



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

(11) PI 0820432-2 B1



(22) Data do Depósito: 13/11/2008

(45) Data de Concessão: 14/01/2020

(54) Título: DERIVADOS DE FENILPIRAZOL APRESENTANDO ATIVIDADE DE ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE HISTAMINA H3 E UM AGENTE PROFILÁTICO OU TERAPEUTICO COMPREENDENDO TAIS DERIVADOS

(51) Int.Cl.: C07D 231/14; A61K 31/415; A61K 31/4155; A61K 31/422; A61K 31/4439; (...).

(30) Prioridade Unionista: 12/06/2008 JP 2008-153736; 13/11/2007 JP 2007-294040.

(73) Titular(es): TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD..

(72) Inventor(es): TOSHIO NAKAMURA; MAKOTO TATSUZUKI; DAI NOZAWA; TOMOKO TAMITA; SEIJI MASUDA; HIROSHI OHTA; SHUHEI KASHIWA; AYA FUJINO; SHIGEYUKI CHAKI; TOSHIHARU SHIMAZAKI.

(86) Pedido PCT: PCT JP2008070712 de 13/11/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/063953 de 22/05/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 13/05/2010

(57) Resumo: DERIVADOS DE FENILPIRAZOL APRESENTANDO ATIVIDADE DE ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE HISTAMINA H3 E UM AGENTE PROFILÁTICO OU TERAPEUTICO COMPREENDENDO TAIS DERIVADOS A presente invenção refere-se a um agente profilático ou terapêutico para demência, doença de Alzheimer, distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção, esquizofrenia, distúrbios alimentares, obesidade, diabetes, hiperlipidemia, distúrbios do sono, narcolepsia, síndrome da apneia do sono, distúrbio do ritmo circadiano, depressão, rinite alérgica ou outras doenças. Um derivado de fenilpirazol representado pela fórmula (1) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo: em que R1 e R2, que podem ser iguais ou diferentes, representam cada um C1-C6 alquila ou C3-C8 cicloalquila, ou R1 e R2 são ligados um ao outro junto com seu átomo de nitrogênio adjacente para formar um anel heterocíclico saturado de 4 a 7 membros (em que o dito anel heterocíclico saturado pode ser substituído com halogênio ou C1-C6 alquila), n representa um número inteiro de 0 a 2, T representa um átomo de hidrogênio, halogênio ou C1-C6 alquila, e R representa a fórmula (I): ou similar}.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE FENILPIRAZOL APRESENTANDO ATIVIDADE DE ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE HISTAMINA H3 E UM AGENTE PROFILÁTICO OU TERAPEUTICO COMPREENDENDO TAIS DERIVADOS".

ANTECEDENTES DA TÉCNICA

[0001] A presente invenção refere-se a histamina que é geralmente armazenada dentro de grânulos intracelulares em mastócitos, pulmão, fígado e mucosa gástrica, etc. Em resposta a estímulos externos tal como ligação de antígeno a anticorpo de superfície celular, a histamina é liberada para o ambiente extracelular. Por exemplo, quando mastócitos são estimulados por um antígeno que vem do exterior, a histamina é liberada dos mastócitos e estimula receptores de histamina H1 (H1) localizados em vasos sanguíneos ou músculo liso para causar reações alérgicas. Da mesma maneira, a histamina liberada de células ECL (células tipo enterocromafina) sobre a mucosa gástrica estimula receptores de histamina H2 (H2) nas células parietais para promover secreção de ácido gástrico. Com base nesses fatos, antagonistas do receptor H1 e H2 foram desenvolvidos como agentes terapêuticos para doenças alérgicas e úlcera gástrica, respectivamente, ambos agora amplamente usados como medicamentos.

[0002] Ainda, foi elucidado que a histamina serve como um neurotransmissor e age sobre o terceiro receptor de histamina (receptor de histamina H3 (H3)) localizado em nervos central e periférico para então exercer várias funções fisiológicas. Este receptor foi clonado em 1999 e determinado quanto à sua sequência de gene e sequência de aminoácido. No entanto, sua homologia de sequência de aminoácido foi tão baixa quanto 22% e 21,4% com receptor H1 e receptor H2, respectivamente (vide Documento de Não-patente 1). Receptores H3 estão presentes na membrana pré-sináptica e são mostrados servir co-

mo autorreceptores controlando a síntese e a liberação de histamina (vide Documento de Não-patente 2). Além disso, receptores H3 são também mostrados controlar não apenas a liberação de histamina, mas também a liberação de outros neurotransmissores incluindo acetilcolina, serotonina, dopamina e noradrenalina (vide Documento de Não-patente 3). É também sugerido que receptores H3 sejam ativos na ausência de agonistas, e sua atividade pode ser inibida por compostos que servem como agonistas inversos. Esses fatos sugerem que antagonistas do receptor H3 ou agonistas inversos aumentariam a liberação de neurotransmissores regulados pelo receptor H3 e podem servir como agentes terapêuticos para várias doenças relacionadas à liberação anormal desses neurotransmissores.

[0003] Experimentos em modelos animais indicam uma possibilidade que antagonistas ou agonistas inversos do receptor H3 possam ser usados como agentes terapêuticos para demência, doença de Alzheimer (vide Documentos de Não-patente 4 e 5), distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção (vide Documento de Não-patente 6), esquizofrenia (vide Documento de Não-patente 7), epilepsia, convulsão central, etc.

[0004] Além disso, é mostrado que receptores H3 estão envolvidos em comportamento alimentar (vide Documento de Não-patente 8); e então doenças-alvo possíveis para antagonistas ou agonistas inversos de receptor H3 também incluem doenças metabólicas tais como distúrbios alimentares, obesidade, diabetes, hiperlipidemia, etc.

[0005] Ainda, é mostrado que a histamina regula o ritmo circadiano no cérebro e é responsável pela manutenção de um equilíbrio entre estados de vigília e sono (vide Documentos de Não-patente 9 e 10); e então doenças-alvo possíveis para antagonistas ou agonistas inversos de receptor H3 também incluem distúrbios do sono e doenças associadas com distúrbios do sono tais como narcolepsia, síndrome da ap-

neia do sono, distúrbio do ritmo circadiano, depressão, etc.

[0006] Ainda, é mostrado que receptores H3 estão presentes em nervos simpáticos na mucosa nasal, e há um trabalho mostrando que o uso combinado de antagonistas dos receptores H3 e H1 melhora notavelmente a congestão nasal (vide Documento de Não-patente 1). Isto indica uma possibilidade que os antagonistas ou agonistas inversos de H3 sejam úteis para tratamento de rinite alérgica ou outras doenças, ou sozinhos ou em combinação com antagonistas do receptor H1.

[0007] Antagonistas ou agonistas inversos do receptor H3 foram sumarizados em várias revisões (vide Documentos de Não-patente 12 a 15) e referência pode ser feita a essas revisões. Nos últimos anos, muitos relatórios foram publicados para compostos imidazol partindo da própria histamina como um composto principal. No entanto, esses compostos não foram ainda desenvolvidos como medicamentos porque eles são temidos ter efeitos negativos tal como inibição de enzima de metabolização de fármaco, citocroma P450 (CYP).

[0008] Nos últimos anos, muitos relatórios foram publicados para antagonistas ou agonistas inversos do receptor H3 não imidazol (vide Documentos de Patente 1 a 15). No entanto, não há nenhum relatório sobre compostos tendo a estrutura descrita na presente invenção.

[0009] Documento de Patente 1: Publicação de Patente Internacional nº WO2002/012190

[00010] Documento de Patente 2: Publicação de Patente Internacional nº WO2002/040461

[00011] Documento de Patente 3: Publicação de Patente Internacional nº WO2005/007644

[00012] Documento de Patente 4: Publicação de Patente Internacional nº WO2005/097751

[00013] Documento de Patente 5: Publicação de Patente Interna-

cional nº WO2005/097778

[00014] Documento de Patente 6: Publicação de Patente Internacional nº WO2005/118547

[00015] Documento de Patente 7: Publicação de Patente Internacional nº WO2006/014136

[00016] Documento de Patente 8: Publicação de Patente Internacional nº WO2006/023462

[00017] Documento de Patente 9: Publicação de Patente Internacional nº WO2006/045416

[00018] Documento de Patente 10: Publicação de Patente Internacional nº WO2006/046131

[00019] Documento de Patente 11: Publicação de Patente Internacional nº WO2006/059778

[00020] Documento de Patente 12: Publicação de Patente Internacional nº WO2006/061193

[00021] Documento de Patente 13: Publicação de Patente Internacional nº WO2006/107661

[00022] Documento de Patente 14: Publicação de Patente Internacional nº WO2006/103057

[00023] Documento de Patente 15: Publicação de Patente Internacional nº WO2007/094962

[00024] Documento Não-patente 1: Lovenberg T.W. e outros, *Molecular pharmacology*, 55, 1101-1107, 1999

[00025] Documento Não-patente 2: Arrang J-M. e outros, *Nature*, 302, 832-837, 1983

[00026] Documento Não-patente 3: Brown R.E. e outros, *Progress in Neurobiology*, 63, 637-672, 2001

[00027] Documento Não-patente 4: Huang Y-W. e outros, *Behavioural Brain Research*, 151, 287-293, 2004

[00028] Documento Não-patente 5: Komater V.A. e outros, *Beha-*

vioural Brain Research, 159, 295-300, 2005

[00029] Documento Não-patente 6: Passani M.B. e outros, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 107-113, 2000

[00030] Documento Não-patente 7: Fox G.B. e outros, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 313, 176-190, 2005

[00031] Documento Não-patente 8: Hancock A.A. e outros, *Curr. Opin. Investig. Drug*, 4, 1190-1197

[00032] Documento Não-patente 9: Huang Z-L. e outros, *Prog. Natr. Acad. Sci.*, 103, 4687-4692, 2006

[00033] Documento Não-patente 10: Babier A.J. e outros, *Br. J. Pharmacol.*, 143, 649-661, 2004

[00034] Documento Não-patente 11: McLeod R.L. e outros, *Am. J. Rhinol.*, 13, 391-399, 1999

[00035] Documento Não-patente 12: Schwartz J.C. e outros, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 7, 24-28, 1986

[00036] Documento Não-patente 13: Passani M.B. e outros, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 25, 618-625, 2004

[00037] Documento Não-patente 14: Leurs R. e outros, *Nature Drug Discovery*, 4, 107-122, 2005

[00038] Documento Não-patente 15: Leurs R. e outros, *Drug Discovery Today*, 10, 1613-1627, 2005

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

PROBLEMAS A SEREM RESOLVIDOS PELA INVENÇÃO

[00039] O objetivo da presente invenção é prover derivados de fenilpirazol, mais especificamente derivados de fenilpirazol que têm um efeito inibidor forte contra ligação a receptores H3 de histamina e que são úteis para prevenção ou tratamento de distúrbios mediados por receptor H3 de histamina tais como demência, doença de Alzheimer, distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção, esquizofrenia, epilepsia, convulsão central, distúrbios alimentares, obesidade, diabetes,

hiperlipidemia, distúrbios do sono, narcolepsia, síndrome da apneia do sono, distúrbio do ritmo circadiano, depressão, rinite alérgica e outras doenças.

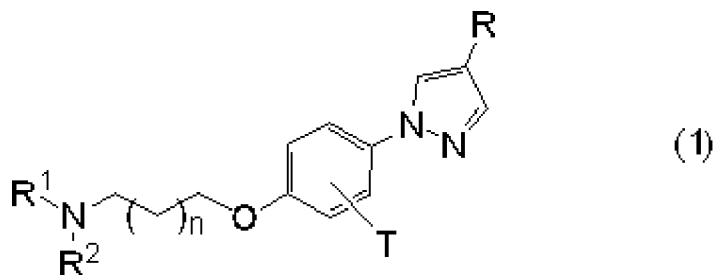
MEIOS PARA RESOLVER OS PROBLEMAS

[00040] Como resultado de grandes e intensos esforços, os inventores da presente invenção constataram que derivados de fenilpirazol tendo um substituinte específico na posição 4 de pirazol têm uma atividade inibidora forte contra receptores H3 de histamina. A constatação levou ao término da presente invenção.

[00041] Serão dadas abaixo modalidades para os derivados de fenilpirazol da presente invenção (daqui em diante referidos como "os compostos da presente invenção").

[1] Um derivado de fenilpirazol representado pela fórmula (1) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

Fórmula 1



onde

[00042] R^1 e R^2 , que podem ser iguais ou diferentes, representam cada um C_1 - C_6 alquila ou C_3 - C_8 cicloalquila, ou

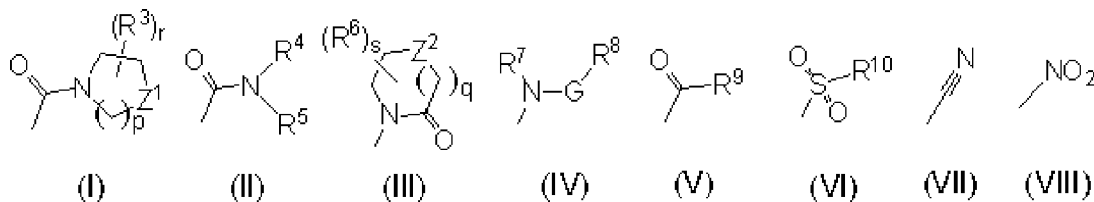
[00043] R^1 e R^2 são ligados um ao outro junto com seu átomo de nitrogênio adjacente para formar um anel heterocíclico saturado de 4 a 7 membros (onde o dito anel heterocíclico saturado pode ser substituído com halogênio ou C_1 - C_6 alquila),

[00044] n representa um inteiro de 0 a 2,

[00045] T representa um átomo de hidrogênio, halogênio ou C_1 - C_6 alquila, e

[00046] R representa qualquer uma das fórmulas (I) a (VIII):

Fórmula 2



[00047] (onde Z^1 e Z^2 , que podem ser iguais ou diferentes, representam cada um $-CH_2-$, $-O-$ ou $-NR^{11}-$,

[00048] p representa um inteiro de 0 a 3,

[00049] q representa um inteiro de 0 a 1,

[00050] r e s, que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um inteiro de 0 a 2,

[00051] R^3 representa halogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi ou oxo (contanto que quando Z^1 for $-CH_2-$, o(s) átomo(s) de hidrogênio possa(m) ser substituídos por R^3),

[00052] R^4 e R^5 , que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio, C_1-C_6 alquila (onde a dita C_1-C_6 alquila pode ser substituída com halogênio, C_3-C_8 cicloalquila, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi, hidróxi- C_1-C_6 alcóxi, C_2-C_7 alcoxicarbonila ou carbóxi), C_3-C_8 cicloalquila (onde a dita C_3-C_8 cicloalquila pode ser substituída com halogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi ou hidróxi) ou a fórmula $-(CH_2)_m-Ar^1$ (onde Ar^1 representa arila (onde a dita arila pode ser substituída com halogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi ou ciano) ou heteroarila (onde a dita heteroarila pode ser substituída com halogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi ou ciano), e m representa um inteiro de 0 a 2.

[00053] R^6 representa halogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi ou oxo (contanto que quando Z^2 for $-CH_2-$, o(s) átomo(s) de hidrogênio possa(m) ser substituído(s) por R^6),

[00054] R^7 representa um átomo de hidrogênio ou C_1-C_6 alquila,

[00055] R^8 representa C_1-C_6 alquila (onde a dita C_1-C_6 alquila pode

ser substituída com halogênio, C₃-C₈ cicloalquila, C₁-C₆ alcóxi ou hidróxi), C₃-C₈ cicloalquila (onde a dita C₃-C₈ cicloalquila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi ou hidróxi), C₁-C₆ alcóxi (onde o dito C₁-C₆ alcóxi pode ser substituído com halogênio, C₃-C₈ cicloalquila, C₁-C₆ alcóxi ou hidróxi) ou a fórmula -(CH₂)_I-Ar² (onde Ar² representa arila (onde a dita arila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano) ou heteroarila (onde a dita heteroarila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano) e I representa um inteiro de 0 a 2),

[00056] G representa -CO- ou -SO₂-,

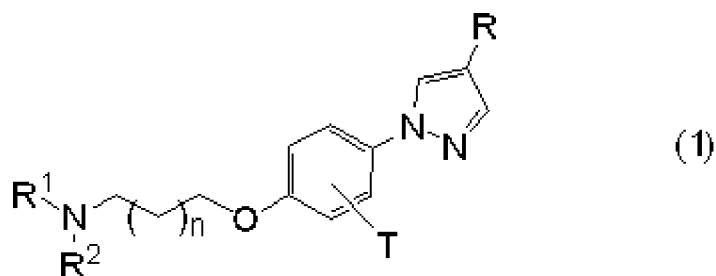
[00057] R⁹ representa C₁-C₆ alquila, C₃-C₈ cicloalquila, C₁-C₆ alcóxi, arila (onde a dita arila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano) ou heteroarila (onde a dita heteroarila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano), e

[00058] R¹⁰ representa C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, amino, C₁-C₆ alquilamino, C₂-C₁₂ dialquilamino, um anel heterocíclico saturado de 4 a 7 membros (onde o dito anel heterocíclico saturado pode ser substituído com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano), arila (onde a dita arila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano) ou heteroarila (onde a dita heteroarila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano), e

[00059] R¹¹ representa hidrogênio ou C₁-C₆ alquila)).

[2] Um derivado de fenilpirazol representado pela fórmula (1) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

Fórmula 3



onde

[00060] R^1 e R^2 , que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, C_1 - C_6 alquila ou C_3 - C_6 cicloalquila, ou

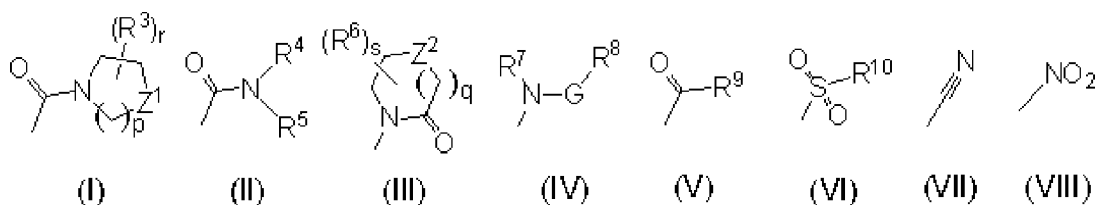
[00061] R^1 e R^2 são ligados um ao outro junto com seu átomo de nitrogênio adjacente para formar um anel heterocíclico saturado de 4 a 7 membros (onde o dito anel heterocíclico saturado pode ser substituído com halogênio ou C_1 - C_6 alquila),

[00062] n representa um inteiro de 0 a 2,

[00063] T um átomo de hidrogênio, halogênio ou C_1 - C_6 alquila, e

[00064] R representa qualquer uma das fórmulas (I) a (VIII):

Fórmula 4



[00065] (onde Z^1 e Z^2 , que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, $-CH_2-$, $-O-$ ou $-NH-$,

[00066] p representa um inteiro de 0 a 3,

[00067] q representa um inteiro de 0 a 1,

[00068] r e s , que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um inteiro de 0 a 2,

[00069] R^3 representa halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi ou hidróxi (contanto que quando Z^1 for $-CH_2-$ ou $-NH-$, o(s) átomo(s) de hidrogênio possa(m) ser substituído(s) por R^3),

[00070] R^4 e R^5 , que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila (onde a dita C_1 - C_6

alquila pode ser substituída com halogênio, C₃-C₈ cicloalquila, C₁-C₆ alcóxi ou hidróxi), C₃-C₈ cicloalquila (onde a dita C₃-C₈ cicloalquila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi ou hidróxi) ou a fórmula $-(CH_2)_m-Ar^1$ (onde Ar¹ representa arila (onde a dita arila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano) ou heteroarila (onde a dita heteroarila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano) e m representa um inteiro de 0 a 2),

[00071] R⁶ representa halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou oxo (contanto que quando Z² for -CH₂- ou -NH-, o(s) átomo(s) de hidrogênio possa(m) ser substituído(s) por R⁶, e contanto que quando Z² for -NH-, R⁶ seja halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi ou hidróxi),

[00072] R⁷ representa um átomo de hidrogênio ou C₁-C₆ alquila,

[00073] R⁸ representa C₁-C₆ alquila (onde a dita C₁-C₆ alquila pode ser substituída com halogênio, C₃-C₈ cicloalquila, C₁-C₆ alcóxi ou hidróxi), C₃-C₈ cicloalquila (onde a dita C₃-C₈ cicloalquila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi ou hidróxi), C₁-C₆ alcóxi (onde o dito C₁-C₆ alcóxi pode ser substituído com halogênio, C₃-C₈ cicloalquila, C₁-C₆ alcóxi ou hidróxi) ou a fórmula $-(CH_2)_l-Ar^2$ (onde Ar² representa arila (onde a dita arila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano) ou heteroarila (onde a dita heteroarila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano) e l representa um inteiro de 0 a 2),

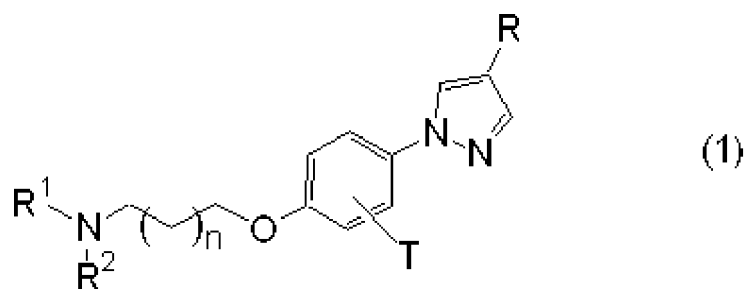
[00074] G representa -CO- ou -SO₂-,

[00075] R⁹ representa C₁-C₆ alquila, C₃-C₈ cicloalquila, C₁-C₆ alcóxi, arila (onde a dita arila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano) ou heteroarila (onde a dita heteroarila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano), e

[00076] R^{10} representa C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi, amino, C_1 - C_6 alquilamino, C_2 - C_{12} dialquilamino, um anel heterocíclico saturado de 4 a 7 membros (onde o dito anel heterocíclico saturado pode ser substituído com halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi, hidróxi ou ciano), arila (onde a dita arila pode ser substituída com halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi, hidróxi ou ciano) ou heteroarila (onde a dita heteroarila pode ser substituída com halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi, hidróxi ou ciano))}.

[3] Um derivado fenilpirazol representado pela fórmula (1) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

Fórmula 5



onde

[00077] R^1 e R^2 , que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, C_1 - C_6 alquila ou C_3 - C_8 cicloalquila, ou

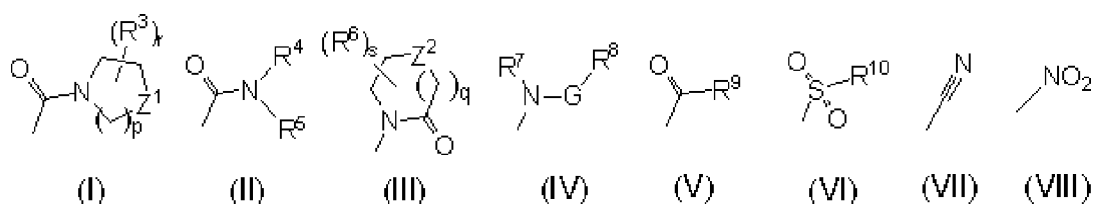
[00078] R^1 e R^2 são ligados um ao outro junto com seu átomo de nitrogênio adjacente para formar um anel heterocíclico saturado de 4 a 7 membros (onde o dito anel heterocíclico saturado pode ser substituído com halogênio ou C_1 - C_6 alquila),

[00079] n representa um inteiro de 0 a 2,

[00080] T representa um átomo de hidrogênio, halogênio ou C_1 - C_6 alquila, e

[00081] R representa qualquer uma das fórmulas (I) a (VIII):

Fórmula 6



[00082] (onde Z^1 e Z^2 , que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de carbono ou um átomo de oxigênio,

[00083] p representa um inteiro de 0 a 2,

[00084] q representa um inteiro de 0 a 1,

[00085] r e s, que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um inteiro de 0 a 2,

[00086] R^3 representa halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi ou hidróxi,

[00087] R^4 e R^5 , que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila (onde a dita C_1 - C_6 alquila pode ser substituída com halogênio, C_3 - C_8 cicloalquila, C_1 - C_6 alcóxi ou hidróxi), C_3 - C_8 cicloalquila (onde a dita C_3 - C_8 cicloalquila pode ser substituída com halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi (onde o dito C_1 - C_6 alcóxi pode ser substituído com halogênio, C_3 - C_8 cicloalquila, C_1 - C_6 alcóxi ou hidróxi) ou hidróxi) ou a fórmula $-(CH_2)_m-Ar^1$ (onde Ar^1 representa arila (onde a dita arila apode ser substituída com halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi, hidróxi ou ciano) ou heteroarila (onde a dita heteroarila pode ser substituída com halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi, hidróxi ou ciano) e m representa um inteiro de 0 a 2),

[00088] R^6 representa halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi, hidróxi ou oxo,

[00089] R^7 representa um átomo de hidrogênio ou C_1 - C_6 alquila,

[00090] R^8 representa C_1 - C_6 alquila (onde a dita C_1 - C_6 alquila pode ser substituída com halogênio, C_3 - C_8 cicloalquila, C_1 - C_6 alcóxi ou hidróxi), C_3 - C_8 cicloalquila (onde a dita C_3 - C_8 cicloalquila pode ser substituída com halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi ou hidróxi), C_1 - C_6 alcóxi (onde o dito C_1 - C_6 alcóxi pode ser substituído com halogênio,

C₃-C₈ cicloalquila, C₁-C₆ alcóxi ou hidróxi) ou a fórmula -(CH₂)_I-Ar² (onde Ar² representa arila (onde a dita arila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano) ou heteroarila (onde a dita heteroarila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano) e I representa um inteiro de 0 a 2),

[00091] G representa -CO- ou -SO₂-,

[00092] R⁹ representa C₁-C₆ alquila, C₃-C₈ cicloalquila, C₁-C₆ alcóxi, arila (onde a dita arila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano) ou heteroarila (onde a dita heteroarila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano), e

[00093] R¹⁰ representa C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, amino, C₁-C₆ alquilamino, C₂-C₁₂ dialquilamino, um anel heterocíclico saturado de 4 a 7 membros (onde o dito anel heterocíclico saturado pode ser substituído com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano), arila (onde a dita arila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano) ou heteroarila (onde a dita heteroarila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano))).

[4] O derivado de fenilpirazol ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer um de [1] a [3] acima, onde na fórmula (1),

[00094] n é 1,

[00095] T representa um átomo de hidrogênio ou halogênio, e

[00096] R¹ e R² são ligados um ao outro com seu átomo de nitrogênio adjacente para formar um anel heterocíclico de 5 a 6 membros saturado (onde o dito anel heterocíclico saturado pode ser substituído com C₁-C₆ alquila).

[5] O derivado de fenilpirazol ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer um de [1] a [4] acima,

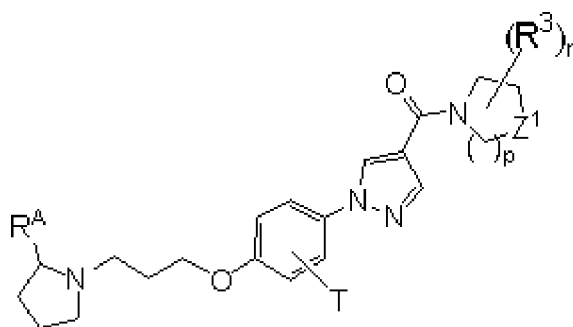
onde na fórmula (1), R é fórmula (I).

[6] O derivado de fenilpirazol ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer um de [1] a [4] acima, onde na fórmula (1), R é fórmula (II).

[7] O derivado de fenilpirazol ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer um de [1] a [4] acima, onde na fórmula (1), R é fórmula (III).

[8] O derivado de fenilpirazol ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com [1] acima, o qual é representando pela fórmula que segue:

Fórmula 7



[00097] {onde Z¹ representa -CH₂- ou -O-,

[00098] p representa um inteiro de 0 a 3,

[00099] r representa um inteiro de 0 a 2,

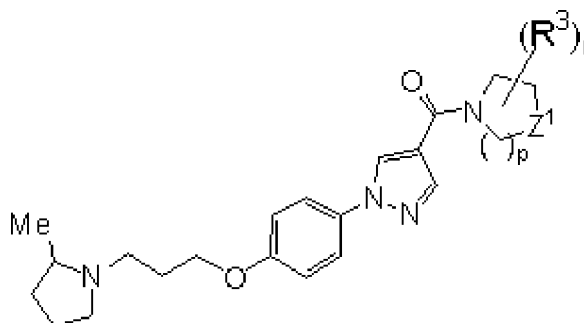
[000100] T representa um átomo de hidrogênio ou halogênio,

[000101] R³ representa halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou oxo (contanto que quando Z¹ for -CH₂-, o(s) átomo(s) de hidrogênio possa(m) ser substituído(s) por R³), e

[000102] R⁴ representa C₁-C₆ alquila}.

[9] O derivado de fenilpirazol ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com [1] acima, que é representado pela fórmula que segue:

Fórmula 8



[000103] {onde Z¹ representa -O- ou -NR¹¹- (onde R¹¹ representa hidrogênio ou C₁-C₆ alquila),

[000104] p representa um inteiro de 0 a 3,

[000105] r representa um inteiro de 0 a 2, e

[000106] R³ representa halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou oxo}.

[10] O derivado fenilpirazol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer um de [1] a [5] acima, que é selecionado do grupo consistindo em:

4-([1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil)morfolina,

4-([1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil)morfolina,

4-([1-(4-{3-pirrolidin-1-ilpropóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil)morfolina,

4-([1-(4-{3-piperidin-1-ilpropóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil)morfolina,

4-([1-(4-{3-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil)morfolina,

azetidin-1-il-(1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil)-1H-pirazol-4-il)metanona,

4-[(3,3-difluorpirrolidin-1-il)carbonil]-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol,

[(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il][1-(4-{3-[(2R)-2-

metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona,
 [1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](1,4-oxazepan-4-il)metanona,
 (4-metilpiperazin-1-il)[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona,
 [1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](pirrolidin-1-il)metanona,
 (1-{4-[3-(3-metilpirrolidin-1-il)propóxi}fenil]-1H-pirazol-4-il}(morfolin-4-il)metanona,
 (1-{4-[3-(2-etilpirrolidin-1-il)propóxi}fenil]-1H-pirazol-4-il}(morfolin-4-il)metanona,
 (1-{4-[3-(2,2-difluorpirrolidin-1-il)propóxi}fenil]-1H-pirazol-4-il}(morfolin-4-il)metanona,
 [1-(4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona,
 [1-(4-{4-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]butóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona,
 [1-(3-flúor-4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona,
 [1-(2-metil-4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona,
 [1-(3-bromo-4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona, e
 (2-hidroximorfolin-4-il)[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona.

[11] O derivado de fenilpirazol ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer um de [1] a [4] e [6] acima, que é selecionado do grupo consistindo em:

1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida,

1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida,

N-terc-butil-1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,

N-terc-butil-1-{4-[3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,

N-terc-butil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida,

N-terc-butil-1-{4-[3-(dietilamino)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,

N-(4-fluorofenil)-1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,

N-(4-fluorofenil)-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida,

N-(4-metilfenil)-1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,

4-fluorobenzilamida do ácido 1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxílico,

dimetilamida do ácido 1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxílico

bis-(2-hidróxietil)-amida do ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico,

N-(2-hidróxietil)-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida,

terc-butil N-(2-hidróxietil)-N-{[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil}glicinato,

N-(2-hidróxietil)-N-{[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil}glicina, e

N-[2-(2-hidroxietóxi)etil]-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida.

[12] Um agente profilático ou terapêutico para demência, doença de Alzheimer, distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção, esquizofrenia, epilepsia, convulsão central, distúrbios alimentares, obesidade, diabetes, hiperlipidemia, distúrbios do sono, narcolepsia, síndrome da apneia do sono, distúrbio do ritmo circadiano, depressão ou rinite alérgica, que compreende o derivado de fenilpirazol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer um de [1] a [11] acima como um ingrediente ativo.

VANTAGENS DA INVENÇÃO

[000107] Os compostos da presente invenção são excelentes antagonistas ou agonistas inversos do receptor H3 de histamina.

MELHOR MODO DE REALIZAR A INVENÇÃO

[000108] Os termos e expressões usados aqui são definidos como segue.

[000109] Conforme aqui usado, o termo "halogênio" refere-se a um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo.

[000110] O termo "C₁-C₆ alquila" refere-se a um grupo alquila linear ou ramificado contendo 1 a 6 átomos de carbono, incluindo grupos metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, n-pentila, isopentila, neopentila e n-hexila.

[000111] O termo "C₃-C₈ cicloalquila" refere-se a um grupo alquila cíclico contendo 3 a 8 átomos de carbono, incluindo grupos ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, cicloeptila e ciclo-octila.

[000112] O termo "C₁-C₆ alcóxi" refere-se a um grupo alcóxi linear ou ramificado contendo 1 a 6 átomos de carbono incluindo grupos metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, terc-butóxi, n-pentilóxi, isopentilóxi, neopentilóxi e n-hexilóxi.

[000113] O termo "C₂-C₇ alcóxicarbonila" refere-se a um grupo carbonila ligado a um grupo alcóxi linear ou ramificado contendo 1 a 6

átomos de carbono, incluindo grupos metoxicarbonila, etoxicarbonila, n-propoxicarbonila, isopropoxicarbonila, n-butoxicarbonila, isobutoxicarbonila, sec-butoxicarbonila, terc-butoxicarbonila, n-pentiloxicarbonila, isopentiloxicarbonila, neopentiloxicarbonila e n-hexiloxicarbonila.

[000114] O termo "hidróxi-C₁-C₆ alcóxi" refere-se a um grupo alcóxi linear ou ramificado substituídos por hidróxi contendo 1 a 6 átomos de carbono, incluindo grupos 2-hidroxietóxi, 2-hidróxi-n-propóxi, 3-hidróxi-n-propóxi, 2-hidróxi-1-metiletóxi e 6-hidróxi-n-hexilóxi.

[000115] O termo "C₁-C₆ alquilamino" refere-se a um grupo amino substituído com um grupo alquila linear ou ramificado contendo 1 a 6 átomos de carbono, incluindo grupos metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, sec-butilamino, terc-butilamino, n-pentilamino, isopentilamino, neopentilamino e n-hexilamino.

[000116] O termo "C₂-C₁₂ dialquilamino" refere-se a um grupo amino substituído com dois grupos alquila lineares ou ramificados cada um contendo 1 a 6 átomos de carbono, incluindo grupos dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino, N,N-isopropilmetilamino, di-n-butilamino, di-isobutilamino, N,N-sec-butiletilamino, N,N-terc-butiletilamino, di-n-pentilamino, N,N-isopentilmetilamino, N,N-neopentilmetilamino e di-n-hexilamino.

[000117] O termo "anel heterocíclico saturado de 4 a 7 membros" refere-se a, por exemplo, um grupo 1-azetidínica, 1-pirrolidínica, piperidino, morfolino ou 1-azepânica.

[000118] A expressão "ligado um ao outro junto com seu átomo de nitrogênio adjacente para formar um anel heterocíclico saturado de 4 a 7 membros" pretende significar, por exemplo, um grupo 1-azetidila, 1-pirrolidila, piperidino, morfolino ou 1-azepânica.

[000119] O termo "arila" refere-se a um grupo fenila ou um grupo

naftila.

[000120] O termo "heteroarila" refere-se a um grupo composto de um anel heterocíclico aromático monocíclico de 5 ou 6 membros ou bicíclico de 9 ou 10 membros. Exemplos incluem piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, quinoxalinila, pirrolila, furanila, tiofenila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, indolila, benzofuranila, benzotiofenila, benzoimidazolila, indazolila, benzoxazolila, benzotiazolila e benzotriazolila. Exemplos mais específicos incluem 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, piridazin-3-ila, piridazin-4-ila, pirimidin-2-ila, pirimidin-4-ila, pirimidin-5-ila, pirazin-2-ila, quinolin-2-ila, quinolin-4-ila, quinolin-6-ila, quinolin-8-ila, isoquinolin-1-ila, isoquinolin-6-ila, quinazolin-2-ila, quinazolin-5-ila, quinoxalin-2-ila, quinoxalin-6-ila, pirrol-3-ila, furan-2-ila, furan-3-ila, tiofen-2-ila, tiofen-3-ila, pirazol-3-ila, pirazol-4-ila, imidazol-2-ila, oxazol-2-ila, oxazol-4-ila, isoxazol-3-ila, tiazol-2-ila, tiazol-5-ila, isotiazol-4-ila, 1,2,4-triazol-3-ila, indol-2-ila, indol-5-ila, indol-7-ila, benzofuran-3-ila, benzotiofen-3-ila, benzoimidazol-2-ila, indazol-5-ila, benzoxazol-2-ila, benzotiazol-2-ila e benzotiazol-4-ila.

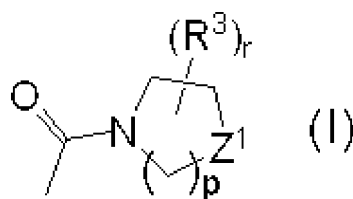
[000121] Modalidades preferidas serão dadas abaixo para os compostos da presente invenção.

[000122] n é preferivelmente 1.

[000123] T é preferivelmente um átomo de hidrogênio ou halogênio.

[000124] Uma modalidade preferida de R é fórmula (I) mostrada abaixo.

Fórmula 9



[000125] Na fórmula (I), Z¹ representa -CH₂-, -O- ou -NR¹¹- (onde

R^{11} representa hidrogênio ou C_1 - C_6 alquila),

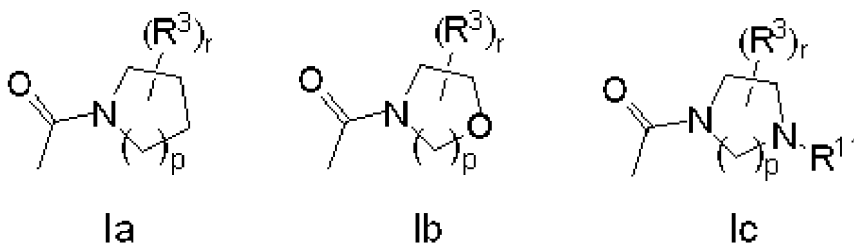
[000126] p representa um inteiro de 0 a 3,

[000127] r representa um inteiro de 0 a 2, e

[000128] R^3 representa halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi, hidróxi ou oxo (contanto que quando Z^1 for $-CH_2-$, o(s) átomo(s) de hidrogênio possa(m) ser substituído(s) por R^3).

[000129] Modalidades preferidas da estrutura de fórmula (I) são representadas pela fórmula que segue:

Fórmula 10



[000130] (onde R^3 , R^{11} , p e r são conforme acima definido).

[000131] R^3 é preferivelmente halogênio, C_1 - C_6 alquila ou hidróxi.

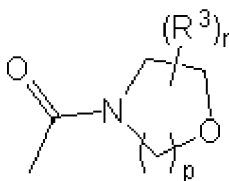
[000132] R^{11} é preferivelmente C_1 - C_6 alquila.

[000133] Na fórmula (Ia), p representa preferivelmente um inteiro de 1 a 2.

[000134] Nas fórmulas (Ib) e (Ic), p representa preferivelmente um inteiro de 2 a 3.

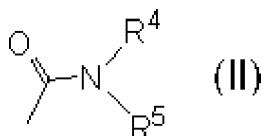
[000135] Uma modalidade mais preferida para a estrutura da fórmula (I) é representada pela fórmula que segue.

Fórmula 11



[000136] Outra modalidade preferida de R é fórmula (II) mostrada abaixo.

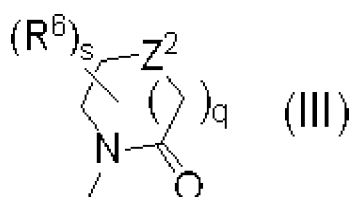
Fórmula 12



[000137] Na fórmula (II), R^4 e R^5 , que podem ser iguais ou diferentes, preferivelmente cada um representa um átomo de hidrogênio, C_1 - C_6 alquila (onde a dita C_1 - C_6 alquila pode ser substituída com halogênio, C_3 - C_8 cicloalquila, C_1 - C_6 alcóxi, hidróxi ou hidróxi- C_1 - C_6 alcóxi) ou a fórmula $-(\text{CH}_2)_m\text{-Ar}^1$ (onde Ar^1 representa arila (onde a dita arila pode ser substituída com halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi, hidróxi ou ciano) e m representa um inteiro de 0 a 2).

[000138] Ainda outra modalidade preferida de R é a fórmula (III) mostrada abaixo.

Fórmula 13



[000139] Na fórmula (III), Z^2 representa $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$ ou $-\text{NR}^{11}-$ (onde R^{11} representa hidrogênio ou C_1 - C_6 alquila),

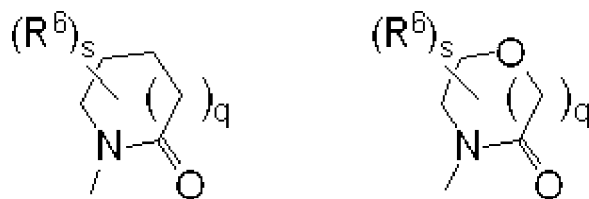
[000140] q representa um inteiro de 0 a 1,

[000141] s representa um inteiro de 0 a 2, e

[000142] R^6 representa halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi, hidróxi ou oxo (contanto que quando Z^2 for $-\text{CH}_2-$, o(s) átomo(s) de hidrogênio possa(m) ser substituído(s) por R^6).

[000143] Modalidades preferidas para a estrutura de fórmula (III) são representadas pela fórmula que segue:

Fórmula 14



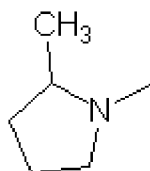
[000144] (onde R^6 , s e q são conforme acima definido).

[000145] s representa preferivelmente um inteiro de 0 a 1.

[000146] Da mesma maneira, em uma modalidade preferida de $-NR^1R^2$, R^1 e R^2 são ligados um ao outro junto com seu átomo de hidrogênio adjacente para formar um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 membros (por exemplo, 1-pirrolidila, piperidino) (onde o dito anel heterocíclico saturado pode ser substituído com C_1 - C_6 alquila). No caso de 1-pirrolidila, ela é preferivelmente substituída com uma C_1 - C_6 alquila na posição 2.

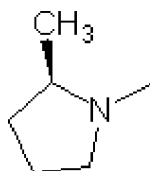
[000147] Uma modalidade mais preferida de $-NR^1R^2$ é um grupo representado pela fórmula que segue.

Fórmula 15



[000148] Uma modalidade ainda mais preferida de $-NR^1R^2$ é um grupo representado pela fórmula que segue.

Fórmula 16

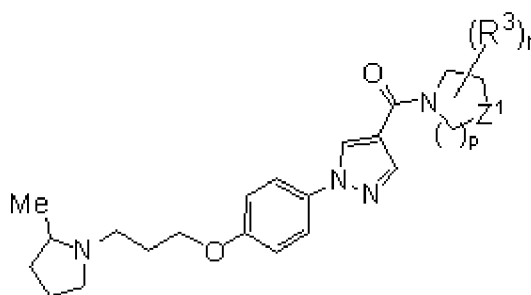


[000149] Além disso, para determinar a utilidade farmacêutica, vários aspectos de compostos devem ser avaliados, incluindo não apenas sua atividade principal, mas também seus efeitos colaterais e toxicidade. Mais especificamente, quando os compostos são considerados para inibição do receptor H3, uma vez que receptores opioides estão

envolvidos no mecanismo regulador de funções cerebrais, os compostos podem ter efeitos colaterais tais como dependência, disforia, sintomas tipo depressão se eles também tiverem uma afinidade para receptores μ , δ e κ . Por outro lado, quando os compostos têm um efeito antagonístico contra receptores σ_1 , eles vão afetar a liberação de acetilcolina e funções de receptor de NMDA, e então não podem exercer um efeito de aumento suficiente sobre funções cognitivas. Essas constatações são relatadas em *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002, abril, 301(1), 249-257 e *Neuropsychopharmacology*, 2007, março, 32(3), 514-521. Então, há uma demanda quanto a compostos que não tenham nenhuma afinidade para receptores de opioide e seletivamente ajam sobre receptores H3.

[000150] Os compostos preferidos em termos de baixa afinidade para receptores de opioide são derivados de fenilpirazol ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, que têm um substituinte específico na posição 4 de pirazol e têm ainda outros substituintes conforme definido abaixo:

Fórmula 17



[000151] {onde Z^1 representa $-O-$ ou $-NR^{11}-$ (onde R^{11} representa hidrogênio ou C_1-C_6 alquila),

[000152] p representa um inteiro de 0 a 3,

[000153] r representa um inteiro de 0 a 2, e

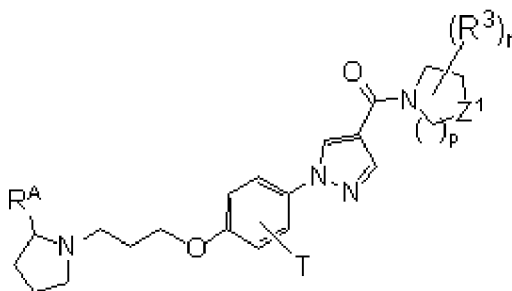
[000154] R^3 representa halogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi, hidroxi ou oxo}.

[000155] Uma modalidade preferida para a fórmula cima é como

segue: Z^1 é preferivelmente -O-, R^3 é preferivelmente halogênio, C_1-C_6 alquila ou hidróxi e r é preferivelmente 0.

[000156] Os compostos preferidos em termos de baixa citotoxicidade são derivados de fenilpirazol ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, que têm um substituinte específico na posição 4 de pirazol e têm ainda outros substituintes conforme definido abaixo:

Fórmula 18



[000157] {onde Z^1 representa -CH₂- ou -O-,

[000158] p representa um inteiro de 0 a 3,

[000159] r representa um inteiro de 0 a 2,

[000160] T representa um átomo de hidrogênio ou halogênio,

[000161] R^3 representa halogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi ou oxo (contanto que quando Z^1 for -CH₂-, o(s) átomo(s) de hidrogênio possam ser substituídos por R^3), e

[000162] R^A representa C_1-C_6 alquila};

[000163] Uma modalidade preferida para a fórmula acima é como segue: Z^1 é preferivelmente -O-, R^A é preferivelmente metila, R^3 é preferivelmente C_1-C_6 alquila ou hidróxi e r é preferivelmente 0.

[000164] Conforme aqui usado, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" pretende incluir um sal com um ácido orgânico tal como ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico ou ácido nítrico; um sal com um ácido orgânico tal como ácido acético, ácido oxálico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido benzenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido benzoico, ácido canforsulfônico, ácido eta-

nossulfônico, ácido glucoeptônico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido glicólico, ácido málico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido galactárico ou ácido naftaleno-2-sulfônico; um sal com um ou mais íons de metal tais como íon de lítio, íon de sódio, íon de potássio, íon de cálcio, íon de magnésio, íon de zinco e/ou íon de alumínio; bem como um sal com amônia ou uma amina tal como arginina, lisina, piperazina, colina, dietilamina, 4-fenilciclo-hexilamina, 2-aminoetanol ou benzetina.

[000165] Os compostos da presente invenção podem estar presentes na forma de vários solvatos. Eles podem também estar em forma de hidrato em termos de aplicabilidade como preparações farmacêuticas.

[000166] Os compostos da presente invenção compreendem todos os enantiômeros, diastereômeros, compostos de equilíbrio, suas misturas em qualquer razão, racematos, etc.

[000167] Os compostos da presente invenção também compreendem compostos onde um ou mais átomos de hidrogênio, átomos de carbono, átomos de nitrogênio, átomos de oxigênio ou átomos de enxofre são substituídos por seus radioisótopos ou isótopos estáveis. Esses compostos marcados são úteis para estudos de metabolismo e/ou farmacocinéticos, análise biológica como ligantes receptores ou outros propósitos.

[000168] Os compostos da presente invenção podem ser formulados em preparações farmacêuticas em combinação com um ou mais veículos, excipientes ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis. Exemplos de tais veículos, excipientes e diluentes incluem água, lactose, dextrose, frutose, sucrose, sorbitol, manitol, polietileno glicol, propileno glicol, amido, goma, gelatina, alginato, silicato de cálcio, fosfato de cálcio, celulose, xarope água, metilcelulose, polivinilpirrolidona, alquil para-hidróxi benzosorbato, talco, estearato de magnésio, ácido

esteárico, glicerina, bem como vários óleos tais como óleo de sésamo, óleo de oliva, óleo de soja e similar.

[000169] Além disso, os veículos, excipientes ou diluentes acima podem ser opcionalmente misturados com aditivos geralmente usados tais como extensores, ligantes, agentes de desintegração, ajustadores de pH, solubilizadores e outros, e então formulados usando técnicas padrão em formas de dosagem orais ou parenterais incluindo comprimidos, pílulas, cápsulas, grânulos, pós, soluções, emulsões, suspensões, unguentos, injeções, emplastros para a pele, etc. Os compostos da presente invenção podem ser dados a pacientes adultos a 0,001 a 500 mg por administração, uma vez ou várias vezes por dia, através de via oral ou parenteral. Esta dosagem pode ser aumentada ou diminuída conforme apropriado para o tipo de doença a ser tratada, a idade, peso do corpo e sintoma de um paciente, etc.

[000170] Perfis desejados para os compostos da presente invenção incluem excelente eficácia, boa cinética *in vivo* (boa absorção oral, nenhum acúmulo específico em tecido), propriedades físicas excelentes, baixa toxidez, etc.

[000171] Os compostos da presente invenção podem ser preparados da maneira que segue.

(Processo para preparação dos compostos da presente invenção)

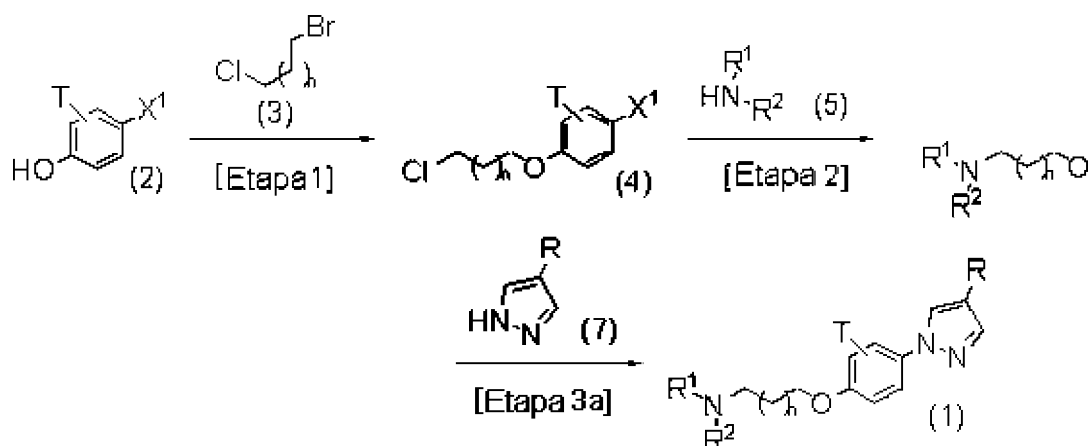
[000172] Os compostos da presente invenção podem ser preparados através de procedimentos químicos orgânicos, por exemplo, de acordo com os esquemas de reação que seguem. Nos Esquemas de Reação 1 a 10 mostrados abaixo, R, R¹ a R¹⁰, T, G, Z¹, Z², p, q, r, s e n são conforme acima definido. X¹ a X³, que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um grupo de saída tal como um átomo de halogênio (por exemplo, um átomo de cloro, um átomo de bromo, um átomo de iodo) ou um grupo sulfonilóxi orgânico (por exemplo, um grupo metanossulfonilóxi, um grupo benzenossulfonilóxi, um grupo p-

toluenossulfonilóxi, um grupo trifluormetanossulfonilóxi), Y^1 a Y^4 , que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um grupo de saída (por exemplo, um átomo de halogênio ou um grupo sulfonilóxi orgânico) ou um grupo hidroxila, Z^3 representa um átomo de carbono ou um átomo de oxigênio, e t representa um inteiro de 0 ou 1.

[000173] Abaixo será dada explicação do processo mostrado no Esquema de Reação 1 para preparação do composto da presente invenção. Este processo pretende preparar o composto (1) da presente invenção a partir do composto (2).

(Esquema de Reação 1)

Fórmula 19



[000174] A etapa 1 pretende obter o composto (4) através de reação de acoplamento entre o composto (2) e composto (3) conhecido. O composto (2) é conhecido ou pode ser facilmente sintetizado a partir de um composto conhecido. Esta reação de acoplamento pode ser realizada através de procedimentos-padrão para reação entre fenol e haleto de alquila na presença de uma base com ou sem um solvente. Se necessário, por exemplo, um aditivo tal como iodeto de potássio ou brometo de sódio pode ser adicionado. Exemplos de uma base disponível para uso nesta reação incluem piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, terc-butoxido de potássio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, bicarbonato de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido

de potássio e hidreto de sódio. Exemplos de um solvente disponível para uso na presente reação incluem alcoóis (por exemplo, metanol, etanol, isopropanol); éteres (por exemplo, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxana); hidrocarbonos (por exemplo, tolueno, benzeno); hidrocarbonos halogenados (por exemplo, clorofórmio, diclorometano); amidas (por exemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona); cetonas (por exemplo, acetona, 2-butanona); sulfóxido de dimetila; acetonitrila; água; ou solventes mistos dos mesmos. Dentre eles, preferidos são tetra-hidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrila e 2-butanona. A temperatura de reação nesta reação geralmente varia de a partir de 0° a a 150°C, preferivelmente de a partir de 15°C a 100°C, e o tempo de reação geralmente varia de 1 a 48 horas, preferivelmente de a partir de 1 a 12 horas.

Etapa 2

[000175] A etapa 2 pretende obter o composto (6) através de condensação entre os compostos (4) e(5) através de reação de acoplamento. O composto (5) é conhecido ou pode ser facilmente sintetizado a partir de um composto conhecido. Esta reação de acoplamento pode se realizada através de procedimentos-padrão para reação entre amina e haleto de alquila na presença ou ausência de uma base com ou sem um solvente. Se necessário, por exemplo, um aditivo tal como iodeto de potássio ou brometo de sódio pode ser adicionado. Exemplos de uma base disponível para uso nesta reação incluem piridina, trietilamina, di-isopropiletilamina, terc-butóxido de potássio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, bicarbonato de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e hidreto de sódio. Exemplos de um solvente disponível para uso na presente reação incluem alcoóis (por exemplo, metanol, etanol, isopropanol); éteres (por exemplo, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxano); hidrocarbonos (por exemplo, tolueno, benzeno); hidrocarbonos halogenados (por exemplo, clorofórmio, diclorometano);

amidas (por exemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona); cetonas (por exemplo, acetona, 2-butanona); sulfoxido de dimetila; acetonitrila; água; ou solventes misturados dos mesmos. Dentre eles, são preferidos tetra-hidrofurano, N,N-dimetilformamida e acetonitrila. A temperatura de reação nesta reação geralmente varia de a partir de 0°C a 150°C, preferivelmente de a partir de 15°C a 100°C e o tempo de reação geralmente varia de a partir de 1 a 48 horas, preferivelmente de a partir de 1 a 12 horas.

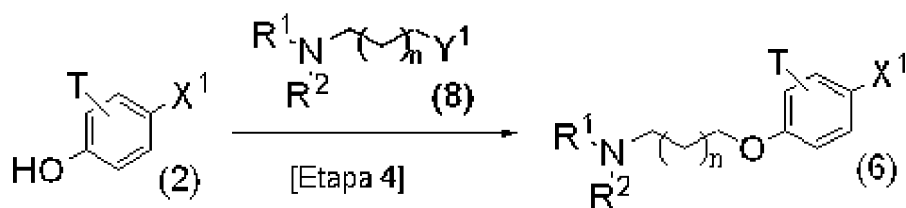
Etapa 3a

[000176] A etapa 3a é pretendida para obter o composto (1) da presente invenção através de condensação entre os compostos (6) e (7) através de reação de acoplamento. O composto (7) é conhecido ou pode ser facilmente sintetizado a partir de um composto conhecido. Esta reação de acoplamento pode ser realizada através de procedimentos-padrão para aromatização de um átomo de nitrogênio em um composto azol na presença de uma base usando um ligante e um catalisador em um solvente, por exemplo, de acordo com o método descrito em Kunz e outros, *Synlett*, 2003, Vol. 15, pp. 2428-2439 ou métodos equivalentes aos mesmos. Exemplos de um catalisador disponível para uso na presente reação incluem catalisadores de cobre geralmente usados para reação de condensação, conforme exemplificado por cobre(0), iodeto de cobre(I), cloreto de cobre(I), óxido de cobre(I) ou complexo de brometo de cobre(I)trifenilfosfina e complexo de trifluorometanossulfonato de cobre(I) benzeno. Exemplos de um ligante disponível para uso na presente reação incluem aqueles geralmente usados para reação de condensação na presença de um catalisador de cobre, conforme exemplificado por N,N'-dimetiletilenodiamina, N,N'-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina, 2-aminopiridina, 1,10-fenantrolina, 2-hidroxibenzaldeído oxima e etileno glicol. Exemplos de uma base disponível para uso na presente reação incluem carbonato de potássio,

fosfato de potássio, hidróxido de potássio, terc-butóxido de potássio, carbonato de cézio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, acetato de sódio, metóxido de sódio e hidróxido de tetrabutylamônio. Dentre eles, preferidos são carbonato de potássio e carbonato de cézio. Dentre eles, preferidos são carbonato de potássio e carbonato de cézio. Exemplos de um solvente disponível para uso na presente reação incluem alcoóis (por exemplo, metanol, etanol, isopropanol); éteres (por exemplo, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxana); hidrocarbonos (por exemplo, tolueno, benzeno); hidrocarbonos halogenados (por exemplo, clorofórmio, diclorometano); amidas (por exemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona); cetonas (por exemplo, acetona, 2-butanona); sulfóxido de dimetila; acetonitrila; água; ou solventes mistos dos mesmos. Dentre eles, são preferidos tolueno, N,N-dimetilformamida e N-metil-2-pirrolidona. A temperatura de reação nesta reação geralmente varia de a partir de 0°C a 150°C, preferivelmente de a partir de 40°C a 120°C, e o tempo de reação geralmente varia de a partir de 1 a 48 horas, preferivelmente de a partir de 1 a 12 horas.

(Esquema de Reação 2)

Fórmula 20



(Etapa 4)

[000177] Alternativamente, o composto (6) pode ser também obtido através de reação de acoplamento entre os compostos (2) e (8). O composto (8) é conhecido ou pode ser facilmente sintetizado a partir de um composto conhecido. Esta reação de acoplamento pode ser re-

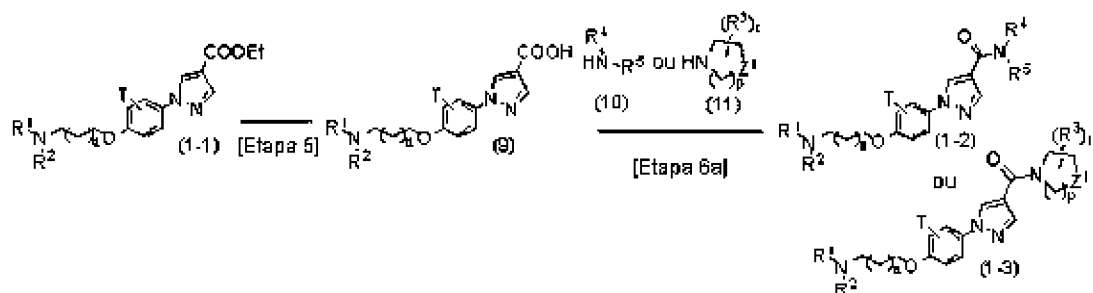
alizada da mesma maneira que mostrado na etapa 1 quando Y¹ for um grupo de saída tal como um átomo de halogênio.

[000178] Quando Y¹ for um grupo hidroxila, esta reação de acoplamento pode ser reação Mitsunobu, por exemplo, que é realizada em um solvente na presença de um reagente composto de um composto organofosforoso (por exemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina) em combinação com um composto azo (por exemplo, azodicarboxilato de dietila, azodicarboxilato de di-isopropila, azodicarboxilato de di-terc-butila) ou na presença de um reagente ilídeo de fósforo (por exemplo, cianometiltributylfosforano). Exemplos de um solvente adequado para uso na presente reação incluem éteres (por exemplo, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxana); hidrocarbonos (por exemplo, tolueno, benzeno); hidrocarbonos halogenados (por exemplo, clorofórmio, diclorometano); amidas (por exemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona); sulfóxido de dimetila; acetonitrila; ou solventes mistos dos mesmos. Dentre eles, são preferidos tetra-hidrofurano e tolueno. A temperatura de reação nesta reação geralmente varia de 0°C a 120°C, preferivelmente de a partir de 15°C a 80°C e o tempo de reação geralmente varia de a partir de 1 a 48 horas, preferivelmente de a partir de 1 a 12 horas.

[000179] Será dada explicação abaixo do processo mostrado no Esquema de Reação 3 para preparação do composto da presente invenção. Este processo pretende preparar o composto (1-2) ou (1-3) da presente invenção a partir do composto (1-1).

(Esquema de Reação 3)

Fórmula 21



(Etapa 5)

[000180] A etapa 5 pretende obter o composto (9) através de hidrólise do grupo etoxycarbonila no composto (1-1) em uma forma de ácido carboxílico. Esta reação de hidrólise pode ser realizada através de reação-padrão para hidrólise de éster, por exemplo, na presença de um ácido forte com ou sem um solvente, ou alternativamente, na presença de uma base em um solvente, de acordo com o método descrito em T.W. Greene e P.G.M. Wuts e outros, *Protective Groups in Organic Synthesis*, terceira edição, John Wiley and Sons ou métodos equivalentes dos mesmos. A temperatura de reação nesta reação geralmente varia de a partir de 0°C a 120°C, preferivelmente de a partir de 15°C a 80°C e o tempo de reação geralmente varia de a partir de 1 a 48 horas, preferivelmente de a partir de 1 a 12 horas.

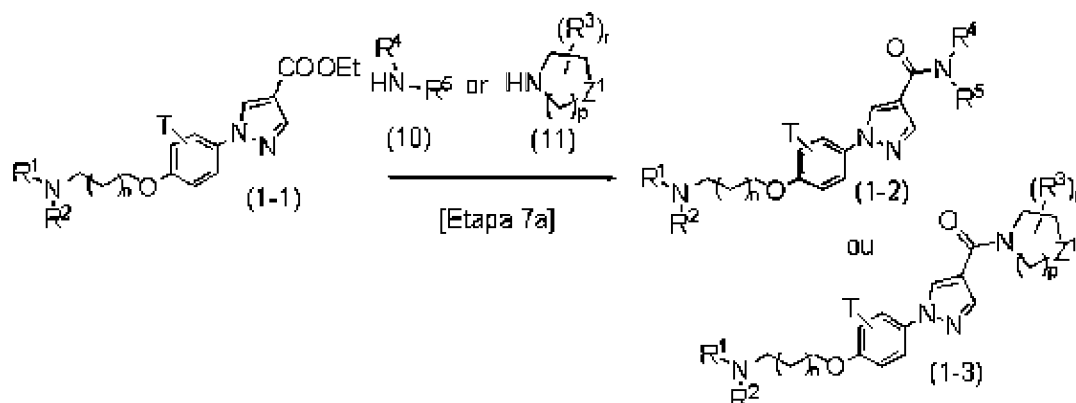
(Etapa 6a)

[000181] A etapa 6a pretende obter o composto (1-2) ou (1-3) da presente invenção através de condensação entre o composto (9) e o composto (10) ou (11), respectivamente, através de reação de acoplamento. Os compostos (10) e (11) são conhecidos ou podem ser facilmente sintetizados a partir de compostos conhecidos. Esta reação de acoplamento pode ser realizada através de procedimentos-padrão para amidação de um ácido carboxílico, por exemplo, através de conversão de um ácido carboxílico em um haleto de ácido carboxílico (por exemplo, cloreto de ácido carboxílico, brometo de ácido carboxílico) e a reação subsequente com uma amina, através de reação de um anidrido ácido misto (por exemplo, obtido a partir de um ácido carboxílico

ou um éster de clorocarbonato) com uma amina, através de conversão de um ácido carboxílico em um éster ativo (por exemplo, éster de 1-benzotriazol, éster de succinimidila) e a reação subsequente com uma amina, ou através de reação de um ácido carboxílico com uma amina na presença de um agente de condensação de desidratação. Todas essas reações podem ser realizadas na presença ou ausência de uma base em um solvente. Exemplos de um agente de condensação de desidratação disponíveis para uso na presente reação incluem cloridrato de 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etilcarbodi-imida, dicitlohexilcarbodi-imida, difenilfosforilazida e carbonidi-imidazol. Se necessário, é possível usar um ativador tal como 1-hidroxibenzotriazol ou hidroxissuccinimida. Exemplos de uma base disponível para uso na presente reação incluem piridina, trietilamina, di-isopropiletilamina, carbonato de potássio, carbonato de sódio e bicarbonato de sódio. Exemplos de um solvente disponível para uso na presente reação incluem éteres (por exemplo, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxana); hidrocarbonos (por exemplo, tolueno, benzeno); hidrocarbonos halogenados (por exemplo, clorofórmio, diclorometano); amidas (por exemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona); cetonas (por exemplo, acetona, 2-butanona); sulfóxido de dimetila; acetonitrila; água; ou solventes mistos dos mesmos. Dentre os mesmos, preferido é tolueno, tetra-hidrofurano ou N,N-dimetilformamida. A temperatura de reação nesta reação geralmente varia de a partir de 0°C a 120°C, preferivelmente de a partir de 15°C a 40°C, e o tempo de reação geralmente varia de a partir de 1 a 48 horas, preferivelmente de a partir de 1 a 12 horas.

(Esquema de reação 4)

Fórmula 22



(Etapa 7a)

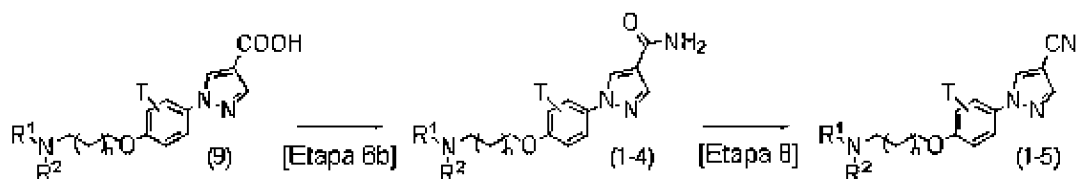
[000182] Alternativamente, o composto (1-2) ou (1-3) da presente invenção pode também ser obtido através de reação de acoplamento entre o composto (1-1) e o composto (10) ou (11), respectivamente. Esta reação de acoplamento pode ser realizada através de reação de troca de éster-amida-padrão para um éster de ácido carboxílico, por exemplo, através de reação de um éster de ácido carboxílico com uma amina primária ou secundária com ou sem um solvente. Se necessário, por exemplo, um aditivo tal como metóxido de sódio, hidreto de sódio, n-butilítio ou trimetilalumínio pode ser adicionado. No caso de usar um solvente nesta reação, exemplos de um solvente incluem alcoóis (por exemplo, metanol, etanol, isopropanol); éteres (por exemplo, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxana); hidrocarbonos (por exemplo, tolueno, benzeno, xileno); amidas (por exemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona); cetonas (por exemplo, acetona, 2-butanona); sulfóxido de dimetila; acetonitrila; água; ou solventes mistos dos mesmos. Dentre os mesmos são preferidos tolueno, tetra-hidrofurano e sulfóxido de dimetila. A temperatura de reação nesta reação geralmente varia de a partir de 15°C a 150°C, preferivelmente de a partir de 15°C a 100°C, e o tempo de reação geralmente varia de a partir de 1 a 48 horas, preferivelmente de a partir de 1 a 12 horas.

[000183] Será dada abaixo explicação do processo mostrado no

esquema de reação 5 para preparação do composto da presente invenção. Este processo pretende preparar o composto (1-4) ou (1-5) da presente invenção a partir do composto (9).

(Esquema de reação 5)

Fórmula 23



(Etapa 6b)

[000184] A etapa 6b pretende obter o composto (1-4) da presente invenção através de reação entre o composto (9) e amônia. Esta reação pode ser realizada da mesma maneira conforme mostrado na etapa 6a. Mais especificamente, por exemplo, a mesma pode ser realizada através de reação de um ácido carboxílico com amônia aquosa na presença de um agente de condensação de desidratação.

(Etapa 8)

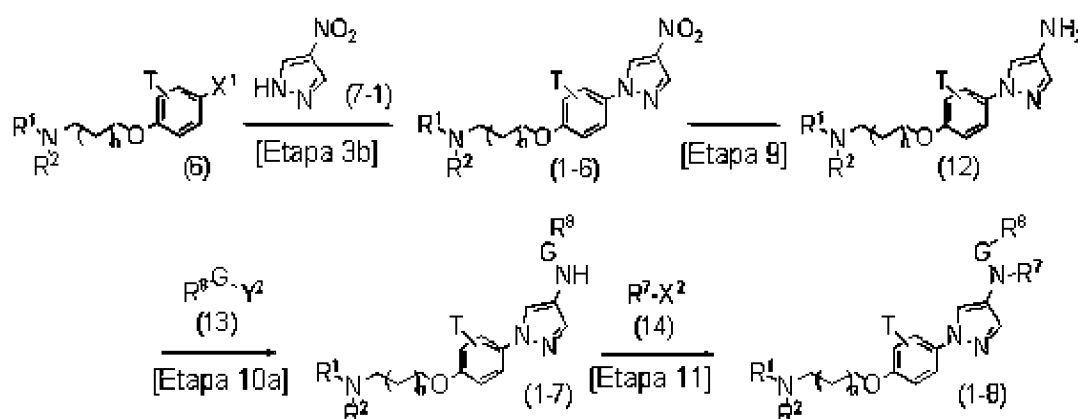
[000185] A etapa 8 pretende obter o composto (1-5) da presente invenção através de conversão do grupo carbamoila em composto (1-5) em um grupo nitrila. Esta etapa pode ser realizada através de reação-padrão para conversão de um grupo carbamoila em um grupo nitrila, por exemplo, na presença de um agente de desidratação com ou sem um solvente. Se necessário, por exemplo, um aditivo tal como N,N-dimetilformamida ou cloreto de sódio pode ser adicionado. Exemplos de um agente de desidratação disponível para uso na presente reação incluem pentaóxido de fósforo, pentacloreto de fósforo, tricloreto de fósforo, cloreto de fosforila, cloreto de tionila, cloreto de oxalila, anidrido trifluoracético e anidrido trifluormetanossulfônico. No caso do uso de um solvente nesta reação, exemplos de um solvente incluem éteres (por exemplo, tetra-hidrofurano, 1-4-dioxana); hidrocarbonos (por exemplo, tolueno, benzeno); amidas (por exemplo, N,N-

dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona); acetonitrila; ou solventes mistos dos mesmos. A temperatura de reação nesta reação geralmente varia de a partir de 0°C a 120°C, preferivelmente de a partir de 15°C a 80°C, e o tempo de reação geralmente varia de a partir de 1 a 48 horas, preferivelmente de a partir de 1 a 12 horas.

[000186] Será dada agora abaixo explicação do processo mostrado no esquema de reação 6 para preparação do composto da presente invenção. Este processo pretende preparar o composto (1-6), (1-7) ou (1-8) da presente invenção a partir do composto (6).

(Esquema de reação 6)

Fórmula 24



(Etapa 3b)

[000187] A etapa 3b pretende obter o composto (1-6) da presente invenção através da condensação entre compostos (6) e (7-1) através de reação de acoplamento. Esta reação pode ser realizada da mesma maneira conforme mostrado na etapa 3a.

(Etapa 9)

[000188] A etapa 9 pretende obter o composto (12) através da redução do grupo nitro em composto (1-6). Esta etapa pode ser realizada através de reação de redução-padrão para conversão de um grupo nitro em um grupo amino, por exemplo, através de redução catalítica através de hidrogenação na presença de um catalisador (por exemplo, paládio sobre carbono, platina, Níquel Raney, ródio-alumina), através

de redução sob condições ácidas usando zinco, ferro, estanho ou cloreto de estanho(II), ou através de redução usando um hidreto de metal (por exemplo, hidreto de alumínio lítio). Mais especificamente, por exemplo, esta etapa pode ser realizada com o uso de paládio sobre carbono como um catalisador em redução catalítica através de hidrogenação em um solvente metanol.

(Etapa 10a)

[000189] A etapa 10a pretende obter o composto (1-7) da presente invenção através de condensação entre os compostos (12) e (13) através de reação de acoplamento. O composto (13) é conhecido ou pode ser facilmente sintetizado a partir de um composto conhecido. Esta reação de acoplamento pode ser realizada da mesma maneira conforme mostrado na etapa 6a quando G é CO e Y² é um grupo hidroxila.

[000190] Quando Y² é um átomo de halogênio, esta reação de acoplamento pode ser realizada através de reação do composto (12) com composto (13) na presença ou ausência de uma base com ou sem um solvente. Exemplos de uma base disponível para uso na presente reação incluem piridina, trietilamina, di-isopropiletilamina, carbonato de potássio, bicarbonato de sódio e hidróxido de sódio. Exemplos de um solvente disponível para uso na presente reação incluem éteres (por exemplo, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxana); hidrocarbonos (por exemplo, tolueno, benzeno); hidrocarbonos halogenados (por exemplo, clorofórmio, diclorometano); amidas (por exemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona); ou solventes mistos dos mesmos. Dentre os mesmos, preferidos são tetra-hidrofurano e tolueno. A temperatura de reação nesta reação geralmente varia de a partir de 0°C a 120°C, preferivelmente de a partir de 15°C a 80°C, e o tempo de reação geralmente varia de a partir de 1 a 48 horas, preferivelmente de a partir de 1 a 12 horas.

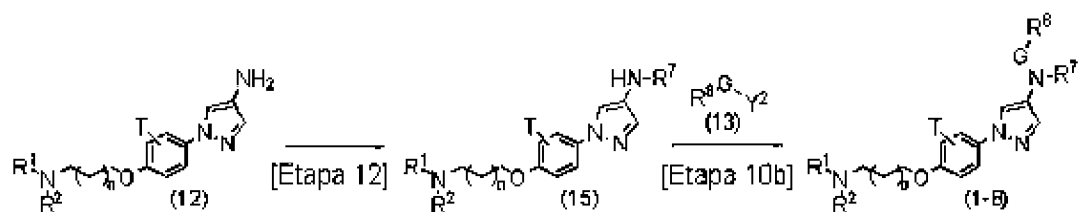
(Etapa 11)

[000191] A etapa 11 pretende obter o composto (1-8) da presente invenção através de reação entre os compostos (1-7) e (14). O composto (14) é conhecido ou pode ser facilmente sintetizado a partir de um composto conhecido. Esta reação pode ser realizada através de procedimentos-padrão para alquilação de uma amida ou sulfonamida, por exemplo, através de reação do composto (1-7) com o composto (14) na presença de uma base em um solvente. Se necessário, por exemplo, um aditivo tal como brometo de tetrabutilamônio ou 18-coroa-6-éter pode ser adicionado. Exemplos de uma base disponível para uso na presente reação incluem hidreto de sódio, hidreto de potássio, terc-butóxido de potássio, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, metóxido de sódio e n-butilítio. Exemplos de um solvente disponível para uso na presente reação incluem alcoóis (por exemplo, metanol, etanol, isopropanol); éteres (por exemplo, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxana); hidrocarbonos (por exemplo, tolueno, benzeno); amidas (por exemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona); sulfóxido de dimetila; acetonitrila; água; ou solventes misturados dos mesmos. Dentre os mesmos, preferidos são tetra-hidrofurano e N,N-dimetilformamida. A temperatura de reação nesta reação geralmente varia de a partir de 0°C a 150°C, preferivelmente de a partir de 15°C a 100°C, e o tempo de reação geralmente varia de a partir de 1 a 48 horas, preferivelmente de a partir de 1 a 12 horas.

[000192] Será agora dada abaixo explicação do processo mostrado no esquema de reação 7 para preparação do composto da presente invenção. Este processo pretende preparar o composto (1-8) da presente invenção a partir do composto (12).

(Esquema de reação 7)

Fórmula 25



(Etapa 12)

[000193] A etapa 12 pretende obter o composto (15) através de alquilação do grupo amino primário no composto (12). Esta reação de alquilação pode ser realizada através de alquilação-padrão para conversão de um grupo amino primário em um grupo amino secundário, por exemplo, através de reação na presença de uma base usando um agente de alquilação (por exemplo, haleto de alquila, metanossulfonato de alquila), através de aminação redutiva com um aldeído, através de conversão em uma amida ácida com um ácido carboxílico ou um derivado do mesmo e a subsequente redução com um hidreto de metal (por exemplo, borano), ou através de condensação por desidratação com um álcool.

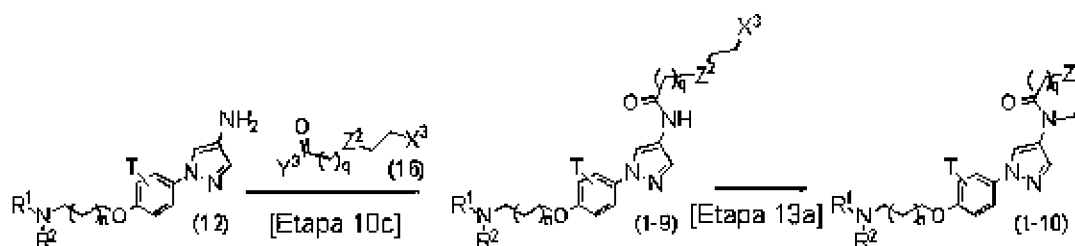
(Etapa 10b)

[000194] A etapa 10b pretende obter o composto (1-8) da presente invenção através de condensação entre os compostos (15) e (13) através de reação de acoplamento. Esta reação de acoplamento pode ser realizada da mesma maneira conforme mostrado na etapa 10a.

[000195] Abaixo será dada explicação do processo mostrado no esquema de reação 8 para preparação do composto da presente invenção. Este processo pretende preparar o composto (1-9) ou (1-10) da presente invenção a partir do composto (12).

(Esquema de reação 8)

Fórmula 26



Etapa 10c

[000196] A etapa 10c pretende obter o composto (1-9) da presente invenção através de condensação entre os compostos (12) e (16) através de reação de acoplamento. O composto (16) é conhecido ou pode ser facilmente sintetizado a partir de um composto conhecido. Esta reação de acoplamento pode ser realizada da mesma maneira conforme mostrado na etapa 10a.

(Etapa 13a)

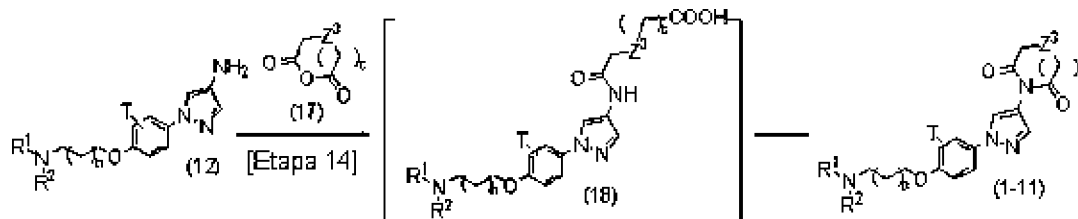
[000197] A etapa 13a pretende obter o composto (1-10) da presente invenção através de ciclização intramolecular do composto (1-9). Esta reação de ciclização intramolecular pode ser realizada de acordo com o método conforme descrito em, por exemplo, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2002, vol. 45, pp. 3972 a 3983 ou métodos equivalentes dos mesmos. Exemplos de uma base disponível para uso na presente reação incluem hidreto de sódio, hidreto de potássio, carbonato de potássio, terc-butoxido de potássio e hidróxido de sódio. Exemplos de um solvente disponível para uso na presente reação incluem éteres (por exemplo, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxana); hidrocarbonos (por exemplo, tolueno, benzeno); amidas (por exemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona); cetonas (por exemplo, acetona, 2-butanona); sulfóxido de dimetila; acetonitrila; ou solventes misturados dos mesmos. Dentre os mesmos, são preferidos tetra-hidrofurano e tolueno. A temperatura de reação nesta reação geralmente varia de a partir de 0°C a 150°C, preferivelmente de a partir de 15°C a 80°C, e o tempo de reação geralmente varia de a partir de 1 a

48 horas, preferivelmente de a partir de 1 a 12 horas.

[000198] Abaixo será dada explicação do processo mostrado no esquema de reação 9 para preparação do composto da presente invenção. Este processo pretende preparar o composto (1-11) da presente invenção a partir do composto (12).

(Esquema de Reação 9)

Fórmula 27



(Etapa 14)

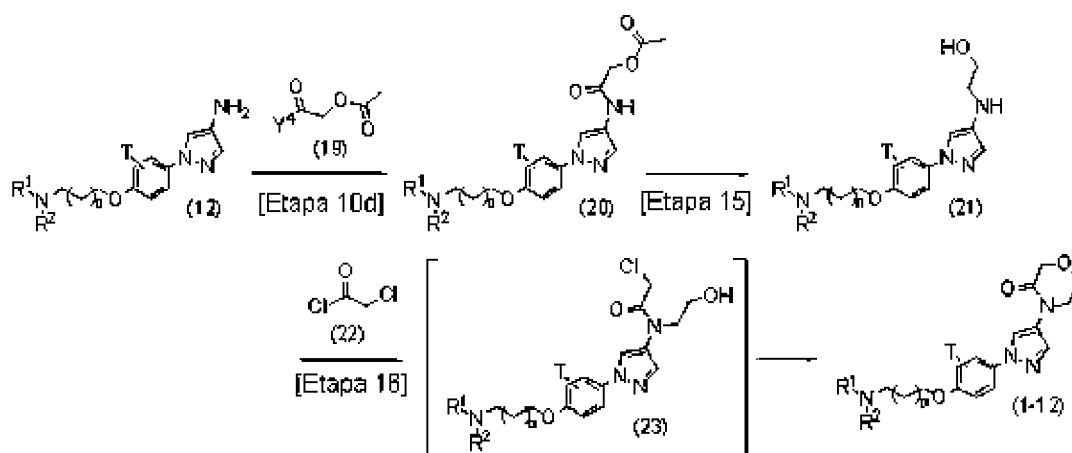
[000199] A etapa 14 pretende obter o composto (1-11) da presente invenção através de condensação entre os compostos (12) e (17). O composto (17) é conhecido ou pode ser facilmente sintetizado a partir de um composto conhecido. Esta reação de condensação pode ser realizada através de procedimentos-padrão para condensação entre amina e anidrido ácido, por exemplo, através de reação do composto (12) com composto (17) sob condições de aquecimento na presença ou ausência de um ácido com ou sem um solvente. Exemplos de um ácido disponível para uso na presente reação incluem ácido sulfúrico e ácido clorídrico. Exemplos de um solvente disponível para uso na presente reação incluem éteres (por exemplo, tetra-hidrofurano, 1,4-dioxana); hidrocarbonos (por exemplo, tolueno, benzeno); hidrocarbonos halogenados (por exemplo, clorofórmio, diclorometano); ou solventes mistos dos mesmos. Dentre eles, preferido é tolueno ou tetra-hidrofurano. A temperatura de reação nesta reação geralmente varia de a partir de 0°C a 150°C, preferivelmente de a partir de 40°C a 120°C, e o tempo de reação geralmente varia de a partir de 1 a 48 horas, preferivelmente de a partir de 1 a 12 horas. Além disso, o compos-

to (18), que é um intermediário de reação nesta etapa, pode ser ainda convertido em composto (1-11) através de ciclização por desidratação intramolecular. Esta reação de ciclização por desidratação pode ser realizada através de procedimentos-padrão para condensação por desidratação, pro exemplo, através de aquecimento na presença de anidrido acético com ou sem um solvente.

[000200] Abaixo será dada explicação do processo mostrado no esquema de reação 10 para preparação do composto da presente invenção. Este processo pretende preparar o composto (1-12) da presente invenção a partir do composto (12).

(Esquema de Reação 10)

Fórmula 28



(Etapa 10d)

[000201] A etapa 10d pretende obter o composto (20) através de condensação entre os compostos (12) e (19) através de reação de acoplamento. O composto (19) é conhecido ou pode ser facilmente sintetizado a partir de um composto conhecido. Esta reação de acoplamento pode ser realizada da mesma maneira conforme mostrado na etapa 10a.

(Etapa 15)

[000202] A etapa 15 pretende converter o composto (2) em composto (21). Esta conversão pode ser realizada, por exemplo, através

de reação com hidreto de alumínio lítio em um solvente.

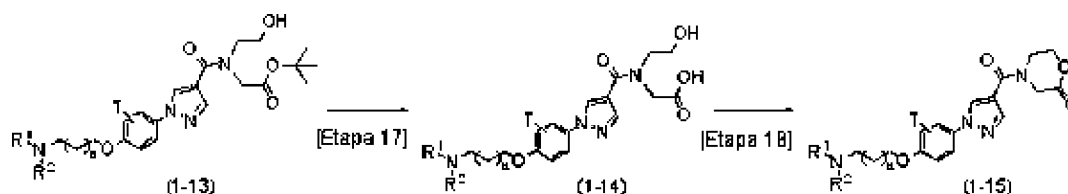
(Etapa 16)

[000203] A etapa 16 pretende obter o composto (1-12) da presente invenção através de condensação entre os compostos (21) e (22) através de ciclização intermolecular. Esta reação de ciclização intermolecular pode ser realizada de acordo com o método conforme descrito no, por exemplo, *Journal of American Chemical Society*, 1955, vol. 77, p. 633 ou métodos equivalentes do mesmo. Além disso, o composto (23), que é um intermediário de reação nesta etapa, pode ser ainda convertido em composto (1-12) através de ciclização intramolecular. Esta reação de ciclização pode ser realizada através de procedimentos-padrão para alquilação de um grupo hidroxila com um haleto de alquila, por exemplo, através de aquecimento na presença de hidreto de sódio com ou sem um solvente.

[000204] Abaixo será dada explicação do processo mostrado no esquema de reação 11 para preparação do composto da presente invenção. Este processo pretende preparar o composto (1-14) ou (1-15) da presente invenção a partir do composto (1-13), isto é, o composto (1-12) da presente invenção onde R^4 é um grupo 2-hidroxietila e R^5 é um grupo terc-butoxicarbonilmetila.

(Esquema de reação 11)

Fórmula 29



(Etapa 17)

[000205] A etapa 17 pretende obter o composto (1-4) da presente invenção através de hidrólise do grupo terc-butoxicarbonila em composto (1-13) em uma forma de ácido carboxílico. Esta reação de hidró-

lise pode ser realizada através de reação padrão para hidrólise de éster, por exemplo, na presença de um ácido forte com ou sem um solvente ou, alternativamente, na presença de uma base em um solvente, de acordo com o método descrito em T.W. Greene e P.G.M. Wuts Ed., *Protective Groups in Organic Synthesis*, terceira edição, John Wiley and Sons ou métodos equivalentes ao mesmo. Mais especificamente, por exemplo, a reação de hidrólise pode ser realizada com ácido trifluoracético em um solvente (por exemplo, clorofórmio) ou com hidróxido de sódio aquoso em um solvente (por exemplo, metanol). A temperatura de reação nesta reação geralmente varia de a partir de 0°C a 120°C, preferivelmente de a partir de 15°C a 80°C, e o tempo de reação geralmente varia de a partir de 1 a 48 horas, preferivelmente de a partir de 1 a 12 horas.

(Etapa 18)

[000206] A etapa 18 pretende obter o composto (1-15) da presente invenção através de ciclização intramolecular do composto (1-14). Esta reação de ciclização intramolecular pode ser realizada através de procedimentos-padrão para conversão de um ácido carboxílico em um éster, por exemplo, através de condensação por desidratação entre ácido carboxílico e um álcool sob condições ácidas ou na presença de um agente de desidratação com ou sem um solvente.

[000207] A presente invenção será agora descrita em mais detalhes por meio dos exemplos e exemplos de teste que seguem, que não pretendem limitar o escopo da invenção.

[000208] Os dados de instrumento mostrados nos exemplos foram obtidos com os instrumentos de medição listados abaixo.

Espectro de MS: SHIMADZU LCMS-2010EV ou micromass Platform LC

Espectro de RMN: JNM-ECA600 (JEOL Ltd. Japão)

Espectro de IR: Spectrum One (Perkin Elmer)

Ponto de fusão: Thermoplus TG8120 (Rigaku Corporation, Japão)

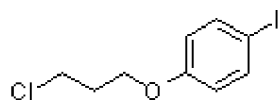
Termogavimetria: Thermoplus TG8120 (Rigaku Corporation, Japão)

EXEMPLO 1

[000209] Preparação de etil éster do ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

(1) Preparação de 1-(3-cloropropóxi)-4-iodobenzeno

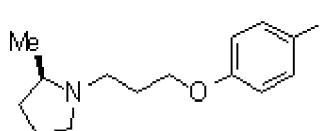
Fórmula 30



[000210] A uma solução de 4-iodofenol (20,0 g) e 1-bromo-3-cloropropano (18,6 g) em 2-butanona (200 ml), carbonato de potássio (25,1 g) foi adicionado e agitado a 100°C por 5 horas. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca em sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título (28,4 g) como um óleo de cor laranja.

(2) Preparação de (2R)-1-[3-(4-iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina

Fórmula 31

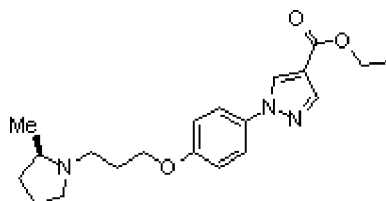


[000211] Uma suspensão de 1-(3-cloropropóxi)-4-iodobenzeno obtida no exemplo 1-(1) (2,79 g), (R)-2-metilpirrolidina (0,961 g), iodeto de sódio (0,282 g) e carbonato de potássio (2,60 g) em acetonitrila (2,8 ml) foi agitada em um tubo vedado a 100°C por 5 horas. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca em sulfato de sódio e concentrada sob pressão redu-

zida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (solvente de eluição: n-hexano:acetato de etila = 10:1) para dar o composto do título (3,27 g) como um óleo amarelo.

(3) Preparação de etil éster do ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

Fórmula 32



[000212] Uma suspensão de (2R)-1-[3-(4-iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina obtida no exemplo 1-(2) (1,60 g), etil éster do ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (0,779 g), (rac-trans-N,N'-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (0,263 g), iodeto de cobre (0,088 g) e carbonato de cério (3,02 g) em N,N-dimetilformamida (2,5 ml) foi agitada a 120°C por 4 horas. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (solvente de eluição: n-hexano:acetato de etila = 3:1) para dar o composto do título (1,11 g) como um óleo amarelo.

¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,09 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,37 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,39-1,45 (m, 1 H), 1,65-1,73 (m, 1 H), 1,74-1,82 (m, 1 H), 1,89-2,06 (m, 3 H), 2,12 (q, J=8,7 Hz, 1 H), 2,18-2,23 (m, 1 H), 2,26-2,34 (m, 1 H), 2,95-3,02 (m, 1 H), 3,18 (td, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H), 4,03-4,10 (m, 2 H), 4,33 (q, J=7,3 Hz, 2 H), 6,99 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,58 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H)

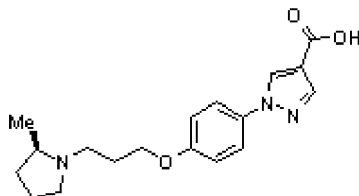
MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 358(M+H)⁺

EXEMPLO 2

[000213] Preparação de 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

(1) Preparação de cloridrato do ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

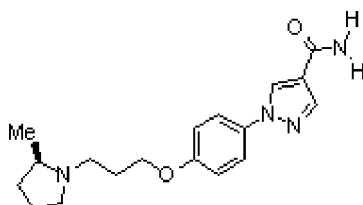
Fórmula 33



[000214] A uma suspensão de etil éster do ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico obtido no exemplo 1-(3) (1,11 g), ácido clorídrico concentrado (7,0 ml) foi adicionado à temperatura ambiente e agitado a 80°C por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título (1,08 g) como um sólido marrom claro.

(2) Preparação de 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

Fórmula 34



[000215] A uma suspensão de cloridrato do ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico obtida no exemplo 2-(1) (1,08 g) em N,N-dimetilformamida (11 ml), mono-hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,539 g) foi adicionado à temperatura ambiente e agitado por 5 minutos. À mistura de reação, cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,679 g) foi adicionado e agitado à temperatura ambiente por 30 minutos, seguido pela adição de amônia aquosa (25%, 0,702 g) e agitação da noite para o dia à temperatura ambiente. Após adição de água e bicarbonato de sódio aquoso saturado, a mistura de reação foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca em sulfato de sódio

e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (solvente de eluição: clorofórmio:metanol = 20:1) para dar o composto título (0,504 g) como um sólido incolor.

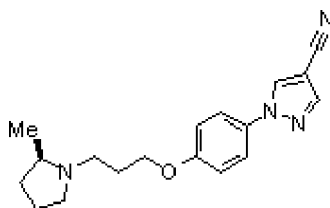
^1H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,08 (d, $J=6,0$ Hz, 3 H), 1,36-1,46 (m, 1 H), 1,65-1,83 (m, 2 H), 1,87-2,06 (m, 3 H), 2,11 (q, $J=9,0$ Hz, 1 H), 2,17-2,24 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,93-3,03 (m, 1 H), 3,13-3,20 (m, 1 H), 4,02-4,10 (m, 2 H), 5,60 (br. s, 2 H), 6,94-7,02 (m, 2 H), 7,52-7,60 (m, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z ; 329(M+H) $^+$.

EXEMPLO 3

[000216] Preparação de 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrila

Fórmula 35



[000217] A uma solução de 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida obtida no exemplo 2-(2) (0,466 g) em N,N-dimetilformamida (5,0 ml), cloreto de tionila (1,0 ml) foi adicionado gota a gota sob esfriamento com gelo e agitado a 0°C por 30 minutos. A mistura de reação foi ajustada para pH 8 através da adição de água e bicarbonato de sódio aquoso saturado e então extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (solvente de eluição: n-hexano:acetato de etila = 1:1) e o cristal resultante foi lavado com hexano:di-isopropil éter (1:1) para dar o composto título (0,253 g) como um sólido incolor.

^1H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO- d) δ ppm 1,08 (d, $J=6,0$ Hz, 3 H), 1,37-1,46 (m, 1 H), 1,65-1,83 (m, 2 H), 1,88-2,06 (m, 3 H), 2,11 (q, $J=8,7$ Hz, 1 H), 2,16-2,24 (m, 1 H), 2,25-2,34 (m, 1 H), 2,93-3,03 (m, 1 H), 3,12-3,23 (m, 1 H), 4,02-4,11 (m, 2 H), 6,95-7,02 (m, 2 H), 7,50-7,57 (m, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H)

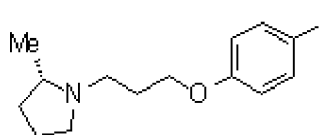
MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z ; 311($M+H$) $^+$.

EXEMPLO 4

[000218] Preparação de 1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

(1) Preparação de (2S)-1-[3-(4-iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina

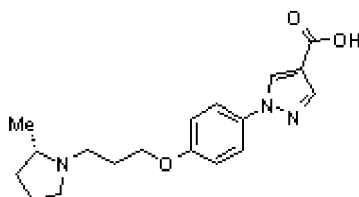
Fórmula 36



[000219] O mesmo procedimento mostrado no exemplo 1-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que (R)-2-metilpirrolidina foi substituída por (S)-2-metilpirrolidina.

(2) Preparação de cloridrato do ácido 1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

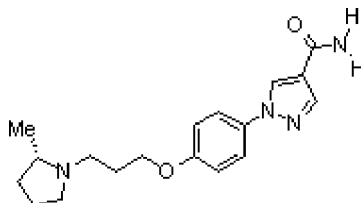
Fórmula 37



[000220] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 1-(3) e no exemplo 2-(1) foi repetido para dar o composto do título, exceto que (2R)-1-[3-(4-iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina foi substituída por (2S)-1-[3-(4-iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina obtida no exemplo 4-(1).

(3) Preparação de 1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

Fórmula 38



[000221] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 2-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que cloridrato do ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico foi substituído por cloridrato do ácido 1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico obtido no exemplo 4-(2).

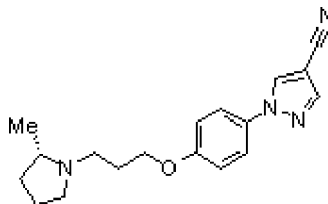
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,08 (d, J=6,0 Hz, 3 H) 1,37-1,44 (m, 1 H) 1,57-1,72 (m, 2 H) 1,87-1,94 (m, 1 H) 1,95-2,03 (m, 1 H) 2,08-2,13 (m, 2 H) 2,16-2,22 (m, 1 H) 2,25-2,32 (m, 1 H) 2,94-3,00 (m, 1 H) 3,19-3,24 (m, 1 H) 4,02-4,08 (m, 2 H) 6,97 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,56 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,93 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 329(M+H)⁺.

EXEMPLO 5

[000222] Preparação de 1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrila

Fórmula 39



[000223] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 3 foi repetido para dar o composto do título, exceto que 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida foi substituída por 1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida obtida no exemplo 4-(3).

¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,08 (d,

J=6,4 Hz, 3 H) 1,38-1,44 (m, 1 H) 1,59-1,82 (m, 2 H) 1,88-1,95 (m, 1 H) 1,96-2,04 (m, 2 H) 2,08-2,13 (m, 1 H) 2,16-2,23 (m, 1 H) 2,25-2,34 (m, 1 H) 2,93-3,01 (m, 1 H) 3,14-3,20 (m, 1 H) 4,04-4,09 (m, 2 H) 6,99 (d, J=9,2 Hz, 2 H) 7,54 (d, J=9,2 Hz, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 8,18 (s, 1 H)

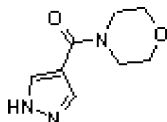
MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 311(M+H)⁺

EXEMPLO 6

[000224] Preparação de 4-{[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil}morfolina

(1) Preparação de 4-(1H-pirazol-4-ilcarbonil)morfolina

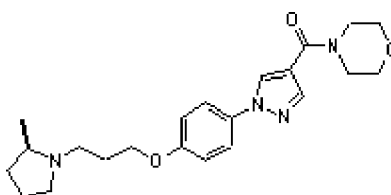
Fórmula 40



[000225] Uma suspensão de ácido 1H-pirazol-4-carboxílico (1,05 g), cloridrato do ácido 1-{3-(dimetilamino)propil}-3-etilcarbodi-imida (2,5 g), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,6 g) e morfolina (1,2 g) em clorofórmio (18 ml) foi agitada da noite para o dia à temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel tipo NH (solvente de eluição: clorofórmio:metanol = 100:0 a 95:5) e cromatografia de coluna de sílica-gel (solvente de eluição: clorofórmio:metanol = 100:0 a 90:10). O sólido incolor resultante foi lavado com acetato de etila para dar o composto do título (1,00 g) como um sólido incolor.

(2) Preparação de 4-{[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil}morfolina

Fórmula 41



[000226] Uma suspensão de (2R)-1-[3-(4-iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina obtida no exemplo 1-(2) (0,30 g), 4-(1H-pirazol-4-ilcarbonil)morfolina obtida no exemplo 6-(1) (0,19 g), (rac-trans-N,N'-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (0,049 g), iodeto de cobre (0,017 g) e carbonato de cério (0,57 g) em N,N-dimetilformamida (0,5 ml) foi agitada a 120° por 1,5 hora. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel tipo NH (solvente de eluição: n-hexano:acetato de etila =2:1 a 1:1). O cristal resultante foi lavado com éter de isopropila para dar o composto do título (0,20 g) como um sólido branco.

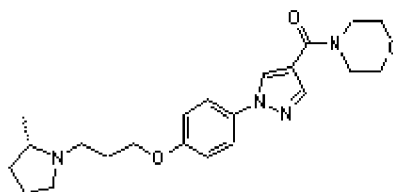
¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,08 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,46 (m, 1 H), 1,64-1,82 (m, 2 H), 1,87-2,05 (m, 3 H), 2,11 (q, J=8,7 Hz, 1 H), 2,16-2,23 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,94-3,02 (m, 1 H), 3,13-3,20 (m, 1 H), 3,67-3,81 (m, 8 H), 4,01-4,10 (m, 2 H), 6,94-7,01 (m, 2 H), 7,52-7,58 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 399(M+H)⁺.

EXEMPLO 7

[000227] Preparação de 4-[[1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]morfolina

[Fórmula 42]



[000228] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 6-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que (2R)-1-[3-(4-iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina foi substituída por (2S)-1-[3-(4-iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina preparada no exemplo 4-(1).

¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,08 (d,

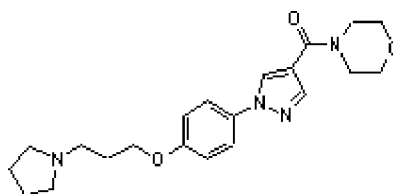
J=6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,46 (m, 1 H), 1,64-1,82 (m, 2 H), 1,87-2,05 (m, 3 H), 2,11 (q, J=8,7 Hz, 1 H), 2,16-2,23 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,94-3,02 (m, 1 H), 3,13-3,20 (m, 1 H), 3,67-3,81 (m, 8 H), 4,01-4,10 (m, 2 H), 6,94-7,01 (m, 2 H), 7,52-7,58 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 399(M+H)⁺.

EXEMPLO 8

[000229] Preparação de 4-({1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}carbonil)morfolina

Fórmula 43



[000230] Os mesmos procedimentos conforme mostrado no exemplo 1-(2) e no exemplo 6-(2) foram repetidos para dar o composto do título, exceto que (R)-2-metilpirrolidina foi substituída por pirrolidina.

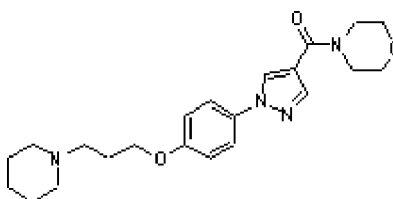
¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,75-1,82 (m, 4 H), 1,98-2,05 (m, 2 H), 2,49-2,56 (m, 4 H), 2,59-2,67 (m, 2 H), 3,67-3,81 (m, 8 H), 4,06 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 6,94-7,01 (m, 2 H), 7,52-7,58 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 385(M+H)⁺.

EXEMPLO 9

[000231] Preparação de 4-({1-[4-(3-piperidin-1-ilpropóxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}carbonil)morfolina

Fórmula 44



[000232] Os mesmos procedimentos conforme mostrado no Exem-

plo 1-(2) e no exemplo 6-(2) foram repetidos para dar o composto do título, exceto que (R)-2-metilpirrolidina foi substituída por piperidina.

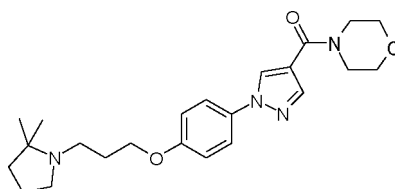
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,41-1,48 (m, 2 H), 1,55-1,63 (m, 4 H), 1,96-2,03 (m, 2 H), 2,34-2,50 (m, 6 H), 3,70-3,80 (m, 8 H), 4,05 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 6,98 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,56 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 399(M+H)⁺

EXEMPLO 10

[000233] Preparação de 4-[(1-{4-[3-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)carbonil]morfolina

Fórmula 45



[000234] Os mesmos procedimentos conforme mostrado no exemplo 1-(2) e no exemplo 6-(2) foram repetidos para dar o composto do título, exceto que (R)-2-metilpirrolidina foi substituída por 2,2-dimetilpiperidina.

¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 0,97 (s, 6 H), 1,60-1,66 (m, 2 H), 1,71-1,80 (m, 2 H), 1,90-1,98 (m, 2 H), 2,54 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 2,76 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 3,68-3,80 (m, 8 H), 4,06 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 6,95-7,00 (m, 2 H), 7,53-7,58 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H)

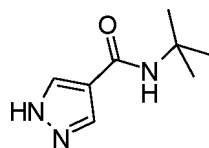
MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 413(M+H)⁺.

EXEMPLO 11

[000235] Preparação de N-terc-butil-1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida

(1) Preparação de N-terc-butil-1H-pirazol-4-carboxamida

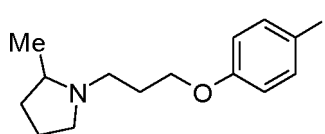
Fórmula 46



[000236] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 6-(1) foi repetido para dar o composto do título, exceto que morfolina foi substituída por 2-metilpropano-2-amina.

(2) Preparação de 1-[3-(4-iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina

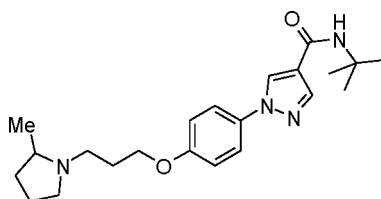
Fórmula 47



[000237] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 1-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que (R)-2-metilpirrolidina foi substituída por 2-metilpirrolidina.

(3) Preparação de N-terc-butil-1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida

Fórmula 48



[000238] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 1-(3) foi repetido para dar o composto do título, exceto que (2R)-1-[3-(4-iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina foi substituída por 1-[3-(4-iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina obtida no exemplo 11-(2), e etil éster do ácido 1H-pirazol-4-carboxílico foi substituído por N-terc-butil-1H-pirazol-4-carboxamida obtida no exemplo 11-(1).

¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,11 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,47 (s, 9 H), 1,75-1,82 (m, 1 H), 1,90-1,96 (m, 1 H), 1,98-2,05 (m, 2 H), 2,11-2,17 (m, 1 H), 2,20-2,25 (m, 1 H), 2,29-2,36 (m, 1 H), 2,96-3,02 (m, 1 H), 3,17-3,21 (m, 1 H), 4,03-4,09 (m, 2 H),

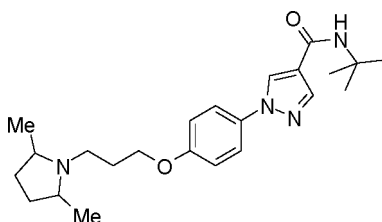
5,63 (br. s, 1 H), 6,98 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,55 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 385(M+H)⁺

EXEMPLO 12

[000239] Preparação de N-terc-butil-1-{4-[3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida

Fórmula 49



[000240] Os mesmos procedimentos conforme mostrado no exemplo 11-(2) e no exemplo 11-(3) foram repetidos para dar o composto do título, exceto que 2-metilpirrolidina foi substituída por 2,5-dimetilpirrolidina.

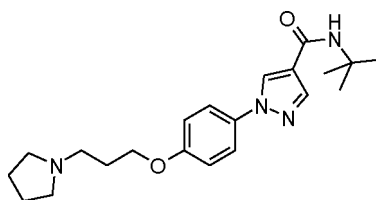
¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,11 (d, J=6,0 Hz, 6 H), 1,33-1,41 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,77-1,85 (m, 2 H), 1,91-2,04 (m, 2 H), 2,55-2,64 (m, 2 H), 2,73-2,77 (m, 2 H), 4,04 (t, J=6,2 Hz, 2 H), 5,61 (s, 1 H), 6,97 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,56 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 399(M+H)⁺.

EXEMPLO 13

[000241] Preparação de N-terc-butil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida

[Fórmula 50]



[000242] Os mesmos procedimentos conforme mostrado no exem-

plo 11-(2) e no exemplo 11-(3) foram repetidos para dar o composto do título, exceto que 2-metilpirrolidina foi substituída por pirrolidina.

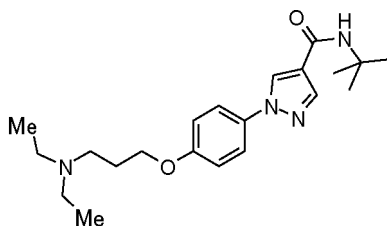
^1H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,46 (s, 9 H), 1,76-1,81 (m, 4 H), 1,98-2,05 (m, 2 H), 2,49-2,56 (m, 4 H), 2,58-2,67 (m, 2 H), 4,05 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H), 5,60 (s, 1 H), 6,92-7,01 (m, 2 H), 7,50-7,58 (m, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z ; 371(M+H) $^+$.

EXEMPLO 14

[000243] Preparação de N-terc-butil-1-{4-[3-(dietilamino)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida

Fórmula 51



[000244] Os mesmos procedimentos conforme mostrado no exemplo 11-(2) e no exemplo 11-(3) foram repetidos para dar o composto do título, exceto que 2-metilpirrolidina foi substituída por dietilamina.

^1H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 2,55 (q, $J=7,0$ Hz, 4 H), 2,59-2,63 (m, 2 H), 4,05 (t, $J=6,4$ Hz, 2 H), 5,60 (s, 1 H), 6,97 (d, 2 H), 7,55 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H)

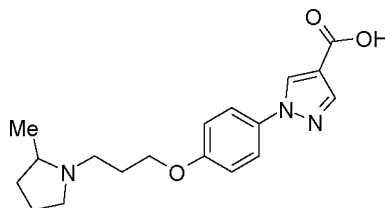
MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z ; 373(M+H) $^+$

EXEMPLO 15

[000245] Preparação de N-(4-fluorofenil)-1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida

(1) Preparação de cloridrato do ácido 1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxílico

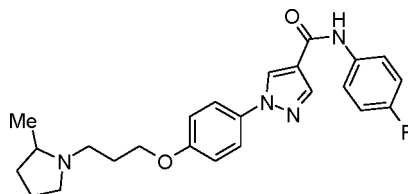
Fórmula 52



[000246] Os mesmos procedimentos conforme mostrado no exemplo 1-(3) e no exemplo 2-(1) foram repetidos para dar o composto do título, exceto que (2R)-1-[3-(4-iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina foi substituída por 1-[3-(4-iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina obtida no exemplo 11-(2).

(2) N-(4-Fluorofenil)-1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida

Fórmula 53



[000247] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 2-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que cloridrato do ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico foi substituído por cloridrato do ácido 1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxílico obtido no exemplo 15-(1), e amônia aquosa foi substituída por 4-fluoroanilina.

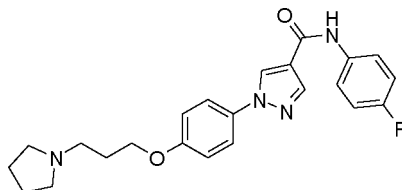
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,10 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,40-2,35 (m, 9 H), 2,97-3,03 (m, 1 H), 3,17-3,23 (m, 1 H), 4,05-4,12 (m, 2 H), 6,99-7,02 (m, 2 H), 7,15-7,20 (m, 2 H), 7,48 (s, 1H), 7,56-7,62 (m, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 423(M+H)⁺.

EXEMPLO 16

[000248] Preparação de N-(4-fluorofenil)-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida

Fórmula 54



[000249] Os mesmos procedimentos conforme mostrado no eExemplo 1-(2), no exemplo 1-(3), no exemplo 2-(1) e no exemplo 15-(2) foram repetidos para dar o composto do título, exceto que 2-metilpirrolidina foi substituída por pirrolidina.

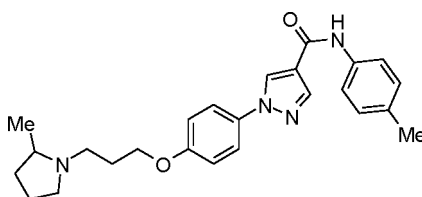
¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,77-1,83 (m, 4 H), 2,00-2,07 (m, 2 H), 2,52-2,58 (m, 4 H), 2,66 (t, J=7,6 Hz, 2 H), 4,07 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 6,99 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,06 (t, J=8,5 Hz, 2 H), 7,47 (s, 1H), 7,54-7,61 (m, 2 H), 7,58 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 409(M+H)⁺

EXEMPLO 17

[000250] Preparação de N-(4-metilfenil)-1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida

Fórmula 55



[000251] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 15-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que 4-fluoroanilina foi substituída por 4-metilanilina.

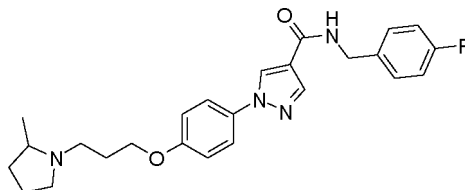
¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,12 (s amplo, 3 H), 1,46 (s amplo, 1 H), 1,66-1,87 (m, 2 H), 1,89-2,39 (m, 9 H), 3,01 (s amplo, 1 H), 3,21 (s amplo, 1 H), 4,04-4,12 (m, 2 H), 7,00 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,18 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 7,49 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 7,60 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,99 (br. s, 1 H), 8,36 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 419(M+H)⁺.

EXEMPLO 18

[000252] Preparação de 4-fluorobenzilamida do ácido 1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)-propóxi]-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico

Fórmula 56



[000253] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 15-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que 4-fluoroanilina foi substituída por 4-fluorobenzilamina.

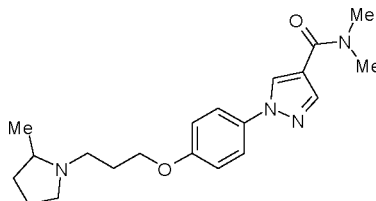
¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,08 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,41 (dddd, J=12,5, 10,4, 8,7, 6,0 Hz, 1 H), 1,65-1,72 (m, 1 H), 1,73-1,82 (m, 1 H), 1,87-1,95 (m, 1 H), 1,95-2,05 (m, 2 H), 2,11 (q, J=9,2 Hz, 1 H), 2,16-2,22 (m, 1 H), 2,25-2,32 (m, 1 H), 2,94-3,01 (m, 1 H), 3,14-3,20 (m, 1 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 4,59 (d, J=6,0 Hz, 2 H), 6,05-6,10 (m, 1 H), 6,95-6,99 (m, 2 H), 7,01-7,06 (m, 2 H), 7,30-7,35 (m, 2 H), 7,55 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 437(M+H)⁺

EXEMPLO 19

[000254] Preparação de dimetilamida do ácido 1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)-propóxi]-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico

Fórmula 57



[000255] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 15-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que 4-fluoroanilina foi substituída por dimetilamina.

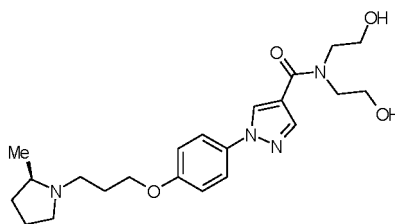
¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,08 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,45 (m, 1 H), 1,64-1,72 (m, 1 H), 1,73-1,82 (m, 1 H), 1,87-1,95 (m, 1 H), 1,95-2,06 (m, 2 H), 2,11 (q, J=8,7 Hz, 1 H), 2,16-2,23 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,94-3,01 (m, 1 H), 3,03-3,33 (m, 7 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 6,94-7,01 (m, 2 H), 7,54-7,59 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 357(M+H)⁺.

EXEMPLO 20

[000256] Preparação de bis-(2-hidróxietil)-amida do ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

Fórmula 58



[000257] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 15-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que 4-fluoroanilina foi substituída por dietanolamina.

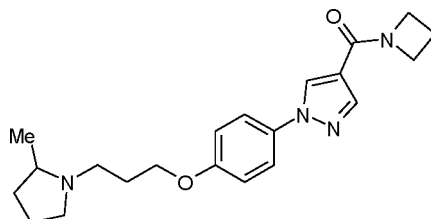
¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,09 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,47 (m, 1 H), 1,65-1,83 (m, 4 H), 1,87-2,06 (m, 3 H), 2,12 (q, J=9,0 Hz, 1 H), 2,16-2,23 (m, 1 H), 2,26-2,36 (m, 1 H), 2,94-3,02 (m, 1 H), 3,13-3,21 (m, 1 H), 3,70 (br. s, 4 H), 3,83-4,08 (m, 6 H), 6,90-6,99 (m, 2 H), 7,50-7,56 (m, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 417(M+H)⁺.

EXEMPLO 21

[000258] Preparação de azetidin-1-il-(1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)metanona

Fórmula 59



[000259] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 15-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que 4-fluoroanilina foi substituída por ciclobutilamina.

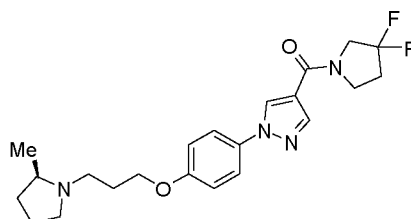
¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,08 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,45 (m, 1 H), 1,65-1,72 (m, 1 H), 1,73-1,81 (m, 1 H), 1,88-1,95 (m, 1 H), 1,95-2,05 (m, 2 H), 2,10 (q, J=8,9 Hz, 1 H), 2,17-2,22 (m, 1 H), 2,25-2,32 (m, 1 H), 2,36-2,43 (m, 2 H), 2,94-3,01 (m, 1 H), 3,17 (td, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 4,17-4,24 (m, 2 H), 4,41-4,48 (m, 2 H), 6,95-6,99 (m, 2 H), 7,54-7,58 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 369(M+H)⁺.

EXEMPLO 22

[000260] Preparação de 4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol

Fórmula 60



[000261] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 2-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que amônia aquosa foi substituída por 3,3-difluoropirrolidina.

¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,10 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,38-1,48 (m, 1 H), 1,65-1,84 (m, 2 H), 1,88-1,96 (m, 1 H), 1,97-2,07 (m, 2 H), 2,09-2,16 (m, 1 H), 2,17-2,25 (m, 1 H), 2,27-

2,35 (m, 1 H), 2,39-2,56 (m, 2 H), 2,95-3,03 (m, 1 H), 3,14-3,23 (m, 1 H), 3,87-4,14 (m, 6 H), 6,99 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,58 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,92 (br. s, 1 H), 8,26 (br. s, 1 H)

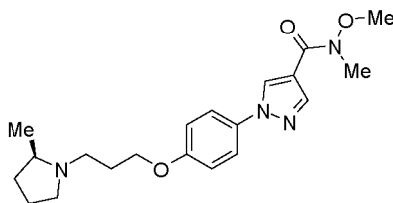
MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 419(M+H)⁺.

EXEMPLO 23

[000262] Preparação de (4-fluorofenil)[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona

(1) Preparação de metoximetilamida do ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico

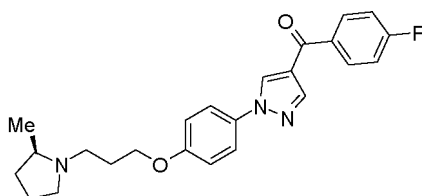
Fórmula 61



[000263] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 2-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que amônia aquosa foi substituída por N,O-dimetil-hidroxilamina.

(2) Preparação de (4-fluorofenil)[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona

Fórmula 62



[000264] A uma solução de metoximetilamida do ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico obtida no exemplo 23-(1) (0,25 g) em tetra-hidrofurano (3 ml), uma solução de brometo de 4-fluorofenilmagnésio em tetra-hidrofurano (a 1,0M, 4,0 ml) foi adicionada gota a gota em um banho frio e agitada à temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com cloreto de amônio aquoso saturado e extraída com clorofórmio. A camada orgâ-

nica foi seca em sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel tipo NH (solvente de eluição: hexano:acetato de etila = 5:1 a 4:1) e cromatografia de coluna de sílica-gel (solvente de eluição:clorofórmio:metanol = 95:5) para dar o composto do título (0,11 g) como um sólido azul claro.

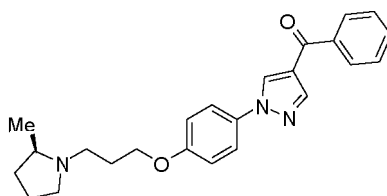
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,10 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,39-1,47 (m, 1 H), 1,64-1,84 (m, 2 H), 1,90-1,96 (m, 1 H), 1,99-2,06 (m, 2 H), 2,12-2,21 (m, 1 H), 2,24 (s, 1 H), 2,34 (s, 1 H), 2,97-3,03 (m, 1 H), 3,17-3,23 (m, 1 H), 4,04-4,10 (m, 2 H), 7,00 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,17-7,22 (m, 2 H), 7,61 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,93 (dd, J=8,7, 5,5 Hz, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 408(M+H)⁺.

EXEMPLO 24

[000265] Preparação de [1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](fenil)metanona

Fórmula 63



[000266] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 23-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que brometo de 4-fluorofenilmagnésio foi substituído por brometo de fenilmagnésio.

¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,09 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,38-1,45 (m, 1 H), 1,64-1,73 (m, 1 H), 1,74-1,81 (m, 1 H), 1,87-2,07 (m, 3 H), 2,11 (q, J=9,0 Hz, 1 H), 2,18-2,23 (m, 1 H), 2,27-2,32 (m, 1 H), 2,96-3,01 (m, 1 H), 3,15-3,19 (m, 1 H), 4,04-4,10 (m, 2 H), 7,00 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,49-7,53 (m, 2 H), 7,57-7,63 (m, 3 H), 7,89 (d, J=6,9 Hz, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H)

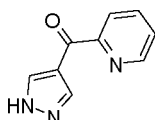
MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 390(M+H)⁺

EXEMPLO 25

[000267] Preparação de (1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)(piridin-2-il)metanona

(1) Preparação de (1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilmetanona

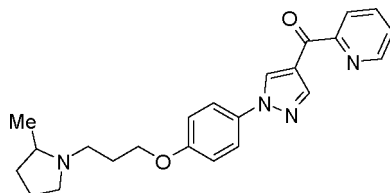
Fórmula 64



[000268] A uma solução de 4-iodopirazol (1,0 g) em tetra-hidrofurano (10 ml), uma solução de n-butil-lítio em hexano (2,6 M, 4,8 ml) foi adicionada gota a gota a -10°C e agitada à temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi esfriada para -10°C e picolinato de etila (0,86 g) foi adicionado a ela, seguido por agitação à temperatura ambiente por 1,5 hora. A mistura de reação foi diluída com cloreto de amônio aquoso saturado e extraída com dietil éter. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel tipo NH (solvente de eluição: hexano:acetato de etila = 1:1 a 1:2) para dar o composto do título (0,090 g) como um sólido incolor.

(2) Preparação de (1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)(piridin-2-il)metanona

Fórmula 65



[000269] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 1-(3) foi repetido para dar o composto do título, exceto que (2R)-1-[3-(4-iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina foi substituída por 1-[3-(4-

iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina obtida no exemplo 11-(2), e etil éster do ácido 1H-pirazol-4-carboxílico foi substituído por (1H-pirazol-4-il)-piridin-2-ilmetanona obtida no exemplo 25-(1).

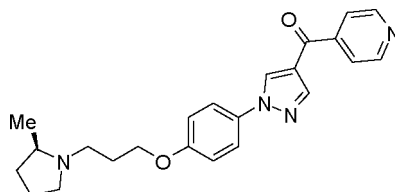
¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,09 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,38-1,45 (m, 1 H), 1,63-1,72 (m, 1 H), 1,74-1,82 (m, 1 H), 1,89-1,96 (m, 1 H), 1,97-2,05 (m, 2 H), 2,09-2,14 (m, 1 H), 2,17-2,24 (m, 1 H), 2,27-2,33 (m, 1 H), 2,94-3,01 (m, 1 H), 3,16-3,20 (m, 1 H), 4,04-4,10 (m, 2 H), 7,00 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,48-7,51 (m, 1 H), 7,65 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,87-7,91 (m, 1 H), 8,18-8,20 (m, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,74-8,76 (m, 1 H), 9,04 (s, 1 H).

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 391(M+H)⁺.

EXEMPLO 26

[000270] Preparação de [1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](piridin-4-il)metanona

Fórmula 66



[000271] Os mesmos procedimentos conforme mostrado no exemplo 25-(1) e no exemplo 25-(2) foram repetidos para dar o composto do título, exceto que picolinato de etila foi substituído por isonicotinato de etila, e 1-[3-(4-iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina foi substituída por (2R)-1-[3-(4-iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina obtida no exemplo 1-(2).

¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,08 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,38-1,44 (m, 1 H), 1,65-1,72 (m, 1 H), 1,73-1,81 (m, 1 H), 1,88-1,95 (m, 1 H), 1,96-2,05 (m, 2 H), 2,11 (q, J=9,0 Hz, 1 H), 2,17-2,23 (m, 1 H), 2,26-2,32 (m, 1 H), 2,95-3,01 (m, 1 H), 3,17 (td, J=8,5, 2,8 Hz, 1 H), 4,04-4,10 (m, 2 H), 7,00 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,60

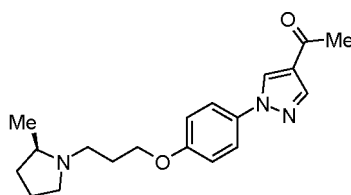
(d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,67 (d, J=6,0 Hz, 2 H), 8,10 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,83 (d, J=6,0 Hz, 2 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 391(M+H)⁺

EXEMPLO 27

[000272] Preparação de 1-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]etanona

Fórmula 67



[000273] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 23-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que brometo de 4-fluorofenilmagnésio foi substituído por iodeto de metilmagnésio.

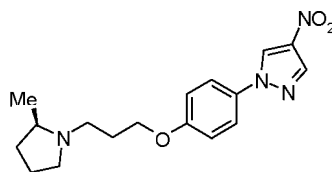
¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,08 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,38-1,45 (m, 1 H), 1,64-1,72 (m, 1 H), 1,74-1,81 (m, 1 H), 1,88-1,94 (m, 1 H), 1,96-2,04 (m, 2 H), 2,08-2,14 (m, 1 H), 2,17-2,23 (m, 1 H), 2,26-2,32 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,95-3,00 (m, 1 H), 3,15-3,19 (m, 1 H), 4,03-4,09 (m, 2 H), 6,99 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,58 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 8,05 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 328(M+H)⁺

EXEMPLO 28

[000274] Preparação de 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-4-nitro-1H-pirazol

Fórmula 68



[000275] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 1-(3) foi repetido para dar o composto do título, exceto que etil éster do

ácido 1H-pirazol-4-carboxílico foi substituído por 4-nitro-1H-pirazol.

¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,08 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,36-1,47 (m, 1 H), 1,65-1,83 (m, 2 H), 1,87-1,95 (m, 1 H), 1,96-2,06 (m, 2 H), 2,11 (q, J=9,0 Hz, 1 H), 2,16-2,24 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,91-3,03 (m, 1 H), 3,12-3,23 (m, 1 H), 4,02-4,13 (m, 2 H), 6,96-7,07 (m, 2 H), 7,53-7,63 (m, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H)

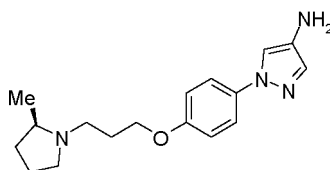
MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 331(M+H)⁺.

EXEMPLO 29

[000276] Preparação de 4-cloro-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]butilamida

(1) Preparação de 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-ilamina

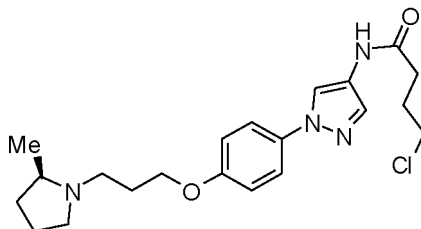
Fórmula 69



[000277] A uma solução de 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-4-nitro-1H-pirazol obtida no exemplo 28 (0,67 g) em metanol (10 ml), paládio sobre carbono 10% (0,067 g) foi adicionado e agitado sob uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação foi filtrada em celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel tipo NH (solvente de eluição: hexano:acetato de etila = 3:1 a 1:1) para dar o composto do título (0,258 g) como um sólido amarelo.

(2) Preparação de 4-cloro-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]butilamida

Fórmula 70



[000278] A uma solução de 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-ilamina obtida no exemplo 29-(1) (0,256 g) e piridina (0,135 g) em clorofórmio (2,6 ml), cloreto de 4-clorobutirila (0,132 g) foi adicionado e agitado à temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi diluída com cloreto de amônio aquoso saturado e extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca em sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para dar o composto do título (0,224 g) como um sólido amarelo claro.

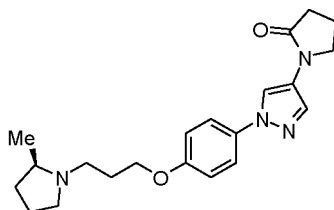
¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,54-1,67 (m, 1 H), 1,82-2,21 (m, 6 H), 2,30-2,52 (m, 3 H), 2,97-3,13 (m, 2 H), 3,33-3,45 (m, 2 H), 3,52-3,72 (m, 3 H), 4,00-4,16 (m, 2 H), 7,02 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,54-7,74 (m, 3 H), 8,42 (s, 1 H), 10,19 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 405(M+H)⁺

EXEMPLO 30

[000279] Preparação de 1-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]pirrolidin-2-ona

Fórmula 71



[000280] A uma suspensão de 4-cloro-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]butilamida obtida no exemplo 29-(2) (0,224 g) em tetra-hidrofurano (2,0 ml), hidreto de só-

dio (55% em óleo mineral, 0,111 g) foi adicionado e agitado à temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel tipo NH (solvente de eluição: clorofórmio:metanol = 100:1), e o cristal resultante foi lavado com di-isopropil éter para dar o composto do título (0,127 g) como um sólido amarelo claro.

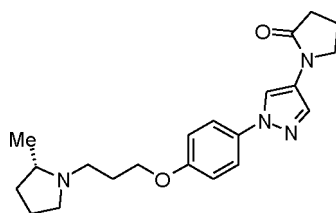
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,09 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,36-1,46 (m, 1 H), 1,64-1,84 (m, 2 H), 1,87-2,07 (m, 3 H), 2,07-2,16 (m, 1 H), 2,16-2,33 (m, 4 H), 2,57 (t, J=8,0 Hz, 2 H), 2,94-3,02 (m, 1 H), 3,13-3,22 (m, 1 H), 3,80 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 4,00-4,09 (m, 2 H), 6,92-6,99 (m, 2 H), 7,54-7,61 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 369(M+H)⁺

EXEMPLO 31

[000281] Preparação de 1-[1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]pirrolidino-2-ona

Fórmula 72



[000282] Os mesmos procedimentos conforme mostrado no exemplo 28, no exemplo 29-(1), no exemplo 29-(2) e no exemplo 30 foram repetidos para dar o composto do título, exceto que (2R)-1-[3-(4-iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina foi substituída por (2S)-1-[3-(4-iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina obtida no exemplo 4-(1).

¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,09 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,36-1,46 (m, 1 H), 1,64-1,84 (m, 2 H), 1,87-2,07 (m, 3 H), 2,07-2,16 (m, 1 H), 2,16-2,33 (m, 4 H), 2,57 (t, J=8,0 Hz, 2 H), 2,94-

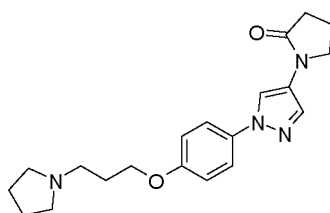
3,02 (m, 1 H), 3,13-3,22 (m, 1 H), 3,80 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 4,00-4,09 (m, 2 H), 6,92-6,99 (m, 2 H), 7,54-7,61 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 369(M+H)⁺.

EXEMPLO 32

[000283] Preparação de 1-{1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}pirrolidin-2-ona

Fórmula 73



[000284] Os mesmos procedimentos conforme mostrado no exemplo 1-(2), no exemplo 28, no exemplo 29-(1), no exemplo 29-(2) e no exemplo 30 foram repetidos para dar o composto do título, exceto que 2-metilpirrolidina foi substituída por pirrolidina.

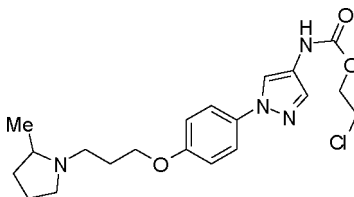
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,72-1,82 (m, 4 H), 2,02 (q, J=6,9 Hz, 2 H), 2,19-2,28 (m, 2 H), 2,47-2,66 (m, 8 H), 3,76-3,84 (m, 2 H), 4,06 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 6,96 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,58 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 355(M+H)⁺.

EXEMPLO 33

[000285] Preparação de cloroetil éster do ácido (1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)carbâmico

Fórmula 74



[000286] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 29-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que cloreto de

4-clorobutirila foi substituído por cloroformato de 2-cloroetila.

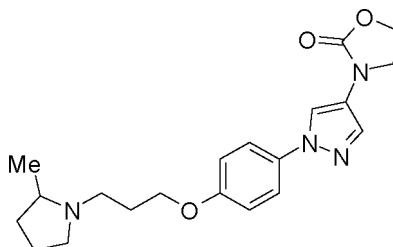
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,91-2,38 (m, 7 H), 2,49-3,51 (m, 4 H), 3,67-3,97 (m, 4 H), 4,02-4,16 (m, 2 H), 4,36-4,51 (m, 3 H), 6,70 (s, 1 H), 6,87-6,97 (m, 2 H), 7,51-7,61 (m, 3 H), 8,09 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 407(M+H)⁺.

EXEMPLO 34

[000287] Preparação de 3-(1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)-1,3-oxazolidin-2-ona

Fórmula 75



[000288] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 30 foi repetido para dar o composto do título, exceto que 4-cloro-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]butilamida foi substituída por 2-cloroetil éster do ácido (1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)carbâmico obtida no exemplo 33.

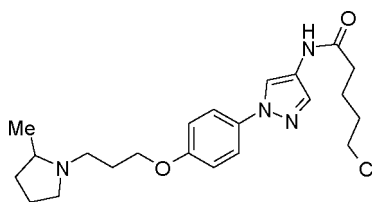
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,08 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,45 (m, 1 H), 1,64-1,82 (m, 2 H), 1,87-2,05 (m, 3 H), 2,11 (q, J=8,9 Hz, 1 H), 2,16-2,23 (m, 1 H), 2,25-2,32 (m, 1 H), 2,94-3,01 (m, 1 H), 3,14-3,20 (m, 1 H), 3,97-4,08 (m, 4 H), 4,52-4,57 (m, 2 H), 6,93-6,98 (m, 2 H), 7,54-7,57 (m, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 371(M+H)⁺.

EXEMPLO 35

[000289] Preparação de (1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)amida do ácido 5-cloropentanoíla

Fórmula 76



[000290] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 29-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que cloreto de 4-butilila foi substituído por cloreto de 5-clorovalerila.

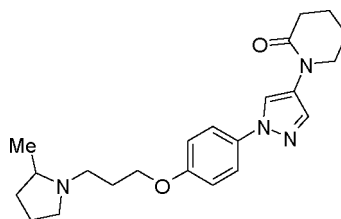
¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,28-1,42 (m, 3 H), 1,54-1,79 (m, 5 H), 1,83-2,32 (m, 7 H), 3,06 (br. s, 2 H), 3,24-3,48 (m, 2 H), 3,54-3,68 (m, 3 H), 4,04 (br. s, 2 H), 7,01 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,60-7,74 (m, 3 H), 8,39 (s, 1 H), 10,09 (s, 1 H)

MS (ESI) (Positivo) m/z; 419(M+H)⁺.

EXEMPLO 36

[000291] Preparação de 1-(1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)piperidin-2-ona

Fórmula 77



[000292] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 30 foi repetido para dar o composto do título, exceto que 4-cloro-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi]fenil)-1H-pirazol-4-il]butilamida foi substituída por (1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)amida do ácido 5-cloropentanoíla obtida no exemplo 35.

¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,08 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,36-1,45 (m, 1 H), 1,63-1,82 (m, 2 H), 1,85-2,05 (m, 7 H), 2,10 (q, J=8,9 Hz, 1 H), 2,16-2,22 (m, 1 H), 2,24-2,32 (m, 1 H), 2,58 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 2,94-3,01 (m, 1 H), 3,14-3,20 (m, 1 H), 3,72 (t, J=6,2 Hz, 2 H), 4,00-4,08 (m, 2 H), 6,95 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,54-7,59 (m, 2

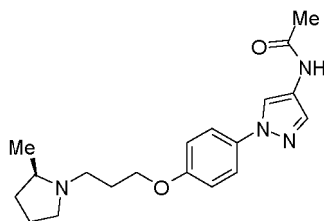
H), 7,70 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 383(M+H)⁺.

EXEMPLO 37

[000293] Preparação de N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]acetamida

Fórmula 78



[000294] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 29-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que cloreto de 4-clorobutirila foi substituído por cloreto de acetila.

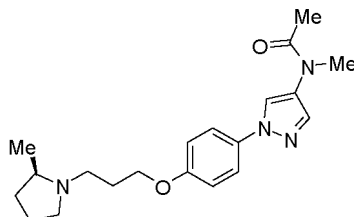
¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,09 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,38-1,47 (m, 1 H), 1,64-1,73 (m, 1 H), 1,74-1,83 (m, 1 H), 1,88-2,06 (m, 3 H), 2,12 (q, J=8,9 Hz, 1 H), 2,15-2,24 (m, 4 H), 2,26-2,33 (m, 1 H), 2,95-3,02 (m, 1 H), 3,18 (td, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H), 4,01-4,09 (m, 2 H), 6,96 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,55 (d, J=2,3 Hz, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 343(M+H)⁺.

EXEMPLO 38

[000295] Preparação de N-metil-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]acetamida

Fórmula 79



[000296] A uma solução de N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]acetamida obtida no exemplo 37 (0,34 g)

em tetra-hidrofurano (3,5 ml), hidreto de sódio(55% em óleo mineral, 0,048 g) foi adicionado e iodometano (0,225 g)foi então adicionado gota a gota sob esfriamento com gelo, seguido por agitação à temperatura ambiente por 1,5 hora. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura, seca em sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel tipo NH (solvente de eluição: acetato de etila:hexano= 1:1 → acetato de etila) e o cristal resultante foi lavado com di-isopropil éter para dar o composto título (0,187 g) como um sólido branco.

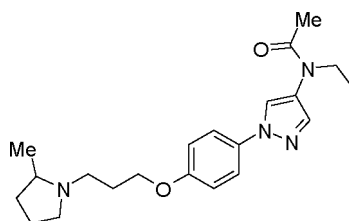
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,08 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,47 (m, 1 H), 1,60-1,83 (m, 2 H), 1,86-2,07 (m, 5 H), 2,07-2,15 (m, 1 H), 2,16-2,24 (m, 1 H), 2,25-2,34 (m, 2 H), 2,93-3,03 (m, 1 H), 3,14-3,21 (m, 1 H), 3,24 (s, 2 H), 3,40 (s, 1 H), 4,00-4,10 (m, 2 H), 6,92-7,01 (m, 2 H), 7,50-7,60 (m, 8/3 H), 7,66 (s, 1/3 H), 7,77 (s, 2/3 H), 8,42 (s, 1/3 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 357(M+H)⁺.

EXEMPLO 39

[000297] Preparação de N-etil-N-(1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)acetamida

Fórmula 80



[000298] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 38 foi repetido para dar o composto do título, exceto que iodometano foi substituído por iodoetano.

¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,10 (d,

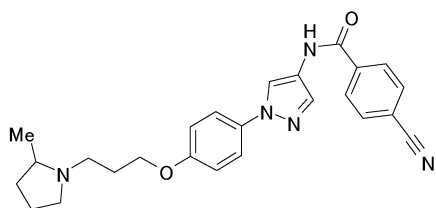
J=6,0 Hz, 3 H), 1,15 (t, J=7,1 Hz, 3 H $\square$ 5/6), 1,24-1,32 (m, 1 H), 1,34 (t, J=7,3 Hz, 3 H $\square$ 1/6), 1,38-1,46 (m, 1 H), 1,66-1,74 (m, 1 H), 1,74-1,83 (m, 1 H), 1,89-2,34 (m, 8 H), 2,30 (s, 1 H), 2,96-3,03 (m, 1 H), 3,19 (td, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H), 3,69 (q, J=6,9 Hz, 2 H $\square$ 5/6), 3,78 (q, J=7,0 Hz, 2 H $\square$ 1/6), 4,03-4,11 (m, 2 H), 6,95-7,01 (m, 2 H), 7,54-7,65 (m, 3 H), 7,77 (s, 1 H $\square$ 5/6), 8,41 (s, 1 H $\square$ 1/6)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 371(M+H)⁺.

EXEMPLO 40

[000299] Preparação de 4-ciano-N-(1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)benzamida

[Fórmula 81]



[000300] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 29-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que cloreto de 4-clorobutirila foi substituído por cloreto de 4-cianobenzoíla.

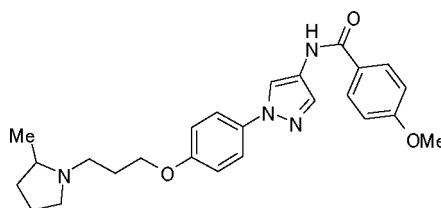
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,10 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,38-1,47 (m, 1 H), 1,66-1,74 (m, 1 H), 1,74-1,83 (m, 1 H), 1,89-2,06 (m, 3 H), 2,12 (q, J=8,7 Hz, 1 H), 2,19-2,24 (m, 1 H), 2,27-2,33 (m, 1 H), 2,96-3,02 (m, 1 H), 3,18 (td, J=8,7, 2,8 Hz, 1 H), 4,03-4,11 (m, 2 H), 6,99 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,60 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,81 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 7,99 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 8,55 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 430(M+H)⁺.

EXEMPLO 41

[000301] Preparação de 4-metóxi-N-(1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)benzamida

Fórmula 82



[000302] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 29-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que cloreto de 4-clorobutirila foi substituído por cloreto de 4-metoxibenzoíla.

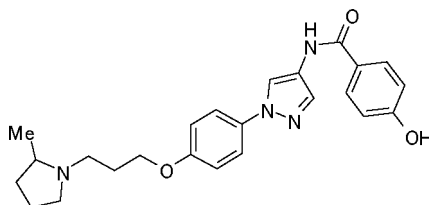
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,10 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,39-1,46 (m, 1 H), 1,65-1,82 (m, 2 H), 1,89-2,06 (m, 3 H), 2,12 (q, J=8,7 Hz, 1 H), 2,18-2,24 (m, 1 H), 2,27-2,33 (m, 1 H), 2,96-3,02 (m, 1 H), 3,19 (td, J=8,6, 2,5 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 4,03-4,10 (m, 2 H), 6,96-7,01 (m, 4 H), 7,60 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,85 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 8,55 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 435(M+H)⁺.

EXEMPLO 42

[000303] Preparação de 4-hidróxi-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]benzamida

Fórmula 83



[000304] Uma suspensão de 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-ilamina obtida no exemplo 29-(1) (0,191 g), ácido 4-hidroxibenzoico (0,097 g), mono-hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,107 g) e cloridrato de 3-(3-dimetilaminopropil)-1-etilcarbodi-imida (0,18 g) em clorofórmio (6,4 ml) foi agitada à temperatura ambiente por 4 dias. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel tipo NH (solvente de eluição: clorofórmio → clorofórmio:metanol = 10:1) para dar o composto do título (0,137 g) como

uma substância amorfa incolor.

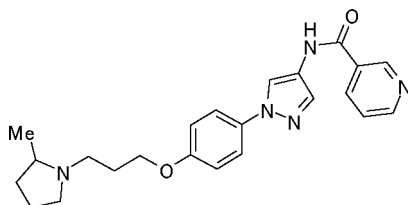
¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,24-1,32 (m, 1 H), 1,58-1,70 (m, 2 H), 1,80-1,95 (m, 3 H), 2,04 (q, J=8,7 Hz, 1 H), 2,09-2,15 (m, 1 H), 2,20-2,29 (m, 1 H), 2,87-2,96 (m, 1 H), 3,08 (td, J=8,4, 3,0 Hz, 1 H), 4,05 (t, J=6,2 Hz, 2 H), 6,87 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,03 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,68 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 7,86 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 8,53 (s, 1 H), 10,14 (br. s, 1 H), 10,32 (s, 1 H).

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 421(M+H)⁺

EXEMPLO 43

[000305] Preparação de N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]piridina-3-carboxamida

Fórmula 84



[000306] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 29-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que cloreto de 4-clorobutirila foi substituído por cloridrato de cloreto de nicotinoíla.

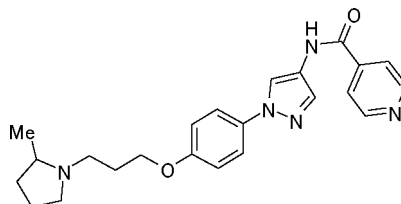
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,09 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,47 (m, 1 H), 1,65-1,83 (m, 2 H), 1,87-2,06 (m, 3 H), 2,11 (q, J=9,0 Hz, 1 H), 2,17-2,24 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,94-3,02 (m, 1 H), 3,14-3,21 (m, 1 H), 4,02-4,10 (m, 2 H), 6,95-7,00 (m, 2 H), 7,43-7,48 (m, 1 H), 7,56-7,62 (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,19-8,23 (m, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,76-8,80 (m, 1 H), 9,08-9,12 (m, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 406(M+H)⁺.

EXEMPLO 44

[000307] Preparação de N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]piridina-4-carboxamida

Fórmula 85



[000308] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 29-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que cloreto de 4-clorobutirila foi substituído por cloridrato de cloreto de isonicotinoíla.

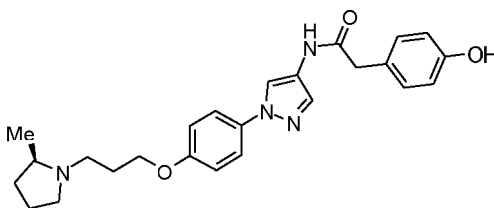
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,09 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,38-1,46 (m, 1 H), 1,65-1,82 (m, 2 H), 1,87-2,06 (m, 3 H), 2,11 (q, J=8,7 Hz, 1 H), 2,17-2,23 (m, 1 H), 2,26-2,33 (m, 1 H), 2,95-3,01 (m, 1 H), 3,15-3,20 (m, 1 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 6,95-6,99 (m, 2 H), 7,56-7,60 (m, 2 H), 7,71 (d, J=4,6 Hz, 3 H), 8,02 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,77-8,84 (m, 2 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 406(M+H)⁺

EXEMPLO 45

[000309] Preparação de 2-(4-hidroxifenil)-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]acetamida

Fórmula 86



[000310] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 42 foi repetido para dar o composto do título, exceto que ácido 4-hidroxibenzoico foi substituído por ácido 4-hidroxifenilacético.

¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,11 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,44 (dddd, J=17,0, 4,0, 2,5, 2,2 Hz, 1 H), 1,66-1,75 (m, 1 H), 1,75-1,84 (m, 1 H), 1,88-2,03 (m, 3 H), 2,11-2,25 (m, 2 H), 2,29-2,38 (m, 1 H), 2,97-3,05 (m, 1 H), 3,15-3,21 (m, 1 H), 3,63 (s, 2

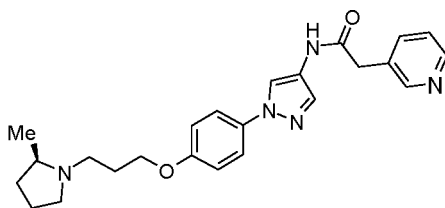
H), 4,02 (t, J=6,9 Hz, 2 H), 6,77-6,82 (m, 2 H), 6,86-6,92 (m, 2 H), 7,12 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,43-7,51 (m, 3 H), 8,32 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 435(M+H)⁺.

EXEMPLO 46

[000311] Preparação de N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]-2-(piridin-3-il)acetamida

Fórmula 87



[000312] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 42 foi repetido para dar o composto do título, exceto que ácido 4-hidroxibenzoico foi substituído por ácido 3-piridilacético.

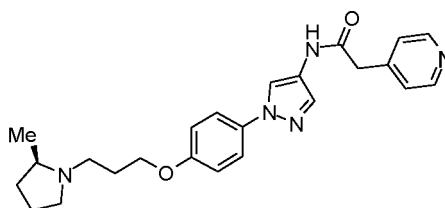
¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,08 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,36-1,46 (m, 1 H), 1,63-1,82 (m, 2 H), 1,86-2,05 (m, 3 H), 2,10 (q, J=9,2 Hz, 1 H), 2,15-2,22 (m, 1 H), 2,24-2,33 (m, 1 H), 2,92-3,02 (m, 1 H), 3,13-3,20 (m, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,99-4,08 (m, 2 H), 6,91-6,98 (m, 2 H), 7,30-7,41 (m, 2 H), 7,49-7,57 (m, 3 H), 7,72 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,53-8,61 (m, 2 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 420(M+H)⁺.

EXEMPLO 47

[000313] Preparação de N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]-2-(piridin-4-il)acetamida

Fórmula 88



[000314] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 42 foi repetido para dar o composto do título, exceto que ácido 4-

hidroxibenzoico foi substituído por ácido 4-piridilacético.

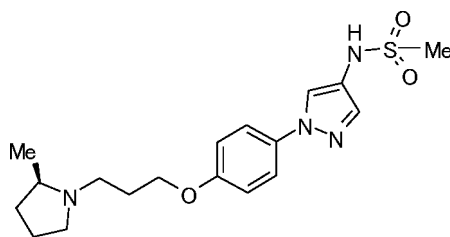
¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,08 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,45 (m, 1 H), 1,65-1,72 (m, 1 H), 1,72-1,81 (m, 1 H), 1,86-2,04 (m, 3 H), 2,10 (q, J=8,7 Hz, 1 H), 2,15-2,22 (m, 1 H), 2,24-2,32 (m, 1 H), 2,93-3,00 (m, 1 H), 3,13-3,19 (m, 1 H), 3,71 (s, 2 H), 3,99-4,07 (m, 2 H), 6,91-6,96 (m, 2 H), 7,28 (d, J=6,0 Hz, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 7,50-7,55 (m, 3 H), 8,36 (s, 1 H), 8,59-8,62 (m, 2 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 420(M+H)⁺.

EXEMPLO 48

[000315] Preparação de N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanossulfonamida

[Fórmula 89]



[000316] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 29-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que cloreto de 4-clorobutirila foi substituído por cloreto de metanossulfonila.

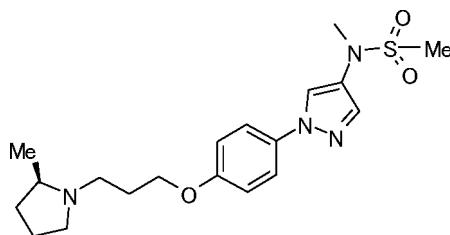
¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,09 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,38-1,47 (m, 1 H), 1,64-1,83 (m, 2 H), 1,87-2,06 (m, 3 H), 2,07-2,34 (m, 3 H), 2,95-3,02 (m, 4 H), 3,14-3,21 (m, 1 H), 4,02-4,08 (m, 2 H), 6,94-6,98 (m, 2 H), 7,51-7,55 (m, 2 H), 7,59-7,61 (m, 1 H), 7,92-7,94 (m, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 379(M+H)⁺.

EXEMPLO 49

[000317] Preparação de N-metil-N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanossulfonamida

Fórmula 90



[000318] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 38 foi repetido para dar o composto do título, exceto que N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]acetamida foi substituída por N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanossulfonamida obtida no exemplo 48,

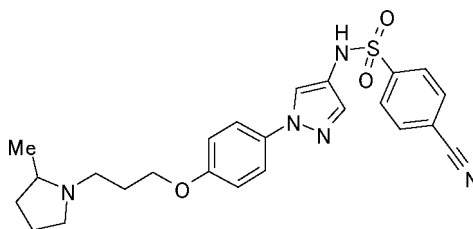
¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,08 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,45 (m, 1 H), 1,64-1,82 (m, 2 H), 1,87-2,03 (m, 3 H), 2,11 (q, J=9,0 Hz, 1 H), 2,17-2,23 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,83 (s, 3 H), 2,94-3,01 (m, 1 H), 3,14-3,20 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 4,01-4,09 (m, 2 H), 6,94-6,99 (m, 2 H), 7,51-7,56 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 393(M+H)⁺.

EXEMPLO 50

[000319] Preparação de 4-ciano-N-(1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)benzenossulfonamida

Fórmula 91



[000320] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 29-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que cloreto de 4-clorobutirila foi substituído por cloreto de 4-cianobenzenossulfonila.

¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,17 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,49-1,57 (m, 1 H), 1,73-1,81 (m, 1 H), 1,84-1,93 (m, 1 H), 1,96-2,12 (m, 3 H), 2,31-2,41 (m, 2 H), 2,50-2,58 (m, 1 H), 3,02-

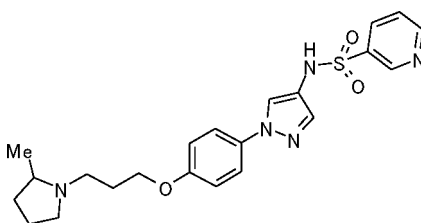
3,09 (m, 1 H), 3,31 (td, J=8,9, 3,2 Hz, 1 H), 4,00 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 5,55 (br. s., 1 H), 6,88 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,31 (s, 1 H), 7,43 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,72 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,88 (d, J=8,7 Hz, 2 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 466(M+H)⁺.

EXEMPLO 51

[000321] Preparação de N-[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]piridina-3-sulfonamida

Fórmula 92



[000322] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 29-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que cloreto de 4-clorobutirila foi substituído por cloreto de piridina-3-sulfonila.

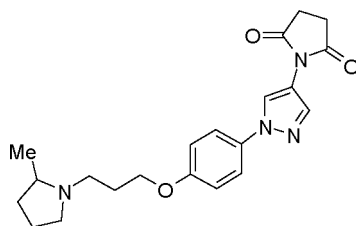
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,10 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,40-1,48 (m, 1 H), 1,67-1,74 (m, 1 H), 1,76-1,85 (m, 1 H), 1,89-2,06 (m, 3 H), 2,16 (q, J=8,7 Hz, 1 H), 2,20-2,27 (m, 1 H), 2,31-2,38 (m, 1 H), 2,99 (dd, J=8,3, 4,1 Hz, 1 H), 3,17-3,23 (m, 1 H), 3,99-4,06 (m, 2 H), 6,90-6,95 (m, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 7,41 (dd, J=8,0, 4,8 Hz, 1 H), 7,44-7,48 (m, 2 H), 7,80 (s, 1 H), 8,00-8,04 (m, 1 H), 8,76-8,79 (m, 1 H), 9,01 (d, J=1,8 Hz, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 442(M+H)⁺.

EXEMPLO 52

[000323] Preparação de 1-(1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)pirrolidino-2,5-diona

Fórmula 93



[000324] Uma solução de 1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-ilamina obtida da mesma maneira conforme mostrado no exemplo 29-(1) (0,186 g) e anidrido succínico (0,074 g) em tolueno (12 ml) foi agitada sob aquecimento em refluxo por 4 horas. A mistura de reação foi esfriada em um banho gelado, e o cristal precipitado foi coletado através de filtração e lavado com tolueno para dar ácido N-(1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)succinâmico (0,191 g) como um pó incolor. Uma suspensão de ácido N-(1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)succinâmico então obtida (0,108 g) em anidrido acético (5,4 ml) foi agitada sob aquecimento em refluxo por 30 minutos. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente, diluída com bicarbonato de sódio aquoso saturado e extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel tipo NH (solvente de eluição: hexano:acetato de etila = 1:1). O sólido resultante foi lavado com di-isopropil éter para dar o composto do título (0,044 g) como um pó incolor.

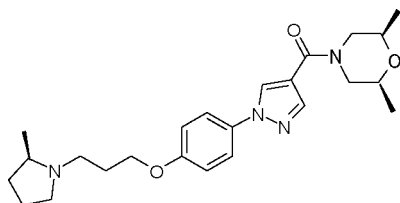
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,10 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,38-1,47 (m, 1 H), 1,65-1,73 (m, 1 H), 1,74-1,83 (m, 1 H), 1,88-2,06 (m, 3 H), 2,12 (q, J=8,7 Hz, 1 H), 2,17-2,24 (m, 1 H), 2,26-2,34 (m, 1 H), 2,89 (s, 4 H), 2,95-3,03 (m, 1 H), 3,18 (td, J=8,7, 2,8 Hz, 1 H), 4,03-4,10 (m, 2 H), 6,98 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,60 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 8,32 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 383(M+H)⁺.

EXEMPLO 53

[000325] Preparação de (2,6-dimetilmorfolin-4-il)[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona

Fórmula 94



[000326] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 2-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que amônia aquosa foi substituída por cis-2,6-dimetilmorfolina.

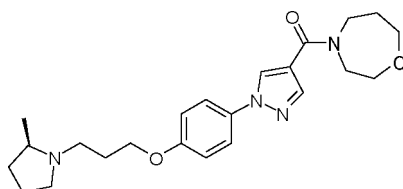
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,09 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,22 (br. s., 6 H), 1,38-1,46 (m, 1 H), 1,63-1,84 (m, 3 H), 1,87-2,06 (m, 3 H), 2,12 (q, J=8,9 Hz, 1 H), 2,17-2,25 (m, 1 H), 2,25-2,34 (m, 1 H), 2,55 (br. s., 1 H), 2,81-3,05 (m, 2 H), 3,18 (td, J=8,7, 2,8 Hz, 1 H), 3,62 (br. s., 2 H), 4,00-4,11 (m, 2 H), 4,53 (br. s., 1 H), 6,99 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,57 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 427(M+H)⁺.

EXEMPLO 54

[000327] Preparação de [1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](1,4-oxazepan-4-il)metanona

Fórmula 95



[000328] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 2-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que amônia aquosa foi substituída por homomorfolina.

¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,09 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,47 (m, 1 H), 1,65-1,73 (m, 1 H), 1,73-1,83 (m, 1

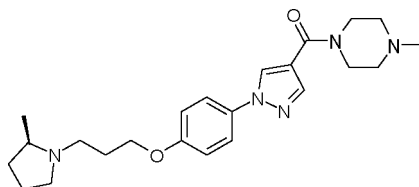
H), 1,87-1,95 (m, 1 H), 1,96-2,06 (m, 4 H), 2,07-2,15 (m, 1 H), 2,16-2,24 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,95-3,02 (m, 1 H), 3,14-3,21 (m, 1 H), 3,76-3,89 (m, 8 H), 4,02-4,09 (m, 2 H), 6,98 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,56 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,75-7,86 (m, 1 H), 8,13-8,21 (m, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 413(M+H)⁺.

EXEMPLO 55

[000329] Preparação de (4-metilpiperazin-1-il)[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona

Fórmula 96



[000330] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 2-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que amônia aquosa foi substituída por 4-metilpiperazina.

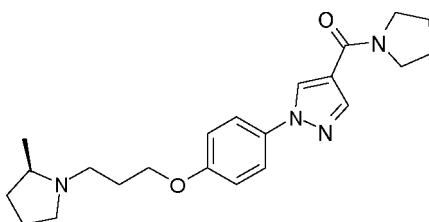
¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,10 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,48 (m, 1 H), 1,62-2,07 (m, 5 H), 2,08-2,16 (m, 1 H), 2,17-2,25 (m, 1 H), 2,26-2,37 (m, 4 H), 2,46 (s amplo, 4 H), 2,95-3,03 (m, 1 H), 3,15-3,22 (m, 1 H), 3,78 (s amplo, 4 H), 4,02-4,11 (m, 2 H), 6,98 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,57 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 412(M+H)⁺

EXEMPLO 56

[000331] Preparação de [1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](pirrolidin-1-il)metanona

Fórmula 97



[000332] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 2-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que amônia aquosa foi substituída por pirrolidina.

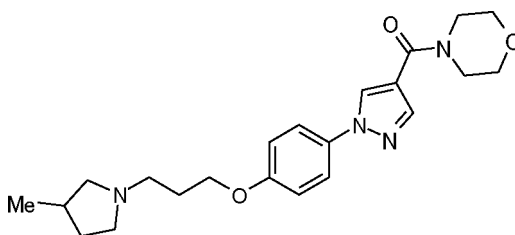
¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,10 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,38-1,47 (m, 1 H), 1,64-2,07 (m, 9 H), 2,09-2,15 (m, 1 H), 2,17-2,24 (m, 1 H), 2,26-2,34 (m, 1 H), 2,95-3,03 (m, 1 H), 3,15-3,22 (m, 1 H), 3,66 (t, J=6,9 Hz, 2 H), 3,75 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 4,02-4,11 (m, 2 H), 6,96-7,01 (m, 2 H), 7,56-7,61 (m, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 383(M+H)⁺.

EXEMPLO 57

[000333] Preparação de (1-{4-[3-(3-metilpirrolidin-1-il)propoxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)(morfolin-4-il)metanona

Fórmula 98



[000334] Os mesmos procedimentos conforme mostrado no exemplo 1-(2) e no exemplo 6-(2) foram repetidos para dar o composto do título, exceto que (R)-2-metilpirrolidina foi substituída por 3-metilpirrolidina.

¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,04 (d, J=6,9 Hz, 3 H), 1,31-1,40 (m, 1 H), 1,97-2,07 (m, 4 H), 2,22-2,31 (m, 1 H), 2,44-2,50 (m, 1 H), 2,55-2,61 (m, 1 H), 2,62-2,68 (m, 1 H), 2,69-2,76 (m, 1 H), 2,83-2,89 (m, 1 H), 3,71-3,81 (m, 8 H), 4,06 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 6,95-7,01 (m, 2 H), 7,53-7,59 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H)

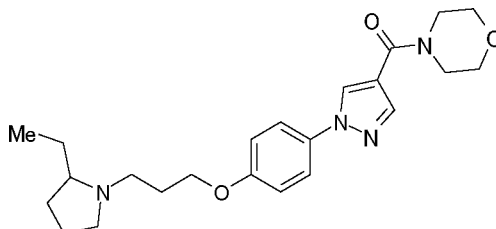
MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 399(M+H)⁺.

EXEMPLO 58

[000335] Preparação de (1-{4-[3-(2-etilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-

1H-pirazol-4-il)(morfolin-4-il)metanona

Fórmula 99



[000336] Os mesmos procedimentos conforme mostrado no exemplo 1-(2) e no exemplo 6-(2) foram repetidos para dar o composto do título, exceto que (R)-2-metilpirrolidina foi substituída por 2-etilpirrolidina.

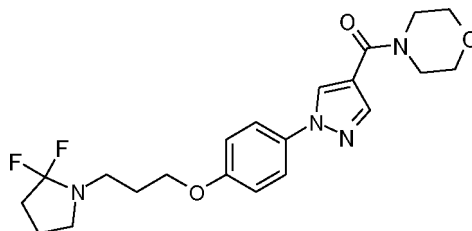
¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 0,87 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,16-1,29 (m, 1 H), 1,39-1,49 (m, 1 H), 1,67-1,82 (m, 3 H), 1,87-1,95 (m, 1 H), 1,95-2,06 (m, 2 H), 2,08-2,14 (m, 1H), 2,13-2,19 (m, 1 H), 2,19-2,27 (m, 1 H), 2,90-3,07 (m, 1 H), 3,11-3,26 (m, 1 H), 3,68-3,85 (m, 8 H), 3,93-4,13 (m, 2 H), 6,93-7,05 (m, 2 H), 7,49-7,61 (m, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 413(M+H)⁺

EXEMPLO 59

[000337] Preparação de (1-{4-[3-(2,2-di-fluoropirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)(morfolin-4-il)metanona

Fórmula 100



[000338] Os mesmos procedimentos conforme mostrado no exemplo 1-(2) e no exemplo 6-(2) foram repetidos para dar o composto do título, exceto que (R)-2-metilpirrolidina foi substituída por 2,2-difluoropirrolidina.

¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,94-2,03 (m, 2 H), 2,23-2,34 (m, 2 H), 2,66 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 2,76 (t, J=7,1 Hz, 2 H), 2,93 (t, J=13,3 Hz, 2 H), 3,68-3,83 (m, 8 H), 4,07 (t, J=6,2 Hz, 2 H), 6,94-7,02 (m, 2 H), 7,54-7,60 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H)

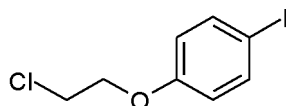
MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 421(M+H)⁺.

EXEMPLO 60

[000339] Preparação de [1-(4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona

(1) Preparação de 1-(2-cloroetóxi)-4-iodobenzeno

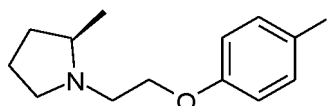
Fórmula 101



[000340] A uma solução de 4-iodofenol (1,0 g) em acetonitrila (10 ml), carbonato de cério (3,0 g) e 1-bromo-2-cloroetano (0,8 g) foram adicionados e a mistura foi aquecida para 100°C, onde ela foi agitada por 4 horas. Mais 1-bromo-2-cloroetanol (1,0 g) foi adicionado e agitado a 100°C por 4 horas. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente e filtrada para remover materiais insolúveis, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel tipo NH (solvente de eluição: n-hexano:acetato de etila = 1:1) para dar o composto do título (0,87 g, 68%) como um óleo amarelo.

(2) Preparação de (2R)-1-[2-(4-iodofenóxi)etil]-2-metilpirrolidina

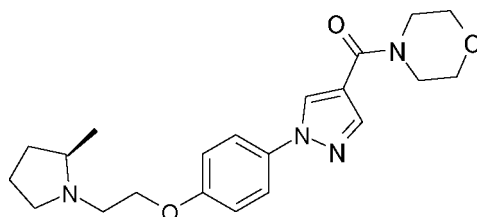
Fórmula 102



[000341] A uma suspensão de (2R)-2-metilpirrolidina (0,60 g) e carbonato de cério (1,2 g) em acetonitrila (3 ml), 1-(2-cloroetóxi)-4-iodobenzeno obtido no exemplo 60-(1) (0,87 g) foi adicionado e a mistura foi aquecida para 100°C, onde ela foi agitada por 9 horas. A mistu-

ra de reação foi esfriada para temperatura ambiente e filtrada para remover materiais insolúveis, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel tipo NH (solvente de eluição: n-hexano:acetato de etila = 9:1 a 1:1) para dar o composto do título (0,80 g, 78%) como um óleo incolor.

Fórmula 103



[000342] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 6 foi repetido para dar o composto do título, exceto que (2R)-1-[3-(4-iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina foi substituída por (2R)-1-[2-(4-iodofenóxi)etil]-2-metilpirrolidina obtida no exemplo 60-(2).

¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMIO-d) δ ppm 1,15 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,41-1,51 (m, 1 H), 1,69-1,77 (m, 1 H), 1,78-1,88 (m, 1 H), 1,90-1,98 (m, 1 H), 2,25-2,33 (m, 1 H), 2,39-2,46 (m, 1 H), 2,52-2,60 (m, 1 H), 3,18-3,30 (m, 2 H), 3,70-3,81 (m, 8 H), 4,09-4,19 (m, 2 H), 6,97-7,03 (m, 2 H), 7,54-7,60 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H)

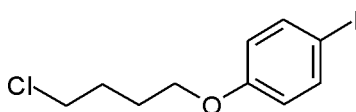
MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 385(M+H)⁺.

EXEMPLO 61

[000343] Preparação de [1-(4-{4-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]butóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona

(1) Preparação de 1-(4-clorobutóxi)-4-iodobenzeno

Fórmula 104

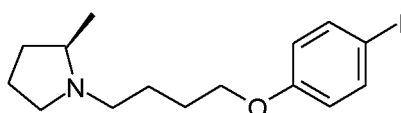


[000344] A uma solução de 4-iodofenol (1,0 g) em acetonitrila (10 ml), carbonato de cério (3,0 g) e 1-cloro-4-iodobutano (1,2 g) foram

adicionados e a mistura foi aquecida para 100°C, na qual ela foi agitada por 4 horas. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente e filtrada para remover materiais insolúveis, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel tipo NH (solvente de eluição: n-hexano:acetato de etila=7:3 a 1:1) para dar o composto título (1,4 g, 99%) como um óleo marrom.

(2) Preparação de (2R)-1-[4-(4-iodofenóxi)butil]-2-metilpirrolidina

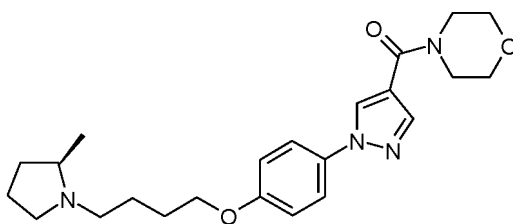
Fórmula 105



[000345] A uma suspensão de (2R)-2-metilpirrolidina (0,8 g) e carbonato de cério (1,7 g) em acetonitrila (5 ml), 1-(4-clorobutóxi)-4-iodobenzeno obtido no exemplo 61-(1) (1,4 g) foi adicionado e a mistura foi aquecida para 100°C, na qual ela foi agitada por 9 horas. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente e filtrada para remover materiais insolúveis, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel tipo NH (solvente de eluição: n-hexano:acetato de etila = 9:1 a 1:1) para dar o composto do título (1,4 g, 89%) como um óleo incolor.

(3) Preparação de [1-(4-{4-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]butoxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona

Fórmula 106



[000346] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 6 foi repetido para dar o composto do título, exceto que (2R)-1-[3-(4-

iodofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina foi substituída por (2R)-1-[2-(4-iodofenóxi)etil]-2-metilpirrolidina obtida no exemplo 61-(2) (0,8 g).

¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,10 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,38-1,47 (m, 1 H), 1,63-1,96 (m, 7 H), 2,03-2,12 (m, 2 H), 2,22-2,31 (m, 1 H), 2,79-2,88 (m, 1 H), 3,14-3,21 (m, 1 H), 3,71-3,81 (m, 8 H), 4,02 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 6,94-7,01 (m, 2 H), 7,53-7,59 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H)

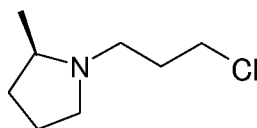
MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 413(M+H)⁺.

EXEMPLO 62

[000347] Preparação de [1-(3-flúor-4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona

(1) Preparação de (2R)-1-(3-cloropropil)-2-metilpirrolidina

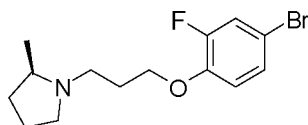
Fórmula 107



[000348] A uma solução de (R)-2-metilpirrolidina (18,0 g) e 1-bromo-3-cloropropano (100,0 g) em acetona (360 ml), hidróxido de sódio aquoso (a 5M, 50 ml) foi adicionado gota a gota em um banho gelado e a mistura foi aquecida para 80°C, onde ela foi agitada por 4 horas. A mistura de reação foi extraída com dietil éter e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel tipo NH (solvente de eluição: n-hexano:acetato de etila = 4:1 a 1:1) e cromatografia de coluna de sílica-gel (solvente de eluição: clorofórmio:metanol = 9:1) para dar o composto título (17,8 g, 52%) como um óleo amarelo.

(2) Preparação de (2R)-1-[3-(4-bromo-2-fluorofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina

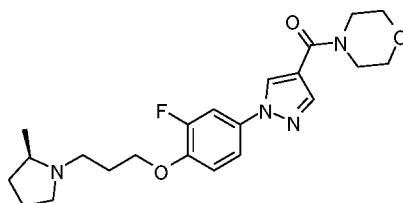
Fórmula 108



[000349] A uma suspensão de 4-bromo-2-fluorofenol (0,57 g) e carbonato de cério (1,6 g) em acetonitrila (2,5 ml), (2R)-1-(3-cloropropil)-2-metilpirrolidina obtida no exemplo 62-(1) (0,40 g) foi adicionada e a mistura foi aquecida para 100°C, onde ela foi agitada por 4 horas. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente e filtrada para remover materiais insolúveis, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel tipo NH (solvente de eluição: n-hexano:acetato de etila = 10:1 a 3:1) para dar o composto do título (0,73 g, 94%) como um óleo amarelo.

(3) Preparação de [1-(3-flúor-4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona

Fórmula 109



[000350] A uma solução de (2R)-1-[3-(4-bromo-2-fluorofenóxi)propil]-2-metilpirrolidina obtida no exemplo 62-(2) (0,72 g) e morfolin-4-il (1H-pirazol-4-il)metanona (0,45 g) em N,N-dimetilformamida (3 ml), carbonato de cério (1,6 g), iodeto de cobre (0,1 g) e (1R,2R)-N,N'-dimetilciclo-hexano-1,2-diamina (0,36 ml) foram adicionados e a mistura foi aquecida para 130°C, onde ela foi agitada por 6 horas. A mistura de reação foi esfriada para temperatura ambiente e filtrada para remover materiais insolúveis, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (solvente de eluição: clorofórmio:metanol = 11:1 a

3:1) e cromatografia de coluna de sílica-gel tipo NH (solvente de eluição: clorofórmio:metanol = 10,0 a 100:1) para dar o composto do título (0,34 g, 36%) como um sólido incolor.

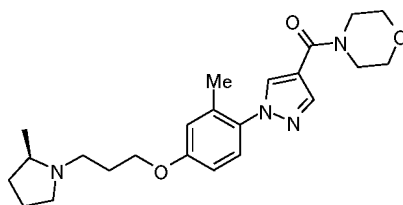
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,09 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,37-1,47 (m, 1 H), 1,66-1,74 (m, 1 H), 1,74-1,83 (m, 1 H), 1,87-1,96 (m, 1 H), 1,99-2,08 (m, 2 H), 2,08-2,16 (m, 1 H), 2,18-2,27 (m, 1 H), 2,27-2,35 (m, 1 H), 2,96-3,05 (m, 1 H), 3,13-3,21 (m, 1 H), 3,70-3,81 (m, 8 H), 4,10-4,21 (m, 2 H), 7,02-7,09 (m, 1 H), 7,32-7,37 (m, 1 H), 7,45-7,51 (m, 1 H), 7,76-7,81 (m, 1 H), 8,14 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 417(M+H)⁺.

EXEMPLO 63

[000351] Preparação de [1-(2-metil-4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona

Fórmula 110



[000352] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 62 foi repetido para dar o composto do título, exceto que 4-bromo-2-fluorofenol foi substituído por 4-bromo-3-metilfenol.

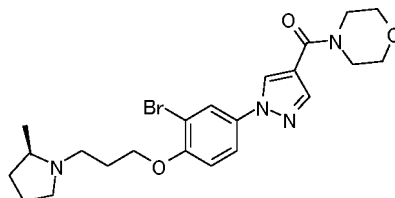
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,10 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,39-1,48 (m, 1 H), 1,67-1,74 (m, 1 H), 1,75-1,84 (m, 1 H), 1,89-1,97 (m, 1 H), 1,98-2,06 (m, 2 H), 2,09-2,16 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 2,20-2,25 (m, 1 H), 2,26-2,35 (m, 1 H), 2,95-3,04 (m, 1 H), 3,15-3,22 (m, 1 H), 3,72-3,82 (m, 8 H), 4,02-4,10 (m, 2 H), 6,80 (dd, J=8,7, 2,8 Hz, 1 H), 6,84 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 413(M+H)⁺.

EXEMPLO 64

[000353] Preparação de [1-(3-bromo-4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona

Fórmula 111



[000354] A uma solução de 4-{[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil}morfolina obtida no exemplo 6 (0,500 g) em ácido acético (8,0 ml), bromo (0,200 g) foi adicionado gota a gota e agitado da noite para o dia à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com tiosulfato de sódio aquoso saturado e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi diluído com bicarbonato de sódio aquoso saturado e extraído com clorofórmio. A camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel tipo NH (solvente de eluição: n-hexano:acetato de etila = 1:1) para dar o composto do título (0,175 g) como um sólido incolor.

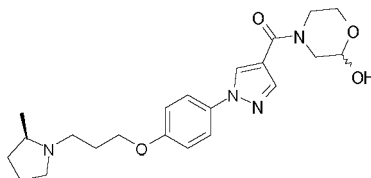
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,02-2,37 (m, 12 H), 3,01-3,23 (m, 2 H), 3,71-3,79 (m, 8 H), 4,10-4,17 (m, 2 H), 6,97 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 7,54 (dd, J=8,7, 2,8 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,89 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 477(M+H)⁺

EXEMPLO 65

[000355] Preparação de (2-hidroximorfolin-4-il)[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona

Fórmula 112



[000356] A uma solução de bis-(2-hidróxietil)-amida do ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico obtida no exemplo 20 (1,0 g) em clorofórmio (8 ml), reagente Dess-Martin (1,1 g) foi adicionado e agitado em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com clorofórmio. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (solvente e de eluição: clorofórmio:metanol = 4:1) e purificado mais através de TLC preparativa (espessura de 1 mm, solvente de desenvolvimento: clorofórmio:metanol = 9:1) para dar o composto título (0,022 g) como uma substância amorfa incolor.

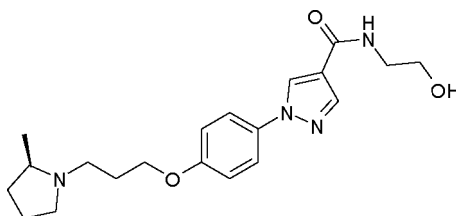
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-*d*) δ ppm 1,13 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,40-2,49 (m, 10 H), 2,97-3,07 (m, 1 H), 3,23 (br.s, 1 H), 3,49-4,20 (m, 7 H), 5,07 (t, J=3,2 Hz, 1 H), 6,97 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,55 (d, J=8,7 Hz, 2 H), 7,87 (br.s, 1 H), 8,19 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 415(M+H)⁺

EXEMPLO 66

[000357] Preparação de N-(2-hidróxietil)-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

Fórmula 113



[000358] Uma mistura de cloridrato do ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico preparado no exemplo 2-(1) (1,00 g), 2-aminoetanol (0,400 g), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,580 g), mono-hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,460 g) e N,N-dimetilformamida foi agitada em

temperatura ambiente por 4 dias. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (solvente de eluição: clorofórmio:metanol = 18:1) para dar o composto título (0,920 g) como um óleo incolor.

^1H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO- d) δ ppm 1,09 (d, $J=6,0$ Hz, 3 H), 1,37-1,47 (m, 1 H), 2,21 (s, 8 H), 2,93-3,25 (m, 2 H), 3,56-3,64 (m, 2 H), 3,79-3,86 (m, 2 H), 4,00-4,09 (m, 2 H), 6,34-6,41 (m, 1 H), 6,97 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 7,55 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 8,28 (s, 1 H)

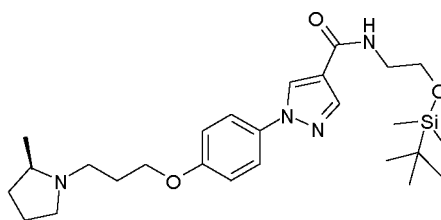
MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z ; 373($M+H$) $^+$

EXEMPLO 67

[000359] Preparação de terc-butil N-(2-hidróxietil)-N-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]glicinato

(1) Preparação de N-{2-(terc-butildimetilsililóxi)etil}-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida

Fórmula 114

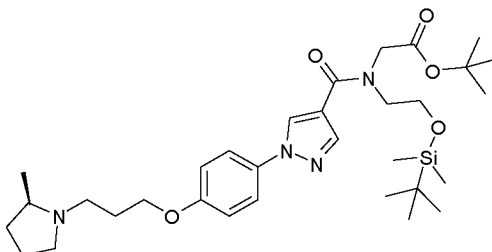


[000360] Uma mistura de N-(2-hidróxietil)-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida preparada no exemplo 66 (0,500 g), terc-butilclorodimetilsilano (0,303 g), imidazol (0,273 g) e N,N-dimetilformamida (5,0 ml) foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com salmoura e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (solvente de eluição: n-hexano:acetato de etila = 1:1) para dar

o composto título (0,550 g) como um sólido incolor.

(2) Preparação de terc-butil N-{2-(terc-butildimetilsililóxi)etil}-N-{[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil}glicinato

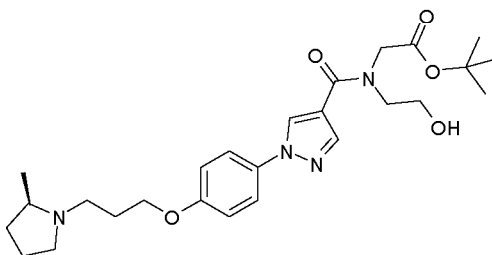
Fórmula 115



[000361] A uma solução de N-{2-(terc-butildimetilsililóxi)etil}-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida preparada no exemplo 67-(1) (0,700 g) em N,N-dimetilformamida (5,0 ml), hidreto de sódio (55% em óleo mineral, 0,058 g) foi adicionado e agitado em temperatura ambiente por 20 minutos. À mistura de reação, terc-butil 2-bromoacetato (0,281 g) foi adicionado e agitado por 30 minutos. A mistura de reação foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (solvente de eluição: n-hexano:acetato de etila = 1:1) para dar o composto do título (0,220 g) como um óleo incolor.

(3) Preparação de terc-butil N-(2-hidróxi)etil-N-{[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil}glicinato

Fórmula 116



[000362] A uma solução de terc-butil N-{2-(terc-

butildimetilsililóxi)etil}-N-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]glicinato preparada no exemplo 67-(2) (0,220 g) em tetra-hidrofurano (2,0 ml), uma solução de fluoreto de tetrabutilamônio em tetra-hidrofurano (1,0 M, 0,37 ml) foi adicionada e agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (solvente de eluição: clorofórmo:metanol = 18:1) para dar o composto do título (0,180 g) como um óleo incolor.

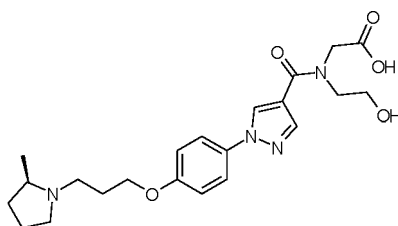
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,09 (d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,37-2,38 (m, 22 H), 2,92-4,26 (m, 6 H), 6,94-7,20 (m, 2 H), 7,20-7,28 (m, 2 H), 7,49-7,60 (m, 1 H), 7,71-8,42 (m, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 487(M+H)⁺

EXEMPLO 68

[000363] Preparação de N-(2-hidróxietil)-N-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]glicina

Fórmula 117



[000364] A uma solução de terc-butil N-(2-hidróxietil)-N-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]glicinato preparada no exemplo 67-(3) (0,218 g) em 1,4-dioxana (4,0 ml), uma solução de ácido clorídrico em acetato de etila (4 M, 4,0 ml) foi adicionada e agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de octadecilsilila (ODS) (solvente de eluição: acetonitrila:água = 95:5) para dar o composto do título (0,075 g) como uma substância amorfa incolor.

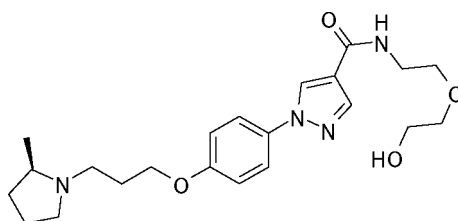
¹H RMN (600 MHz, METANOL-d₃) δ ppm 1,37-1,50 (m, 3 H), 1,70-1,81 (m, 1 H), 1,91-2,34 (m, 5 H), 3,12-3,24 (m, 1 H), 3,43-3,61 (m, 3 H), 3,65-3,83 (m, 5 H), 4,12 (s amplo, 4 H), 7,03 (s, 2 H), 7,60-7,66 (m, 2 H), 7,88-8,04 (m, 1 H), 8,30-8,54 (m, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 431(M+H)⁺.

EXEMPLO 69

[000365] Preparação de N-[2-(2-hidroxietóxi)etil]-1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida

Fórmula 118



[000366] O mesmo procedimento conforme mostrado no exemplo 2-(2) foi repetido para dar o composto do título, exceto que amônia aquosa foi substituída por 2-(2-aminoetóxi)etanol.

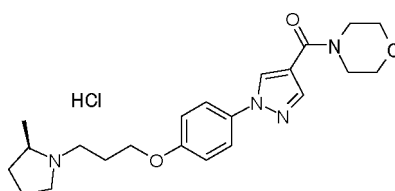
¹H RMN (600 MHz, CLOROFÓRMIO-d) δ ppm 1,03-1,13 (m, 3 H), 1,37-2,34 (m, 9 H), 2,94-3,01 (m, 1 H), 3,14-3,21 (m, 1 H), 3,61-3,70 (m, 6 H), 3,76-3,81 (m, 2 H), 4,01-4,09 (m, 2 H), 6,39-6,44 (m, 1 H), 6,97 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,55 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H)

MS (ESI/APCI Duplo) (Positivo) m/z; 417(M+H)⁺

EXEMPLO 70

[000367] Preparação de monoclóridrato de 4-{[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil}morfolina

Fórmula 119



[000368] A uma solução de 4-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil}morfolina obtida no exemplo 6- (2) (2,62 g) em acetato de etila (18 ml) uma solução de ácido clorídrico em acetato de etila (4M, 2,46 ml) foi adicionada e agitada em temperatura ambiente por 30 minutos. O cristal precipitado foi coletado através de filtração para dar um cristal bruto (2,9 g). Uma suspensão do cristal bruto resultante em etanol (9 ml) foi aquecida sob refluxo para dar uma solução, que foi então filtrada. Após adição de etanol (6 ml), o filtrado foi agitado por 30 minutos enquanto esfriando para temperatura ambiente. A mistura foi agitada mais em banho gelado por 1,5 hora e o cristal precipitado foi coletado através de filtração e seco para dar o composto título (2,67 g) como um pó incolor.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10-1,43 (m, 3 H), 1,54-2,24 (m, 6 H), 2,99-3,23 (m, 2 H), 3,33-3,52 (m, 2 H), 3,47-3,89 (m, 9 H), 4,02-4,19 (m, 2 H), 7,01-7,10 (m, 2 H), 7,73-7,82 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H)

IR (KBr, cm⁻¹) 750, 827, 944, 996, 1048, 1119, 1251, 1439, 1518, 1552, 1602, 2453, 2552, 2865

Análise Elementar para C₂₂H₃₀N₄O₃ x 1HCl

Calculado: C 60,75% H 7,18% N 12,88%

Encontrado: C 60,55% H 7,12% N 12,81%

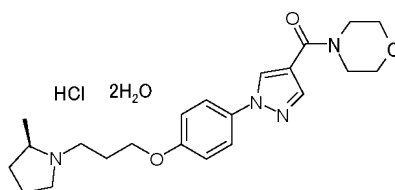
Ponto de fusão: 203,0°C

Termogravimetria: nenhuma mudança até o ponto de fusão (203,0°C)

EXEMPLO 71

[000369] Preparação de di-hidrato de monoclóridrato de 4-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil}morfolina

Fórmula 120



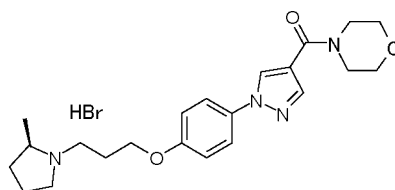
[000370] Monocloridrato de 4-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]morfolina no exemplo 70 foi posto em um dissecador ajustado para uma umidade de 93% e armazenado por 2 dias para dar o composto do título como um pó incolor.

[000371] Termogravimetria: redução de 7,32% (correspondendo a 2H₂O) em torno de 51°C.

EXEMPLO 72

[000372] Preparação de monobromidrato de 4-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]morfolina

Fórmula 121



[000373] A uma solução de 4-[[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil]morfolina obtida no exemplo 6-(2) (1,0 g) em etanol (5 ml), uma solução de ácido bromídrico em etanol (1,5 M, 2,0 ml) foi adicionada e agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, seguido pela adição de uma solução de etanol:metanol (95:5, 10 ml) para dar uma solução. Esta solução foi agitada por 3 horas enquanto esfriando em um banho gelado. O sólido precipitado foi coletado através de filtragem e seco para dar o composto do título (1,1 g) como um pó incolor.

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12-1,43 (m, 3 H), 1,54-1,67 (m, 1 H), 1,84-2,28 (m, 5 H), 3,08-3,18 (m, 2 H), 3,41-3,51 (m, 2 H), 3,57-3,73 (m, 9 H), 4,09-4,16 (m, 2 H), 7,09 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,81 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 7,91-7,96 (m, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 9,25 (s

amplo, 1 H)

IR (KBr, cm^{-1}) 751, 828, 944, 996, 1047, 1119, 1251, 1438, 1519, 1552, 1604, 2519, 2603, 2866

Análise Elementar para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3 \times 1\text{HAmplo}$

Calculado: C 55,12% H 6,52% N 11,69%

Encontrado: C 54,99% H 6,44% N 11,67%

Ponto de fusão: 202,0°C

Exemplo de teste 1: teste de ligação de receptor H3

[000374] Uma preparação de membrana de células CHO-K1 expressando o receptor H3 (Euroscreen, ES-392-M, 15 μg de proteína/200 ml), R(-)- α -metil[^3H]histamina (Amersham, TRK-1017, atividade específica: 1,74 TBq/mmol, 2 nM) e o fármaco de teste foi reagido em temperatura ambiente por 1 hora. Após o término da reação, a mistura de reação foi submetida à filtração com sucção através de um filtro de vidro tratado com polietilenoimina 0,3% (GF/C). O filtro de vidro foi lavado cinco vezes com solução de lavagem Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) contendo EDTA 5 mM. Após lavagem, o filtro de vidro foi seco e um cintilador foi adicionado a ele, seguido por medição de radioatividade no filtro usando um contador de cintilação líquido.

[000375] Ligação de R(-)- α -metil[^3H]histamina na presença de 10 μM de R(-)- α -metil histamina foi definida como ligação não-específica, e a diferença entre ligação total e ligação não-específica de R(-)- α -metil histamina foi definida como ligação específica de R(-)- α -metil histamina. Uma concentração fixa (2 nM) de R(-)- α -metil histamina foi reagida sob as condições acima com cada fármaco de teste em várias concentrações para obter uma curva inibidora. A curva de inibição foi usada para determinar a concentração (IC_{50}) de cada fármaco de teste necessária para inibição de 50% de ligação de R(-)- α -metil histamina. Os valores IC_{50} do composto preparado nos exemplos são mostrados na tabela 1.

Tabela 1-1

Exemplo	IC ₅₀ (nM)
1	24,0
2	6,5
3	4,6
4	33,0
5	10,8
6	4,9
7	12,5
8	24,2
9	8,5
10	49,4
11	1,8
12	19,3
13	6,1
14	13,5
15	1,8
16	5,9
17	3,9
18	3,0
19	5,1
20	6,9
21	5,7
22	2,7
23	2,2
24	3,3
25	3,5
26	2,6
27	1,6
28	3,1
29	N.T.
30	3,3
31	5,1
32	8,3
33	N.T.
34	2,1
35	N.T.

Tabela 1-2

Exemplo	IC ₅₀ (nM)
36	4,0
37	2,1
38	0,9
39	3,5
40	4,4
41	2,1
42	1,7
43	1,0
44	0,8
45	1,1
46	1,4
47	1,5
48	4,1
49	3,1
50	31,9
51	13,7
52	6,0
53	6,1
54	4,1
55	5,2
56	2,8
57	50,7
58	8,7
59	1181
60	1560
61	39,2
62	8,7
63	20,7
64	10,0
65	5,9
66	N.T.
67	N.T.
68	74,8
69	4,6

N.T. significa "Não-testado".

Exemplo de teste 2: teste de ligação de [³⁵S]GTP-γ-S

[000376] A mesma preparação de membrana de receptor H3 humana usada no exemplo de teste 1 (7,5 µg de proteína/100 µl), 30 µg de GDP, 100 µM de (R)-α-metil histamina e um composto de teste foram reagidos em temperatura ambiente por 30 minutos. Após o término da reação, [³⁵S]GTP-γ-S (0,2 nM) foi reagido por mais 30 minutos. Após o término da reação, a mistura de reação foi submetida à filtração com sucção através de um filtro de vidro (GF/C). O filtro de vidro foi lavado três vezes com solução de lavagem HEPES 20 mM (pH 7,4) contendo cloreto de sódio 100 mM e cloreto de magnésio 1 mM. Após lavagem, o filtro de vidro foi seco e um cintilador foi adicionado ao mesmo, seguido por medição de radioatividade no filtro usando um contador de cintilação líquida.

[000377] Ligação de [³⁵S]GTP-γ-S na ausência de R(-)-α-metil histamina foi definida como ligação não-específica, e a diferença entre ligação total na presença de R(-)-α-metil histamina e ligação não-específica foi definida como ligação específica de [³⁵S]GTP-γ-S. Concentrações fixas de [³⁵S]GTP-γ-S (0,2 nM) e R(-)-α-metil histamina (100 µM) foram reagidas sob as condições acima com cada fármaco de teste em várias concentrações para obter uma curva de inibição. A curva de inibição foi usada para determinar a concentração (IC₅₀) de cada fármaco de teste necessária para inibição de 50% de ligação de [³⁵S]GTP-γ-S. Como resultado, o composto do exemplo 6 foi verificado ter um valor de IC₅₀ de 3,1 nM, e o composto do exemplo 30 foi verificado ter um valor de IC₅₀ de 1,7 nM.

Exemplo de teste 3: teste de ligação de [³H]-diprenorfina

[000378] Afinidade para o receptor µ foi avaliada em um teste de ligação de [³H]diprenorfina da Cerep, Inc. A preparação do receptor µ usada era receptor µ recombinante humano. O receptor µ recombinante humano foi incubado com [³H]diprenorfina (0,4 nM) a 22°C por 120 minutos. Ligação de [³H]diprenorfina na presença de 1 µM de naltre-

xona foi definida como ligação não-específica, e a diferença entre ligação total e ligação não-específica de [^3H]diprenorfina foi definida como ligação específica de [^3H]diprenorfina.

Exemplo de teste 4: teste de ligação de [^3H]DADLE

[000379] Afinidade para o receptor δ foi avaliada em um teste de ligação de [^3H]DADLE da Cerep, Inc. A preparação de receptor δ usada foi receptor δ recombinante humano. O receptor δ recombinante humano foi incubado com [^3H]DADLE (0,5 nM) a 22°C por 120 minutos. Ligação de [^3H]DADLE na presença de 10 μM de naltrexona foi definida como ligação não-específica, e a diferença entre ligação total e não-específica de [^3H]DADLE foi definida como ligação específica de [^3H]DADLE.

Exemplo de teste 5: teste de ligação de [^3H](+)pentazocina

[000380] Afinidade para o receptor σ_1 foi avaliada em um teste de ligação de [^3H](+)pentazocina da Cerep, Inc. A preparação de receptor σ_1 usada era a membrana de células Jurkat. A membrana de célula Jurkat foi incubada com [^3H](+)pentazocina (8 nM) a 22°C por 120 minutos. Ligação de [^3H](+)pentazocina na presença de 10 μM de haloperidol foi definida como ligação não-específica, e a diferença entre ligação total e ligação não-específica de [^3H](+)pentazocina foi definida como ligação específica de [^3H](+)pentazocina.

Exemplo de teste 6: teste de ligação de [^3H]U69593

[000381] Afinidade para o receptor κ foi avaliada em um teste de ligação de [^3H]U69593 da Cerep, Inc. A preparação do receptor κ usada era um receptor κ recombinante de rato. O receptor κ recombinante de rato foi incubado com [^3H]U69593 (1 nM) a 22°C por 60 minutos. Ligação de [^3H]U69593 na presença de 10 μM de naloxona foi definida como ligação não-específica, e a diferença entre ligação total e ligação não-específica de [^3H]U69593 foi definida como ligação específica de [^3H]U69593.

[000382] A tabela 2 mostra a inibição % de ligação a cada ligante causada pelo composto do exemplo 70 em concentração de 10 μM nos exemplos de teste 3 a 6.

Tabela 2

Tabela 2 Teste de ligação do Receptor de Opioide

Receptor	Inibição % (10 μM)
μ	3
δ	-1
$\sigma 1$	28
κ	17

[000383] Da mesma maneira, no exemplo de teste 5, os compostos dos Exemplos 54 e 55 em concentração de 10 μM foram verificados mostrar 39% e 3% de inibição de ligação de ligante, respectivamente.

Exemplo de teste 7: teste de estabilidade metabólica em fígado humano.

[000384] Usando microssoma de fígado humano (Xenotech, H0630), a meia-vida metabólica *in vitro* foi calculada. Uma solução de reação (300 μL) foi preparada para conter um composto de teste a 1 μM em tampão de fosfato de Na-K 250 mM (pH 7,4) contendo, em concentrações finais, MgCl_2 2,5 mM, glicose-6-fosfato 1,5 mM (G-6-P), 0,18 U/ml de glicose-6-fosfato-desidrogenase (G-6-P DH), KCl 69 mM, dinucleotídeo fosfato de β -nicotinamida-adenina 0,16 mM, forma oxidada (NADP) e 1 mg de proteína microssomal/ml. Após pré-incubação a 37°C por 5 minutos, a solução de NADP foi adicionada para iniciar a reação. O tempo de incubação foi 0, 10, 20, 30, 45 ou 60 minutos. A reação foi parada através da adição de uma solução de $\text{CH}_3\text{CN}:\text{CH}_3\text{OH}$ (1:1) no mesmo volume que aquele da solução de reação. A amostra após a reação foi centrifugada a 3639 x g a 4°C por 10

minutos, e o sobrenadante resultante foi analisado através de LC/MS. Usando o período de tempo durante o qual linearidade foi observada, a meia-vida metabólica foi calculada a partir do declínio. Como resultado, o composto do exemplo 6 foi verificado ter uma meia-vida metabólica de 180 minutos ou mais longa.

Exemplo de teste 8: teste de reconhecimento social

[000385] Este experimento foi realizado com ratos Sprague-Dawley (machos) de acordo com o método relatado (Shimazaki e outros, *European Journal of Pharmacology*, 575, 94 a 97, 2007). Ratos adultos (9 semanas de vida) foram postos em uma gaiola de teste e aclimatados por 30 minutos. Após 30 minutos, ratos juvenis (4 semanas de vida) foram postos na mesma gaiola de teste contendo os ratos adultos, e deixados descansar por 5 minutos. Durante esses 5 minutos, o tempo levado para os ratos adultos mostrarem comportamento social (cheirar, afagar, seguir) para os ratos juvenis foi medido (primeiro momento de exploração). Então, os ratos foram removidos da gaiola de teste e retornados para suas respectivas gaiolas de origem. Após 85 minutos, os ratos adultos foram postos novamente na gaiola de teste e aclimatados por 30 minutos. Os mesmos ratos juvenis usados na primeira exploração foram postos na gaiola de teste, seguido por medição do tempo que levou para o rato adulto mostrar comportamento social (cheirar, afagar, seguir) para os ratos juvenis durante 5 minutos (segundo momento de exploração). O reconhecimento social foi expresso como a razão de segundo momento de exploração/primeiro momento de exploração. Uma substância de teste (o composto do Exemplo 70) foi oralmente administrada aos ratos adultos imediatamente após seu primeiro comportamento social. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3

	Razão (segundo momento de exploração/primeiro momento de exploração)
Grupo veículo	$0,87 \pm 0,05$
Grupo de substância de teste (10 mg/kg)	$0,66 \pm 0,06$ $p < 0,01$

n=18, significância estatística foi analisada através do teste t

[000386] O grupo de substância de teste mostrou uma redução significativa na razão de segundo momento de exploração/primeiro momento de exploração quando comparado com ao grupo veículo, então indicando que a substância de teste tinha um efeito de aumento sobre as funções cognitivas.

Exemplo de teste 9: teste de distribuição em ratos

[000387] Ratos SD foram usados e oralmente administrados uma vez com o composto do exemplo 70 em uma dose de 3 mg/kg (2,75 mg/kg como uma forma livre) para confirmar a distribuição no tecido do composto em plasma, cérebro, fígado, rim, baço, pulmão, coração, músculo, gordura, testículos, medula óssea e glândula adrenal a 1, 2, 4, 8 e 24 horas após administração. Para quantificação, cromatografia líquida de alto desempenho/espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS) foi usada. Como resultado, no caso do composto do exemplo 70, a forma sem mudança e os metabolitos principais de sua forma livre (isto é, o composto do exemplo 6) foram verificados desaparecer rapidamente de cada órgão.

Exemplo de teste 10: teste de citotoxicidade

[000388] Células CHL/IU derivadas de fibroblasto de pulmão de hamster Chinês (DS Pharma Biomedical Co., Ltd., Japão) foram semeadas, e o meio foi substituído no dia seguinte por outro meio (MEM + L-Glutamina 2 mM + CS 10% (todos comprados da Invitrogen) contendo um composto de teste em várias concentrações, seguido por cultura por mais 48 horas. Usando um estojo de contagem de célula 8

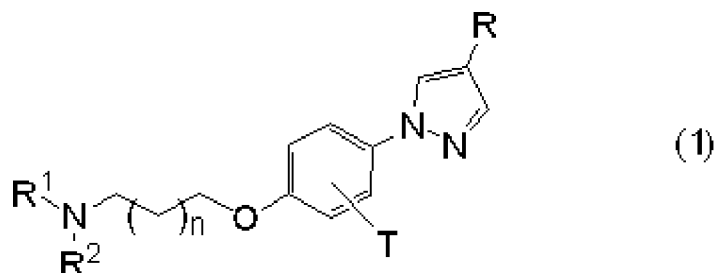
(Dojindo Laboratories, Japão), a taxa de sobrevivência das células foi determinada para obter uma curva cujo eixo horizontal representa a concentração do composto de teste e cujo eixo vertical representa a taxa de sobrevivência. A curva então obtida foi usada para determinar a concentração do composto de teste na qual a taxa de sobrevivência era 50%. Como resultado, esta concentração era 275, 441 e >640 $\mu\text{mol/L}$ para os compostos dos exemplos 56, 62 e 70, respectivamente.

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

[000389] A presente invenção permite a provisão de preparações farmacêuticas que têm um efeito inibidor forte contra ligação a receptores H3 de histamina e são úteis para prevenção ou tratamento de distúrbios mediados por receptor H3 de histamina tais como demência, doença de Alzheimer, distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção, esquizofrenia, epilepsia, convulsão central, distúrbios alimentares, obesidade, diabetes, hiperlipidemia, distúrbios do sono, narcolepsia, síndrome da apneia do sono, distúrbio do ritmo circadiano, depressão, rinite alérgica ou outras doenças. A presente invenção é esperada fazer uma grande contribuição para o desenvolvimento da indústria farmacêutica.

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de fenilpirazol, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



em que

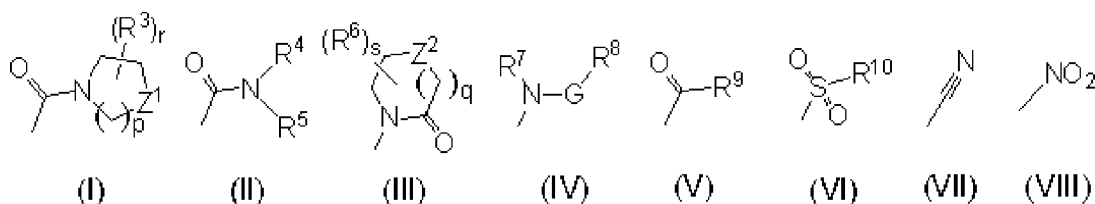
R^1 e R^2 , que podem ser iguais ou diferentes, representam cada um C_1 - C_6 alquila ou C_3 - C_8 cicloalquila, ou

R^1 e R^2 são ligados um ao outro junto com seu átomo de nitrogênio adjacente para formar um anel heterocíclico saturado de 4 a 7 membros (em que o dito anel heterocíclico saturado pode ser substituído com halogênio ou C_1 - C_6 alquila),

n representa um número inteiro de 0 a 2,

T representa um átomo de hidrogênio, halogênio ou C_1 - C_6 alquila, e

R representa qualquer uma das fórmulas (I) a (VIII):



(em que Z^1 e Z^2 , que podem ser iguais ou diferentes, representam cada um $-CH_2-$, $-O-$ ou $-NR^{11}-$,

p representa um número inteiro de 0 a 3,

q representa um número inteiro de 0 a 1,

r e s , que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um número inteiro de 0 a 2,

R^3 representa halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi, hidróxi

ou oxo (contanto que quando Z^1 for $-\text{CH}_2-$, o(s) átomo(s) de hidrogênio possa(m) ser substituídos por R^3),

R^4 e R^5 , que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila (em que a dita $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila pode ser substituída com halogênio, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, hidróxi, hidróxi- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, $\text{C}_2\text{-C}_7$ alcoxicarbonila ou carbóxi), $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila (em que a dita $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila pode ser substituída com halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi ou hidróxi) ou a fórmula $-(\text{CH}_2)_m\text{-Ar}^1$ (em que Ar^1 representa fenila (em que a dita fenila pode ser substituída com halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, hidróxi ou ciano), e m representa um inteiro de 0 a 2).

R^6 representa halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, hidróxi ou oxo (contanto que quando Z^2 for $-\text{CH}_2-$, o(s) átomo(s) de hidrogênio possa(m) ser substituído(s) por R^6),

R^7 representa um átomo de hidrogênio ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila,

R^8 representa $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila (em que a dita $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila pode ser substituída com halogênio, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi ou hidróxi), $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila (em que a dita $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila pode ser substituída com halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi ou hidróxi), $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi (em que o dito $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi pode ser substituído com halogênio, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi ou hidróxi) ou a fórmula $-(\text{CH}_2)_l\text{-Ar}^2$ (em que Ar^2 representa fenila (em que a dita fenila pode ser substituída com halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, hidróxi ou ciano) ou piridila (em que a dita piridila pode ser substituída com halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, hidróxi ou ciano) e l representa um número inteiro de 0 a 2),

G representa $-\text{CO}-$ ou $-\text{SO}_2-$,

R^9 representa $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, fenila (em que a dita fenila pode ser substituída com halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, hidróxi ou ciano) ou piridila (em que a dita piridila

pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano), e

R¹⁰ representa C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, amino, C₁-C₆ alquilamino, C₂-C₁₂ dialquilamino, um anel heterocíclico saturado de 4 a 7 membros (em que o dito anel heterocíclico saturado pode ser substituído com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano), ou fenila (em que a dita fenila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano), e

R¹¹ representa hidrogênio ou C₁-C₆ alquila}}.

2. Derivado de fenilpirazol, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que

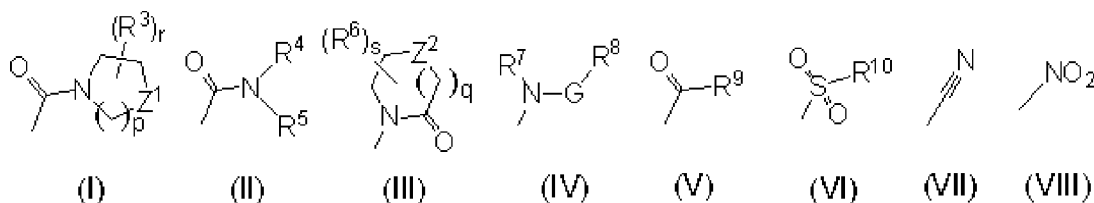
R¹ e R², que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, C₁-C₆ alquila ou C₃-C₆ cicloalquila, ou

R¹ e R² são ligados um ao outro junto com seu átomo de nitrogênio adjacente para formar um anel heterocíclico saturado de 4 a 7 membros (em que o dito anel heterocíclico saturado pode ser substituído com halogênio ou C₁-C₆ alquila),

n representa um inteiro de 0 a 2,

T um átomo de hidrogênio, halogênio ou C₁-C₆ alquila, e

R representa qualquer uma das fórmulas (I) a (VIII):



(em que Z¹ e Z², que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, -CH₂-, -O- ou -NH-,

p representa um número inteiro de 0 a 3,

q representa um número inteiro de 0 a 1,

r e s, que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um número inteiro de 0 a 2,

R³ representa halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi ou hi-

dróxi (contanto que quando Z^1 for $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{NH}-$, o(s) átomo(s) de hidrogênio possa(m) ser substituído(s) por R^3),

R^4 e R^5 , que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila (em que a dita $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila pode ser substituída com halogênio, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi ou hidróxi), $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila (em que a dita $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila pode ser substituída com halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi ou hidróxi) ou a fórmula $-(\text{CH}_2)_m\text{-Ar}^1$ (em que Ar^1 representa fenila (em que a dita fenila pode ser substituída com halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, hidróxi ou ciano) e m representa um número inteiro de 0 a 2),

R^6 representa halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, hidróxi ou oxo (contanto que quando Z^2 for $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{NH}-$, o(s) átomo(s) de hidrogênio possa(m) ser substituído(s) por R^6 , e contanto que quando Z^2 for $-\text{NH}-$, R^6 seja halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi ou hidróxi),

R^7 representa um átomo de hidrogênio ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila,

R^8 representa $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila (em que a dita $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila pode ser substituída com halogênio, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi ou hidróxi), $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila (em que a dita $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila pode ser substituída com halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi ou hidróxi), $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi (em que o dito $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi pode ser substituído com halogênio, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi ou hidróxi) ou a fórmula $-(\text{CH}_2)_l\text{-Ar}^2$ (onde Ar^2 representa fenila (em que a dita fenila pode ser substituída com halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, hidróxi ou ciano) ou piridila (em que a dita piridila pode ser substituída com halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, hidróxi ou ciano) e l representa um número inteiro de 0 a 2),

G representa $-\text{CO}-$ ou $-\text{SO}_2-$,

R^9 representa $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, fenila (em que a dita fenila pode ser substituída com halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, hidróxi ou ciano) ou piridila (em que a dita piridila

pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano), e

R¹⁰ representa C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, amino, C₁-C₆ alquilamino, C₂-C₁₂ dialquilamino, um anel heterocíclico saturado de 4 a 7 membros (em que o dito anel heterocíclico saturado pode ser substituído com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano), ou fenila (em que a dita fenila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano))).

3. Derivado de fenilpirazol, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que

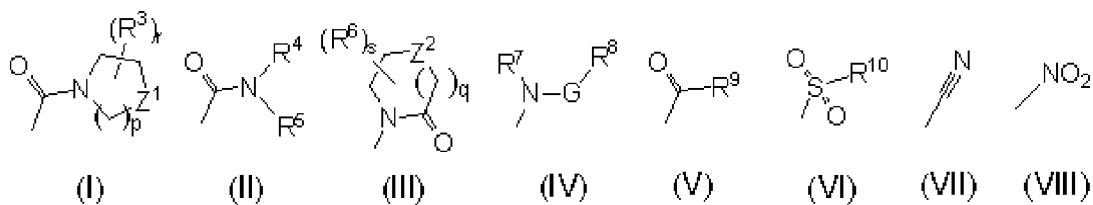
R¹ e R², que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, C₁-C₆ alquila ou C₃-C₈ cicloalquila, ou

R¹ e R² são ligados um ao outro junto com seu átomo de nitrogênio adjacente para formar um anel heterocíclico saturado de 4 a 7 membros (em que o dito anel heterocíclico saturado pode ser substituído com halogênio ou C₁-C₆ alquila),

n representa um número inteiro de 0 a 2,

T representa um átomo de hidrogênio, halogênio ou C₁-C₆ alquila, e

R representa qualquer uma das fórmulas (I) a (VIII):



(em que Z¹ e Z², que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de carbono ou um átomo de oxigênio,

p representa um número inteiro de 0 a 2,

q representa um número inteiro de 0 a 1,

r e s, que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um inteiro de 0 a 2,

R^3 representa halogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi ou hidróxi,

R^4 e R^5 , que podem ser iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio, C_1-C_6 alquila (em que a dita C_1-C_6 alquila pode ser substituída com halogênio, C_3-C_8 cicloalquila, C_1-C_6 alcóxi ou hidróxi), C_3-C_8 cicloalquila (em que a dita C_3-C_8 cicloalquila pode ser substituída com halogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi (em que o dito C_1-C_6 alcóxi pode ser substituído com halogênio, C_3-C_8 cicloalquila, C_1-C_6 alcóxi ou hidróxi) ou hidróxi) ou a fórmula $-(CH_2)_m-Ar^1$ (onde Ar^1 representa fenila (em que a dita fenila pode ser substituída com halogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi ou ciano) e m representa um número inteiro de 0 a 2),

R^6 representa halogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi ou oxo,

R^7 representa um átomo de hidrogênio ou C_1-C_6 alquila,

R^8 representa C_1-C_6 alquila (em que a dita C_1-C_6 alquila pode ser substituída com halogênio, C_3-C_8 cicloalquila, C_1-C_6 alcóxi ou hidróxi), C_3-C_8 cicloalquila (em que a dita C_3-C_8 cicloalquila pode ser substituída com halogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi ou hidróxi), C_1-C_6 alcóxi (em que o dito C_1-C_6 alcóxi pode ser substituído com halogênio, C_3-C_8 cicloalquila, C_1-C_6 alcóxi ou hidróxi) ou a fórmula $-(CH_2)_l-Ar^2$ (em que Ar^2 representa fenila (em que a dita fenila pode ser substituída com halogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi ou ciano) ou piridila (em que a dita piridila pode ser substituída com halogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi ou ciano) e l representa um número inteiro de 0 a 2),

G representa $-CO-$ ou $-SO_2-$,

R^9 representa C_1-C_6 alquila, C_3-C_8 cicloalquila, C_1-C_6 alcóxi, fenila (em que a dita fenila pode ser substituída com halogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi ou ciano) ou piridila (em que a dita piridila

pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano), e

R¹⁰ representa C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, amino, C₁-C₆ alquilamino, C₂-C₁₂ dialquilamino, um anel heterocíclico saturado de 4 a 7 membros (em que o dito anel heterocíclico saturado pode ser substituído com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano), ou fenila (em que a dita fenila pode ser substituída com halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ alcóxi, hidróxi ou ciano))}.

4. Derivado de fenilpirazol ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que na fórmula (1),

n é 1,

T representa um átomo de hidrogênio ou halogênio, e

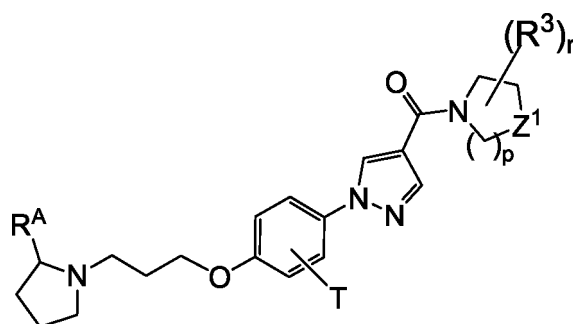
R¹ e R² são ligados um ao outro junto com seu átomo de nitrogênio adjacente para formar um anel heterocíclico saturado de 5 a 6 membros (em que o dito anel heterocíclico pode ser substituído com C₁-C₆ alquila).

5. Derivado de fenilpirazol ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que na fórmula (1), R é fórmula (I).

6. Derivado de fenilpirazol ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que na fórmula (1), R é fórmula (II).

7. Derivado de fenilpirazol ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que na fórmula (1), R é fórmula (III).

8. Derivado de fenilpirazol ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula que segue:



em que Z^1 representa $-CH_2-$ ou $-O-$,

p representa um número inteiro de 0 a 3,

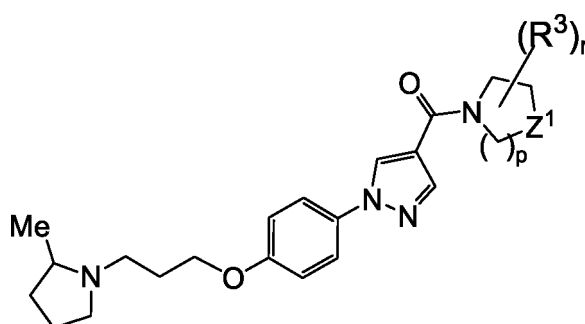
r representa um número inteiro de 0 a 2,

T representa um átomo de hidrogênio ou halogênio,

R^3 representa halogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi ou oxo (contanto que quando Z^1 for $-CH_2-$, o(s) átomo(s) de hidrogênio possa(m) ser substituído(s) por R^3), e

R^A representa C_1-C_6 alquila}.

9. Derivado de fenilpirazol ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula que segue:



em que Z^1 representa $-O-$ ou $-NR^{11}-$ em que R^{11} representa hidrogênio ou C_1-C_6 alquila),

p representa um número inteiro de 0 a 3,

r representa um número inteiro de 0 a 2, e

R^3 representa halogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi, hidróxi ou oxo.

10. Derivado de fenilpirazol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 5, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

- 4-{{1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il}carbonil}morfolina,
- 4-{{1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il}carbonil}morfolina,
- 4-({1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}carbonil)morfolina,
- 4-({1-[4-(3-piperidin-1-ilpropóxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}carbonil)morfolina,
- 4-[(1-{4-[3-(2,2-dimetilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)carbonil]morfolina,
- azetidin-1-il-(1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)metanona,
- 4-[(3,3-di-fluoropirrolidin-1-il)carbonil]-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol,
- [(2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il][1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona,
- [1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](1,4-oxazepan-4-il)metanona,
- (4-metilpiperazin-1-il)[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona,
- [1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](pirrolidin-1-il)metanona,
- (1-{4-[3-(3-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)(morfolin-4-il)metanona,
- (1-{4-[3-(2-etilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)(morfolin-4-il)metanona,
- (1-{4-[3-(2,2-di-fluoropirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-il)(morfolin-4-il)metanona,

[1-(4-{2-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]etóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona,

[1-(4-{4-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]butóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona,

[1-(3-flúor-4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona,

[1-(2-metil-4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona,

[1-(3-bromo-4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il](morfolin-4-il)metanona, e

(2-hidroximorfolin-4-il)[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]metanona.

11. Derivado de fenilpirazol ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 e 6, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida,

1-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida,

N-terc-butil-1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,

N-terc-butil-1-{4-[3-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,

N-terc-butil-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida,

N-terc-butil-1-{4-[3-(dietilamino)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,

N-(4-fluorofenil)-1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,

N-(4-fluorofenil)-1-[4-(3-pirrolidin-1-ilpropóxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida,

N-(4-metilfenil)-1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)propóxi]fenil}-1H-pirazol-4-carboxamida,

4-fluorobenzilamida do ácido 1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)-propóxi]-fenil}-1H-pirazol-4-carboxílico,

dimetilamida do ácido 1-{4-[3-(2-metilpirrolidin-1-il)-propóxi]-fenil}-1H-pirazol-4-carboxílico

bis-(2-hidróxietil)-amida do ácido 1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico,

N-(2-hidróxietil)-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida,

terc-butil N-(2-hidróxietil)-N-{[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil}glicinato,

N-(2-hidróxietil)-N-{[1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-il]carbonil}glicina, e

N-[2-(2-hidroxietóxi)etil]-1-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propóxi}fenil)-1H-pirazol-4-carboxamida.

12. Agente profilático ou terapêutico para demência, doença de Alzheimer, distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção, esquizofrenia, epilepsia, convulsão central, distúrbios alimentares, obesidade, diabetes, hiperlipidemia, distúrbios do sono, narcolepsia, síndrome da apneia do sono, distúrbio do ritmo circadiano, depressão ou rinite alérgica, caracterizado pelo fato de que compreende o derivado de fenilpirazol ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11 como um ingrediente ativo.