



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,  
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



**(11) BR 112017012005-4 B1**

**(22) Data do Depósito:** 07/12/2015

**(45) Data de Concessão:** 04/04/2023

**(54) Título:** COMPOSTOS ORGÂNICOS INIBIDORES DE PDE2, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO OS DITOS COMPOSTOS E USO DOS MESMOS NO TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO MEDIADO POR PDE2

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/4375.

**(30) Prioridade Unionista:** 06/12/2014 US 62/088,540.

**(73) Titular(es):** INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC..

**(72) Inventor(es):** PENG LI; HAILIN ZHENG; GRETCHEN SNYDER; LAWRENCE P. WENNOGLE; JOSEPH HENDRICK.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2015064331 de 07/12/2015

**(87) Publicação PCT:** WO 2016/090382 de 09/06/2016

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 06/06/2017

**(57) Resumo:** RESUMO ?COMPOSTOS ORGÂNICOS? A presente invenção se refere a compostos inibidores de PDE2 inovadores da Fórmula I conforme descrito acima, seu uso como produtos farmacêuticos e composições farmacêuticas que compreendem os mesmos.

“COMPOSTOS ORGÂNICOS INIBIDORES DE PDE2, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO OS DITOS COMPOSTOS E USO DOS MESMOS NO TRATAMENTO DE UM DISTÚRBIO MEDIADO POR PDE2”

CAMPO DA TÉCNICA

[001]A presente invenção refere-se a compostos inibidores de PDE2 da Fórmula I, conforme descrito abaixo, seu uso como produtos farmacêuticos e composições farmacêuticas que compreendem os mesmos. Esses compostos são úteis, por exemplo, no tratamento de distúrbios mediados por PDE2, tais como ansiedade, depressão, distúrbio do espectro autista (ASD), esquizofrenia e comprometimento cognitivo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002]PDE2 é um homodímero de 105 KDa que é expresso em uma ampla variedade de tecidos e tipos de célula incluindo cérebro (incluindo hipocampo, estriado e córtex pré-frontal), coração, plaquetas, células endoteliais, células de glomerulosa adrenal e macrófagos. Embora cGMP seja o substrato e a molécula efetora preferenciais para essa enzima, PDE2 hidrolisa tanto monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) como monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) e é visto como envolvido em inúmeros processos fisiológicos. Em particular, mostrou-se que a inibição de sintase de óxido nítrico (NOS), que reduz a sinalização de cGMP, atenua os efeitos comportamentais do clordiazepóxido de benzodiazepina, um composto ansiolítico. Além disso, a ferramenta de inibidores de PDE2 comercialmente disponível, tal como Bay 60-7550 mostrou aumentar os níveis de nucleotídeo cíclicos no cérebro e tem efeitos antiansiedade e antidepressivos significativos em roedores normais e estressados (Xu et al., *Eur. J. Pharmacol.* (2005) 518:40 a 46; Masood et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (2008) 326:369 a 379; Masood et al., *JPET* (2009) 331:690 a 699; Xu et al., *Intl. J. Neuropsychopharmacol.* (2013) 16:835 a 847). A inibição de PDE2 por Bay 60-7550 também mostrou elevar os níveis de cGMP e cAMP em culturas neuronais primárias

estimuladas de uma maneira responsiva à dose; melhorar a LTP em preparações em fatias do hipocampo em resposta a estímulo elétrico; melhorar o aprendizado em modelo animal de reconhecimento de objeto inovador e uma tarefa de reconhecimento social em ratos; aprimorar as fases de aquisição e consolidação de memória de objeto inovadoras em ratos debilitados pela idade; aprimorar o desempenho nas tarefas de localização e reconhecimento de objeto quando administrados após treinamento. Gomez et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2013) 23:6.522 a 6.527. Bay 60-7550 também mostrou aprimorar a função de cognição e memória em ratos através da melhoria de atividade nNOS no cérebro. (Domek-Lopacinska et al. (2008) *Brain Res.* 1216:68 a 77). Portanto, PDE2 desempenha um papel importante nos comportamentos e na função cognitiva eficazes.

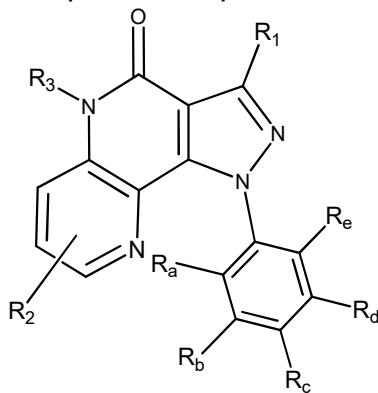
[003]Além da função de comportamento e cognitiva eficaz, observou-se que nas células endoteliais, o mRNA e a atividade de PDE2A são altamente induzidos em resposta à estimulação de fator- $\alpha$  de necrose tumoral in vitro. A inibição seletiva de atividade de PDE2 com 9-(6-fenil-2-oxo-hex-3-il)-2-(3,4-dimetoxibenzil)-purin-6-ona (PDP) altera muito a função de barreira das células endoteliais, sugerindo que o PDE2 é propenso a desempenhar um papel importante na regulação da integridade de fluido e proteína do sistema circulatório sob condições patológicas. Portanto, PDE2 pode ser um bom alvo farmacológico para sepse ou em respostas inflamatórias mais localizadas.

[004]Em um estudo recente, a inibição de PDE2 também mostrou desencadear dilatação pulmonar, prevenir a remodelação vascular pulmonar e reduzir a característica de hipertrofia ventricular direita da hipertensão pulmonar, sugerindo o potencial terapêutico da inibição de PDE2 na hipertensão pulmonar. Bubb et al., “Inhibition of Phosphodiesterase 2 Augments cGMP e cAMP Signaling to Ameliorate Pulmonary Hypertension”, *Circulation*, 5 de agosto de 2014, páginas 496 a 507, DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009751.

[005] Apesar dos dados pré-clínicos promissores e da identificação de PDE2 como um alvo de fármaco promissor, nenhum inibidor de PDE2 é atualmente conhecido por estar sob investigação clínica, em parte, devido à estabilidade metabólica e penetrância cerebral insatisfatórias de compostos de PDE2 existentes. Portanto, há uma necessidade de compostos que inibam seletivamente a atividade de PDE2 enquanto demonstram propriedades biofísicas superiores.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[006] A revelação fornece compostos inovadores que têm propriedades inibidoras de PDE2 potentes e seletivas com disponibilidade oral e acesso cerebral aprimorados. Portanto, no primeiro aspecto, a revelação fornece um composto da Fórmula I:



Fórmula I

em que

[007](i) R<sub>1</sub> é alquila C<sub>1-4</sub> (por exemplo, metila);

[008](ii) R<sub>2</sub> é selecionado a partir do grupo que consiste em:

[009]H,

[010]-OH,

[011]halo (por exemplo, cloro),

[012]alquila C<sub>1-4</sub> (por exemplo, metila),

[013]alcóxi C<sub>1-4</sub> (por exemplo, metóxi ou etóxi),

[014]-N(R<sub>f</sub>)(R<sub>g</sub>),

[015]-C(O)N(R<sub>h</sub>)(R<sub>i</sub>),

[016]-C(O)OR<sub>j</sub>,

[017]-CN,

[018]alquiltio C<sub>1-4</sub> (por exemplo, etiltio),

[019]heteroarila (por exemplo, pirazolila, por exemplo, pirazol-1-ila),

[020]heterocicloalquila C<sub>3-7</sub> (por exemplo, morfolinila (por exemplo, morfolin-1-ila) ou pirrolidinila (por exemplo, pirrolidin-1-ila)), e

[021]arilóxi (por exemplo, fenóxi) em que a dita arila é opcionalmente substituída por um ou mais halos (por exemplo, fluoro), por exemplo 4-fluorofenóxi;

[022](iii) R<sub>3</sub> é H ou alquila C<sub>1-4</sub> (por exemplo, metila);

[023](iv) R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> e R<sub>e</sub> são independentemente H, halo (por exemplo, cloro ou fluoro), -O-alquila C<sub>1-6</sub> (por exemplo, propóxi, butóxi (por exemplo, n-butóxi, isobutóxi), -OCH<sub>2</sub>-ciclopropila, -OCH<sub>2</sub>-ciclobutila ou -OCH<sub>2</sub>-ciclopentila);

[024](v) R<sub>f</sub> e R<sub>g</sub> são, independentemente, H, alquila C<sub>1-4</sub> (por exemplo, metila) ou heteroarila (por exemplo, piridila (por exemplo, pirid-2-ila));

[025](vi) R<sub>h</sub> e R<sub>i</sub> são, independentemente, H ou alquila C<sub>1-4</sub> (por exemplo, etila);

[026](vii) R<sub>j</sub> é H ou alquila C<sub>1-4</sub> (por exemplo, etila);

[027]na forma livre ou de sal.

[028]A revelação fornece adicionalmente o composto da Fórmula I da seguinte maneira:

[029]1.1 Fórmula I, em que R<sub>1</sub> é alquila C<sub>1-4</sub> (por exemplo, metila);

[030]1.2 Fórmula 1,1, em que R<sub>1</sub> é metila;

[031]1.3 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que R<sub>2</sub> é selecionado a partir do grupo que consiste em H; -OH; halo (por exemplo, cloro); alquila C<sub>1-4</sub> (por exemplo, metila); alcóxi C<sub>1-4</sub> (por exemplo, metóxi ou etóxi); -N(R<sub>f</sub>)(R<sub>g</sub>); -C(O)N(R<sub>h</sub>)(R<sub>i</sub>); -C(O)OR<sub>j</sub>; -CN; alquiltio C<sub>1-4</sub> (por exemplo, etiltio); heteroarila (por exemplo, pirazolila, por exemplo, pirazol-1-ila); heterocicloalquila C<sub>3-7</sub> (por exemplo, morfolinila (por exemplo, morfolin-1-ila) ou pirrolidinila (por exemplo, pirrolidin-1-ila)); e arilóxi (por exemplo,

fenóxi) em que a dita arila é opcionalmente substituída por um ou mais halos (por exemplo, fluoro), por exemplo 4-fluorofenóxi;

[032]1.4 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que R<sub>2</sub> é H;

[033]1.5 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que R<sub>2</sub> é –OH;

[034]1.6 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que R<sub>2</sub> é halo (por exemplo, cloro);

[035]1.7 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que R<sub>2</sub> é cloro;

[036]1.8 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que R<sub>2</sub> é alquila C<sub>1</sub>-4 (por exemplo, metila);

[037]1.9 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que R<sub>2</sub> é metila;

[038]1.10 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que R<sub>2</sub> é alcóxi C<sub>1</sub>-4 (por exemplo, metóxi ou etóxi);

[039]1.11 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que R<sub>2</sub> é metóxi;

[040]1.12 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que R<sub>2</sub> é etóxi;

[041]1.13 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que R<sub>2</sub> é N(R<sub>f</sub>)(R<sub>g</sub>);

[042]1.14 Fórmula I ou 1.3, em que R<sub>f</sub> e R<sub>g</sub> são, independentemente, H, alquila C<sub>1-4</sub> (por exemplo, metila) ou heteroarila (por exemplo, piridila (por exemplo, pirid-2-ila));

[043]1.15 Fórmula I ou 1.3, em que R<sub>f</sub> é H e R<sub>g</sub> é selecionado dentre H, alquila C<sub>1-4</sub> (por exemplo, metila) ou heteroarila (por exemplo, piridila (por exemplo, pirid-2-ila));

[044]1.16 Fórmula I ou 1.3, em que R<sub>f</sub> é H e R<sub>g</sub> é piridila (por exemplo, pirid-2-ila);

[045]1.17 Fórmula I ou 1.3, em que R<sub>f</sub> é H e R<sub>g</sub> é alquila C<sub>1-4</sub> (por exemplo, metila);

[046]1.18 Fórmula I ou 1.3, em que R<sub>f</sub> é H e R<sub>g</sub> é metila;

[047]1.19 Fórmula I ou 1.3, em que R<sub>f</sub> e R<sub>g</sub> são ambos H;

[048]1.20 Fórmula I ou 1.3, em que  $R_f$  e  $R_g$  são ambos alquila  $C_{1-4}$  (por exemplo, metila);

[049]1.21 Fórmula I ou 1.3, em que  $R_f$  e  $R_g$  são ambos metila;

[050]1.22 Fórmula I ou 1.3, em que  $R_f$  é H e  $R_g$  é heteroarila (por exemplo, piridila (por exemplo, pirid-2-ila));

[051]1.23 Fórmula I ou 1.3, em que  $R_2$  é  $-C(O)N(R_h)(R_i)$ ,

[052]1.24 Fórmula I ou 1.23, em que  $R_h$  e  $R_i$  são independentemente H ou alquila  $C_{1-4}$  (por exemplo, etila);

[053]1.25 Fórmula I ou 1.23, em que  $R_h$  é H e  $R_i$  é H ou alquila  $C_{1-4}$  (por exemplo, etila);

[054]1.26 Fórmula I ou 1.23, em que  $R_h$  é H e  $R_i$  é alquila  $C_{1-4}$  (por exemplo, etila)

[055]1.27 Fórmula I ou 1.23, em que  $R_h$  é H e  $R_i$  é etila;

[056]1.28 Fórmula I ou 1.23, em que  $R_h$  e  $R_i$  são ambos H;

[057]1.29 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 A 1.2[030], em que  $R_2$  é  $-C(O)OR_j$ ;

[058]1.30 Fórmula I ou 1.29, em que  $R_j$  é H ou alquila  $C_{1-4}$  (por exemplo, etila);

[059]1.31 Fórmula I ou 1.29, em que  $R_j$  é H;

[060]1.32 Fórmula I ou 1.29, em que  $R_j$  é alquila  $C_{1-4}$  (por exemplo, etila);

[061]1.33 Fórmula I ou 1.29, em que  $R_j$  é etila;

[062]1.34 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que  $R_2$  é  $-CN$ ;

[063]1.35 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que  $R_2$  é alquiltio  $C_{1-4}$  (por exemplo, etiltio);

[064]1.36 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que  $R_2$  é etiltio;

[065]1.37 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que  $R_2$  é heteroarila (por exemplo, pirazolila, por exemplo, pirazol-1-ila);

[066]1.38 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que  $R_2$  é pirazolila,

por exemplo, pirazol-1-ila;

[067]1.39 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que R<sub>2</sub> é heterocloalquila C<sub>3-7</sub> (por exemplo, morfolinila (por exemplo, morfolin-1-ila) ou pirrolidinila (por exemplo, pirrolidin-1-ila));

[068]1.40 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que R<sub>2</sub> é heterocloalquila C<sub>5-6</sub>;

[069]1.41 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que R<sub>2</sub> é morfolinila (por exemplo, morfolin-1-ila);

[070]1.42 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que R<sub>2</sub> é pirrolidinila (por exemplo, pirrolidin-1-ila);

[071]1.43 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que R<sub>2</sub> é arilóxi (por exemplo, fenóxi) em que a dita arila é opcionalmente substituída por um ou mais halos (por exemplo, fluoro), por exemplo 4-fluorofenóxi;

[072]1.44 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que R<sub>2</sub> é fenóxi, em que a dita fenila é opcionalmente substituída por um ou mais halos (por exemplo, fluoro), por exemplo 4-fluorofenóxi;

[073]1.45 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.2, em que R<sub>2</sub> é 4-fluorofenóxi;

[074]1.46 Fórmula I ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.45, em que R<sub>3</sub> é H ou alquila C<sub>1-4</sub> (por exemplo, metila);

[075]1.47 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.45, em que R<sub>3</sub> é H;

[076]1.48 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.45, em que R<sub>3</sub> é alquila C<sub>1-4</sub> (por exemplo, metila);

[077]1.49 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.45, em que R<sub>3</sub> é metila;

[078]1.50 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.45, em que R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> e R<sub>e</sub> são independentemente H, halo (por exemplo, cloro ou fluoro), -O-alquila C<sub>1-6</sub> (por exemplo, propóxi, butóxi (por exemplo, n-butóxi, isobutóxi), -OCH<sub>2</sub>-ciclopropila,

-OCH<sub>2</sub>-ciclobutila ou -OCH<sub>2</sub>-ciclopentila);

[079]1.51 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.50, em que R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> e R<sub>e</sub> são independentemente H;

[080]1.52 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.50, em que R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> e R<sub>e</sub> são independentemente halo (por exemplo, cloro ou fluoro);

[081]1.53 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.51, em que R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> e R<sub>e</sub> são independentemente cloro ou fluoro;

[082]1.54 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.53, em que R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> e R<sub>e</sub> são independentemente -O-alquila C<sub>1-6</sub> (por exemplo, propóxi, butóxi (por exemplo, n-butóxi, isobutóxi), -OCH<sub>2</sub>-ciclopropila, -OCH<sub>2</sub>-ciclobutila ou -OCH<sub>2</sub>-ciclopentila);

[083]1.55 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.53, em que R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> e R<sub>e</sub> são independentemente -O-alquila C<sub>3-6</sub>;

[084]1.56 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.55, em que R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> e R<sub>e</sub> são todos H;

[085]1.57 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.56, em que R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> e R<sub>e</sub> são todos H; e R<sub>a</sub> e R<sub>d</sub> são independentemente selecionados dentre H, halo (por exemplo, cloro ou fluoro), -O-alquila C<sub>1-6</sub> (por exemplo, propóxi, butóxi (por exemplo, n-butóxi, isobutóxi), -OCH<sub>2</sub>-ciclopropila, -OCH<sub>2</sub>-ciclobutila ou -OCH<sub>2</sub>-ciclopentila);

[086]1.58 Fórmula I, ou qualquer uma dentre [029]-[084], em que R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> e R<sub>e</sub> são todos H; R<sub>a</sub> é halo (por exemplo, cloro ou fluoro); e R<sub>d</sub> é H, halo (por exemplo, cloro ou fluoro) ou -O-alquila C<sub>1-6</sub> (por exemplo, propóxi, butóxi (por exemplo, n-butóxi, isobutóxi), -OCH<sub>2</sub>-ciclopropila, -OCH<sub>2</sub>-ciclobutila ou -OCH<sub>2</sub>-ciclopentila);

[087]1.59 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.56, em que R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> e R<sub>e</sub> são todos H; R<sub>a</sub> é halo (por exemplo, cloro ou fluoro); e R<sub>d</sub> é H;

[088]1.60 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.56, em que R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> e R<sub>e</sub> são todos H; e R<sub>a</sub> e R<sub>d</sub> são ambos halo (por exemplo, cloro ou fluoro);

[089]1.61 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.56, em que  $R_b$ ,  $R_c$  e  $R_e$  são todos H;  $R_a$  e  $R_d$  são ambos cloro;

[090]1.62 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.56, em que  $R_b$ ,  $R_c$  e  $R_e$  são todos H;  $R_a$  é halo (por exemplo, cloro ou fluoro); e  $R_d$  é -O-alquila C<sub>1-6</sub> (por exemplo, propóxi, butóxi (por exemplo, n-butóxi, isobutóxi), -OCH<sub>2</sub>-ciclopropila, -OCH<sub>2</sub>-ciclobutila ou -OCH<sub>2</sub>-ciclopentila);

[091]1.63 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.56, em que  $R_b$ ,  $R_c$  e  $R_e$  são todos H;  $R_a$  é halo (por exemplo, cloro ou fluoro); e  $R_d$  é -O-alquila C<sub>3-6</sub> (por exemplo, propóxi, butóxi (por exemplo, n-butóxi, isobutóxi), -OCH<sub>2</sub>-ciclopropila, -OCH<sub>2</sub>-ciclobutila ou -OCH<sub>2</sub>-ciclopentila);

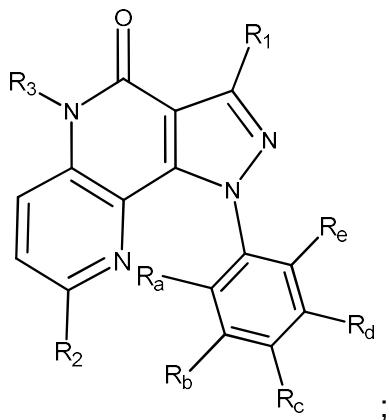
[092]1.64 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.56, em que  $R_b$ ,  $R_c$  e  $R_e$  são todos H;  $R_a$  é cloro; e  $R_d$  é butóxi (por exemplo, n-butóxi, isobutóxi);

[093]1.65 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.56, em que  $R_b$ ,  $R_c$  e  $R_e$  são todos H;  $R_a$  é cloro; e  $R_d$  é n-butóxi;

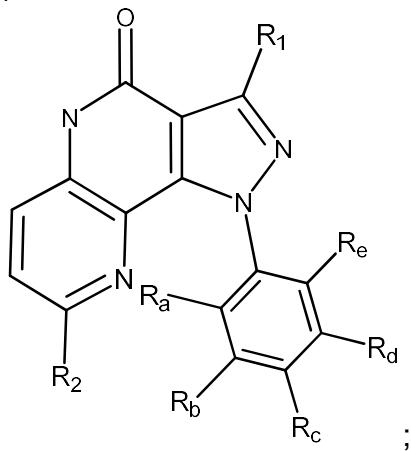
[094]1.66 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.56, em que  $R_b$ ,  $R_c$  e  $R_e$  são todos H;  $R_a$  é halo (por exemplo, cloro ou fluoro); e  $R_d$  é -O-alquila C<sub>1-6</sub> (por exemplo, propóxi, butóxi (por exemplo, n-butóxi, isobutóxi), -OCH<sub>2</sub>-ciclopropila, -OCH<sub>2</sub>-ciclobutila ou -OCH<sub>2</sub>-ciclopentila);

[095]1.67 Fórmula I, ou qualquer uma dentre 1.1 a 1.56, em que  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  e  $R_e$  são todos H e  $R_d$  é -O-alquila C<sub>1-6</sub>;

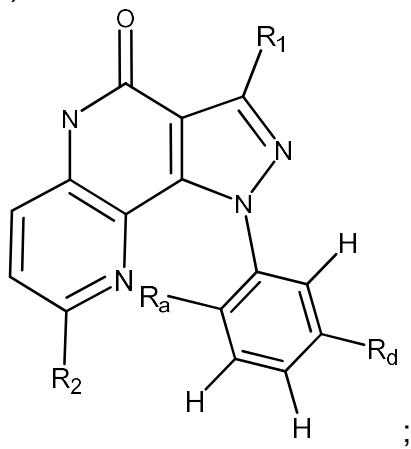
[096]1.68 qualquer uma das fórmulas anteriores, em que o composto é a Fórmula I(i):



[097]1.69 qualquer uma das fórmulas anteriores, em que o composto é a Fórmula I(ii):



[098]1.70 qualquer uma das fórmulas anteriores, em que o composto é a Fórmula I(iii):



[099]1.71 qualquer uma das fórmulas anteriores, em que o composto é selecionado a partir de um grupo que consiste em:

[0100]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-8-(4-fluorofenoxy)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-

c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

[0101]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-8-(dimetilamino)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-

c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

[0102]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-8-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazolo[4,3-

c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

[0103]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-8-(1H-pirazol-1-il)-1H-pirazolo[4,3-

c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

[0104]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-8-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-

c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

[0105]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-8-(etiltio)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiri-

din-4(5H)-ona;

[0106]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-

c][1,5]naftiridina-8-carbonitrila;

[0107]ácido 1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pira-

zolo[4,3-c][1,5]naftiridina-8-carboxílico;

[0108]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-

c][1,5]naftiridina-8-carboxilato de etila;

[0109]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-N-etil-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pira-

zolo[4,3-c][1,5]naftiridina-8-carboxamida;

[0110]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-3a,4-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-

c][1,5]naftiridina-8-carboxamida;

[0111]8-cloro-1-(2-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)fenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-

c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

[0112]1-(2,5-diclorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

[0113]1-(2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

[0114]1-(2-clorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

[0115]1-(2,5-diclorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-

ona;

[0116]1-(5-butoxi-2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

[0117]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

[0118]8-cloro-1-(2,5-diclorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

[0119]1-(5-butoxi-2-clorofenil)-8-cloro-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

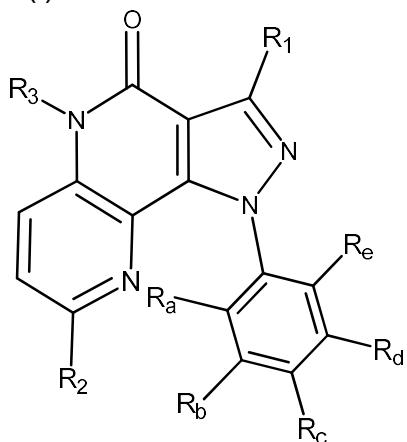
[0120]1-(5-butoxi-2-clorofenil)-8-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona; e

[0121]1-(2-cloro-5-(ciclobutilmetoxi)fenil)-8-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

[0122]1.72 qualquer uma das fórmulas precedentes em que os compostos iniciam a hidrólise mediada por fosfodiesterase (por exemplo, mediada por PDE2) de cGMP, por exemplo, com uma  $IC_{50}$  menor que 2  $\mu M$ , mais preferencialmente, menor ou igual a 250 nM, mais preferencialmente, menor ou igual a 10 nM em um ensaio PDE, por exemplo, conforme descrito no Exemplo 23,

[0123]na forma livre ou de sal.

[0124]Em uma modalidade particular, a revelação fornece um composto da Fórmula I(i):



Fórmula I(i)

[0125]em que

[0126](i)  $R_1$  é alquila  $C_{1-4}$  (por exemplo, metila);

[0127](ii)  $R_2$  é alcóxi  $C_{1-4}$  (por exemplo, metóxi ou etóxi);

[0128](iii)  $R_3$  é H;

[0129](iv)  $R_b$ ,  $R_c$  e  $R_e$  are H;  $R_a$  é halo e  $R_d$  é -O-alquila  $C_{1-6}$  (por exemplo, propóxi, butóxi (por exemplo, n-butóxi, isobutóxi), - $OCH_2$ -ciclopropila, - $OCH_2$ -ciclobutila ou - $OCH_2$ -ciclopentila);

[0130]na forma livre ou de sal.

[0131]Em uma modalidade particular, a revelação fornece um composto da Fórmula I(i), em que

[0132](i)  $R_1$  é alquila  $C_{1-4}$  (por exemplo, metila);

[0133](ii)  $R_2$  é alcóxi  $C_{1-4}$  (por exemplo, metóxi ou etóxi);

[0134](iii)  $R_3$  é H;

[0135](iv)  $R_b$ ,  $R_c$  e  $R_e$  are H;  $R_a$  é halo e  $R_d$  é - $OCH_2$ -ciclobutila;

[0136]na forma livre ou de sal.

[0137]Em um segundo aspecto, a revelação fornece uma composição farmacêutica que compreende um composto da Revelação, isto é, Compostos da Fórmula I, I(i), I(ii) ou I(iii), ou qualquer uma das fórmulas 1,1 a 1,72, na forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, em combinação ou associação com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável.

[0138]A revelação também fornece métodos de uso dos Compostos da Revelação para tratamento de distúrbios mediados por PDE2, por exemplo, distúrbios, conforme estabelecido abaixo (especialmente tratamento de ansiedade, depressão, distúrbio do espectro autista (ASD), esquizofrenia, comprometimento cognitivo). Essa lista não pretende ser exaustiva e pode incluir outras doenças e distúrbios, conforme estabelecido abaixo.

[0139]Portanto, em um terceiro aspecto, a revelação fornece um método para o tratamento de um distúrbio mediado por PDE2, que compreende administrar a um indivíduo que necessite do mesmo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Revelação revelado no presente documento, isto é, Compostos da Fórmula I, I(i), I(ii) ou I(iii), ou qualquer uma das fórmulas 1,1 a 1,72, na forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, ou uma composição farmacêutica revelada no presente documento.

[0140]Em uma modalidade adicional do terceiro aspecto, a revelação fornece um método para o tratamento dos seguintes distúrbios:

[0141]distúrbios neurológicos (tais como, enxaqueca, epilepsia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, lesão cerebral, acidente vascular cerebral, doenças cerebrovasculares (incluindo arteriosclerose cerebral, angiopatia amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditária, e hipóxia-isquemia cerebral); atrofia muscular espinhal; esclerose lateral; esclerose múltipla;

[0142]distúrbios cognitivos (incluindo amnésia, demência senil, demência associada a HIV, demência associada à doença de Alzheimer, demência associada à doença de Huntington, demência de corpos de Lewy, demência vascular, demência relacionada a fármacos, delírio, e comprometimento cognitivo leve); e disfunção cognitiva associada à doença de Parkinson e depressão;

[0143]deficiência mental (incluindo síndrome de Down e síndrome do X frágil);

[0144]distúrbios do sono (incluindo hipersonia, distúrbio do ritmo circadiano do sono, insônia, parassonia e privação do sono);

[0145]distúrbios psiquiátricos (tais como, ansiedade (incluindo distúrbio de estresse agudo, distúrbio da ansiedade generalizada, distúrbio de ansiedade social, distúrbio do pânico, distúrbio do estresse pós-traumático (PTSD), distúrbio obsessivo-compulsivo, fobia específica, fobia social, distúrbio de ansiedade crônica e distúrbio obsessivo-compulsivo);

[0146]distúrbio factício (incluindo mania alucinatória aguda);

[0147]distúrbios de controle de impulso (incluindo jogo patológico, iniciador de incêndios patológico, roubo patológico e distúrbio explosivo intermitente);

[0148]distúrbios de humor (incluindo distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II, mania, estado afetivo misto, depressão maior, depressão crônica, depressão sazonal, depressão psicótica e depressão pós-parto);

[0149]distúrbios psicomotores (distúrbios extrapiramidais e de movimento, por exemplo, Parkinsonismo, doença de corpos de Lewy, tremor, tremor induzido por fármaco, discinesia tardia induzida por fármacos, discinesia induzida por L-Dopa e síndrome das pernas inquietas);

[0150]distúrbios psicóticos (incluindo esquizofrenia (por exemplo, contínua ou episódica, paranoica, hebefrênica, catatônica, indiferenciada e distúrbios esquizofrênicos residuais), distúrbio esquizoafetivo, esquizofreniforme, e distúrbio delirante);

[0151]dependência de drogas (incluindo dependência narcótica, alcoolismo, dependência de anfetaminas, dependência de cocaína, dependência de nicotina e síndrome de abstinência de drogas);

[0152]distúrbios alimentares (incluindo anorexia, bulimia, distúrbio alimentar compulsivo, hiperfagia e pagofagia);

[0153]distúrbios psiquiátricos pediátricos (incluindo distúrbio de déficit de atenção, déficit de atenção/distúrbio hiperativo, distúrbio de conduta (por exemplo, distúrbios de tique, tais como distúrbios transitórios, crônicos, motores ou de tique vocal), autismo e distúrbio do espectro autista (ASD));

[0154]distúrbios mentais e comportamentais devido ao uso de substância psicoativa;

[0155]distúrbio cardiovascular (por exemplo, hipertensão pulmonar e hipertensão arterial pulmonar); e

[0156]dor (por exemplo, dor nos ossos e juntas (osteoartrite), dor de

movimento repetitivo, dor de dente, dor associada ao câncer, dor miofascial (lesão muscular, fibromialgia), dor perioperatória (cirurgia geral, ginecológica), dor crônica e dor neuropática),

[0157]em um indivíduo, de preferência, um mamífero, de preferência, um ser humano, que compreende administrar ao dito indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Revelação revelada no presente documento, isto é, Compostos da Fórmula I, I(i), I(ii) ou I(iii), ou qualquer uma das fórmulas 1,1 a 1,72, na forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, ou uma composição farmacêutica revelada no presente documento.

[0158]Em uma modalidade, a doença ou distúrbio é selecionado a partir de um grupo que consiste em ansiedade, depressão, distúrbio do espectro autista e esquizofrenia, por exemplo ansiedade e/ou depressão em pacientes autistas e/ou esquizofrênicos. Em outra modalidade, a doença ou distúrbio é comprometimento cognitivo associado à esquizofrenia ou demência.

[0159]No quarto aspecto, a revelação fornece um composto da Revelação revelado no presente documento, isto é, Compostos da Fórmula I, I(i), I(ii) ou I(iii), ou qualquer uma das fórmulas 1,1 a 1,72, na forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável (para uso na fabricação de um medicamento) para o tratamento de um distúrbio mediado por PDE2 conforme revelado no presente documento.

No quinto aspecto, a revelação fornece uma composição farmacêutica que compreende um composto da Revelação revelado no presente documento, isto é, Compostos da Fórmula I, I(i), I(ii) ou I(iii), ou qualquer uma das fórmulas 1,1 a 1,72, na forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, em combinação ou associação com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de um distúrbio mediado por PDE2 conforme revelado no presente documento.

#### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

[0160]Se não especificados de outro modo ou claros a partir do contexto, os

seguintes termos no presente documento têm os seguintes significados:

[0161] (a) “Alquila”, conforme usado no presente documento, é uma porção química de hidrocarboneto saturado ou insaturado, de preferência, saturado, que tem, de preferência, um a seis átomos de carbono, que tem, de preferência, um a quatro átomos de carbono, que podem ser lineares ou ramificados, e podem ser opcionalmente mono-, di- ou tri- substituídos, por exemplo, por halogênio (por exemplo, cloro ou fluoro), hidróxi, ou carbóxi.

[0162](b) “Arila”, conforme usado no presente documento, é um hidrocarboneto aromático mono ou bicíclico, de preferência, fenila, opcionalmente substituído, por exemplo, por alquila (por exemplo, metila), halogênio (por exemplo, cloro ou fluoro), haloalquila (por exemplo, trifluorometila) ou hidróxi.

[0163](c) “Heteroarila”, conforme usado no presente documento, é uma porção química aromática, em que um ou mais dos átomos que formam o anel aromático são enxofre ou nitrogênio, em vez de carbono, por exemplo, piridila ou tiadiazolila, que podem ser opcionalmente substituídos, por exemplo, por alquila, halogênio, haloalquila ou hidróxi.

[0164] Os compostos da Revelação, por exemplo, Compostos da Fórmula I, I(i), I(ii) ou I(iii), por exemplo, qualquer uma das fórmulas 1.1 a 1.72, podem existir na forma livre ou de sal, por exemplo, como sais de adição de ácido. Neste relatório descriptivo, exceto se indicado de outro modo, a expressão, tal como “Compostos da Revelação” deve ser compreendida como abrangendo os compostos de qualquer forma, por exemplo, forma de sal livre ou de adição de ácido, ou em que os compostos contêm substituintes ácidos, na forma de sal de adição de base. Os Compostos da Revelação se destinam ao uso como produtos farmacêuticos, portanto, os sais farmaceuticamente aceitáveis são preferenciais. Os sais que são inadequados para usos farmacêuticos podem ser úteis, por exemplo, para o isolamento ou purificação de Compostos livres da Revelação ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis, portanto, também

são incluídos.

[0165]Os compostos da Revelação, em alguns casos, também podem existir na forma de pró-fármaco. Uma forma de pró-fármaco é o composto que se converte no corpo em um composto da Revelação. Por exemplo, quando os Compostos da Revelação contêm substituintes de hidróxi ou carbóxi, esses substituintes podem formar ésteres fisiologicamente hidrolisáveis e aceitáveis. Conforme usado no presente documento, “éster fisiologicamente hidrolisável e aceitável” significam ésteres de Compostos da Revelação que são hidrolisáveis sob condições fisiológicas para render ácidos (no caso de Compostos da Revelação que têm substituintes de hidróxi) ou álcoois (no caso de Compostos da Revelação que têm substituintes de carbóxi) que são fisiologicamente toleráveis em doses a serem administradas. Portanto, em que o Composto da Revelação contém um grupo hidróxi, por exemplo, Composto-OH, o pró-fármaco de éster de acila de tal composto, isto é, o Composto-O-C(O)-alquila C<sub>1-4</sub>, pode se hidrolisar no corpo para formar álcool fisiologicamente hidrolisável (Composto-OH), por um lado, e ácido, por outro lado (por exemplo, HOC(O)-alquila C<sub>1-4</sub>). De maneira alternativa, em que o Composto da Revelação contém um ácido carboxílico, por exemplo, o Composto-C(O)OH, o pró-fármaco de éster de ácido de tal composto, o Composto-C(O)O-alquila C<sub>1-4</sub> pode se hidrolisar para formar o Composto-C(O)OH e HO-alquila C<sub>1-4</sub>. Como será observado, o termo, desse modo, abrange as formas de pró-fármaco farmacêuticas convencionais.

[0166]The Compostos da Revelação no presente documento incluem seis enantiômeros, diastereoisômeros e racematos, assim como seus polimorfos, hidratos, solvatos e complexos. Alguns compostos individuais abrangidos pelo escopo desta invenção podem conter ligações duplas. As representações de ligações duplas nesta invenção devem incluir tanto isômero E como o Z da ligação dupla. Além disso, alguns compostos abrangidos pelo escopo desta invenção podem conter um ou mais centros assimétricos. Esta invenção inclui o uso de qualquer um dos estereoisômeros

opticamente puros, assim como qualquer combinação de estereoisômeros.

[0167]Também, pretende-se que os Compostos da Revelação abranjam seus isótopos estáveis e instáveis. Os isótopos estáveis são isótopos não radioativos que contêm um nêutron adicional em comparação aos nuclídeos abundantes das mesmas espécies (isto é, elemento). Espera-se que a atividade dos compostos que compreendem tais isótopos possa ser retida, e tal composto também possa ter utilidade para medir a farmacocinética dos análogos não isotópicos. Por exemplo, o átomo de hidrogênio em uma determinada posição nos Compostos da Revelação pode ser substituído por deutério (um isótopo estável que é não radioativo). Os exemplos de isótopos estáveis conhecidos incluem, porém, sem limitação, deutério,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ . De maneira alternativa, os isótopos instáveis, que são isótopos radioativos e isótopos que contêm nêutrons adicionais em comparação aos nuclídeos abundantes das mesmas espécies (isto é, elemento), por exemplo,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ , podem substituir as espécies abundantes correspondentes de I, C e F. Outro exemplo de isótopo útil do composto da invenção é o isótopo  $^{11}\text{C}$ . Esses radioisótopos são úteis para imageamento por rádio e/ou estudos farmacocinéticos dos compostos da invenção. Os compostos isotopicamente identificados da Fórmula I podem ser geralmente preparados realizando-se a substituição de um reagente isotopicamente identificado por um reagente isotopicamente não identificado.

[0168]A frase "Compostos da Revelação" ou "inibidores de PDE 2 da Revelação" abrange qualquer um e todos os compostos revelados no presente documento, por exemplo, um composto da Fórmula I, I(i), I(ii), I(iii) ou qualquer um dentre 1.1 a 1.72 conforme anteriormente descrito no presente documento, na forma livre ou de sal.

[0169]As palavras "tratamento" e "tratar" devem ser compreendidas correspondente como abrangendo tratamento ou melhora dos sintomas da doença, assim como tratamento da causa da doença. Em uma modalidade, a invenção fornece

um método para o tratamento da doença ou distúrbio revelado no presente documento. Em outra modalidade, a invenção fornece um método para a profilaxia de uma doença ou distúrbio conforme revelado no presente documento.

[0170]Para métodos de tratamento, a expressão “quantidade eficaz” se destina a abranger uma quantidade terapeuticamente eficaz para tratar uma doença ou distúrbio específico.

[0171]O termo “hipertensão pulmonar” se destina a abranger hipertensão arterial pulmonar.

[0172]O termo “indivíduo” inclui seres humanos ou não humanos (isto é, animal). Na modalidade particular, a invenção abrange tanto seres humanos como não humanos. Em outra modalidade, a invenção abrange não humanos. Em outra modalidade, o termo abrange ser humano.

[0173]O termo “que comprehende”, conforme usado nesta revelação se destina a ser aberto e não exclui elementos adicionais, não citados ou etapas de método.

[0174]O termo “distúrbios cognitivos” se refere a qualquer distúrbio que comprehenda um sintoma de deficiência cognitiva (isto é, funcionamento subnormal ou subideal em um ou mais aspectos cognitivos, tais como memória, intelecto, aprendizado, lógica, atenção ou função executiva (memória de trabalho) em um indivíduo em comparação a outros indivíduos dentro da mesma população de etária geral). Portanto, os distúrbios cognitivos incluem, porém, sem limitação, amnésia, demência senil, demência associada a HIV, demência associada à doença de Alzheimer, demência associada à doença de Huntington, demência de corpos de Lewy, demência vascular, demência relacionada a fármacos, delírio, e comprometimento cognitivo leve. Os distúrbios cognitivos também podem ser um distúrbio principalmente, porém, não exclusivamente relacionado à psicose (esquizofrenia), distúrbios de humor, distúrbios bipolares, acidente vascular cerebral, demência frontotemporal, paralisia supranuclear progressiva, trauma cerebral e abuso de drogas, síndrome de Asperger e comprometimento de

memória associado à idade.

[0175]Compostos da Revelação, por exemplo, Compostos da Fórmula I, I(i), I(ii) ou I(iii), por exemplo, qualquer uma das fórmulas 1,1 a 1,72, conforme descrito anteriormente no presente documento, na forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável podem ser usados como um único agente terapêutico, mas, também podem ser usados em combinação ou para coadministração com outros agentes ativos.

[0176]As dosagens empregadas na prática da presente invenção certamente irão variar dependendo, por exemplo, da doença ou afecção particular a ser tratada, do Composto particular da Revelação usado, do modo de administração e da terapia desejada. Os Compostos da Revelação podem ser administrados de qualquer maneira adequada por qualquer via adequada, incluindo oralmente, parenteralmente, transdermicamente ou por inalação, porém, são preferencialmente administrados por via oral. Em geral, resultados satisfatórios, por exemplo, para o tratamento de doenças conforme apresentado anteriormente no presente documento são indicados como obtidos na administração oral em dosagens da ordem de cerca de 0,01 a 2,0 mg/kg. Em mamíferos maiores, por exemplo, seres humanos, uma dosagem diária indicada para administração oral será consequentemente na faixa de cerca de 0,75 a 150 mg, convenientemente administrada uma vez, ou em divididas 2 a 4 vezes, diariamente ou na forma de liberação prolongada. As formas de dosagem unitária para administração oral, desse modo, por exemplo, podem compreender de cerca de 0,2 a 75 ou 150 mg, por exemplo, de cerca de 0,2 ou 2,0 a 50, 75 ou 100 mg de um composto da Revelação, em conjunto com um diluente ou carreador farmaceuticamente aceitável para isso.

[0177]As composições farmacêuticas que compreendem os Compostos da Revelação podem ser preparadas com o uso de diluentes ou excipientes convencionais e conjuntos de procedimentos conhecidos na técnica galênica. O carreador farmaceuticamente aceitável pode compreender qualquer carreador ou excipiente

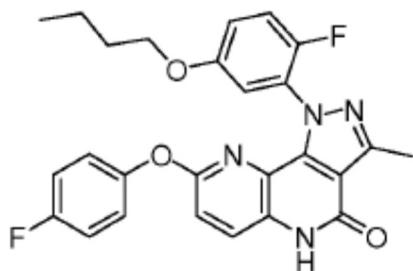
farmacêutico convencional. Os carreadores farmacêuticos adequados incluem diluentes ou cargas inertes, água e vários solventes orgânicos (tais como, hidratos e solvatos). As composições farmacêuticas podem, se desejado, conter ingredientes adicionais, tais como flavorizantes, ligantes, excipientes e similares. Desse modo, para administração oral, tabletes contendo vários excipientes, tal como, ácido cítrico, podem ser empregados em conjunto com vários desintegrantes, tais como amido, ácido algínico e certos silicatos complexos e com agentes de ligação, tais como sacarose, gelatina e acácia. Adicionalmente, os agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio e talco são muitas vezes úteis para propósitos de formação de tabletes. As composições sólidas de um tipo similar também podem ser empregadas em cápsulas de gelatina preenchidas moles e duras. Os exemplos não limitativos de materiais, portanto, incluem lactose ou açúcar do leite e polietileno glicóis de alto peso molecular. Quando suspensões aquosas ou elixires são desejados para administração oral o composto ativo nos mesmos pode ser combinado com vários agentes adoçantes ou flavorizantes, matérias de coloração ou corantes e, se desejado, agentes emulsificantes ou agentes de suspensão, em conjunto com diluentes, tais água, etanol, propileno glicol, glicerina ou combinações dos mesmos. A composição farmacêutica pode ser, por exemplo, em uma forma adequada para a administração oral como um tablete, cápsula, pílula, pó, formulação de liberação prolongada, solução ou suspensão, para injeção parenteral como uma solução estéril, suspensão ou emulsão, para administração tópica como um unguento ou creme ou para administração retal como um supositório.

[0178]Os compostos da Revelação no presente documento e seis sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser produzidos com o uso dos métodos, conforme descrito e exemplificado no presente documento e por métodos similares aos mesmos e por métodos conhecidos na técnica de química. Tais métodos incluem, porém, sem limitação, aqueles descritos abaixo. Se não comercialmente disponíveis, os materiais

de partida para esses processos podem ser produzidos por procedimentos, que são selecionados a partir da técnica de química com o uso de conjuntos de procedimentos que são similares ou análogos à síntese dos compostos conhecidos. Todas as referências citadas no presente documento são aqui incorporadas a título de referência em sua totalidade.

#### EXEMPLO 1

[0179]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-8-(4-fluorofenoxy)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-*c*][1,5]naftiridin-4(5*H*)-ona



[0180](a) 5-butoxi-2-fluorobenzenamina

[0181]Uma mistura de 4-fluoro-3-nitrofenol (1) (2,81 g, 17,9 mmol), 1-bromo-butano (3,43 g, 25,0 mmol) e carbonato de césio (11,6 g, 35,7 mmol) em DMF anidro (15 ml) é agitada à temperatura ambiente por 18 h. Após o solvente ser removido sob pressão reduzida, o resíduo é tratado com água (400 ml) e extraído com metileno (3 × 50 ml). A fase orgânica combinada é evaporada até à secura para gerar 4-butoxi-1-fluoro-2-nitrobenzeno como um óleo laranja. A uma solução do 4-butoxi-1-fluoro-2-nitrobenzeno cru em EtOH (10 ml) adiciona-se lentamente HCl concentrado (10 ml). A mistura é agitada à temperatura ambiente por 5 min e, então, cloreto de estanho (II) (8,40 g, 44,3 mmol) é adicionado. Após agitar à temperatura ambiente por 16 h, a mistura de reação é tratada com água (500 ml) e extraída com metileno (4 × 50 ml). A fase orgânica combinada é lavada com salmoura (40ml) e, então, evaporada até à secura sob pressão reduzida. O produto cru obtido é adicionalmente purificado com uma coluna de óxido de alumina neutra com o uso de um gradiente de 0 a 100% de acetato de etila em hexano como eluente para gerar 5-butoxi-2-fluorobenzenamina

como um óleo (2,42 g, 74% de rendimento). MS (ESI)  $m/z$  184,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0182](b) (5-butoxi-2-fluorofenil)hidrazina

[0183]Uma solução de nitrito de sódio (1,04 g, 15,1 mmol) em água (5 ml) é adicionada por gotejamento a uma suspensão de 5-butoxi-2-fluorobenzenamina (2,30 g, 12,6 mmol) em ácido clorídrico concentrado (12 ml) a 0 °C. Após a conclusão da adição, a mistura de reação é agitada a 0 °C por 30 min e, então, uma solução de dihidrato de cloreto de estanho (II) (6,86 g, 30,4 mmol) em ácido clorídrico concentrado (3 ml) é adicionada. A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, então, filtrada. A torta de filtro é lavada com 6 N de HCl (3 × 4 ml) e hexano (3 × 5 ml) sucessivamente e, então, seca sob vácuo para gerar 3,18 g do produto cru, que é usado diretamente na próxima etapa sem purificação adicional. MS (ESI)  $m/z$  199,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0184](c) 8-Bromo/Cloro-1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona

[0185]A uma suspensão de (4-butoxi-2-fluorofenil)hidrazina (860 mg, 4,34 mmol) e 3-acetil-6-bromo-4-hidroxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (500 mg, 1,77 mmol) em dioxano (4 ml) adiciona-se HCl concentrado (0,1 ml). A mistura de reação em um tubo vedado é agitada à temperatura ambiente por 5 min e, então, aquecida em um reator de micro-ondas a 160 °C por 5 h. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura de reação é tratada com água (200 ml) e, então, extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10/1) (4 × 50 ml). A fase orgânica combinada é evaporada até à secura. O resíduo obtido é purificado cromatografia em coluna de gel de sílica com o uso de um gradiente de 0 a 100% de acetato de etila em hexano como eluente para gerar 580 mg de produto, que contém 22% de 8-cloro-1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona (MS (ESI)  $m/z$  401,1 [M+H]<sup>+</sup>) e 68% de 8-bromo-1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona (MS (ESI)  $m/z$  445,1 [M+H]<sup>+</sup>). Os dois compostos coeluídos na coluna e são usados diretamente na próxima etapa

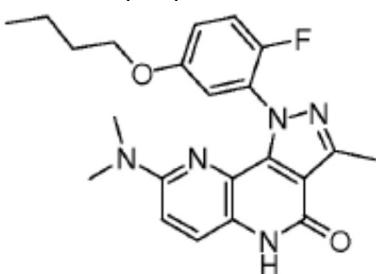
sem separação adicional.

[0186](d) 1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-8-(4-fluorofenoxy)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5*H*)-ona

[0187]Uma suspensão de 8-bromo/cloro-1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5*H*)-ona (41,0 mg), 4-fluorofenol (112 mg, 1,00 mmol) e carbonato de césio (97 mg, 0,30 mmol) em dioxano (0,6 ml) em um frasco de micro-ondas vedado é aquecida em um reator de micro-ondas a 160 °C por 5 h. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura de reação é tratada com água (100 ml) e extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 25 ml). A fase orgânica combinada é evaporada até à secura. O resíduo obtido é purificado com um sistema de HPLC semipreparativa com o uso de um gradiente de 0 a 70% de acetonitrila em água que contém ácido fórmico a 0,1% ao longo de 16 min para gerar 17 mg de 1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-8-(4-fluorofenoxy)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5*H*)-ona como um sólido branco-sujo. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 11,24 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 6,0, 3,1 Hz, 1H), 6,85 – 6,78 (m, 4H), 6,76 – 6,70 (m, 1H), 6,62 (dd, *J* = 9,2, 9,2 Hz, 1H), 4,03 – 3,78 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,81 – 1,74 (m, 2H), 1,58 – 1,45 (m, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 477,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## EXEMPLO 2

[0188]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-8-(dimetilamino)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5*H*)-ona

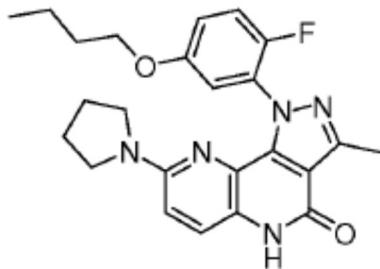


[0189]O composto do título é preparado de uma forma análoga após o procedimento descrito na síntese do Exemplo 1, em que se adiciona solução de dimetilamina a 40% na etapa (d) em vez de 4-fluorofenol. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, Clorofórmio-

d)  $\delta$  10,82 (s, 1H), 7,56 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 6,99 – 6,92 (m, 1H), 6,80 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 3,97 (t,  $J$  = 6,5 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,77 (s, 6H), 1,81 – 1,71 (m, 2H), 1,53 – 1,42 (m, 2H), 0,96 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI)  $m/z$  410,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### EXEMPLO 3

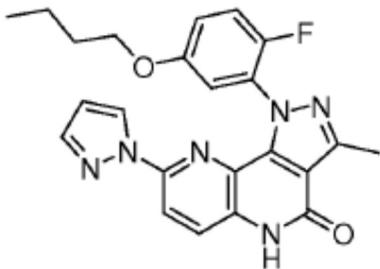
[0190]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-8-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona



[0191]O composto do título é preparado de uma forma análoga após o procedimento descrito na síntese do Exemplo 1, em que se adiciona pirrolidina na etapa (d) em vez de 4-fluorofenol. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  10,28 (s, 1H), 7,47 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 7,00 – 6,92 (m, 1H), 6,55 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 3,97 (t,  $J$  = 6,5 Hz, 2H), 3,16 – 3,01 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 1,95 – 1,84 (m, 4H), 1,80 – 1,71 (m, 2H), 1,53 – 1,43 (m, 2H), 0,96 (t,  $J$  = 7,4, 7,4 Hz, 3H). MS (ESI)  $m/z$  436,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### EXEMPLO 4

[0192]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-8-(1H-pirazol-1-il)-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona

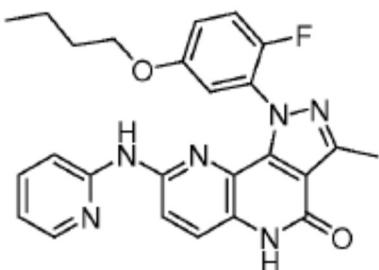


[0193]O composto do título é preparado de uma forma análoga após o procedimento descrito na síntese do Exemplo 1, em que se adiciona 1H de pirazol na etapa

(d) em vez de 4-fluorofenol. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  10,83 (s, 1H), 8,15 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,83 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J$  = 1,7, 0,8 Hz, 1H), 7,59 (dd,  $J$  = 2,6, 0,8 Hz, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 2H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 6,33 (dd,  $J$  = 2,6, 1,6 Hz, 1H), 4,00 (t,  $J$  = 6,5 Hz, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,82 – 1,72 (m, 2H), 1,53 – 1,43 (m, 2H), 0,96 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI)  $m/z$  433,2 [M+H] $^+$ .

#### EXEMPLO 5

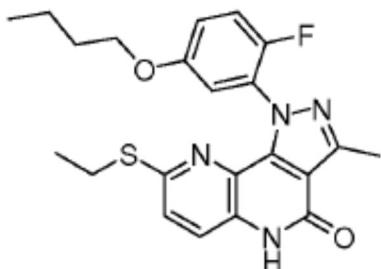
[0194]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-8-(piridin-2-ilamino)-1*H*-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5*H*)-ona



[0195]Uma suspensão do 8-bromo/cloro-1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5*H*)-ona crua sintetizada na etapa c do Exemplo 1 (41,0 mg), piridin-2-amina (160 mg, 1,7 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (8 mg), Xantphos (10 mg) e carbonato de césio (130 mg, 0,40 mmol) em dioxano (0,6 ml) é aquecida a 100 °C por 60 h. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura de reação é tratada com DMF (5 ml) e, então, filtrada. O filtrado é isolado com um sistema de HPLC semipreparativa com o uso de um gradiente de 0 a 30% de acetonitrila em água contendo ácido fórmico a 0,1% ao longo de 16 min para gerar 11 mg de 1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-8-(piridin-2-ilamino)-1*H*-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5*H*)-ona como um sólido branco-sujo. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,43 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,16 – 8,09 (m, 1H), 7,68 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 7,19 – 7,10 (m, 2H), 6,98 – 6,91 (m, 1H), 6,83 – 6,76 (m, 1H), 3,99 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,71 – 1,60 (m, 2H), 1,45 – 1,31 (m, 2H), 0,87 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI)  $m/z$  459,2 [M+H] $^+$ .

#### EXEMPLO 6

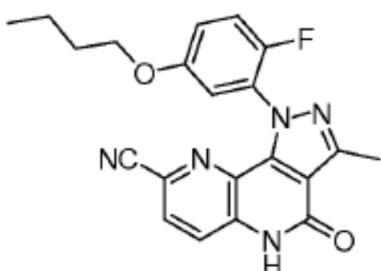
[0196]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-8-(etiltio)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona



[0197]O composto do título é preparado de uma forma análoga após o procedimento descrito na síntese do Exemplo 1, em que se adiciona etanotiol na etapa (d) em vez de 4-fluorofenol. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  11,00 (s, 1H), 7,56 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 7,24 (d,  $J$  = 8,7 Hz, 1H), 7,18 – 7,09 (m, 2H), 7,03 – 6,98 (m, 1H), 3,97 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,51 (q,  $J$  = 7,4 Hz, 2H), 1,81 – 1,73 (m, 2H), 1,53 – 1,44 (m, 2H), 1,01 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 3H), 0,97 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI)  $m/z$  427,2 [M+H] $^+$ .

#### EXEMPLO 7

[0198]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridina-8-carbonitrila

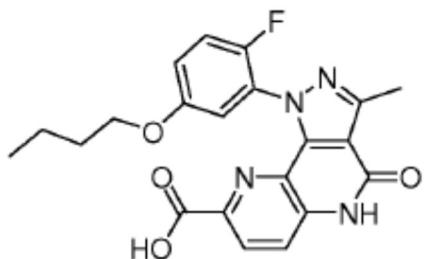


[0199]Uma suspensão do 8-bromo/cloro-1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona crua preparada na etapa c do Exemplo 1 (140 mg) e cianeto de cobre (I) (50 mg, 0,56 mmol) em piridina (1,5 ml) em um frasco de micro-ondas vedado é aquecido em um reator de micro-ondas a 180 °C por 5 h. Após resfriado à temperatura ambiente, o solvente é removido sob pressão reduzida. O resíduo é tratado com acetato de etila (15 ml) e, então, filtrado. O filtrado é lavado com

água três vezes ( $3 \times 5$  ml) e, então, evaporado até à secura. O produto cru obtido é purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica para gerar 71 mg de 1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridina-8-carbonitrila como um sólido branco-sujo. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  11,23 (s, 1H), 7,80 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 7,08 – 7,01 (m, 1H), 4,00 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,84 – 1,74 (m, 2H), 1,53 – 1,47 (m, 2H), 0,98 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). MS (ESI)  $m/z$  392,1 [M+H] $^+$ .

#### EXEMPLO 8

[0200]ácido 1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridina-8-carboxílico

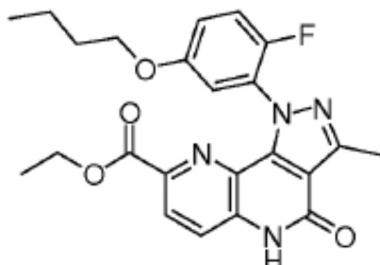


[0201]A uma suspensão de 1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridina-8-carbonitrila (56 mg, 0,14 mmol) em dioxano (1,0 ml) adiciona-se ácido clorídrico concentrado (0,15 ml). A mistura de reação é agitada a 100 °C por 24 h. Após os solventes serem removidos sob pressão reduzida, o resíduo é adicionalmente seco sob vácuo para proporcionar ácido 1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridina-8-carboxílico (45 mg, 77% de rendimento) como um sólido branco-sujo. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  10,87 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,30 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 7,19 – 7,15 (m, 1H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 4,12 – 3,92 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,86 – 1,74 (m, 2H), 1,53 – 1,45 (m, 2H), 0,98 (t,  $J = 7,4$ , 7,4 Hz, 3H). MS (ESI)  $m/z$  411,1 [M+H] $^+$ .

#### EXEMPLO 9

[0202]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-

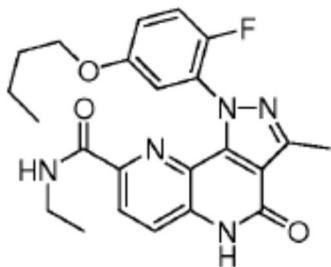
## c][1,5]naftiridina-8-carboxilato de etila



[0203]Uma mistura de ácido 1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridina-8-carboxílico (20 mg, 0,049 mmol) e ácido sulfúrico concentrado (10  $\mu$ l) em etanol (0,60 ml) em um frasco de micro-ondas vedado é aquecida em um reator de micro-ondas a 120 °C por 1 h. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura de reação é concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido é purificado com uma HPLC semipreparativa para gerar 1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridina-8-carboxilato de etila (17 mg, 77% de rendimento) como um sólido branco-sujo. RMN de  $^1$ H (500 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  11,07 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 2H), 7,07 – 7,00 (m, 1H), 4,35 – 4,24 (m, 2H), 3,99 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,82 – 1,72 (m, 2H), 1,56 – 1,42 (m, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 439,2 [M+H] $^+$ .

## EXEMPLO 10

[0204]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-N-etyl-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridina-8-carboxamida



[0205](a) 1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-4-cloro-N-etyl-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridina-8-carboxamida

[0206]A uma solução de ácido 1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-

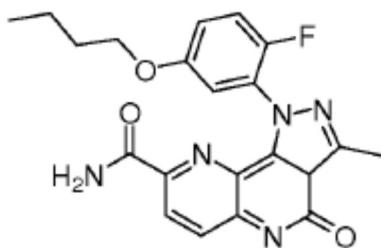
hidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridina-8-carboxílico (25 mg, 0,061 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,75 ml) adiciona-se cloreto de tionila (45 µl, 0,62 mmol), seguido de duas gotas de DMF. Após agitar a 46 °C de um dia para o outro, a mistura de reação é evaporada até à secura sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,80 ml) e, então, etanamina é borbulhada através solução à temperatura ambiente por 30 min. Após o solvente ser removido sob pressão reduzida, o resíduo é lavado com água duas vezes (2 × 1 ml) e, então, seco sob vácuo para gerar 26 mg de 1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-4-cloro-N-etyl-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridina-8-carboxamida crua, que é usada na próxima etapa sem purificação adicional. MS (ESI) *m/z* 456,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0207](b) 1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-N-etyl-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridina-8-carboxamida

[0208]Uma suspensão de 1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-4-cloro-N-etyl-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridina-8-carboxamida (26 mg, 0,057 mmol) e ácido clorídrico concentrado (10 µl) em dioxano (0,50 ml) em um frasco vedado é aquecida em um reator de micro-ondas a 130 °C por 1 h. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura é evaporada até à secura sob pressão reduzida. O produto cru obtido é purificado com uma HPLC semipreparativa para gerar 1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-N-etyl-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridina-8-carboxamida (11 mg, 44% de rendimento) como um sólido amarelo pálido. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 10,77 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 7,13 – 7,06 (m, 1H), 6,84 – 6,76 (m, 1H), 4,10 – 3,90 (m, 2H), 3,42 – 3,24 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,87 – 1,72 (m, 2H), 1,55 – 1,42 (m, 2H), 1,11 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 438,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### EXEMPLO 11

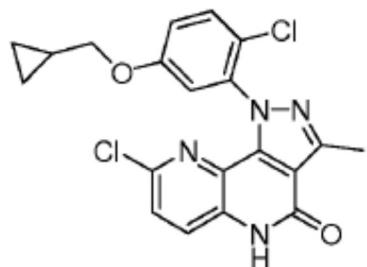
[0209]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-3a,4-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridina-8-carboxamida



[0210]A uma suspensão de 1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridina-8-carbonitrila (10 mg, 0,026 mmol) em dioxano (0,2 ml) adiciona-se 6N de solução aquosa de NaOH (40 µl). A mistura de reação é aquecida a 100 °C por 2h. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura de reação é evaporada até à secura sob pressão reduzida. O resíduo é purificado com um sistema de HPLC semipreparativa para gerar 1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-3a,4-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridina-8-carboxamida (3,2 mg, 30% de rendimento) como um sólido branco-sujo. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  10,13 (s, 1H), 8,29 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,14 (m, 2H), 7,10 – 7,02 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 3,99 (t,  $J$  = 6,5 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,82 – 1,74 (m, 2H), 1,52 – 1,46 (m, 2H), 0,97 (t,  $J$  = 7,4, 7,4 Hz, 3H). MS (ESI)  $m/z$  410,2 [M+H] $^+$ .

#### EXEMPLO 12

[0211]8-cloro-1-(2-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)fenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona



[0212](a) 5-(benziloxi)-2-clorobenzenamina

[0213]Uma mistura de 4-cloro-5-nitrofenol (2,25 g, 13,0 mmol), (bromometil)benzeno (2,33 g, 13,6 mmol) e carbonato de césio (8,50 g, 25,9 mmol) em N, N-dimetilacetamida anidra (10 ml) é agitada à temperatura ambiente por 2 h. Após o solvente ser removido sob pressão reduzida, o resíduo é tratado com água (300 ml)

e, então, extraído com metíleno três vezes ( $3 \times 30$  ml). A fase orgânica combinada é evaporada até à secura para gerar 4-(benziloxi)-1-cloro-2-nitrobenzeno como um óleo. A uma solução do 4-(benziloxi)-1-cloro-2-nitrobenzeno cru em EtOH (10 ml) adicionou-se lentamente HCl concentrado (8 ml). A mistura é agitada à temperatura ambiente por 5 min e, então, cloreto de estanho (II) (8,0 g, 42,0 mmol) adiciona-se. Após agitar à temperatura ambiente for 0,5 h, the mistura de reação é tratada com água (400 ml) e, então, extraído com metíleno ( $4 \times 30$  ml). A fase orgânica combinada é lavada com NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 ml) e salmoura (30ml) sucessivamente e, então, evaporada até à secura para gerar 3,0 g de 5-(benziloxi)-2-clorobenzenamina como sólido laranja claro. MS (ESI) *m/z* 234,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0214](b) (5-(benziloxi)-2-clorofenil)hidrazina

[0215]Uma solução de nitrito de sódio (226 mg, 3,28 mmol) em água (3 ml) adiciona-se por gotejamento a uma suspensão de 5-(benziloxi)-2-clorobenzenamina (640 mg, 2,74 mmol) em ácido clorídrico concentrado (5 ml) a 0°C. Após a conclusão da adição, a mistura de reação é agitada a 0 °C por 30 min. Uma solução de cloreto de estanho (II) (2,08 g, 11,0 mmol) em ácido clorídrico concentrado (3 ml) é adicionada. A suspensão resultante é agitada à temperatura ambiente por 2 h e, então, filtrada. A torta de filtro é coletada. O filtrado é basificado a pH 10 com 10 N de NaOH e, então, extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $3 \times 40$  ml). A fase orgânica combinada é evaporada até à secura. O resíduo obtido e a torta de filtro coletada são combinados e purificados com uma coluna de óxido de alumínio neutro com o uso de um gradiente de 0 a 20% de metanol em acetato de etila para gerar (5-(benziloxi)-2-clorofenil)hidrazina (300 mg, 44% de rendimento). MS (ESI) *m/z* 249,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0216](c) 8-cloro-1-(2-cloro-5-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona

[0217]A uma suspensão de (5-(benziloxi)-2-fluorofenil)hidrazina (650 mg, 2,6 mmol) e 3-acetil-6-bromo-4-hidroxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (200 mg, 0,71 mmol) em

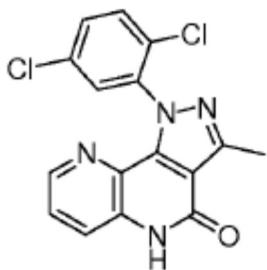
dioxano (2 ml) adiciona-se HCl concentrado (0,1 ml). A mistura de reação em um tubo vedado é agitada à temperatura ambiente por 5 min e, então, aquecida a 110 °C por 2 dias. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura de reação é tratada com água (200 ml) e, então, extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (10/1) (4 × 50 ml). A fase orgânica combinada é evaporada até à secura para gerar 409 mg de 8-cloro-1-(2-cloro-5-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona crua, que é usada diretamente na próxima etapa sem purificação adicional. Uma pequena quantidade do produto cru é purificada com uma HPLC semipreparativa para verificação estrutural. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,70 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 7,02 – 6,95 (m, 2H), 2,60 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 361,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0218](d) 8-cloro-1-(2-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)fenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona

[0219]Uma suspensão de 8-cloro-1-(2-cloro-5-hidroxifenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona (60 mg, 0,17 mmol), (bromometil)ciclopropano (30 µl, 0,27 mmol) e carbonato de sódio (36 mg, 0,23 mmol) em DMF (1,2 ml) em um frasco de reação vedado é aquecido a 100 °C por 2 dias. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura de reação é filtrada. O filtrado é separado com um sistema de HPLC semipreparativa com o uso de um gradiente de 0 a 63% de acetonitrila em água contendo ácido fórmico a 0,1% ao longo de 16 min para gerar 8-cloro-1-(2-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)fenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona como um sólido branco-sujo (7 mg, 10% de rendimento). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 11,08 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 3,86 (dd, *J* = 7,0, 2,8 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,37 – 1,24 (m, 1H), 0,73 – 0,62 (m, 2H), 0,44 – 0,29 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 415,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### EXEMPLO 13

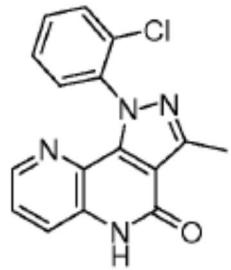
[0220]1-(2,5-diclorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona



[0221]A uma suspensão de 2,5-diclorofenil-hidrazina (80 mg, 0,45 mmol) e 3-acetil-4-hidroxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona (62 mg, 0,30 mmol) em etanol (2 ml) adiciona-se HCl concentrado (0,1 ml). A mistura de reação em um tubo vedado é aquecida em um reator de micro-ondas a 160 °C por 5 h. Após resfriada à temperatura ambiente, a mistura de reação é diluída com DMF (10 ml) e, então, filtrada. O filtrado é isolado com um sistema de HPLC semipreparativa para gerar 1-(2,5-diclorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona (20 mg, 50% de rendimento:). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  9,95 (s, 1H), 8,27 (dd,  $J$  = 4,5, 1,4 Hz, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 2H), 7,52 – 7,43 (m, 2H), 7,37 (dd,  $J$  = 8,3, 4,5 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  345,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### EXEMPLO 14

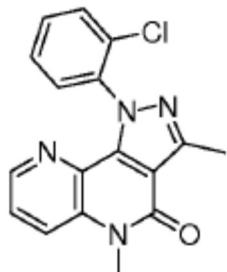
[0222]1-(2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona



[0223]O composto do título é preparado de uma forma análoga após o procedimento descrito na síntese do Exemplo 13, em que se adiciona (2-clorofenil)hidrazina em vez de 2,5-diclorofenil-hidrazina. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  10,22 (s, 1H), 8,24 (dd,  $J$  = 4,5, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J$  = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,61 – 7,53 (m, 2H), 7,52 – 7,42 (m, 2H), 7,34 (dd,  $J$  = 8,3, 4,5 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  311,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### EXEMPLO 15

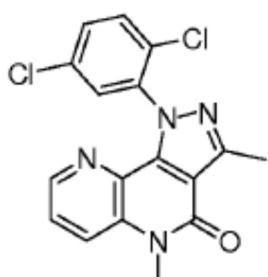
[0224]1-(2-clorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona



[0225]A uma suspensão agitada de hidreto de sódio (24 mg, 0,10 mmol) em DMF (0,60 ml) adiciona-se 1-(2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona (12 mg, 0,039 mmol). Após a suspensão ser agitada à temperatura ambiente por 0,5 h, adiciona-se iodeto de metila (274 mg, 1,93 mmol). A mistura é agitada à temperatura ambiente por 1 h e, então, resfriada à -70 °C. Água (1 ml) é adicionada para arrefecer bruscamente a reação, seguida da adição de DMF (5 ml). A mistura resultante é filtrada e o filtrado é isolado com um sistema de HPLC semipreparativa para proporcionar 1-(2-clorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona (12 mg, 72% de rendimento). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  8,22 (dd,  $J$  = 4,6, 1,2 Hz, 1H), 7,67 (dd,  $J$  = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 2H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,38 (dd,  $J$  = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,80 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  325,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### EXEMPLO 16

[0226]1-(2,5-diclorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona

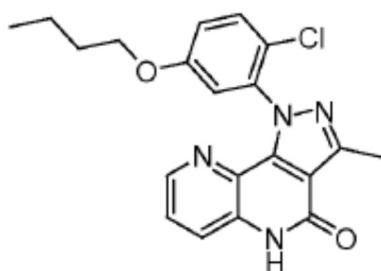


[0227]O composto do título é preparado de uma forma análoga após o procedimento descrito na síntese do Exemplo 15, em que se adiciona 1-(2,5-diclorofenil)-3-

metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona em vez de 1-(2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  8,27 (dd,  $J$  = 4,5, 1,4 Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J$  = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 7,60 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,44 (dd,  $J$  = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,81 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 359,0 [M+H] $^+$ .

#### EXEMPLO 17

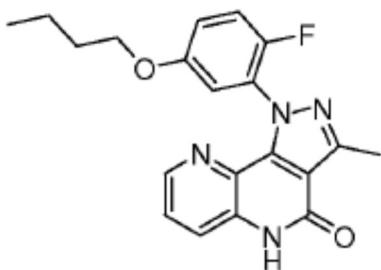
[0228]1-(5-butoxi-2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona



[0229]O composto do título é preparado de uma forma análoga após o procedimento descrito na síntese do Exemplo 13, em que se adiciona (5-butoxi-2-clorofenil)hidrazina em vez de 2,5-diclorofenil-hidrazina. MS (ESI) *m/z* 383,2 [M+H] $^+$ .

#### EXEMPLO 18

[0230]1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona

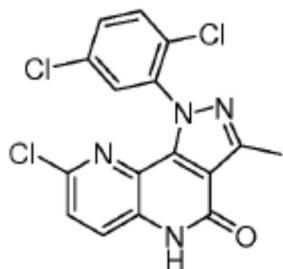


[0231]O composto do título é preparado de uma forma análoga após o procedimento descrito na síntese do Exemplo 13, em que se adiciona (5-butoxi-2-fluorofenil)hidrazina em vez de 2,5-diclorofenil-hidrazina. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  10,69 (s, 1H), 8,32 (dd,  $J$  = 4,6, 1,4 Hz, 1H), 7,69 (dd,  $J$  = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,37

(dd,  $J = 8,3, 4,5$  Hz, 1H), 7,21 – 7,07 (m, 2H), 7,04 – 6,96 (m, 1H), 3,98 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 1,84 – 1,68 (m, 2H), 1,56 – 1,42 (m, 2H), 0,97 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). MS (ESI)  $m/z$  367,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### EXEMPLO 19

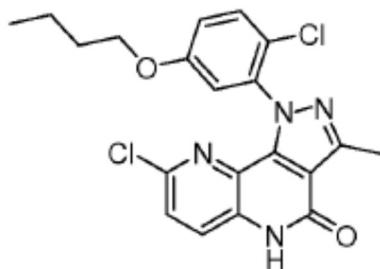
[0232]8-cloro-1-(2,5-diclorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona



[0233]O composto do título é preparado de uma forma análoga após o procedimento descrito na síntese do Exemplo 13, em que se adiciona 3-acetil-6-bromo-4-hidroxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona em vez de 3-acetil-4-hidroxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, Clorofórmio- $d$ )  $\delta$  10,94 (s, 1H), 7,67 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 2H), 7,38 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 2,81 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  379,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### EXEMPLO 20

[0234]1-(5-butoxi-2-clorofenil)-8-cloro-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona

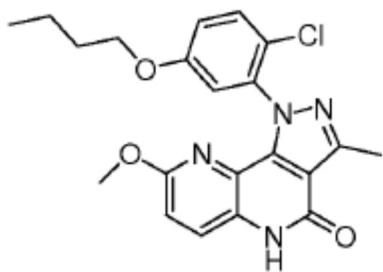


[0235]O composto do título é preparado de uma forma análoga após o procedimento descrito na síntese do Exemplo 13, em que (5-butoxi-2-clorofenil)hidrazina e 3-acetil-6-bromo-4-hidroxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona são adicionadas em vez de 2,5-diclorofenil-hidrazina e 3-acetil-4-hidroxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,

Clorofórmio-*d*) δ 10,83 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 3,99 (dt, *J* = 14,3, 7,0 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,91 – 1,71 (m, 2H), 1,56 – 1,40 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 417,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### EXEMPLO 21

[0236]1-(5-butoxi-2-clorofenil)-8-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona

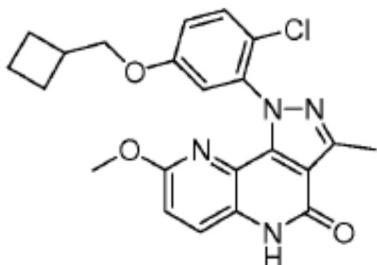


[0237]A uma solução de 1-(5-butoxi-2-clorofenil)-8-cloro-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona (50 mg, 0,12 mmol) em dioxano (2,0 ml) adiciona-se solução de metóxido de sódio (0,5 N, 1 ml em MeOH), seguido da adição de NaH (60 mg, 2,5 mmol) em porções sob argônio. A mistura é agitada à temperatura ambiente por 10 min e, então, aquecida em um tubo vedado em um reator de micro-ondas a 160 °C por 6 h. Após a mistura de reação ser resfriada à temperatura ambiente, solução de metóxido de sódio adicional (0,5 N, 0,8 ml em MeOH) e NaH (80 mg, 3,3 mmol) são adicionados. O frasco de reação é vedado e aquecido em um reator de micro-ondas a 160 °C por outras 6 h. A mistura é resfriada à temperatura ambiente, bruscamente arrefecida com água (100 ml) e, então, extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 25 ml). A fase orgânica combinada é evaporada até à secura sob pressão reduzida. O resíduo obtido é purificado com um sistema de HPLC semipreparativa com o uso de um gradiente de 0 a 70% de acetonitrila em água contendo ácido fórmico a 0,1% ao longo de 16 min para gerar 1-(5-butoxi-2-clorofenil)-8-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona como um sólido branco-sujo (36 mg, 72% de rendimento). RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, Clorofórmio-*d*) δ 10,82 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,9

Hz, 1H), 7,12 (d,  $J$  = 2,8 Hz, 1H), 6,98 (dd,  $J$  = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 6,87 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H), 4,08 – 3,88 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 1,83 – 1,69 (m, 2H), 1,55 – 1,39 (m, 2H), 0,96 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI)  $m/z$  413,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### EXEMPLO 22

[0238]1-(2-cloro-5-(ciclobutilmetoxi)fenil)-8-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona



[0239] (a) 8-cloro-1-(2-cloro-5-(ciclobutilmetoxi)fenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona

[0240]O composto do título é preparado de uma forma análoga após o procedimento descrito na síntese do Exemplo 13, em que (2-cloro-5-(ciclobutilmetoxi)fenil)hidrazina e 3-acetil-6-bromo-4-hidroxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona são adicionadas em vez de 2,5-diclorofenil-hidrazina e 3-acetil-4-hidroxi-1,5-naftiridin-2(1H)-ona.

[0241](b) 1-(2-cloro-5-(ciclobutilmetoxi)fenil)-8-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona

[0242]A uma solução de 8-cloro-1-(2-cloro-5-(ciclobutilmetoxi)-fenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona (50 mg, 0,11 mmol) crua em metanol (1,5 ml) adiciona-se solução de metóxido de sódio (5M, 1 ml em MeOH), seguida pela adição de Cul (22 mg, 0,12 mmol) sob argônio. A mistura é aquecida em um tubo vedado em um reator de micro-ondas a 130 °C por 1,5 h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, arrefecida bruscamente com água (20 ml) e, então, extraída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica combinada é evaporada até à secura sob pressão reduzida. O resíduo obtido é purificado com um sistema de HPLC semipreparativa com o uso de um gradiente de 0 a 43% de acetonitrila em água

contendo ácido fórmico a 0,1% ao longo de 16 min para gerar 1-(2-cloro-5-(ciclobutil-metoxi)fenil)-8-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona como um sólido branco (14 mg, 30% de rendimento). RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, Clorofórmio-*d*)  $\delta$  10,67 (s, 1H), 7,62 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,41 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,13 (d,  $J$  = 2,9 Hz, 1H), 6,98 (dd,  $J$  = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 6,86 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 3,97 – 3,90 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,79 – 2,72 (m, 1H), 2,16 – 2,09 (m, 2H), 1,99 – 1,90 (m, 2H), 1,88 – 1,81 (m, 2H). MS (ESI)  $m/z$  425,1 [M+H] $^+$ .

### EXEMPLO 23

#### MEDIÇÃO DE INIBIÇÃO DE PDE2 *IN VITRO*

[0243]r-hPDE2A (nº de registro NM\_002599, fosfodiesterase 2A de Homo sapiens, estimulada por cGMP, variante de transcrição 1) Um vetor de clonagem de expressão de mamífero com cópia de cDNA recombinante do gene é adquirido junto à Origene. A proteína é expressa por meio de transfecção transitória de células HEK293. As células são colhidas 48 horas após a transfecção, lavadas uma vez com tampão de TBS (50 mM de Tris-HCl, pH 7,5, 150 mM de NaCl), então, lisadas por sonicação em tampão de homogeneização frio (50 mM de Tris-HCl, pH 7,5, 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, 1X de coquetel inibidor de protease). O homogenato é centrifugado por 30 min em 15,000 g a 4 °C para obter a fração citosólica solúvel. A concentração de proteína do citosol é determinada com o uso do Kit de Ensaio de Proteína BCA (Pierce) com albumina de soro bovino como padrão.

[0244]Ensaio: PDE2A é ensaiado com FL-cAMP como substrato. Uma titulação de enzima é realizada primeiro para determinar a concentração de trabalho de PDE. A concentração da enzima que gera atividade de 100 ΔmP na ausência de inibidor é considerada uma concentração de trabalho adequada para PDE.

[0245]A enzima PDE é diluída em um tampão de reação padrão (10 mM de Tris-HCl pH 7,2, 10 mM de MgCl<sub>2</sub>, BSA a 0,1%, NaN<sub>3</sub> a 0,05%) de acordo com a curva de titulação. Para o ensaio de PDE2, o tampão de reação é suplementado com 1 μM

de cGMP para ativar totalmente a enzima. 99  $\mu$ l de solução enzimática diluída foi adicionada em cada cavidade em uma placa de poliestireno de 96 cavidades de fundo plano e, então, ~1  $\mu$ l do composto de teste dissolvido em DMSO a 100% foi adicionado. Os compostos são misturados e pré-incubados com a enzima por 10 min à temperatura ambiente.

[0246]A reação de conversão de FL-cNMP é iniciada por adição de substrato (45 nM final). A enzima e a mistura inibidora (16  $\mu$ l) e a solução de substrato (4  $\mu$ l de 0,225  $\mu$ M) são combinadas em uma placa de microtitulação de 384 cavidades. A reação é incubada no escuro à temperatura ambiente por 15 min. A reação é interrompida pela adição de 60  $\mu$ l de reagente de ligação (1:400 de diluição de microesferas de IMAP em tampão de ligação suplementado com 1:1,800 de diluição de antiespumante) para cada cavidade da placa de 384 cavidades. A placa é incubada à temperatura ambiente por 1 hora para permitir que a ligação de prossiga até a conclusão e, então, colocada em um leitor de microplacas multimodos Envision (PerkinElmer, Shelton, CT) para medir a polarização de fluorescência ( $\Delta$ mp).

[0247]Uma redução na concentração de cAMP, medida como  $\Delta$ mp reduzidos, é indicativa da inibição da atividade de PDE. Os valores IC<sub>50</sub> são determinados medindo-se a atividade enzimática na presença de 8 a 16 concentrações de composto na faixa de 0,00037 nM a 80,000 nM e, então, plotando-se a concentração de fármaco versus  $\Delta$ mp. Os valores de cavidade de teste são normalizados para controlar reações executadas na mesma placa (valores convertidos em % de controle). Os valores IC<sub>50</sub> são estimados com o uso de software de regressão não linear, ajustando um modelo de dose-resposta de um sítio de quatro parâmetros (XLFit; IDBS, Cambridge, MA). O fundo da curva é fixado a 0% de controle.

[0248]Controles de Qualidade: Para determinar a IC<sub>50</sub> de um inibidor, uma concentração enzimática que gerou a faixa de sinal ideal de 100 a 200 unidades de milipolarização é selecionada. A intensidade de fluorescência total de cada cavidade

de amostra é medida para calcular a média e o desvio padrão. Se a intensidade de fluorescência total de qualquer cavidade de amostra não estiver dentro da faixa de Média  $\pm$  3SD, o valor mp daquela cavidade particular é descartado.

[0249]Com o uso do procedimento IMAP descrito ou similarmente descrito acima, triou-se uma biblioteca de composto focalizado em PDE proprietária para identificar compostos inovadores com atividades inibidoras de PDE2 nanomolares. Os compostos exemplificados da Revelação (por exemplo, compostos dos Exemplos 1 a 22) são testados e mostrados tendo geralmente um valor IC<sub>50</sub> inferior a 2  $\mu$ M, a maioria dos compostos tendo um valor IC<sub>50</sub> menor ou igual a 250 nM, a maior parte dos compostos inferior a 100 nM, alguns inferiores a 10nM. Em particular, os valores IC<sub>50</sub> de Bay 60 a 7550 e os Exemplos 17, 19, 20, 21 e 22 são mostrados abaixo.

Exemplo	PDE2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
Bay 60-7550	0,001
19	0,073
20	0,012
17	0,028
21	0,0094
22	0,0059

#### EXEMPLO 24

#### ESTUDO FARMACOCINÉTICO EM CAMUNDONGOS

[0250]Os camundongos receberam uma dose oral única do composto do Exemplo 22 (10mg/kg, PO) e a disponibilidade plasmática e cerebral foi medida (0,25 a 4 h) com o uso de HPLC e LC-MS usando métodos análogos àqueles revelados em Zhao et al., *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* (2005) 819(1):73 a 80 e Appels, N.M., et al., *Rapid Commun. Mass Spec.* 2005. 19(15): p. 2,187 a 2,192. O experimento mostra que o composto do Exemplo 22 teve bom acesso cerebral

conforme mostrado na tabela abaixo em comparação ao padrão publicado Bay 60-7550, que tem uma Cmax de 3ng/ml; Tmax de 0,25 h e uma razão entre sangue e plasma de 0,04 a 10 mg/kg de PO.

Parâmetros PK	Descrição	Ex. 22 10 mg/kg de PO no Cérebro	Razão entre sangue/plasma
Meia-vida E	H	2,4	
Cmax (obs)	ng/ml	17	1,4
Tmax (obs)	H	2,0	
AUC (0 a 4 h) (área obs)	ng-h/ml	50	1,4
AUC (área)	ng-h/ml	83	0,9

### EXEMPLO 25

#### MEDIÇÕES DE cGMP NO CÉREBRO DE CAMUNDONGO IN VIVO:

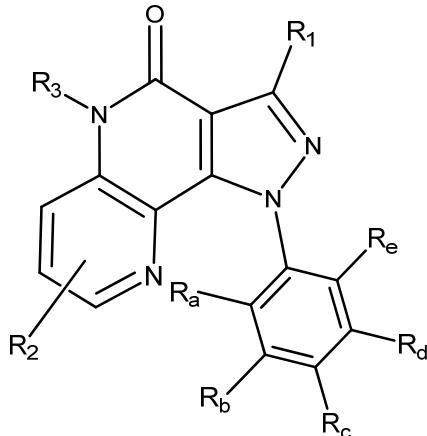
[0251]Os camundongos receberam uma única dose intraperitoneal (i.p.) do composto do Exemplo 22 (3 mg/kg) ou BAY 60-7550 (3 mg/kg), então, foram mortos por irradiação de micro-ondas focalizada da cabeça 15, 30 ou 60 min mais tarde, conforme indicado na Figura 1. Os estriados são dissecados dos cérebros de camundongo e analisados para níveis de cGMP. Ácido tricloroacético (TCA) foi adicionado a amostras de tecido para uma concentração final de TCA a 5% e o tecido é imediatamente sonicado em solução e armazenado em gelo. A amostra sonicada é centrifugada a 15,000 x g por 20 min a 4 °C para remover a proteína precipitada. Para extrair o TCA, a amostra é lavada três vezes em éter saturado com água. As amostras são, então, secas sob vácuo (Speedvac, Savant SPD111V) à temperatura ambiente e ressuspendas em 100 µl de tampão de EIA. Tanto as amostras como padrões diluídos em série de cGMP são acetilados com o uso de 0,64 M de KOH e anidrido acético a 4% para aumentar a afinidade do anticorpo cGMP. Cada amostra é testada em duplo-cata em placas de ensaio pré-revestidas ao lado das diluições padrão de cGMP de 8

pontos. Além disso, cavidades em branco, de ligação máxima ( $B_0$ ) e ligação não específica são incluídas. Para todas as cavidades contendo 50  $\mu$ l de amostra ou padrão, volumes iguais de cGMP ligado a AChE e anticorpo cGMP são adicionados. A placa é incubada a 4 °C por 18 horas. As cavidades são, então, lavadas 5 vezes com tampão de lavagem. O reagente de detecção contendo acetiliocolina e ácido 2-nitrobenzoico foi adicionado e a placa é incubada à temperatura ambiente até o OD das cavidades  $B_0$  seja pelo menos 0,5 conforme registrado pelo software SoftMax 4,8 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). cada ponto de dados é convertido em % de  $B/B_0$  ( $100 * [(OD\ de\ amostra\ ou\ padrão\ -\ ligação\ não\ específica\ média) / (B_0\ média\ -\ ligação\ não\ específica\ média)]$ ). Os padrões são plotados e se ajustam a uma equação logística de 4 parâmetros (Figura 1). As concentrações das amostras são interpoladas a partir da curva padrão com o uso de Microsoft Excel e GraphPad Prizm.

[0252]Com o uso do procedimento conforme descrito ou similarmente descrito acima, o experimento mostra que o composto do Exemplo 22 aumenta os níveis de cGMP o estriado de camundongos após a dosagem sistêmica em comparação a Bay 60-7550 (Consultar Figura 1), que mostra o aprimoramento no acesso cerebral do composto do Exemplo 22 em comparação a Bay60-7550.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a Fórmula I:



Fórmula I

em que

(i) R<sub>1</sub> é alquila C<sub>1-4</sub>;

(ii) R<sub>2</sub> é selecionado dentre o grupo que consiste em:

H,

OH,

halo,

alquila C<sub>1-4</sub>,

alcóxi C<sub>1-4</sub>,

-N(R<sub>f</sub>)(R<sub>g</sub>),

-C(O)N(R<sub>h</sub>)(R<sub>i</sub>),

-C(O)OR<sub>j</sub>,

-CN,

alquiltio C<sub>1-4</sub>,

heteroarila,

heterocicloalquila C<sub>3-7</sub>, e

arilóxi em que a dita arila é opcionalmente substituída com um ou mais halos;

(iii) R<sub>3</sub> é H ou alquila C<sub>1-4</sub>;

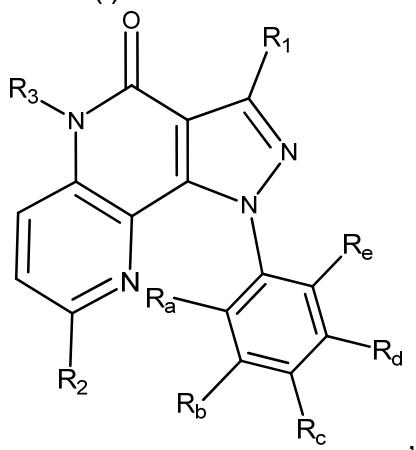
(iv) R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> e R<sub>e</sub> são independentemente H, halo, -O-alquila C<sub>1-6</sub>, -OCH<sub>2</sub>-

ciclopropila, -OCH<sub>2</sub>-ciclobutila ou -OCH<sub>2</sub>-ciclopentila;

- (v)  $R_f$  e  $R_g$  são independentemente H, alquila C<sub>1-4</sub> ou heteroarila;
  - (vi)  $R_h$  e  $R_i$  são independentemente H ou alquila C<sub>1-4</sub>;
  - (vii)  $R_j$  é H ou alquila C<sub>1-4</sub>;

na forma livre ou de sal.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é da Fórmula I(i):



na forma livre ou de sal.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

- (i)  $R_1$  é alquila  $C_{1-4}$ ;
  - (ii)  $R_2$  é alcóxi  $C_{1-4}$ ;
  - (iii)  $R_3$  é H;
  - (iv)  $R_b$ ,  $R_c$  e  $R_e$  são H;  $R_a$  é halo e  $R_d$  é -O-alquila  $C_{1-6}$ ;

na forma livre ou de sal.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é selecionado dentre o grupo que consiste em:

1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-8-(4-fluorofenoxy)-3-metil-1*H*-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5*H*)-ona;

## 1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-8-(dimetilamino)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-

c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-8-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazolo[4,3-

c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-8-(1H-pirazol-1-il)-1H-pirazolo[4,3-

c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-8-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazolo[4,3-

c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-8-(etiltio)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-

4(5H)-ona;

1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-

c][1,5]naftiridina-8-carbonitrila;

ácido 1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-

c][1,5]naftiridina-8-carboxílico;

1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-

c][1,5]naftiridina-8-carboxilato de etila;

1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-N-etil-3-metil-4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-

c][1,5]naftiridina-8-carboxamida;

1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-oxo-3a,4-di-hidro-1H-pirazolo[4,3-

c][1,5]naftiridina-8-carboxamida;

8-cloro-1-(2-cloro-5-(ciclopropilmetoxi)fenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-

c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

1-(2,5-diclorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

1-(2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

1-(2-clorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

1-(2,5-diclorofenil)-3,5-dimetil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

1-(5-butoxi-2-clorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

1-(5-butoxi-2-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;

8-cloro-1-(2,5-diclorofenil)-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;  
1-(5-butoxi-2-clorofenil)-8-cloro-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-4(5H)-  
ona;  
1-(5-butoxi-2-clorofenil)-8-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[4,3-c][1,5]naftiridin-  
4(5H)-ona; e  
1-(2-cloro-5-(ciclobutilmetoxi)fenil)-8-metoxi-3-metil-1H-pirazolo[4,3-  
c][1,5]naftiridin-4(5H)-ona;  
na forma livre ou de sal.

5. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em combinação ou associação com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

6. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, ou de uma composição farmacêutica, conforme definida na reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio mediado por PDE2.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio é selecionado dentre o grupo que consiste em distúrbios neurológicos (tais como enxaqueca, epilepsia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, lesão cerebral, acidente vascular cerebral, doenças cerebrovasculares (incluindo arteriosclerose cerebral, angiopatia amiloide cerebral, hemorragia cerebral hereditária e hipóxia-isquemia cerebral); atrofia muscular espinhal; esclerose lateral; esclerose múltipla; distúrbios cognitivos (incluindo amnésia, demência senil, demência associada a HIV, demência associada à doença de Alzheimer, demência associada à doença de Huntington, demência de corpos de Lewy, demência vascular, demência relacionada a fármacos, delírio, e comprometimento cognitivo leve); disfunção cognitiva associada à doença de Parkinson e depressão; deficiência mental (incluindo

síndrome de Down e síndrome do X frágil); distúrbios do sono (incluindo hipersonia, distúrbio do ritmo circadiano do sono, insônia, parassonia e privação do sono); distúrbios psiquiátricos (tal como ansiedade (incluindo distúrbio de estresse agudo, distúrbio da ansiedade generalizada, distúrbio de ansiedade social, distúrbio do pânico, distúrbio do estresse pós-traumático (PTSD), distúrbio obsessivo-compulsivo, fobia específica, fobia social, distúrbio de ansiedade crônica e distúrbio obsessivo-compulsivo); distúrbio factício (incluindo mania alucinatória aguda); distúrbios de controle de impulso (incluindo jogo patológico, iniciador de incêndios patológico, roubo patológico e distúrbio explosivo intermitente); distúrbios de humor (incluindo distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II, mania, estado afetivo misto, depressão maior, depressão crônica, depressão sazonal, depressão psicótica e depressão pós-parto); distúrbios psicomotores (distúrbios extrapiramidais e de movimento, por exemplo, Parkinsonismo, doença de corpos de Lewy, tremor, tremor induzido por fármaco, discinesia tardia induzida por fármacos, discinesia induzida por L-Dopa e síndrome das pernas inquietas); distúrbios psicóticos (incluindo esquizofrenia (por exemplo, contínua ou episódica, paranoica, hebefrênica, catatônica, indiferenciada e distúrbios esquizofrênicos residuais), distúrbio esquizoafetivo, esquizofreniforme, e distúrbio delirante); dependência de drogas (incluindo dependência narcótica, alcoolismo, dependência de anfetaminas, dependência de cocaína, dependência de nicotina e síndrome de abstinência de drogas); distúrbios alimentares (incluindo anorexia, bulimia, distúrbio alimentar compulsivo, hiperfagia e pagofagia); distúrbios psiquiátricos pediátricos (incluindo distúrbio de déficit de atenção, déficit de atenção/distúrbio hiperativo, distúrbio de conduta (por exemplo, distúrbios de tique, tais como distúrbios transitórios, crônicos, motores ou de tique vocal), autismo e distúrbio do espectro autista (ASD)); distúrbios mentais e comportamentais devido ao uso de substância psicoativa; distúrbio cardiovascular (por exemplo, hipertensão pulmonar e hipertensão arterial pulmonar); e dor (por exemplo, dor nos ossos e juntas

(osteoartrite), dor de movimento repetitivo, dor de dente, dor associada ao câncer, dor miofascial (lesão muscular, fibromialgia), dor perioperatória (cirurgia geral, ginecológica), dor crônica e dor neuropática).

8. Uso, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o distúrbio é selecionado dentre o seguinte: ansiedade, depressão, distúrbio do espectro autista, esquizofrenia, ansiedade e/ou depressão em pacientes autistas e/ou esquizofrênicos, e comprometimento cognitivo associado à esquizofrenia ou demência.

9. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 4, na forma livre ou de sal farmaceuticamente aceitável, para uso como um medicamento.

Figura 1

Níveis de cGMP no cérebro ( $p < 0,05$  versus Controle, ANOVA)