5°C) e então a adição de um nucleófilo apropriado para a conversão a um Cl ou F. Os nucleófilos adequados incluem cloretos ou fluoretos de potássio, sódio ou cobre. Alternativamente, para a introdução do grupo fluoro, o sal de diazônio apropriado pode ser tratado com um composto que fornece uma fonte de sais de fluoroborato (por exemplo, tetrafluoroborato), por exemplo introduzindo-se uma solução aquosa fria de NaBF₄, HBF₄ ou NH₄BF₄, assim formando o fluoroborato de diazônio apropriado (por exemplo, tetrafluoroborato de diazônio), que pode então ser aquecido.

Os compostos da fórmula III em que R¹ representa CHF₂, F, Cl ou CF₃ podem ser preparados a partir dos compostos correspondentes da fórmula III em que R¹ representa H, por exemplo de acordo com um procedimento descrito em R. Storer *et al.*, Nucleosides & Nucleotides 18, 203 (1999). Os reagentes apropriados que podem ser utilizados para a introdução dos grupos CHF₂, F, Cl ou CF₃ são descritos mais acima em respeito da preparação dos compostos da fórmula I (etapa do processo (i) acima).

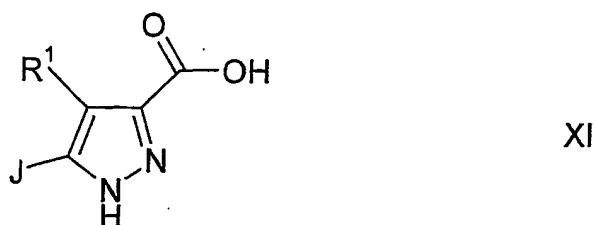
Os compostos da fórmula III podem ser alternativamente preparados através da oxidação de um composto da fórmula X,



em que R¹ e R² são como anteriormente definidos, sob as condições de oxidação conhecidas àqueles habilitados na técnica, por exemplo condições de oxidação suaves ou fortes (por exemplo, utilizando uma solução aquosa de

permanganato de potássio e aquecendo até o refluxo) como apropriado.

Os compostos da fórmula III em que R^2 é como anteriormente definido (por exemplo, H, Cl ou F) podem ser preparados através da reação de um composto da fórmula XI,



- 5 ou um derivado N-protegido e/ou O-protegido (por exemplo, éster) deste, em que J e R^1 são como anteriormente definidos. Para os compostos da fórmula III em que R^2 representa Cl ou F, a reação pode ser com um reagente de halogenação adequado (isto é, cloração ou fluoração) tal como fluoroxissulfato de cézio ou aquele descrito mais acima em respeito da etapa
- 10 do processo (i)(b), opcionalmente na presença de um solvente adequado (por exemplo, hexano, éter dietílico, tetraidrofurano ou 1,4-dioxano ou misturas destes) sob condições conhecidas àqueles habilitados na técnica. Para os compostos da fórmula III em que R^2 representa H, a reação pode ser com reagentes e sob as condições tais como aquelas anteriormente descritas em
- 15 relação a preparação dos compostos da fórmula I (etapa do processo (v)).

Os compostos da fórmula III, em que R^1 e R^2 são como anteriormente definidos, podem ser preparados pela oxidação de um composto da fórmula XIA,



- em que R^1 e R^2 são como anteriormente definidos, sob as condições de
- 20 oxidação conhecidas àqueles habilitados na técnica, tais como aquelas mais acima em relação à preparação dos compostos da fórmula III (isto é, a partir

de um composto da fórmula X) acima.

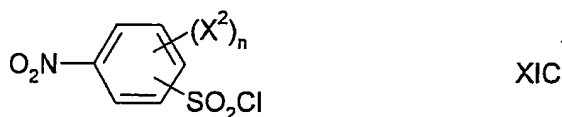
Os compostos da fórmula III (ou derivados protegidos destes) em que R^2 representa H e R^1 é como anteriormente definido (e preferivelmente representa Cl ou F) e podem ser preparados através da reação de um composto da fórmula XIB,



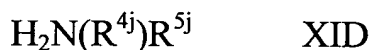
ou um derivado protegido (por exemplo, um éster, tal como um éster C_{1-6} (por exemplo, etila)) deste, em que R^1 é como anteriormente definido (e preferivelmente representa Cl ou F), com diazometano, ou um derivado protegido deste (por exemplo, trimetilsilildiazometano), por exemplo sob as condições conhecidas àqueles habilitados na técnica (tal como na presença de um solvente adequado (por exemplo, éter dietílico) e/ou a temperaturas baixas (por exemplo, 0°C até a temperatura ambiente)).

Os compostos da fórmula III ou X podem ser preparados através da reação de um composto correspondente da fórmula V com uma base adequada, tal como aquela descrita em relação a preparação dos compostos da fórmula I, etapa do processo (i) (e, em particular, organolítios) seguido pela reação com um eletrófilo apropriado. Por exemplo, no caso de compostos da fórmula III, para a introdução de um grupo do ácido carboxílico (ou um derivado protegido deste), o eletrófilo pode ser uma fonte de CO_2 (por exemplo, gás CO_2), cuja adição é seguida pela adição de uma fonte de próton adequada (por exemplo, HCl), ou um composto da fórmula XV como definido em seguida (por exemplo, cloroformato de metila ou etila) ou, no caso de compostos da fórmula X, um composto da fórmula XVI como anteriormente definido (por exemplo, iodeto de metila), ou outros.

Os compostos da fórmula IV em que X^1 representa $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{4i})\text{R}^{5i}$ e X^2 , n, R^{4j} e R^{5j} são como anteriormente definidos, podem ser preparados através da reação de um composto da fórmula XIC,



em que X^2 e n são como anteriormente definidos, com um composto da fórmula XID,



em que R^{4j} e R^{5j} são como anteriormente definidos, por exemplo sob as condições conhecidas àqueles habilitados na técnica (tal como na presença de uma base adequada (por exemplo, trietilamina) e um solvente adequado (por exemplo, diclorometano)), seguido pela hidrogenação do intermediário nitro isolado, por exemplo sob as condições conhecidas àqueles habilitados na técnica (tal como na presença de um catalisador adequado (por exemplo, Pd no carbono (10%)) e um solvente adequado (por exemplo, MeOH)).

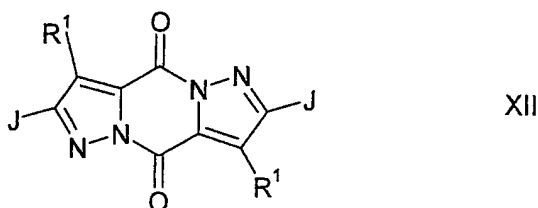
Os compostos da fórmula V podem ser preparados a partir de um composto da fórmula XIE,



ou um derivado N-protegido deste, em que J e R^1 são como anteriormente definidos, usando reagentes e procedimentos conhecidos àqueles habilitados na técnica, por exemplo tais como aqueles anteriormente descritos em relação à preparação dos compostos da fórmula I (via de processo (v)), ou em relação à preparação dos compostos da fórmula III (o processo que envolve a reação com um composto da fórmula XI).

Os compostos da fórmula VII podem ser preparados através da reação de um composto da fórmula IV como anteriormente definido com:

(I) um composto da fórmula XII,



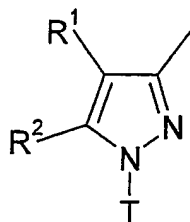
em que R^1 e J são como anteriormente definidos; ou

(II) um composto da fórmula XI como anteriormente definido (ou um derivado N-protegido e/ou O-protegido (por exemplo, éster) deste), por exemplo sob condições de ligação similares às aquelas descritas mais acima em relação à preparação dos compostos da fórmula I (etapa do processo (iii) ou (vi) acima).

Os compostos das fórmulas VIII e XII podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula III, e os compostos da fórmula XI, respectivamente, sob as condições de dimerização, por exemplo na presença de cloreto de tionila ou cloreto de oxalila opcionalmente na presença de um solvente e catalisador adequados, tais como aqueles anteriormente definidos em relação à etapa do processo (iii)). Outros reagentes de dimerização incluem carbodiimidas, tais como 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida ou 1-(3-dimetilarninopropil)-3-etilcarbodi-imida (EDCI, ou cloridreto dos mesmos) opcionalmente na presença de uma base adequada (por exemplo, 4-dimetilaminopiridina).

Os compostos da fórmula X em que R^2 representa CHF_2 , Cl, F ou CF_3 podem ser preparados a partir de um composto correspondente da fórmula X (ou um derivado protegido deste) em que R^2 representa H, por exemplo sob as condições e utilização de reagentes tais como aqueles mais acima descritos em relação à preparação dos compostos da fórmula I (etapa do processo (i) acima).

Alternativamente, os compostos da fórmula X podem ser preparados através da N-desalquilação de um composto da fórmula XIIA,



XIIA

em que T representa alquila C_{1-6} opcionalmente substituído (por exemplo,

metila) e R^1 e R^2 são como anteriormente definidos, sob as condições de desalquilação conhecidos àqueles habilitados na técnica, por exemplo através da reação com um reagente adequado (por exemplo, cloridreto de piridina) em temperaturas elevadas (por exemplo, de 150°C até 220°C)). Uma tal reação pode ser realizada na presença de um solvente adequado, mas preferivelmente nenhum outro solvente é presente.

Alternativamente, os compostos da fórmula X podem ser preparados a partir de um composto da fórmula XIIB,



ou um derivado N-protegido deste, em que J e R^1 são como anteriormente definidos, usando reagentes e procedimentos conhecidos àqueles habilitados na técnica, por exemplo tais como aqueles anteriormente descritos em relação à preparação dos compostos da fórmula I (via de processo (v)), ou em relação à preparação dos compostos da fórmula III (o processo que envolve a reação com um composto da fórmula XI).

Os compostos da fórmula XI (ou um derivado N-protegido e/ou O-protegido (por exemplo, éster) deste) em que R^1 é como anteriormente definido e preferivelmente representa H ou CF_3 , podem ser preparados através da reação de um composto da fórmula XIII,



em que R^e representa R^1 como anteriormente definido e preferivelmente, H ou CF_3 e J é como anteriormente definido. com um composto da fórmula XIV,



ou um derivado O-protegido (por exemplo, éster) deste, por exemplo na temperatura elevada (por exemplo, entre 80 e 120°C) por entre 1 e 3 dias, opcionalmente na presença de um gás inerte e preferivelmente sem a presença

de solvente.

Os compostos da fórmula XI (ou um derivado N-protégido e/ou O-protégido (por exemplo, éster) destes) em que R^1 e J são como anteriormente definidos podem ser preparados pela oxidação de um composto da fórmula XIIB como anteriormente definido, sob condições de oxidação conhecidas àqueles habilitados na técnica, por exemplo tal como aquelas anteriormente descritas em relação a preparação dos compostos da fórmula III (o processo que envolve a reação com um composto da fórmula X).

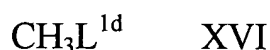
Alternativamente, os compostos da fórmula XI e XIIB (ou, onde aplicável, um derivado N-protégido e/ou O-protégido (por exemplo, éster) deste) em que R^1 e J são como anteriormente definido podem ser preparados através da reação de um composto da fórmula XIE, como anteriormente definido, com uma base apropriada (ou uma mistura de bases), tais como aquelas listadas no processo (i) acima, seguido pela extinção com um eletrófilo apropriado tal como:

(a) para os compostos da fórmula XI, uma fonte de CO^+ (por exemplo, gás CO_2 ; cuja adição é seguida pela adição de uma fonte protônica adequada (por exemplo, HCl)), ou um composto da fórmula XV



em que R^f representa alquila C_{1-6} e L^{1c} representa um grupo de partida adequado tal como halo (por exemplo, iodo, bromo ou cloro); ou

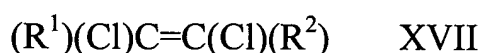
(b) para os compostos da fórmula XIIB, um composto da fórmula XVI,



ou outros (isto é, um outro reagente de metilação adequado), em que L^{1d} representa um grupo de partida adequado tal como halo (por exemplo, iodo ou bromo) ou um grupo sulfonato (tal como- OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 e- OSO_2 -arila (por exemplo,-O-tosila)).

Os compostos da fórmula XIA podem ser preparados através

da reação de iodeto de 1-aminopiridínio com um composto da fórmula XVII,



em que R^1 e R^2 são como anteriormente definidos e a geometria da ligação dupla pode ser cis ou trans, por exemplo sob as condições conhecidas àqueles habilitados na técnica (tal como na presença de uma base adequada (por exemplo, carbonato de potássio) e um solvente adequado (por exemplo, THF)). O técnico habilitado apreciará que a geometria em torno da ligação dupla pode afetar a regioselectividade da reação.

Os compostos da fórmula XIE podem ser preparados através da reação de um composto da fórmula XVIII,



em que R^1 e J são como definido mais acima, com diazometano sob condições conhecidas àqueles habilitados na técnica, por exemplo, de acordo com os procedimentos descritos em T. Hanamoto *et al.*, Chem. Commun., 2041 (2005), por exemplo, na presença de um solvente adequado (por exemplo, hexano, éter dietílico, tetraidrofurano ou 1,4-dioxano ou misturas destes) e opcionalmente na presença de um gás inerte.

Os compostos das fórmulas II, IV, V, VI, VIIIA, VIIIB, IX, XIB, XIC, XID, XIIA, XIII, XIV, XV, XVI, XVII e XVIII são comercialmente disponíveis, e são conhecidos na literatura, ou podem ser obtidos por analogia com os processos aqui descritos, ou através de procedimentos convencionais sintéticos, de acordo com técnicas padrão, a partir de materiais de partida disponíveis usando os reagentes e condições reação apropriados. A este respeito, o técnico habilitado pode ser referir entre outras coisas à “Comprehensive Organic Synthesis” por B. M. Trost e I. Fleming, Pergamon Press, 1991.

Os substituintes X^1 e X^2 (se presentes) como anteriormente definido podem ser modificados uma ou mais vezes, após ou durante os processos acima descritos para a preparação dos compostos da fórmula I por

intermédio dos métodos que são bem conhecidos àqueles habilitados na técnica. Os exemplos de tais métodos incluem as substituições, reduções, oxidações, alquilações, acilações, hidrólises, esterificações, e eterificações. Os grupos precursores podem ser mudados a um tal grupo diferente, ou aos

5 grupos definidos na fórmula I, em qualquer tempo durante a seqüência de reação. No caso onde R^1 ou R^2 representam um grupo Cl ou F, tais grupos podem ser inter-convertidos (ou convertidos a partir de um outro grupo halo) uma ou mais vezes, após ou durante os processos acima descritos quanto a preparação dos compostos da fórmula I. Os reagentes apropriados incluem

10 $NiCl_2$ (para a conversão a um grupo cloro). O técnico habilitado também pode se referir a “Comprehensive Organic Functional Group Transformations” por A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn e C. W. Rees, Pergamon Press, 1995.

Outras transformações que podem ser mencionadas incluem a conversão de um grupo halo (preferivelmente iodo ou bromo) a um grupo

15 ciano ou 1-alquinila (por exemplo, através da reação com um composto que é uma fonte de ânions de ciano (por exemplo, sódio, potássio, cobre (I) ou cianeto de zinco) ou com um 1-alcino, como apropriado) A última reação pode ser realizada na presença de um catalisador de ligação adequado (por exemplo, um catalisador com base em paládio e/ou cobre) e uma base

20 adequada (por exemplo, um tri-(alquila C_{1-6})amina tal como trietilamina, tributilamina ou etildiiso-propilamina). Além disso, os grupos amino e os grupos hidróxi podem ser introduzidos de acordo com as condições padrão usando os reagentes conhecidos àqueles habilitados na técnica.

Os compostos da invenção podem ser isolados a partir de suas

25 misturas de reação usando técnicas convencionais.

Será apreciado por aqueles habilitados na técnica, nos processos acima descritos e em seguida, os grupos funcionais dos compostos intermediários podem necessitar ser protegidos por grupos de proteção. Por exemplo o nitrogênio do pirazol pode precisar ser protegido. Os grupos de

proteção de nitrogênio adequados incluem aqueles que formam:

(i) grupos de carbamato (isto é, grupos alcóxi- ou arilóxi-carbonila);

(ii) grupos amida (por exemplo, grupos acetila);

5 (iii) grupos N-alquila (por exemplo, benzila ou grupos SEM);

(iv) grupos N-sulfonila (por exemplo, grupos N-aril-sulfonila);

(v) grupos N-fosfinila e N-fosforila (por exemplo, grupos diarilfosfinila e diarilfosforila); ou

(vi) grupo N-silila (por exemplo, um grupo N-trimetilsilila).

10 Além disso, o técnico habilitado apreciará que, no caso onde existe dois grupos funcionais protegidos (por exemplo, no caso onde o grupo de ácido carboxílico do composto da fórmula III é um éster e o nitrogênio do pirazol é protegido com um grupo benzenossulfonila, então ambos os grupos podem ser desprotegidos em uma etapa (por exemplo, uma etapa de hidrólise
15 conhecida àqueles habilitados na técnica).

Outros grupos de proteção para o nitrogênio de pirazol incluem um grupo metila, cujo grupo metila pode ser desprotegido sob condições padrão, tal como utilizando um sal de cloridreto de piridina em uma temperatura elevada, por exemplo usando irradiação de microondas em
20 um recipiente lacrado a 200°C.

A proteção e desproteção dos grupos funcionais pode ocorrer antes ou depois de uma reação nos esquemas acima mencionados.

Os grupos de proteção podem ser removidos de acordo com as técnicas que são bem conhecidas àqueles habilitados na técnica e como
25 descrito em seguida. Por exemplo, compostos/intermediários protegidos aqui descritos podem ser quimicamente convertidos a compostos não protegidos usando técnicas de desproteção padrão.

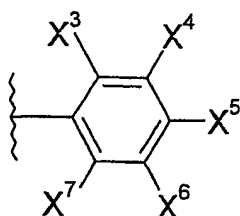
O tipo de química envolvida prescreverá a necessidade, e tipo dos grupos de proteção bem como a sequência para efetuar a síntese.

O uso dos grupos de proteção é completamente descrito em “Protective Groups in Organic Chemistry”, editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973), e “Protective Groups in Organic Synthesis”, 3ª edição, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, WileyInterscience (1999).

5 Os compostos da fórmula I e os sais destes são úteis porque estes possuem atividade farmacológica. Tais compostos/sais são portanto indicados como compostos farmacêuticos.

Certos compostos da fórmula I são novos por si.

10 O grupo fenila que carrega X^1 - e X^2 - nos compostos da fórmula I como anteriormente definido também podem ser apresentados como segue:



15 em que a linha rabiscada repartindo a ligação representa o ponto de ligação do grupo fenila para o resto do composto da fórmula I, um dos X^3 , X^4 , X^5 , X^6 e X^7 representa X^1 como anteriormente definido e os outros representam H ou X^2 como anteriormente definido.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto da fórmula I, como acima definido, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, contanto que:

20 (A) quando R^1 representa Cl, R^2 representa H, e:

(1) X^3 , X^4 , X^6 e X^7 todos representam H, então X^5 não representa Br, I ou $-C(O)CH_3$;

(2) X^3 , X^5 , X^6 e X^7 todos representam H, então X^4 não representa $-C(O)CH_3$;

25 (3) X^3 , X^6 e X^7 todos representam H, então X^4 não representa Cl quando X^5 representa metila ou metóxi;

(4) X^3 , X^5 e X^7 todos representam H, então X^4 e X^6 não representam $-C(O)OCH_3$ ou $-C(O)O$ -isopropila;

(5) X^4 , X^6 e X^7 todos representam H, então X^5 não representa F quando X^3 representa metila;

5 (6) X^3 , X^6 e X^7 todos representam H, então X^5 não representam F quando X^4 representa $-NO_2$;

(7) X^4 , X^5 e X^6 representam H, então X^7 não representa isopropila quando X^3 representa metila;

(8) X^3 , X^5 e X^7 representam H, então X^4 e X^6 não representam
10 metóxi;

(9) X^4 , X^5 , X^6 e X^7 todos representam H, então X^3 não representa metóxi.

(B) quando R^1 representa H, R^2 representa CF_3 , X^4 , X^6 e X^7 todos representam H, então X^3 não representa cloro ou CF_3 quando X^5
15 representa $-NO_2$.

Ainda de acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto da fórmula I, como definido acima, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, com as condições adicionais de que, quando R^2 representa CF_3 e:

20 (I) R^1 representa H ou Cl, X^7 representa H e:

(a) X^4 , X^5 e X^6 todos representam H, então X^3 não representa CF_3 ;

(b) X^4 e X^6 representam H, então X^3 não representa bromo quando X^5 representa $-NO_2$;

25 (c) X^4 e X^5 representam H, então X^3 não representa cloro quando X^6 representa CF_3 ;

(d) X^4 representa H, então X^3 não representa cloro quando X^5 representa $-NO_2$ e X^6 representa cloro;

(II) R^1 representa H ou Cl, então X^3 , X^4 , X^5 , X^6 e X^7 nem todos

representam F;

(III) R^1 representa Cl e X^4 , X^6 e X^7 todos representam H, então X^3 não representa cloro ou CF_3 quando X^5 representa- NO_2 ;

(IV) R^1 representa H, X^3 representa Cl, então:

5

(i) X^4 , X^5 , X^6 e X^7 nem todos representam H;

(ii) X^4 não representa Cl quando X^5 e X^6 representam H ou Cl e X^7 representa H;

(iii) X^5 não representa Cl ou Br quando X^4 , X^6 e X^7 todos representam H;

10

(iv) X^7 não representa Cl quando X^5 representa H, Cl ou- NO_2 e X^4 e X^6 representam H;

(v) X^5 não representa Cl quando X^6 representa Cl e X^4 e X^7 representam H;

15

(V) R^1 representa H e X^3 representa Br, então X^5 não representa- OCF_3 quando X^4 , X^6 e X^7 todos representam H;

(VI) R^1 representa H e X^3 representa F ou I, então X^5 não representa- NO_2 quando X^4 , X^6 e X^7 todos representam H;

(VII) R^1 representa H e X^3 representa- NO_2 , então X^5 não representa Cl ou CF_3 quando X^4 , X^6 e X^7 todos representam H;

20

(VIII) R^1 representa H, X^3 representa CF_3 , então X^5 não representa- NO_2 quando X^4 e X^6 representam H e X^7 representa Cl;

(IX) R^1 representa H, X^3 representa CF_3 , então X^5 não representa Cl, quando X^4 , X^6 e X^7 todos representam H.

25

Embora os compostos da fórmula I e os sais destes podem possuir atividade farmacológica como tal, certos derivados farmaceuticamente aceitáveis (por exemplo, “protegidos”) dos compostos da invenção podem existir ou ser preparados os quais podem não possuir tal atividade, mas podem ser administrados parenteralmente ou oralmente e em seguida ser metabolizado no corpo para formar os compostos da invenção. Tais

compostos (que podem possuir alguma atividade farmacológica, contanto que tal atividade seja apreciavelmente menor do que aquela dos compostos “ativos” aos quais estes são metabolizados), podem portanto ser descritos como “pró-drogas” dos compostos da fórmula I. Todos furo pró-drogas dos compostos da fórmula I são incluídos dentro do escopo da invenção.

Por “pró-droga” de um composto da fórmula I”, nós incluímos os compostos que formam um composto da fórmula I, em uma quantidade experimentalmente detectável, dentro de um tempo pré-determinado (por exemplo, cerca de 1 hora), seguindo a administração oral ou parenteral.

Os compostos da fórmula I e os sais destes são úteis porque, em particular, estes podem inibir a atividade das lipoxigenases (e particularmente da 15-lipoxigenase), isto é, estas previnem a ação da 15-lipoxigenase ou um complexo do qual a enzima 15-lipoxigenase forma uma parte e/ou pode elicitar um efeito que modula a 15-lipoxigenase, por exemplo como pode ser demonstrado no teste descrito abaixo. Os compostos da invenção pode deste modo ser útil no tratamento daquelas condições em que a inibição de uma lipoxigenase, e particularmente lipoxigenase, é necessário.

Os compostos da fórmula I são deste modo esperados ser úteis no tratamento da inflamação.

O termo “inflamação” será entendido por aqueles habilitados na técnica incluir qualquer condição caracterizada por uma resposta localizada ou protetora sistêmica, que pode ser induzida por trauma físico, infecção, doenças crônicas, tais como aquelas mencionadas mais acima, e/ou reações químicas e/ou fisiológicas aos estímulos externos (por exemplo, como parte de uma resposta alérgica). Qualquer tal resposta, que pode servir para destruir, diluir ou seqüestrar tanto o agente prejudicial quanto o tecido prejudicado, pode ser manifestada por, por exemplo, calor, inchaço, dor, vermelhidão, dilatação dos vasos sangüíneos e/ou fluxo sangüíneo aumentado, invasão da área afetada por células brancas do sangue, perda da

função e/ou quaisquer outros sintomas conhecidos por ser associados com condições inflamatórias.

5 O termo “inflamação” deste modo também deverá ser entendido incluir qualquer doença, distúrbio ou condição inflamatório por si, qualquer condição que tem um componente inflamatório associado com este, e/ou qualquer condição caracterizada pela inflamação como um sintoma, incluindo entre outras coisas a inflamação aguda, crônica, ulcerativa, específica, alérgica e necrótica, e outras formas de inflamação conhecidos àqueles habilitados na técnica. O termo portanto também inclui, par aos
10 propósitos deste invenção, dor inflamatória e/ou febre.

Portanto, os compostos da fórmula I e os sais destes podem ser úteis no tratamento de asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), fibrose pulmonar, distúrbios alérgicos, rinite, doença do intestino inflamatório, úlceras, dor inflamatória, febre, aterosclerose, doença da artéria
15 coronária, vasculite, pancreatite, artrite, osteoartrite, artrite reumatóide, conjuntivite, iríte, esclerite, uveíte, cura de ferimentos, dermatite, eczema, psoríase, derrame, diabetes, doenças autoimune, doença de Alzheimer, esclerose múltipla, sarcoidose, doença de Hodgkin e outras malignidades, e qualquer outra doença com um componente inflamatório.

20 Os compostos da fórmula I e os sais destes também podem Ter efeitos que não são ligados aos mecanismos inflamatórios, tais como na redução da perda óssea em um paciente. As condições que podem ser mencionadas a este respeito incluem osteoporose, osteoartrite, doença de Paget e/ou doenças periodontais. Os compostos da fórmula I e os sais
25 farmaceuticamente aceitáveis destes podem portanto também ser úteis no aumento da densidade mineral óssea, bem como a redução na incidência e/ou cura das fraturas, em pacientes.

Os compostos da fórmula I e os sais destes são indicados tanto no tratamento terapêutico quanto profilático das condições acima

mencionadas.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção, é fornecido um método de tratamento de uma doença que é associada com, e/ou que pode ser modulada pela inibição de, uma lipoxigenase (tal como 15-lipoxigenase), e/ou um método de tratamento de uma doença em que a inibição da atividade de uma lipoxigenase, e particularmente 15-lipoxigenase, é desejada e/ou necessária (por exemplo, inflamação), cujo método compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I, como anteriormente definido, ou um sal farmacologicamente aceitável deste a um paciente que sofre de, ou suscetível a, uma tal condição.

Os “pacientes” incluem mamíferos (incluindo o ser humano).

O termo “quantidade eficaz” se refere a uma quantidade de um composto, que confere um efeito terapêutico no paciente tratado. O efeito pode ser objetivo (isto é, mensurável por algum teste ou marcador) ou subjetivo (isto é, o paciente fornece uma indicação de ou sente um efeito).

Os compostos da fórmula I e os sais destes normalmente serão administrados de modo oral, intravenoso, subcutâneo, bucal, retal, dérmico, nasal, traqueal, bronquial, sub-lingual, por qualquer outra via parenteral ou por intermédio da inalação, em uma forma de dosagem farmacologicamente aceitável.

Os compostos da fórmula I e os sais destes podem ser administrados sozinhos, mas são preferivelmente administrados por intermédio de formulações farmacêuticas conhecidas, incluindo tabletes, cápsulas ou elixires para a administração oral, supositórios para a administração retal, soluções ou suspensões estéreis para a administração parenteral ou intramuscular, e outros.

Tais formulações podem ser preparadas de acordo com a prática farmacêutica padrão e/ou aceita.

De acordo com um outro aspecto da invenção é portanto fornecido uma formulação farmacêutica que inclui um composto da fórmula I, como anteriormente definido, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, em mistura com um adjuvante, diluente ou carregador farmaceuticamente aceitáveis.

A invenção também fornece um processo para a preparação de uma formulação farmacêutica, como anteriormente definida, cujo processo compreende trazer em associação um composto da fórmula I como anteriormente definido, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste com um adjuvante, diluente ou carregador farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos da fórmula I e os sais destes também podem ser combinados com outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento de inflamação como aqui definido (por exemplo, as NSAIDs, coxibs, corticosteróides, analgésicos, inibidores de 5-lipoxigenase, inibidores de FLAP (proteína que ativa 5-lipoxigenase), e antagonistas do receptor de leucotrieno (LTRas), e/ou outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento da inflamação).

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um produto de combinação que compreende:

(A) um composto da fórmula I, como anteriormente definido, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e

(B) um outro agente terapêutico que é útil no tratamento da inflamação, em que cada um dos componentes (A) e (B) é formulado em mistura com um adjuvante, diluente ou carregador farmaceuticamente aceitáveis.

Tais produtos de combinação fornecem para a administração de um composto da invenção em combinação com o outro agente terapêutico, e pode deste modo ser apresentado como formulações separadas, em que pelo menos uma destas formulações compreende um composto da fórmula I ou um

sal deste e pelo menos um compreende o outro agente terapêutico, ou pode ser apresentado (isto é, formulado) como uma preparação combinada (isto é, apresentada como uma formulação única que inclui o composto da invenção e o outro agente terapêutico).

5 Deste modo, também é fornecido:

(1) uma formulação farmacêutica que inclui um composto da fórmula I, como anteriormente definido, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; um outro agente terapêutico que é útil no tratamento da inflamação, e um adjuvante, diluente ou carregador farmaceuticamente
10 aceitáveis; e

(1) um kit de partes que compreende os componentes:

(a) uma formulação farmacêutica que inclui um composto da fórmula I, como anteriormente definido, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; em mistura com um adjuvante, diluente ou carregador
15 farmaceuticamente aceitáveis; e

(b) uma formulação farmacêutica incluindo um outro agente terapêutico que é útil no tratamento da inflamação em mistura com um adjuvante, diluente ou carregador farmaceuticamente aceitáveis, cujos componentes (a) e (b) são cada um fornecidos em uma forma que é adequada
20 para a administração em conjunção com a outra.

A invenção além disso fornece um processo para a preparação de um produto de combinação como anteriormente definido, cujo processo compreende trazer em associação um composto da fórmula I como anteriormente definido, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste com o
25 outro agente terapêutico que é útil no tratamento da inflamação, e pelo menos um adjuvante, diluente ou carregador farmaceuticamente aceitáveis.

Por “trazendo em associação”, queremos dizer que os dois componentes são tornados adequados para a administração em combinação com cada outro.

Deste modo, em relação ao processo para a preparação de um kit de partes como anteriormente definido, trazendo-se os dois componentes “em associação com” cada outro, incluímos que os dois componentes do kit de partes podem ser:

5 (i) fornecidos como formulações separadas (isto é, independentemente um do outro), que são subseqüentemente trazidos juntos para o uso em conjunção com cada outro em terapia de combinação; ou

(ii) acondicionados e apresentados juntos como componentes separados de um “pacote de combinação” para o uso em combinação com
10 cada outro em uma terapia de combinação.

Os compostos da fórmula I e sais farmacêuticamente aceitáveis destes podem ser administrados em doses que variam. As dosagens orais, pulmonares e tópicas podem variar entre cerca de 0,01 mg/kg de peso corporal por dia (mg/kg/dia) a cerca de 100 mg/kg/dia, preferivelmente cerca
15 de 0,01 a cerca de 10 mg/kg/dia, e mais preferivelmente cerca de 0,1 a cerca de 5,0 mg/kg/dia. Por exemplo, a administração oral, as composições tipicamente contem entre cerca de 0,01 mg a cerca de 500 mg, e preferivelmente entre cerca de 1 mg a cerca de 100 mg, de ingrediente ativo. Intravenosamente, as doses preferidas variarão de cerca de 0,001 a cerca de
20 10 mg/kg/hora durante a infusão de taxa constante. Vantajosamente, os compostos podem ser administrados em uma dose diária única, ou a dosagem total diária pode ser administrada em doses divididas de dois, três ou quatro vezes ao dia.

Em qualquer evento, o médico, ou o técnico habilitado, será
25 capaz de determinar a dosagem atual que será mais adequada para um paciente individual, que é apto a variar com a via de administração, o tipo e severidade da condição que deve ser tratada, bem como a espécie, idade, peso, sexo, função renal, função hepática e resposta do paciente particular a ser tratado. As dosagens acima mencionadas são exemplares do caso médio; e

podem, naturalmente, ser exemplos individuais onde as taxas de dosagem maiores ou menores são merecidas, e tais estão dentro do escopo desta invenção.

Os compostos da fórmula I podem ter a vantagem de que estes
5 são inibidores eficazes e/ou seletivos das lipoxigenases, e particularmente da 15-lipoxigenase.

Os compostos da fórmula I também podem ter a vantagem que
estes podem ser mais eficazes do que, ser menos tóxicos do que, ser de ação
mais duradoura do que, ser mais potente do que, produzir menos efeitos
10 colaterais do que, ser mais facilmente absorvido do que, e/ou ter um melhor
perfil farmacocinético do que (por exemplo, alta biodisponibilidade oral e/ou
liberação menor) do que, e/ou ter outras propriedades farmacológicas, físicas,
ou químicas úteis do que os compostos conhecidos da técnica anterior, seja
para o uso em indicações estabelecidas ou de outra maneira.

15 **Teste Biológico**

O ensaio utilizado tem vantagem quanto a capacidade das
lipoxigenases de oxidar os ácidos graxos poliinsaturados, que contêm uma
configuração de 1,4-cis-pentadieno, aos seus derivados de hidroperóxi ou
hidroxila correspondentes. Neste ensaio particular, a lipoxigenase foi uma 15-
20 lipoxigenase purificada humana e o ácido graxo foi o ácido araquidônico. O
ensaio é realizado na temperatura ambiente (20 a 22°C) e os seguintes são
adicionados a cada reservatório em uma placa de microtitulada de 96
reservatórios:

- 25 a) 35 µl de solução salina tamponada de fosfato (PBS) (pH 7,4);
- b) inibidor (isto é, composto) ou veículo (0,5 µl de DMSO);
- c) 10 µl de uma solução 10 x concentrada de 15-lipoxigenase em PBS. As placas são incubadas por 5 minutos na temperatura ambiente
- d) 5 µl de 0,125 mM de ácido araquidônico em PBS. A placa é

então incubada por 10 minutos na temperatura ambiente;

e) a reação enzimática é terminada através da adição de 100 µl de MeOH; e

f) a quantidade de ácido 5-hidroperoxieicosatetraenóico ou ácido 15-hidroperoxieicosatetraenóico é medida através de HPLC de fase reversa.

A invenção é ilustrada por intermédio dos seguintes exemplos, em que as seguintes abreviações podem ser utilizadas:

	aq.	aquoso
	BuLi	n-butil lítio
10	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	dimetilformamida
	DIPEA	diisopropiletilamina
	EtOAc	acetato de etila
	EtOH	etanol
15	MeOH	metanol
	MS	espectro de massa
	RMN	ressonância magnética nuclear
	rt	temperatura ambiente
	sat.	saturado
20	TBTU	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'- tetrametilurônio
	THF	tetraidrofurano

Os materiais de partida e reagentes químicos especificados nas sínteses descritas abaixo são comercialmente disponíveis da, por exemplo, Sigma-Aldrich Fine Chemicals.

A menos que de outro modo indicado, uma ou mais formas tautoméricas dos compostos dos exemplos descritos em seguida podem ser preparados *in situ* e/ou isolados. Todas as formas tautoméricas dos compostos dos exemplos descritos em seguida devem ser considerados divulgados.

Síntese dos intermediários:

1-Benzenossulfonil-3-metilpirazol (I)

Uma mistura de 3-metilpirazol (5 g, 60,9 mmol), cloreto de benzenossulfonila (8,55 ml, 67 mmol) e trietilamina (9,3 ml, 67 mmol) em acetonitrila foi aquecida no refluxo por 2 horas, deixada resfriar e concentrada. EtOAc (300 ml) foi adicionado e a solução foi filtrada e concentrada para fornecer um resíduo sólido que foi cristalizado a partir de EtOAc para fornecer o composto do título como um pó branco escuro (Rendimento: 7,92 g, 58%).

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 8,35 (d, 1H), 7,97- 7,94 (m, 2H), 7,78 (Pt, 1H), 7,66 (t, 2H), 6,43 (d, 1H), 2,17 (s, 3H).

5-cloro-1-(2- clorobenzenossulfonila)-3-metilpirazol (II)

BuLi (1,6 M, 5,9 ml, 9,45 mmol) foi adicionado sob argônio a uma solução de 1-benzenossulfonil-3-metilpirazol (940 mg, 4,5 mmol; ver o intermediário (I) acima) em THF (50 ml) a -78°C. A mistura foi agitada por aproximadamente 30 minutos antes de hexacloroetano (3,7 g, 15,8 mmol) ser adicionado. Após agitar a -78°C por 18 horas, NH₄Cl (aq, sat, 50 ml) foi adicionado e a mistura foi deixada vir até a temperatura ambiente. Água (50 ml) foi adicionada, as camadas separada, e a fase aquosa extraída com EtOAc (2 x 100 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄) e concentradas. A purificação por cromatografia (1:4 EtOAc/heptano), seguida pela recristalização a partir de EtOAc/heptano, forneceu o composto do título como cristais brancos (Rendimento: 1,1 g, 84%).

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 8,17 (dd, 1H), 7,87- 7,67 (m, 4H), 2,15 (s, 3H).

5-Cloro-3-metilpirazol (III)

Etóxido de sódio (2,5 M, 16,1 ml, 40,3 mmol) foi adicionado a uma solução de 5-cloro-1-(2-clorobenzenossulfonil)-3-metilpirazol (6,9 g, 27 mmol; ver Intermediário (II) acima) dissolvido em EtOH (50 ml). A solução foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente, água (100 ml) foi

adicionada, a mistura foi neutralizada usando HCl (aquoso, 2 M) e extraída com EtOAc (3 x 100 ml). A concentração destas fases orgânicas combinadas resultou na precipitação antes de completar a remoção do solvente. O precipitado foi filtrado e o filtrado foi concentrado para fornecer o composto do título como um óleo marrom que cristalizou no repouso (Rendimento: 1,0 g, 33%) que foi usado sem outra purificação.

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 12,66 (br s, 1H), 6,03 (d, 1H), 2,20 (s, 3H).

5-Cloro-3-metilpirazol (III) (síntese alternativa)

Uma mistura de 5-cloro-1,3-dimetilpirazol (7,00 g, 54 mmol) e cloridreto de piridina (37,0 g, 320 mmol) foi aquecida a 200°C por 18 horas. O ácido clorídrico (aq., 2 M, 200 ml) foi adicionado após resfriar até 60°C e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 100 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com NaCl (sat., aq., 150 ml), secados (Na_2SO_4) e concentrados no vácuo para fornecer o produto como cristais brancos (Rendimento 4,03 g, 64%).

MS ($\text{M}^+ + \text{H}$) m/z 117.

RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 12,66 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 2,20 (s, 3H).

Ácido 5-cloropirazol-3-carboxílico (IV)

Uma solução de KMnO_4 (3,5 g, 22 mmol) em água (120 ml) foi adicionada em porções por um período de 5 horas a 70°C a uma solução de 5-cloro-3-metilpirazol (1,0 g, 8,8 mmol; ver o Intermediário (III) acima) em água (50 ml) e terc-butanol (1 ml). A mistura foi agitada a 70°C durante a noite e filtrada através de Celite[®]. O filtrado incolor foi concentrado e acidificado com HCl (aq., 2 M). A filtração forneceu o composto do título como um pó branco que foi usado sem outra purificação. (Rendimento: 913 mg, 80%).

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 6,80 (s, 1H), 4,40 (br s, 1H).

1-Benzenossulfonilpirazol (V)

Uma solução de pirazol (5 g, 73 mmol), cloreto de

benzenossulfonila (8,5 ml, 67 mmol), e trietilamina (6,8 ml, 67 mmol) em acetonitrila (250 ml) foi agitada por 30 minutos no refluxo. A mistura foi resfriada e filtrada. O filtrado foi concentrado a um resíduo amarelo que foi purificado por cromatografia (1:4 de EtOAc/heptano). A recristalização a partir de EtOAc/heptano forneceu o composto do título como placas incolores (Rendimento: 11,99 g, 86%).

^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 8,48 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,67 (t, 2H), 7,61- 7,60 (m, 1H).

5-Cloropirazol (VI)

BuLi (1,6 M, 3,4 ml, 5,4 mmol) foi adicionado sob argônio a uma solução de 1-benzenossulfonilpirazol (750 mg, 3,6 mmol; ver o Intermediário (V) acima) em THF (50 ml) a -78°C. A mistura foi agitada por 45 minutos antes de hexacloroetano (1,70 g, 7,2 mmol) ser adicionado em uma porção. Após agitar a -78°C por 10 minutos, a mistura foi deixada aquecer de 10 a 15°C durante 75 minutos. A mistura foi vertida em $\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{Cl}$ (1:1, aq, sat, 50 ml). As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 50 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4) e concentradas. O resíduo semi-sólido foi dissolvido em MeOH (30 ml) seguido pela adição de metóxido de sódio (30% em MeOH, 1,6 ml, 7,2 mmol). Agitação na temperatura ambiente por 45 minutos, adição de NaHCO_3 (sat., aq., 1 ml) seguido pela extração, concentração do extrato e purificação do resíduo por cromatografia (1:1 de EtOAc/heptano) forneceu o composto do título como um sólido amarelo (Rendimento: 78 mg, 21%).

1-Benzenossulfonil-3-cloropirazol (VII)

Uma solução de 5-cloropirazol (35 mg, 0,34 mmol; ver Intermediário (VI) acima), sulfonilcloreto de benzeno (0,044 ml, 0,34 mmol), e trietilamina (0,047 ml, 0,34 mmol) em acetonitrila (250 ml) foi agitada por 4 horas a 60°C. A mistura foi resfriada e concentrada. A purificação por cromatografia (1:4 de EtOAc/heptano) forneceu o composto do título como

agulhas incolores (Rendimento: 42 mg, 51%).

^1H -RMN (DMSO-d_6): δ 8,61 (d, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,84 (t, 1H), 7,71 (t, 2H), 7,79 (d, 1H).

Ácido 4,5-dicloropirazol-3-carboxílico (VIII)

5 Gás de cloro foi borbulhado lentamente através de uma solução agitada de ácido 5-cloropirazol-3-carboxílico (3,00 g, 20,5 mmol; ver o intermediário (IV) acima) em água (2,0 l) na temperatura ambiente durante 3 horas. A solução foi agitada por 18 horas em um frasco aberto e então concentrada no vácuo. A pasta fluida resultante foi extraída com EtOAc (3 x 10 100 ml), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl (sat., aq., 100 ml), secadas (Na_2SO_4) e concentradas no vácuo para fornecer o produto como um pó branco (Rendimento 3,20 g, 86%).

MS ($\text{M}^+\text{-H}$) m/z 179.

^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 14,44 (s, 1H), 14,09 (s, 1H).

15 Ácido 4,5-Bis(trifluorometila)pirazol-3-carboxílico (IX)

(a) 2,3-bis(trifluorometila)pirazolo [1,5-a]piridina

Uma mistura de iodeto de 1-aminopiridínio (3,00 g, 13,51 mmol), K_2CO_3 (3,73 g, 27,02 mmol) e 2,3-dicloro-1,1,1,4,4,4-hexafluoro-but-2-eno (mistura de isômeros cis- e trans-, 9,18 g, 39,41 mmol) foram agitadas em THF 20 (100 ml) na temperatura ambiente por 24 horas. A mistura foi dividida entre EtOAc (100 ml), água (100 ml) e ácido clorídrico (2 M, 5 ml), as fases foram separadas, a fase orgânica foi lavada com NaCl (50 ml), secadas (Na_2SO_4) e concentradas no vácuo. O resíduo foi dissolvido em MeOH (25 ml) e filtrada através Celite[®]. O filtrado foi concentrado para fornecer o composto do título 25 como agulhas lentamente amarelas (Rendimento: 2,95 g, 86%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,45 (ddd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,39 (ddd, 1H), 7,02 (ddd, 1H).

(b) ácido 4,5-Bis(trifluorometila)pirazol-3-carboxílico

KMnO_4 (7,74 g, 49,0 mmol) foi adicionado às porções a uma

mistura de 2,3-bis(trifluorometila)pirazolo[1,5-a]piridina (2,49 g, 9,80 mmol), t-BuOH (30 ml) e água (120 ml). Após agitar a temperatura ambiente por 24 horas a mistura foi filtrada através de Celite®. O filtrado foi lavado com CH₂Cl₂ (2 x 50 ml), então o pH foi ajustado até 1 com ácido clorídrico concentrado (aq.). A mistura foi concentrada no vácuo para fornecer um sólido, que foi extraído com acetona (3 x 20 ml). Os extratos combinados foram concentrados e os resíduos cristalizados a partir de ácido clorídrico (aq., 0,1 M; 2,5 ml). O sólido foi coletado, lavado com água (2 x 0,5 ml) e secado no vácuo para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (Rendimento: 1,63 g, 67%).

¹³C RMN (CD₃OD, 100 MHz) δ 159,2 (s), 141,3 (q), 137,7 (s), 122,4 (q), 121,6 (q), 112,4 (q).

Éster etílico do ácido 4-trifluorometilpirazol-3-carboxílico (X)

Uma solução de trimetilsilildiazometano em éter dietílico (2,0 M, 1,8 ml, 3,6 mmol) foi adicionado lentamente sob argônio a 0°C a uma solução agitada de 4,4,4-trifluoro-2-butinato de etila (0,50 g, 3,0 mmol) em éter dietílico (10 ml). A mistura foi agitada a 0°C por 5 minutos, o banho de gelo foi removido e a solução foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna cintilante (EtOAc/heptano) para fornecer o produto como um pó branco (Rendimento: 465 mg, 75%).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 14,1 (br. s, 1H), 8,49 (s, 1H), 4,30 (q, 2H), 1,28 (t, 3H).

Ácido 4-cloro-5-trifluorometilpirazol-3-carboxílico (XI)

KMnO₄ (10,7 g, 67,7 mmol) foi adicionado às porções a uma mistura de 5-trifluorometil-4-cloro-3-metilpirazol (5,0 g, 27,1 mmol), t-BuOH (50 ml) e água (250 ml). A mistura foi agitada a 75°C por 3 dias. Após resfriar até a temperatura ambiente o precipitado foi filtrado e o filtrado foi concentrado no vácuo. Ácido clorídrico concentrado (aq., 10 ml) foi

adicionado e a mistura extraída com EtOAc (5 x 30 ml). Os extratos combinados foram lavados com NaCl (sat., aq.; 50 ml), secados (Na_2SO_4) e concentrados no vácuo para fornecer o produto como um sólido amarelo (Rendimento 4,90 g, 84%).

5 MS ($\text{M}^+ - \text{H}$) $m/z = 213$.

2-amino-N-metilbenzenossulfonamida (XII)

(a) N-metil-2-nitrobenzenossulfonamida

Cloreto de 2-nitrobenzenossulfonila (2,22 g, 10 mmol) foi adicionado às porções a uma mistura de cloridreto de metilamina (810 mg, 12 mmol) e trietilamina (3,34 ml, 24 mmol) em CH_2Cl_2 (100 ml) a 0°C . A
10 mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente, agitada por 1 hora e então MeOH (20 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada por 1,5 h adicional na temperatura ambiente e então CH_2Cl_2 (50 ml) foi adicionado. A mistura foi lavada com ácido clorídrico (aq., 1 M, 100 ml) e NaCl (sat.,
15 aq., 50 ml), secado (Na_2SO_4) e concentrado no vácuo para fornecer agulhas amarelas. A recristalização a partir de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ forneceu o subcomposto do título como agulhas levemente amarelas (Rendimento 1,41 g, 65%).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8,00- 7,95 (m, 2H), 7,95- 7,86 (m, 3H),
20 2,54 (d, 3H).

(b) 2-Amino-N-metilbenzenossulfonamida

N-metil-2-nitrobenzenossulfonamida (1,40 g, 6,47 mmol) em MeOH (30 ml) foi hidrogenado em Pd no carbono (10%, 300 mg) na temperatura ambiente e pressão por 2,5 horas. A mistura foi filtrada através de
25 Celite[®] e o filtrado foi concentrado no vácuo. O resíduo foi purificado através e cromatografia de coluna (EtOAc/heptano) para fornecer o composto do título (1,10 g, 91%) como um óleo incolor.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7,46 (dd, 1H), 7,33 (q, 1H), 7,26 (ddd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,62 (ddd, 1H), 5,90 (s, 2H), 2,36 (d, 3H).

2-Amino-N,N-dimetilbenzenossulfonamida (XIII)

(a) N,N-Dimetil-2-nitrobenzenossulfonamida

Preparado através de um procedimento análogo àqueles acima descritos para N-metil-2-nitrobenzenossulfonamida usando cloridreto de dimetilamina (978 mg, 12 mmol) ao invés de cloridreto de metilamina. 5
Rendimento: 1,15 g (51%) de agulhas brancas. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,00- 7,83 (m, 4H), 2,82 (s, 6H).

(b) 2-amino-N,N-dimetilbenzenossulfonamida

Preparado através de um procedimento análogo àqueles acima descritos para 2-amino-N-metilbenzenossulfonamida a partir de N,N-dimetil- 10
2-nitrobenzenossulfonamida (1,15 g, 5,0 mmol) ao invés de N-metil-2-nitrobenzenossulfonamida. Rendimento: 889 mg (89%) de um sólido quase incolor.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,39 (dd, 1H), 7,31 (ddd, 1H), 6,87 (dd, 15
1H), 6,65 (ddd, 1H), 6,05 (s, 2H), 2,64 (s, 6H).

Ácido 5-difluorometil-4-cloropirazol-carboxílico (XIV)

(a) Ácido 5-difluorometilpirazol-3-carboxílico

KMnO₄ (2,74 g, 9,45 mmol) foi adicionado em porções a uma mistura de 5-difluorometil-3-metilpirazol (500 mg, 3,78 mmol), t-BuOH (10 20
ml) e água (100 ml). A mistura foi agitada a 75°C por 18 horas. Após resfriar até a temperatura ambiente o precipitado (MnO₂) foi filtrado e o filtrado foi concentrado. HCl (aq., conc.; 2,0 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc (5 x20 ml). Os extratos combinados foram lavados com NaCl (sat., aq.; 25 ml), secados (Na₂SO₄) e concentrados. O material foi purificado 25
usando uma coluna de fase reversa (RP-18) e CH₃CN/água (1:2) como eluente (Rendimento: 250 mg, 41%).

MS (M-H) m/z 161.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 14,27 (s, 1H), 13,60 (br. s, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,97 (s, 1H).

(b) 5-Difluorometil-4-cloropirazol-3-ácido carboxílico

Gás de cloro foi lentamente borbulhado através de uma solução agitada de ácido 5-difluorometilpirazol-3-carboxílico (100 mg, 0,62 mmol) em água (100 ml) na temperatura ambiente durante 3 horas. A solução foi agitada por 18 horas em um frasco aberto e concentrado. A pasta fluida foi extraída com EtOAc (3 x 20 ml), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl (sat., aq., 25 ml), secadas (Na_2SO_4) e concentradas no vácuo para fornecer o produto como um pó branco (Rendimento 106 mg, 87%).

10 MS (M^- -H) m/z = 195, 197.

ExemplosExemplo 14-Cloro-N-(2-cloro-4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida(a) Cloridreto de 4-cloro-3-metilpirazol

15 Uma solução agitada de 3-metilpirazol (50 mmol, 4,10 g) em tetracloreto de carbono (50 ml) foi saturado com gás de cloro a -78°C . A temperatura foi deixada aumentar até a temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante a noite. A pasta fluida foi diluída com pentano (50 ml) e agitada por 30 minutos adicionais. O sólido cristalino branco foi filtrado, lavado com pentano (2 x 50 ml) e secado para fornecer o subcomposto do título (Rendimento 7,50 g (98%)).

MS (M^+ +H) m/z = 117.

^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 13,38 (s, 2H), 7,68 (s, 1H), 2,16 (s, 3H).

^{13}C RMN (DMSO-d_6 , 100 MHz) δ 139,1, 132,2, 106,8, 9,3.

25 (b) Ácido 4-cloropirazol-3-carboxílico

Uma mistura bem agitada de cloridreto de 4-cloro-3-metilpirazol (20 mmol, 3,06 g; ver etapa (a)) e permanganato de potássio (50 mmol, 11,4 g) em água (500 ml) foi agitada por 3 dias na temperatura ambiente e então por 5 horas a 70°C . A mistura foi filtrada e concentrada.

Ácido clorídrico (aq., 1 M; 50 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc (5 x 50 ml). Os extratos combinados foram lavados com NaCl (sat., aq.), secados (Na_2SO_4) e concentrados para fornecer 640 mg (22%) do subcomposto do título como um sólido amarelo.

5 ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 13,47 (br s, 2H), 7,92 (br s, 1H).

(c) 3,8-diclorodipirazolo[1,5-a;1',5'-d]pirazino-4,9-diona

Uma mistura de ácido 4-cloropirazol-3-carboxílico (2,0 mmol, 300 mg; ver a etapa (b) acima) em cloreto de tionila (25 ml) foi aquecida no refluxo por 3 dias. O excesso de cloreto de tionila foi removido no vácuo e o

10 produto bruto foi utilizado na etapa seguinte sem purificação.

(d) 4-cloro-N-(2-cloro-4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida

Uma mistura de 3,8-diclorodipirazolo[1,5-a;1',5'-d]pirazino-4,9-diona (0,20 mmol, 51 mg) e 2-cloro-4-fluoroanilina (1,0 mmol, 146 mg) foi aquecida a 120°C por 1 hora, resfriada até a temperatura ambiente e

15 diluída com pentano (5 ml). O precipitado foi filtrado e lavada com pentano (30 ml). A cristalização a partir de EtOH:água (4:1, 20 ml) forneceu 84 mg (77%) do composto do título como um sólido amarelo.

MS ($\text{M}^+ + \text{H}$) = 274.

^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 13,8 (br s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,20 (s, 1H),

20 7,96 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,28 (ddd, 1H).

Exemplo 2

5-cloro-N-(2-cloro-4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida

(a) 5-cloro-3-metilpirazol

Uma mistura de 5-cloro-1,3-dimetilpirazol (2,6 mmol) e

25 cloridreto de piridina (13,1 mmol) em um frasco de processo lacrado de 5 ml foi aquecida usando irradiação de microondas por 2 horas a 200°C. Após resfriar até a temperatura ambiente, EtOAc (15 ml) foi adicionado e a mistura foi lavada com HCl (aq., 2 M; 10 ml), NaCl (sat., aq.), secado (MgSO_4) e concentrado para produzir o subcomposto do título como um sólido amarelo

(Rendimento: 210 mg (67%)).

MS ($M^+ + H$) $m/z = 117$.

1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ 12,66 (br s, 1H), 6,03 (m, 1H), 2,19 (s, 3H).

5 (b) Ácido 5-cloropirazol-3-carboxílico

Uma mistura de 5-cloro-3-metilpirazol (3,6 mmol; ver a etapa(a) acima), água (6 ml) e terc-butanol (1,2 ml) foi aquecida até 75°C, após que $KMnO_4$ (1,42 g, 9 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a 75°C durante a noite e filtrada quente. Os sólidos foram lavados com água
10 fervente. Os filtrados resfriados combinados foram extraídos com EtOAc, e os extratos combinados lavados com NaCl (sat., aq.), secado ($MgSO_4$) e concentrados. O sólido bruto foi recristalizado a partir de EtOAc/hexano/pentano para fornecer o subcomposto do título como cristais brancos (Rendimento: 350 mg (67%)).

15 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ 13,65 (br s, 1H), 6,80 (s, 1H)

(c) 5-cloro-N-(2-cloro-4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida

Uma mistura de ácido 5-cloropirazol-3-carboxílico (1 mmol; ver a etapa (b) acima) e $SOCl_2$ (1 ml) foi aquecida no refluxo por 18 horas, resfriada e concentrada. Uma porção do sólido amarelo resultante (70 mg) foi
20 misturado com DMAP (0,27 mmol) e 2-cloro-4-fluoroanilina (0,27 mmol) em CH_2Cl_2 (10 ml) e agitada a 60°C por 20 horas. Após resfriar até a temperatura ambiente, o sólido foi filtrado e lavado com CH_2Cl_2 . O sólido foi dissolvido em EtOAc (15 ml) e lavado com HCl (aq., 1 M) e NaCl (sat., aq.). A fase orgânica foi secada ($MgSO_4$) e concentrada. A cristalização
25 (EtOH/água) forneceu o composto do título como um pó branco (Rendimento: 28,9 mg (39%)).

MS ($M^+ + H$) $m/z = 274$.

1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz), δ 10,21 (br s, 1H), 7,58 (dd, 2H), 7,27- 7,32 (m, 1H), 7,09 (br s, 1H).

Exemplo 35-cloro-N-(2,4-diclorofenil)pirazol-3-carboxamida

BuLi (1,6 M, 0,116 ml, 0,19 mmol) foi adicionado sob argônio a uma solução de 1-benzenossulfonil-3-cloropirazol (30 mg, 0,12 mmol; ver Intermediário (VII) acima) em THF (2 ml) a -78°C. A mistura foi deixada agitar por 30 minutos antes de 2,4-diclorofenil-isocianato (46 mg, 0,25 mmol) ser adicionado. A mistura foi agitada a -78°C por outras 18 horas, após que NH₄Cl (aq, sat; 2 ml) e EtOAc (20 ml) foi adicionado. As camadas foram separadas e a fase aquosa extraída com EtOAc (10 ml). As fases orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄) e concentradas. A purificação por cromatografia (1:4 EtOAc/heptano) forneceu um resíduo sólido branco que foi dissolvido em MeOH (10 ml). Metóxido de sódio (30% em MeOH, 0,024 ml, 0,1 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 3 dias, após que NH₄Cl (sat., aq.; 20 ml) foi adicionado. A mistura foi diluída com água (30 ml) e o EtOH foi removido no vácuo. O resíduo aquoso foi extraído com EtOAc (3 x 50 ml) e os extratos combinados foram secados (Na₂SO₄) e concentrados. A cromatografia (1:4 EtOAc/heptano) forneceu o composto do título como um sólido amarelo (Rendimento: 7 mg (35%)).

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 13,4 (br s, 1H), 10,2 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,10 (s, 1H).

Exemplo 43-cloro-N-(2,3-diclorofenil)pirazol-5-carboxamida(a) Ácido 2-benzenossulfonil-5-cloro-pirazol-3-carboxílico (2,3-diclorofenil)- amida

1-benzenossulfonil-3-cloropirazol (0,41 mmol; ver o Intermediário (VII)) foi dissolvido em THF seco (10 ml) sob argônio a -78°C. BuLi (0,38 ml, 1,6 M em hexano, 0,62 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 45 minutos, após que 2,3-diclorofenilisocianato (116 mg, 0,62 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 18 horas a -78°C. NH₄Cl (sat., aq., 10 ml) foi adicionado e a mistura

extraída com EtOAc (3 x 30 ml). Os extratos combinados foram secados (Na_2SO_4) e concentrados. A purificação por cromatografia forneceu o subcomposto do título (115 mg, 65%) como um pó branco.

^1H -RMN (DMSO-d_6): 10,97 (s, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,85 (t, 1H), 7,75- 7,70 (m, 3H), 7,60 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,13 (s, 1H).

(b) Ácido 5-cloropirazol-3-carboxílico (2,3-diclorofenil)-amida

Ácido 2-benzenossulfonil-5-cloropirazol-3-carboxílico (2,3-diclorofenil)-amida (88 mg, 0,20 mmol) foi dissolvido em EtOH (5 ml), após que hidróxido de sódio (aq., 4 M, 0,3 mmol; 77 μl) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 70°C por 2 horas e concentrada. NaCl (sat., aq.; 10 ml) foi adicionado e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 10 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados (Na_2SO_4), filtrados através de Celite® e concentrados. A purificação por cromatografia forneceu o composto do título (18 mg, 30%) como um pó branco.

^1H -RMN (DMSO-d_6): 14,12 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,07 (s, 1H).

Exemplo 5

5-cloro-N-(2,4-difluorofenil)pirazol-3-carboxamida

(a) Ácido 2-benzenossulfonil-5-cloropirazol-3-carboxílico (2,4-difluorofenil)-amida

O subcomposto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 4(a) a partir de 1-benzenossulfonil-3-cloropirazol (0,41 mmol; ver Intermediário (VII)), BuLi (0,38 ml, 1,6 M em hexano, 0,62 mmol) e 2,4-difluorofenilisocianato (96 mg, 0,62 mmol).
Rendimento: 91 mg, (55%).

^1H -RMN (DMSO-d_6): 10,93 (s, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,89- 7,82 (m, 2H), 7,75- 7,70 (m, 2H), 7,42 (dt, 1H), 7,21- 7,13 (m, 2H).

(b) Ácido 5-cloropirazol-3-carboxílico (2,4-difluorofenil)-amida

O composto do título foi preparado de acordo com o

procedimento descrito no Exemplo 4(b) a partir de ácido 2-benzenossulfonil-5-cloropirazol-3-carboxílico (2,4-difluorofenil)amida (98 mg, 0,25 mmol).
Rendimento: 36 mg, (56%).

¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,61 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H),
5 7,25 (s, 1H), 6,80 (s, 1 H).

Exemplo 6

N-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-fluoropirazol-3-carboxamida

(a) Éster etílico do ácido 4-fluoropirazol-3-carboxílico

O subcomposto do título foi preparado a partir de éster etílico
10 do ácido pirazol-3-carboxílico de acordo com um procedimento da literatura (R. Storer, *et al.*, Nucleosides & Nucleotides 18, 203 (1999). Uma mistura (~2:1) de subcomposto do título e material de partida não reagido foram obtidos e usados sem outra purificação.

(b) Ácido 4-fluoropirazol-3-carboxílico

15 Hidróxido de sódio (aq., 2 M, 18 mmol; 9 ml) foi adicionado a uma solução de uma mistura (~2:1) de éster etílico do ácido 4-fluoropirazol-3-carboxílico e éster etílico do ácido pirazol-3-carboxílico (1,2 g, ~8 mmol; ver a etapa(a) acima) em dioxano (9 ml) na temperatura ambiente e foi agitada por 16 horas. Uma segunda porção de
20 hidróxido de sódio aquoso (2 M, 18 mmol, 9 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada por outras 4 horas. A mistura foi acidificada com HCl (aq., 2 M, 20 ml), concentrada, agitada com MeOH (30 ml) e filtrada. O filtrado foi concentrado e o resíduo cristalizado a partir de HCl (aq., 0,01 M) para fornecer uma mistura (~3:1) do subcomposto do título e ácido
25 pirazol-3- carboxílico como um sólido amarelo (Rendimento: 267 mg (~2 mmol, ~25%)). Esta mistura foi utilizado sem outra purificação.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 13,7- 13,1 (br s, 1,3H), 7,9- 7,7 (m, 1H), 7,73 (d, 0,3H), 6,70 (d, 0,3H).

(c) N-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-fluoropirazol-3-carboxamida

Uma mistura (~3:1) de ácido 4-fluoropirazol-3-carboxílico e ácido pirazol-3-carboxílico (85 mg, 0,69 mmol), TBTU (242 mg, 0,75 mmol), 2-cloro-4-fluorofenilamina (130 mg, 0,89 mmol), e DIPEA (239 1,37 mmol) em DMF (2,5 ml) foi agitada na temperatura ambiente por 3 dias e a 85°C por 16 horas. TBTU (36 mg, 0,10 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada por 1 hora a 85°C. A mistura foi resfriada e água (10 ml) e NaCl (sat., aq.; 10 ml) foram adicionados. A mistura foi extraída com EtOAc (5 x 20 ml). Os extratos combinados foram secados (Na₂SO₄), concentrados e purificado por cromatografia para fornecer o composto do título como uma mistura (~10:1) com ácido pirazol-3-carboxílico (2-cloro-4-fluorofenil)amida.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 13,47 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,99- 7,86 (m, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,27 (ddd, 1H).

Exemplo 7

5-cloro-N-(4-fluorofenil)pirazol-3-carboxamida

BuLi (1,6 M, 0,38 ml, 0,62 mmol) foi adicionado sob argônio a uma solução de 1-benzenossulfonil-3-cloropirazol (100 mg, 0,41 mmol; ver o Intermediário (VII)) em THF (10 ml) a -78°C. A mistura foi agitada por 10 minutos antes de 4-fluorofenilisocianato de (0,071 ml, 0,62 mmol) ser adicionado. Agitação foi continuada a -78°C por 18 horas, após que NH₄Cl (sat., aq.; 6 ml), água e finalmente EtOAc foram adicionados. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com EtOAc. Os extratos combinados foram concentrados para fornecer um óleo marrom, que cristalizou no repouso. O sólido foi dissolvido em EtOH (10 ml) e hidróxido de sódio (aq., 4 M, 0,62 mmol; 0,15 ml) foi adicionado. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 20 minutos antes de NH₄Cl (sat., aq.; 6 ml) foi adicionado. A mistura foi diluída com água (15 ml) e o EtOH foi removido no vácuo. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 50 ml) e as fases orgânicas combinadas foram secadas (Na₂SO₄) e concentradas. A purificação por cromatografia (1:4 de

EtOAc/heptano) forneceu o composto do título como um sólido amarelo (Rendimento: 49 mg (50%)).

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 13,99 (br s, 1H), 10,26 (s, 1H), 7,73- 7,69 (m, 2H), 7,20 (t, 2H), 7,07 (br s, 1H).

5 Exemplo 8

5-cloro-N-(4-clorofenil)pirazol-3-carboxamida

(a) Ácido 2-benzenossulfonil-5-cloropirazol-3-carboxílico (4-clorofenil)-amida

O subcomposto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 4(a) a partir de 1-benzenossulfonil-3-cloropirazol (100 mg, 0,41 mmol; ver o Intermediário (VII)), BuLi (0,38 ml, 1,6M em hexano, 0,62 mmol) e 4-clorofenilisocianato (105 mg, 0,62 mmol).
¹H-RMN (DMSO-d₆): 12,7 (s, 1H), 8,01- 7,94 (m, 4H), 7,83 (t, 1H), 7,70 (t, 2H), 7,56 (d, 2H), 6,98 (s, 1H).

15 (b) Ácido 5-cloropirazol-3-carboxílico (4-clorofenil)amida

O composto do título foi preparado de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 4(b) a partir de ácido 2-benzeno-sulfonil-5-cloropirazol-3-carboxílico (4-clorofenil)amida (123 mg, 0,30 mmol).
 Rendimento: 12 mg (15%)

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 13,68 (s, 1H), 11,67 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,00 (s, 1H).

Exemplo 9

N-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometila)pirazol-3-carboxamida

25 (a) 1,1,1-trifluoro-4-metoxipent-3-en-2-ona

Uma mistura de 2-metoxipropeno (7,7 g, 132 mmol) e piridina (9,7 ml, 120 mmol) foi adicionado às gotas a anidrido do ácido trifluoroacético (25,2 g, 120 mmol) enquanto resfriada até -30°C. Éter dietílico (50 ml) foi adicionado e a mistura foi deixada por 18 horas na temperatura

ambiente. Filtração e concentração forneceram um óleo amarelo que foi retirado em CH_2Cl_2 . A mistura foi lavada com HCl (aq., 0,1M; 50 ml), água (50 ml) secada (Na_2SO_4) e concentrada produzindo 23 g de um óleo laranja que foi usado na etapa seguinte sem qualquer outra purificação.

5 ^1H RMN (CDCl_3) δ 5,68 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

(b) 3-metil-5-trifluorometilpirazol

Hidrato de hidrazina (4,0 g, 79 mmol) foi adicionado às gotas a uma solução de 1,1,1- trifluoro-4-metoxipent-3-en-2-ona (10 g, 59 mmol; ver a etapa(a) acima) em EtOH (30 ml). A mistura foi aquecida no refluxo por 10 2 horas, resfriada e concentrada. O resíduo foi retirado em éter diisopropílico e secado (Na_2SO_4). A Concentração forneceu o subcomposto do título que foi usado na etapa seguinte sem outra purificação. Rendimento: 7,0 g (79%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ 6,15 (s, 1H), 2,29 (s, 3H).

(c) ácido 5-trifluorometilpirazol-3-carboxílico

15 Uma mistura de 3-metil-5-trifluorometilpirazol (3,0 g, 20 mmol; ver a etapa(b) acima) e KMnO_4 (3,0 g) em água (80 ml) foi aquecida a 80°C por 18 horas. A mistura foi filtrada através de Celite®. O filtrado foi acidificado com HCl (2 M, aquoso) e extraído com éter dietílico (3 x 50 ml). Os extratos combinados foram secados (Na_2SO_4) e concentrados. O composto 20 resultante (cristais amarelos) foi usado sem outra purificação. Rendimento: 1,6 g (44%).

(d) N-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(trifluorometila)pirazol-3-carboxamida

A uma solução de ácido 5-trifluorometilpirazol-3-carboxílico (200 mg, 1,1 mmol; ver a etapa(c) acima), 2-cloro-4-fluoroanilina (189 mg, 1,3 mmol) e DIPEA (285 mg, 2,2 mmol) em DMF (10 ml) foi adicionado 25 TBTU (417 mg, 1,3 mmol). A mistura foi deixada na temperatura ambiente por 18 horas seguido pela adição de água (50 ml) e extração com EtOAc (3 x 30 ml). Os extratos combinados foram lavados com água (50 ml), secados (Na_2SO_4) e concentrados. A purificação por cromatografia (EtOAc/Hept 1:10

a 1:1) forneceu o composto do título como um sólido incolor. Rendimento: 12 mg (4%).

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 14,69 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 7,60 (dd, 2H), 7,50 (br s, 1H), 7,31 (dt, 2H).

5 Exemplos 10 de 29

Procedimentos Gerais

Método A

Uma mistura do ácido pirazol-3-carboxílico substituído relevante (intermediário VIII, 1,2 mmol) e SOCl_2 (10 ml) foi agitada a 80°C por 18 horas. Após resfriar até a temperatura ambiente a mistura foi concentrada e o resíduo foi secado. Uma mistura da arilamina relevante (3,6 mmol) e CH_2Cl_2 (10 ml) foi adicionada ao resíduo. A mistura foi agitada a 60°C por 18 horas. Após resfriar até a temperatura ambiente a mistura foi concentrada e o resíduo acidificado com HCl (aq., 1M; 10 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (4 x 10 ml), as fases orgânicas combinadas foram então lavadas com NaCl (sat., aq.; 20 ml), secadas (Na_2SO_4) e concentradas no vácuo. O resíduo foi recristalizado a partir de EtOH/água (1:1) e EtOAc/hexano (2:1).

Método B

20 Uma mistura do ácido pirazol-3-carboxílico substituído relevante (intermediário XI ou XIV, 1,2 mmol) e SOCl_2 (10 ml) foi agitada a 80°C por 18 horas. Após resfriar até a temperatura ambiente a mistura foi concentrada e o resíduo foi secado no vácuo. Uma mistura da arilamina relevante (2,4 mmol), DMAP (1,6 mmol) e CH_2Cl_2 (10 ml) foi adicionada ao resíduo. A mistura foi agitada a 60°C por 18 horas. Após resfriar até a temperatura ambiente a mistura foi concentrada e o resíduo acidificado com HCl (aq., 1 M; 10 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (4x10 ml), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl (sat., aq.; 20 ml), secadas (Na_2SO_4) e concentradas. O resíduo foi recristalizado a partir de EtOH/água

(1:1) e EtOAc/hexano (2:1).

Método C

Uma mistura de TBTU (642 mg, 2,0 mmol), o ácido pirazol-3-carboxílico substituído relevante (intermediário IV, 1,0 mmol), a arilamina relevante (1,0 mmol), DIPEA (348 μ l, 2,0 mmol) e DMAP (12 mg, 0,1 mmol) em DMF seco (5 ml) foi agitada a 80°C por 3 dias. Após resfriar até a temperatura ambiente a mistura foi concentrada e o resíduo acidificado com HCl (aq., 1 M; 10 ml). A mistura foi extraída com EtOAc (4x10 ml), as fases orgânicas combinadas foram então lavadas com NaCl (sat., aq.; 20 ml), secadas (Na₂SO₄) e concentradas. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna (EtOAc/heptano).

Método D

Trimetilalumínio (0,63 ml, 2,0 M em hexanos, 1,25 mmol) foi adicionado a uma solução da arilamina relevante (0,50 mmol) em CH₂Cl₂ (2 ml) sob argônio 0°C. Uma solução do éster do ácido pirazol-3-carboxílico substituído relevante (intermediário X, 0,25 mmol) em CH₂Cl₂ (2 ml) foi adicionado e a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. A mistura foi agitada na temperatura ambiente por 24 horas e vertida em HCl (aq., 0,01 M; 10 ml). O pH foi ajustado até ~3 pela adição às gotas de HCl (aq., 2 M). A mistura foi extraída com EtOAc (3 x 25 ml), as fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl (sat., aq.; 30 ml), secada (Na₂SO₄) e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia (EtOAc/heptano) e recristalizado a partir de acetato de etila/heptano.

Método E

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 60 mg, 1,5 mmol) foi adicionado a uma solução da arilamina relevante (1 mmol) em DMF (2 ml) na temperatura ambiente. A mistura foi agitada por 5 minutos, então uma solução do éster do ácido pirazol-3-carboxílico substituído relevante (intermediário X, 0,5 mmol) em DMF (2 ml) foi adicionado e a mistura foi

agitada na temperatura ambiente por 15 horas. A mistura foi vertida em NaHCO_3 (sat., aq.; 15 ml) e extraída com EtOAc (3 x 20 ml). Os extratos combinados foram lavados com NaCl (sat., aq.; 20 ml), secados (Na_2SO_4) e concentrados. O produto bruto foi purificado por cromatografia (EtOAc/heptano).

Método F

Uma mistura do ácido pirazol-3-carboxílico substituído relevante (intermediário IV ou IX, 1,0 mmol) e SOCl_2 (10 ml) foi agitada a 80°C por 18 horas. Após resfriar até a temperatura ambiente a mistura foi concentrada e o resíduo secado no vácuo. Uma mistura da arilamina relevante (1,0 mmol), DMAP (12 mg, 0,10 mmol), DMF (0,5 ml) e piridina (1 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada a 80°C por 21 horas e concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia (EtOAc/heptano).

Tabela 1- Exemplos de 10 a 29

Ex.	Nome químico	Preparado a partir de		Método	Rendimento %
		Intermediário Nº	Anilina		
10	N-(2-cloro-4-fluorofenil)-4,5-dicloro-pirazol-3-carboxamida	VIII	2-cloro-4-fluoroanilina	A	80
11	4,5-dicloro-N-(4-fluorofenil)-pirazol-3-carboxamida	VIII	4-fluoroanilina	A	49
12	4,5-dicloro-N-(2,4-difluorofenil)pirazol-3-carboxamida	VIII	2,4-difluoro-anilina	A	66
13	N-(4-clorofenil)-4,5-dicloropirazol-3-carboxamida	VIII	4-Cloroanilina	A	38
14	4,5-dicloro-N-(2-trifluorometoxifenil)-pirazol-3-carboxamida	VIII	2-trifluorometoxianilina	A	56
15	4-cloro-N-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-trifluorometilpirazol-3-carboxamida	XI	2-cloro-4-fluoroanilina	B	46
16	4-cloro-N-(4-fluorofenil)-5-trifluorometilpirazol-3-carboxamida	XI	4-fluoroanilina	B	72
17	4-cloro-N-(2,4-difluorofenil)-5-trifluorometilpirazol-3-carboxamida	XI	2,4-difluoro-anilina	B	86

18	4-cloro-N-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-pirazol-3-carboxamida	XI	4-cloroanilina	B	95
19	5-cloro-N-(2-difluorometoxifenil)pirazol-3-carboxamida	IV	2-difluorometóxi anilina	C	42
20	5-cloro-N-(2-trifluoro-metoxifenil)pirazol-3-carboxamida	IV	2-trifluoro-metoxianilina	C	37
21	N-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-4-trifluorometil-pirazol-3-carboxamida	X	2-cloro-4-fluoroanilina	D	21
22	N-(2,4-diclorofenil)-4-trifluorometil-pirazol-3-carboxamida	X	2,4-dicloro-anilina	E	48
23	N-(4-fluorofenil)-4-Trifluorometilpirazol-3-carboxamida	X	4-fluoroanilina	E	15
24	N-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-4,5-bis(trifluorometila)pirazol-3-carboxamida	IX	2-cloro-4-fluoroanilina	F	49
25	5-cloro-N-(2-cloro-4-isopropilfenil)pirazol-3-carboxamida	IV	2-cloro-4-iso-propilanilina	C	24
26	5-cloro-N-(2-(N-metil-sulfamoil)fenil)-pirazol-3-carboxamida	IV	2-amino-N-metilbenzeno-sulfonamida (intermediário XII)	F	58
27	5-cloro-N-(2-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)pirazol-3-carboxamida	IV	2-amino-N,N-dimetilbenzenossulfonamida (intermediário XIII)	F	10
28	4-cloro-5-difluoro-metil-N-(4-fluoro-fenil)pirazol-3-carboxamida	XIV	4-fluoroanilina	B	8
29	4-cloro-N-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-difluorometilpirazol-3-carboxamida	XIV	2-cloro-4-fluoroanilina	B	7

Tabela 2 – Propriedades físicas dos compostos dos Exemplos de 10 a 29

Ex.	M.W.	MS (M ⁺ -H), m/z	¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz), δ
10	310,54	306	14,54 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,30 (ddd, 1H)
11	276,09	274	14,38 (br. s, 1H), 10,35 (s, 1H), 7,70- 7,73 (m, 2H), 7,18- 7,24 (m, 2H)
12	294,08	292	14,47 (br. s, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,71- 7,72 (m, 1H), 7,36- 7,41 (m, 1H), 7,11- 7,16 (m, 1H)
13	292,55	288	14,40 (br. s, 1H), 10,43 (s, 1H), 7,75- 7,70 (m, 2H), 7,41- 7,45 (m, 2H)
14	342,10	338	14,54 (br. s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,43- 7,49 (m, 2H), 7,33- 7,38 (m, 1H)
15	344,09	340	15,06 (br. s, 1H), 9,93 (s, 1H), 7,81- 7,84 (m, 1H), 7,59- 7,61 (dd, 1H), 7,29- 7,34 (m, 1H)

16	309,65	306	14,95 (br. s, 1H), 10,50 (s, 1H), 7,69- 7,73 (m, 2H), 7,21- 7,26 (m, 2H)
17	327,64	324	15,01 (br. s, 1H), 9,96 (s, 1H), 7,73- 7,78 (m, 1H), 7,37- 7,43 (m, 1H), 7,12- 7,17 (m, 1H)
18	324,09	322	14,92 (br. s, 1H), 10,60 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,43- 7,47 (m, 2H)
19	289,67	286	14,13- 13,88 (br. s, 1H), 10,13- 9,93 (br. s, 1H), 7,69- 7,54 (m, 1H), 7,38- 7,25 (m, 3H), 7,15 (dd, 1H), 7,14- 7,24 (m, 1H)
20	307,66	304	14,17- 13,92 (br. s, 1H), 10,37- 10,19 (br. s, 1H), 7,74- 7,57 (m, 1H), 7,53- 7,34 (m, 4H), 7,10 (s, 1H)
21	309,65	306	14,13 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,28 (ddd, 1H)
22	326,10	322	14,17 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H)
23	275,20	272	14,04 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,81 (dd, 2H), 7,17 (dd, 2H)
24	377,65	374	15,64- 14,88 (br. s, 1H), 10,89- 10,61 (br. s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,32 (ddd, 1H)
25	300,18	296	14,06 (br. s, 1H), 10,04 (br. s, 1H), 7,49 (br. s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 3,00-2,82 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H)
26	317,77	313	14,26 (br. s, 1H), 10,40 (br. s, 1H), 8,40 (br. s, 1H), 7,90-7,78 (m, 2H), 7,70 (dd, 1H), 7,38 (br. s, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,45 (s, 3H)
27	330,79	327	14,31 (br. s, 1H), 10,55 (br. s, 1H), 8,41 (br. s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,93 (s, 1H), 2,66 (s, 6H)
28	289,64	288	14,56 (br. s, 1H), 10,39 (s, 1H), 7,76- 7,72 (m, 2H), 7,33- 7,08 (m, 3H)
29	324,09	322	14,70 (br. s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,32 (ddd, 1H), 7,21 (t, 1H)

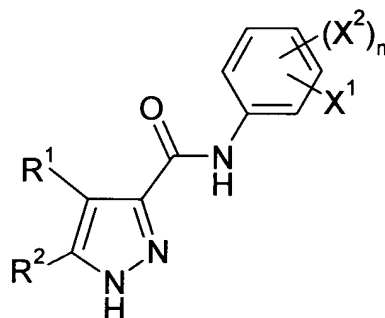
Exemplo 30

Os compostos do título dos Exemplos foram testados nos testes biológicos acima descritos e foram descobertos apresentar um IC₅₀ de 10 µM ou menos. Por exemplo, os seguintes compostos representativos dos exemplos apresentaram os seguintes valores de IC₅₀:

Exemplo 1:	85 nM
Exemplo 5:	265 nM
Exemplo 6:	114 nM
Exemplo 7:	182 nM
Exemplo 8:	78 nM
Exemplo 19:	69 nM

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é da fórmula I,



em que,

- 5 R^1 e R^2 independentemente representam H, Cl, F, CHF_2 ou CF_3 , contanto que pelo menos um de R^1 e R^2 não represente H;
 X^1 representa halo, $-\text{R}^{3a}$, $-\text{OR}^{3q}$ ou $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{4j})\text{R}^{5j}$;
 X^2 representa halo, $-\text{R}^{3a}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3c}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4a})\text{R}^{5a}$, $-\text{N}(\text{R}^{4b})\text{R}^{5b}$, $-\text{N}(\text{R}^{3d})\text{C}(\text{O})\text{R}^{4c}$, $-\text{N}(\text{R}^{3e})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4d})\text{R}^{5d}$,
10 $\text{N}(\text{R}^{3f})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4e}$, $-\text{N}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{3g})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{4f})\text{R}^{5f}$, $-\text{OR}^{3h}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4g})\text{R}^{5g}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{3i}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{3j}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{4h})\text{R}^{5h}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^{3k})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{3m}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{3n}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{3p}$ ou $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{4i})(\text{OR}^{5i})$;
 n representa 0, 1, 2, 3 ou 4;
 m representa 0, 1 ou 2;
15 R^{3a} representa alquila C_{1-6} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de F, Cl, $-\text{N}(\text{R}^{4b})\text{R}^{5b}$, $-\text{N}_3$, $=\text{O}$ e $-\text{OR}^{3h}$;
 R^{3b} a R^{3h} , R^{3k} , R^{3n} , R^{3q} , R^{4a} a R^{4j} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} e R^{5f} a R^{5j} independentemente representam hidrogênio ou alquila C_{1-6} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de F, Cl, $-\text{OCH}_3$,
20 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCHF}_2$ e $-\text{OCF}_3$; ou
qualquer um dos pares R^{4a} e R^{5a} , R^{4b} e R^{5b} , R^{4d} e R^{5d} , R^{4f} e R^{5f} , R^{4g} e R^{5g} , R^{4h} e R^{5h} , e R^{4j} e R^{5j} , podem ser ligados entre si para formar um anel de 3 a 6 membros, anel este que opcionalmente contém um outro heteroátomo além do átomo de nitrogênio ao qual estes substituintes são necessariamente

ligados, e anel este em que é opcionalmente substituído por =O e/ou alquila C₁₋₆, grupo alquila este que é opcionalmente substituído por um ou mais átomos de F;

R^{3i} , R^{3j} , R^{3m} e R^{3p} independentemente representam alquila C₁₋₆ opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de F, Cl, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCHF₂, e -OCF₃,

para o uso como um produto farmacêutico.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X¹ representa halo ou-R^{3a}.

3. Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R¹ e R² independentemente representam H, F ou Cl.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que n é 0 ou 1.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que n é 1.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que quando qualquer um dos pares R^{4a} e R^{5a}, R^{4b} e R^{5b}, R^{4d} e R^{5d}, R^{4f} e R^{5f}, R^{4g} e R^{5g}, R^{4h} e R^{5h}, e R^{4j} e R^{5j}, são ligados entre si, eles formam um anel de 5 a 6 membros, anel este que opcionalmente contém um outro heteroátomo e é opcionalmente substituído por metila, -CHF₂ ou CF₃.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que X¹ representa-OR^{3q}, F, Cl ou R^{3a}.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que X¹ representa F, Cl ou alquila C₁₋₃ opcionalmente substituído por um ou mais átomos de flúor.

9. Composto de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que X¹ representa F, Cl, CH₃ ou CF₃.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que X^2 representa F, Cl, Br, $-R^{3a}$, $-CN$, $-C(O)R^{3b}$, $-C(O)OR^{3b}$, $-C(O)N(R^{4a})R^{5a}$, $-N(R^{4b})R^{5b}$, $-N(R^{3d})C(O)R^{4c}$, $N(R^{3e})C(O)N(R^{4d})R^{5d}$, $-N(R^{3f})C(O)OR^{4e}$, $-N_3$, NO_2 , $-N(R^{3g})S(O)_2N(R^{4h})R^{5f}$, $-OR^{3h}$, $-OC(O)N(R^{4g})R^{5g}$, $-OS(O)_2R^{3i}$, $-S(O)_mR^{3j}$ ou $S(O)_2N(R^{4h})R^{5h}$.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que X^2 representa $-CN$, $C(O)N(R^{4a})R^{5a}$, $-N(R^{4b})R^{5b}$, $N(H)C(O)R^{4b}$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CF_3$, $S(O)_2N(R^{4h})R^{5h}$, F, Cl, $-R^{3a}$ ou $-OR^{3b}$.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que R^{3a} representa alquila C_{1-6} opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de F e $-OR^{3h}$.

13. Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que R^{3a} representa alquila C_{1-4} opcionalmente substituído por um ou mais átomos de F.

14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que R^{3b} , R^{3c} , R^{3h} , R^{4a} a R^{4h} , R^{4j} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5f} a R^{5h} e R^{5j} independentemente representam hidrogênio ou alquila C_{1-4} , ou os pares relevantes são ligados entre si.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10 ou 12 a 14, caracterizado pelo fato de que R^{3d} a R^{3g} independentemente representam alquila C_{1-2} ou hidrogênio.

16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10 ou 12 a 15, caracterizado pelo fato de que R^{3i} e R^{3j} independentemente representam alquila C_{1-4} opcionalmente substituído por um ou mais átomos de F.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que R^{3h} representa hidrogênio ou alquila C_{1-4} opcionalmente substituído por um ou mais átomos de flúor.

18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4h} , R^{5a} , R^{5b} e R^{5h} independentemente representam hidrogênio, metila ou etila, ou os pares relevantes são ligados entre si para formar um anel de pirrolidinila, piperidinila, morfolinila ou 4-metilpiperazinila.

19. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que inclui um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em mistura com um adjuvante, diluente ou carreador farmaceuticamente aceitáveis.

20. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença na qual a inibição da atividade de uma lipoxigenase é desejada e/ou requerida.

21. Uso de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a lipoxigenase é a 15-lipoxigenase.

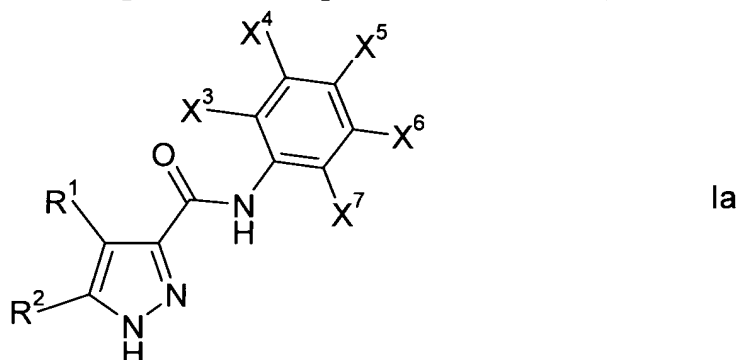
22. Uso de acordo com as reivindicações 20 ou 21, caracterizado pelo fato de que a doença é inflamação e/ou tem um componente inflamatório.

23. Uso de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que a doença inflamatória é a asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar, distúrbios alérgicos, rinite, doença do intestino inflamatório, úlceras, dor inflamatória, febre, aterosclerose, doença da artéria coronária, vasculite, pancreatite, artrite, osteoartrite, artrite reumatóide, conjuntivite, irite, esclerite, uveíte, cicatrização de ferimento, dermatite, eczema, psoríase, derrame, diabete, doenças autoimunes, mal de Alzheimer, esclerose múltipla, sarcoidose, doença de Hodgkin ou uma outra malignidade.

24. Método de tratamento de uma doença na qual a inibição da atividade de uma lipoxigenase é desejada e/ou requerida, caracterizado pelo

fato de que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um paciente que sofre de, ou suscetível a, uma tal condição.

- 5 25. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é da fórmula Ia,



em que um de X^3 , X^4 , X^5 , X^6 e X^7 representa X^1 e os outros representam H ou X^2 , e X^1 , X^2 , R^1 e R^2 estão de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, contanto que:

- 10 (A) quando R^1 representa Cl, R^2 representa H, e:
- (1) X^3 , X^4 , X^6 e X^7 todos representam H, então X^5 não representa Br, I ou $-C(O)CH_3$;
- (2) X^3 , X^5 , X^6 e X^7 todos representam H, então X^4 não representa $-C(O)CH_3$;
- 15 (3) X^3 , X^6 e X^7 todos representam H, então X^4 não representa Cl quando X^5 representa metila ou metóxi;
- (4) X^3 , X^5 e X^7 todos representam H, então X^4 e X^6 não representam ambos $-C(O)OCH_3$ ou $-C(O)O$ -isopropila;
- (5) X^4 , X^6 e X^7 todos representam H, então X^5 não representa
- 20 F quando X^3 representa metila;
- (6) X^3 , X^6 e X^7 todos representam H, então X^5 não representa F quando X^4 representa $-NO_2$;
- (7) X^4 , X^5 e X^6 representam H, então X^7 não representa

isopropila quando X^3 representa metila;

(8) X^3 , X^5 e X^7 representa H, então X^4 e X^6 não representam ambos metóxi;

(9) X^4 , X^5 , X^6 e X^7 todos representam H, então X^3 não representa metóxi; ou

(B) quando R^1 representa H, R^2 representa CF_3 , X^4 , X^6 e X^7 todos representam H, então X^3 não representa cloro ou CF_3 quando X^5 representa- NO_2 .

26. Composto ou sal de acordo com a reivindicação 25, caracterizados pelo fato de que têm as condições adicionais de que, quando R^2 representa CF_3 e:

(I) R^1 representa H ou Cl, X^7 representa H e:

(a) X^4 , X^5 e X^6 todos representam H, então X^3 não representa CF_3 ;

(b) X^4 e X^6 ambos representam H, então X^3 não representa bromo quando X^5 representa- NO_2 ;

(c) X^4 e X^5 ambos representam H, então X^3 não representa cloro quando X^6 representa CF_3 ;

(d) X^4 representa H, então X^3 não representa cloro quando X^5 representa- NO_2 e X^6 representa cloro;

(II) R^1 representa H ou Cl, então X^3 , X^4 , X^5 , X^6 e X^7 não representam todos F;

(III) R^1 representa Cl e X^4 , X^6 e X^7 todos representam H, então X^3 não representa cloro ou CF_3 quando X^5 representa- NO_2 ;

(IV) R^1 representa H, X^3 representa Cl, então:

(i) X^4 , X^5 , X^6 e X^7 não representam todos H;

(ii) X^4 não representa Cl quando X^5 e X^6 representam H ou Cl e X^7 representa H;

(iii) X^5 não representa Cl ou Br quando X^4 , X^6 e X^7 todos

representam H;

(iv) X^7 não representa Cl quando X^5 representa H, Cl ou-NO₂ e X^4 e X^6 ambos representam H;

(v) X^5 não representa Cl quando X^6 representa Cl e X^4 e X^7 ambos representam H;

(V) R^1 representa H e X^3 representa Br, então X^5 não representa-OCF₃ quando X^4 , X^6 e X^7 todos representam H;

(VI) R^1 representa H e X^3 representa F ou I, então X^5 não representa-NO₂ quando X^4 , X^6 e X^7 todos representam H;

(VII) R^1 representa H e X^3 representa-NO₂, então X^5 não representa Cl ou CF₃ quando X^4 , X^6 e X^7 todos representam H;

(VIII) R^1 representa H, X^3 representa CF₃, então X^5 não representa-NO₂ quando X^4 e X^6 ambos representam H e X^7 representa Cl; ou

(IX) R^1 representa H, X^3 representa CF₃, então X^5 não representa Cl, quando X^4 , X^6 e X^7 todos representam H.

27. Produto combinado, caracterizado pelo fato de que compreende:

(A) um composto da fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e

(B) um outro agente terapêutico que é útil no tratamento da inflamação, em que cada um dos componentes (A) e (B) é formulado em mistura com um adjuvante, diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

28. Produto combinado de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que compreende uma formulação farmacêutica incluindo um composto da fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um outro agente terapêutico que é útil no tratamento de inflamação, e um

adjuvante, diluente ou carreador farmacêuticamente aceitáveis.

29. Produto combinado de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que compreende um kit de partes compreendendo componentes:

5 (a) uma formulação farmacêutica incluindo um composto da fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo em mistura com um adjuvante, diluente ou carreador farmacêuticamente aceitáveis; e

10 (b) uma formulação farmacêutica incluindo um outro agente terapêutico que é útil no tratamento de inflamação em mistura com um adjuvante, diluente ou carreador farmacêuticamente aceitáveis,

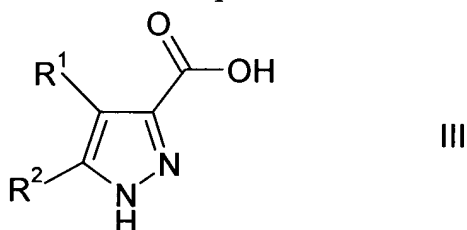
componentes (a) e (b) estes que são cada um fornecidos em uma forma que seja adequada para a administração em conjunção um com o outro.

15 30. Processo para a preparação de um composto da fórmula Ia como definido nas reivindicações 25 ou 26, caracterizado pelo fato de que compreende:

(i) para os compostos da fórmula I em que R^2 representa CHF_2 , Cl, F ou CF_3 , a reação de um composto correspondente da fórmula I em que
20 R^2 representa hidrogênio, com uma base apropriada seguida pela extinção com um eletrófilo apropriado;

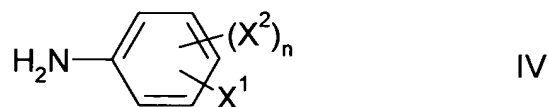
(ii) para os compostos da fórmula I em que R^2 representa CF_3 , a reação de um composto correspondente a um composto da fórmula I mas em que R^2 representa bromo ou iodo com CuCF_3 (ou uma fonte de CuCF_3);

25 (iii) reação de um composto da fórmula III,



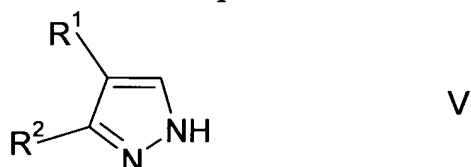
ou um derivado N-protégido e/ou O-protégido deste, em que

R^1 e R^2 estão de acordo com a reivindicação 1, com um composto da fórmula IV,

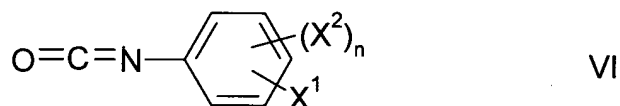


em que X^1 , X^2 e n estão de acordo com a reivindicação 1;

(iv) reação de um composto da fórmula V,

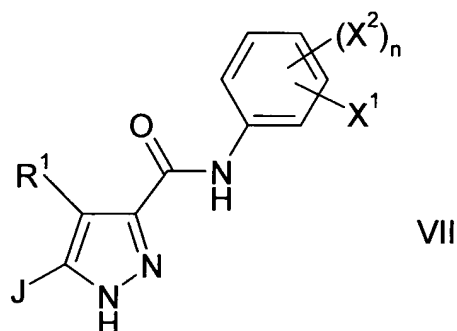


5 em que R^1 e R^2 estão de acordo com a reivindicação 1, com uma base adequada seguida pela reação com um composto da fórmula VI,



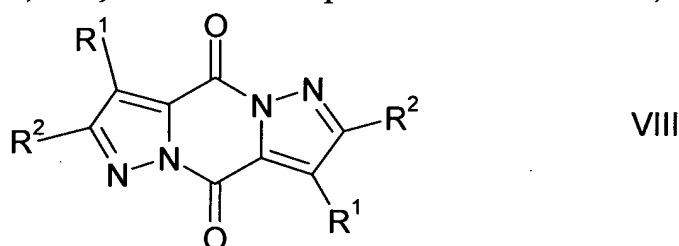
em que X^1 , X^2 e n estão de acordo com a reivindicação 1, seguido pela extinção com uma fonte de próton adequada;

10 (v) para os compostos da fórmula I em que R^2 representa hidrogênio e R^1 está de acordo com a reivindicação 1, a remoção do grupo J de um composto da fórmula VII,



15 em que J representa-Si(R^t)₃ ou-Sn(R^z)₃ (em que cada R^t independentemente representa um grupo alquila C₁₋₆ ou um grupo arila e cada R^z independentemente representa alquila C₁₋₆), e R^1 , X^1 , X^2 e n estão de acordo com a reivindicação 1, com um reagente apropriado para a remoção do grupo silila (quando J representa-Si(R^t)₃) ou pela hidrólise (quando J representa-Sn(R^z)₃);

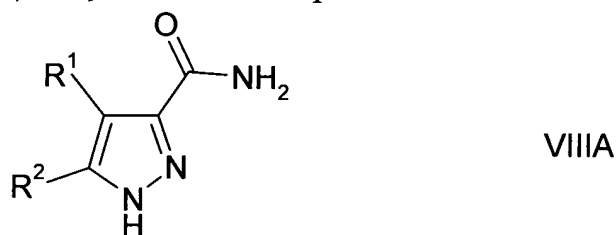
(vi) reação de um composto da fórmula VIII,



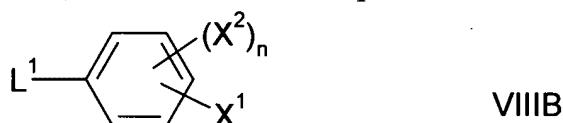
em que R^1 e R^2 estão de acordo com a reivindicação 1, com um composto da fórmula IV como definido acima;

5 (vii) para os compostos da fórmula I em que um de R^1 ou R^2 representa CHF_2 , CF_3 , Cl ou F e o outro representa H , a reação de um composto correspondente a um composto da fórmula I mas em que um de R^1 ou R^2 representa bromo ou iodo e o outro representa H (como apropriado) com uma base de organolítio adequada opcionalmente na presença de um aditivo, seguido pela extinção com um eletrófilo apropriado; ou

10 (viii) reação de um composto da fórmula VIIIA



ou um derivado N-protetido deste, em que R^1 e R^2 estão de acordo com a reivindicação 1, com um composto da fórmula VIIIB,



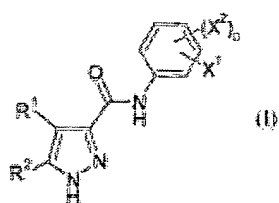
em que L^1 representa um grupo de partida adequado e X^1 , X^2 e n estão como definido na reivindicação 1.

15 31. Processo para a preparação de uma formulação farmacêutica como definida na reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que compreende levar em associação um composto da fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo com um adjuvante, diluente ou

carreador farmacêuticamente aceitáveis.

- 5 32. Processo para a preparação de um produto combinado como definido em qualquer uma das reivindicações de 27 a 29, caracterizado pelo fato de que compreende levar em associação um composto da fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo com os outros agentes terapêuticos que são úteis no tratamento de inflamação, e pelo menos um adjuvante, diluente ou carreador farmacêuticamente aceitáveis.

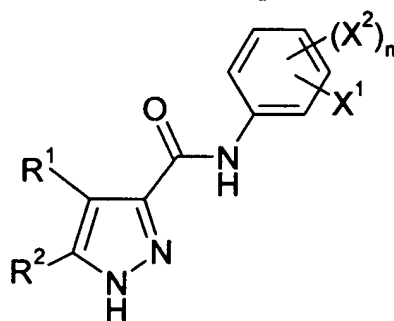
PI 0617658-5



RESUMO

“COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODO DE TRATAMENTO DE UMA DOENÇA, PRODUTO COMBINADO, E, PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA E DE UM PRODUTO COMBINADO”

São fornecidos compostos da fórmula (I),



10 em que R¹, R², X¹, X² e n têm os significados dados na descrição, e sais destes farmaceuticamente aceitáveis, compostos estes que são úteis no tratamento de doenças em que a inibição da atividade de uma lipoxigenase (por exemplo, 15-lipoxigenase) é desejada e/ou requerida, e particularmente no tratamento de inflamação.