

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

(21) **PI0708693-8 A2**

(22) Data de Depósito: 06/03/2007
(43) Data da Publicação: 14/06/2011
(RPI 2110)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/519 2006.01
C07D 487/04 2006.01
A61P 25/00 2006.01

(54) Título: **USO DE DERIVADOS DE
PIRAZOL[1,5,A]PIRIMIDIN-7-IL AMINA NO
TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS**

(30) Prioridade Unionista: 08/03/2006 US 60/780,951

(73) Titular(es): Novartis AG

(72) Inventor(es): Kaspar Zimmermann, Rajeev Sivasankaran

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007005822 de 06/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/103432 de 13/09/2007

(57) Resumo: USO DE DERIVADOS DE PIRAZOL[1,5A]PIRIMIDIN-7-ILAMINA NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS. A presente invenção refere-se aos métodos de uso dos compostos da invenção, incluindo compostos de pirazol[1,5A]pirimidin-7-il amina e sais dos mesmos, assim como composições farmacêuticas compreendendo os mesmos, no tratamento de lesões e distúrbios (por exemplo, neurológicos) relacionados com o receptor de Eph. A invenção também refere-se à modulação da atividade de um receptor de Eph em uma célula, estimulação de regeneração neural, e reversão de degeneração neuronal, por administração de um composto da invenção a uma célula ou paciente em uma quantidade eficaz.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "USO DE DERIVADOS DE PIRAZOL[1,5A]PIRIMIDIN-7-IL AMINA NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS".

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

5 Lesão ao sistema nervoso central de mamífero adulto (SNC) é freqüentemente caracterizada por comprometimento axonal, incluindo uma incapacidade dos axônios rompidos de desenvolverem-se novamente para seus objetivos, resultando em paralisia permanente em pacientes com as referidas lesões. Nesse contexto atualmente não existe nenhum tratamento
10 para pacientes que tenham sofrido trauma similar relacionado com o SNC tal como lesão da medula espinhal (SCI), que é muito freqüentemente acompanhada por condições clínicas debilitantes como paraplegia ou quadriplegia.

A regeneração axonal (por exemplo, pós-lesão) é impedida por um hospedeiro de influências inibidoras no SNC de adulto, entre elas proteínas de mielina inibidoras e a formação de uma cicatriz glial. Progresso considerável foi feito na identificação de moléculas associadas com a inibição de mielina (por exemplo, Nogo, glicoproteína associada com mielina (MAG), e glicoproteína de oligodendrócito-mielina (OMgp)), mas relativamente pouco é conhecido sobre a cicatriz glial que é formada como uma resposta de células
15 gliais à lesão. (GrandPre, T., e outros (2000) Nature, 403(6768): 439; Fournier, A.E. e outros (2001) Nature 409(6818): 341; Wang, K.C., e outros (2002) Nature 417(6892): 941; e Wang, K.C., e outros (2002) Nature 420(6911): 74). A cicatrização glial é caracterizada por gliose astrocítica, na qual normalmente astrócitos quiescentes proliferam e desenvolvem-se hipertróficos em resposta à lesão, e por outro lado formam uma barreira física e química à regeneração de axônios. (Silver, J., e outros (2004) Nat Rev Neu-
20 rosci 5(2): 146; e Morgenstern, D.A., e outros (2002) Prog Brain Res. 137: 313). Embora uma série de células gliais contribuam para a formação de cicatriz, a resposta astrocítica (isto é, gliose astrocítica) acredita-se que seja
25 o mecanismo primário para esta ocorrência.
30

Acredita-se que a subfamília de tirosina cinase receptora de Eph seja a maior subfamília de tirosina cinases receptoras transmembranas, e

com seus ligantes, as efrinas, é responsável pela regulação da própria migração celular e posicionamento durante o desenvolvimento neural, presumivelmente através de modulação da repulsão intercelular. (Pasquale, E. (1997) Curr. Opin. Cell Biol. 9:608-615)(Orioli e Klein (1997) Trends in Genetics 13:354-359). Receptores de Eph são intimamente relacionados, e sinalizam ativamente quando ligados aos seus ligantes de efrina (seus efeitos são mediados por contatos de célula à célula), com o que eles são capazes de sinalização tanto dianteira quanto bidirecional. (Murai, K.K., e outros (2003) J Cell Sci. 116: 2823).

Os receptores de Eph são reguladores conhecidos de desenvolvimento neural, com papéis na regulação da migração de células ou axônios, no estabelecimento de padrões teciduais e mapas topográficos em regiões distintas do cérebro em desenvolvimento, e na regulação da formação de sinapse e plasticidade. Receptores de Eph, incluindo EphA4 e EphA7, são super-regulados após lesão da medula espinhal ou desafereciação. (Miranda, e outros (1999) Exp Neurol 156:218; Willson, e outros (2002) Cell Transplantation 11:229); por esse motivo, a inibição deles é vista como uma estratégia terapêutica potencial para o tratamento de distúrbios neurológicos.

Uma etapa significativa para curar ou melhorar complicações que resultam de lesão da medula espinhal tem sido desejada, devido à natureza complexa e multifatorial de SCIs. Estudos *in vivo* foram executados para avaliar a recuperação em seguida à SCI por bloqueio de quaisquer inibidores de mielina (GrandPre, T., e outros (2002) Nature 417(6888): 547; Kim, J.E., e outros (2003) Neuron 38(2): 187), proteoglicanos de sulfato de condroitina (Bradbury, E.J., e outros (2002) Nature 416 (6881): 636) ou moléculas de sinalização a jusante de ambos estes (Fournier, A.E., e outros (2003) J Neurosci. 23(4): 1416; e Sivasankaran, R., e outros (2004) Nat Neurosci. 7(3): 261), com apenas sucesso marginal. A inibição experimental de receptores de Eph, entretanto, revelou considerável regeneração de axônios em seguida à lesão e gliose astrocítica suprimida, conduzindo a uma redução dramática em cicatrização glial, e tornando estes receptores um alvo terapêutico ideal para lesão da medula espinhal e acidente vascular cerebral, o que também

resulta em lesão axonal e gliose. Estratégias e terapêuticas planejadas para bloquear a função de receptor de Eph por esse motivo anunciam um avanço significativo no tratamento de distúrbios relacionados com o SNC, e poderiam conduzir presumivelmente à recuperação imensamente melhorada em seguida à lesão neural tal como SCI, acidente vascular cerebral e outros distúrbios neurodegenerativos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção refere-se a métodos de uso dos compostos da invenção para o tratamento de lesões e distúrbios (por exemplo, neurológicos) relacionados com o receptor de Eph, e métodos de uso de preparações farmacêuticas compreendendo os compostos da invenção no tratamento de lesões e distúrbios (por exemplo, neurológicos) relacionados com o receptor de Eph.

A invenção também refere-se a métodos de modulação da atividade de um receptor de Eph em uma célula por contato da célula com uma quantidade eficaz dos compostos da invenção. Em certas modalidades, receptores de Eph podem ser modulados ou *in vitro* ou *in vivo*.

A invenção também refere-se a métodos de estimulação e promoção de regeneração neural (tal como regeneração de axônios em seguida à lesão da medula espinhal), e reversão de degeneração neuronal devido a lesão traumática, condições hipóxicas, ou infarto (por exemplo, como em acidente vascular cerebral ou degeneração de nervo que é uma causa subjacente em esclerose múltipla e outras doenças neurodegenerativas). Uma maneira em que isto pode ser obtido é através de administração a um mamífero de um composto da invenção em uma quantidade que é suficiente para estimular e promover regeneração neural (tal como regeneração de axônios) ou reverter degeneração neuronal. Os compostos da invenção podem ser liberados tanto para células normais quanto lesionadas. Em algumas modalidades, os compostos da invenção inibem a fosforilação de um receptor de Eph. Em outras modalidades, os compostos da invenção inibem a ligação de ligantes de efrina à receptores de Eph.

A invenção também refere-se a métodos para a liberação de um

agente terapêutico para uma célula, tal como por meio de um conjugado que compreende um agente terapêutico (por exemplo, um reagente de ligação) ligado ao composto da invenção.

Tal como descrito aqui e na publicação de PCT WO05/070431 (o conteúdo da qual está por meio do mesmo incorporado por referência), os compostos da invenção, por exemplo, derivados de pirazol[1,5A]pirimidin-7-il amina, são, entre outras coisas, úteis como inibidores de proteína cinase e por conseguinte no tratamento de distúrbios relacionados com proteína cinase. A título de exemplo, os compostos da invenção são úteis como inibidores de tirosina cinase receptora, tais como inibidores de cinase receptora de Efrina, e podem por esse motivo ser usados para tratar, por exemplo, lesões e distúrbios neurológicos.

BREVE DESCRIÇÃO DA(S) FIGURA(S)

As figuras 1A e 1B mostram a inibição da autofosforilação de EphA4 e fosforilação dependente de ligando, respectivamente (de amostras submetidas a imunoprecipitação de EphA4 seguida por um western blot de fosfo-tirosina). A figura 1A, faixas 1 e 2 representam amostras de células tratadas ou com o controle IgG-Fc ou com o ligando efrinaB3-Fc. As faixas 2 a 6 representam amostras de células que foram pré-tratadas com o Composto 1 (100 nM) e são em seguida estimuladas com IgG-Fc ou efrinaB3-Fc na presença combinada do inibidor (Composto I)(faixas 3, 4) ou em sua ausência (faixas 5, 6). A figura 1B, faixas 1 e 2 mostram a fosforilação de EphA4 em células de controle (não tratadas) e estimuladas com efrinaB3-Fc em seguida à privação de soro. Todas as outras faixas representam amostras de células estimuladas com efrinaB3-Fc na presença de concentrações variadas (tal como indicado) de inibidores de Eph testados.

A figura 2A mostra imagens de imunofluorescência que demonstram que inibidores de receptor de Eph (por exemplo, Composto I (100 nM)) são capazes de superar a inibição de excrescência de neurito em concentrações nanomolares. A figura 2B mostra uma representação gráfica de inibição de excrescência de neurito determinada experimentalmente. O eixo do Y representa o comprimento médio de neurito em microns.

A figura 3 mostra uma representação gráfica da determinação experimental de que inibidores de receptor de Eph bloqueiam a migração de astrócitos induzida por citocinas (TGF- α , LIF, e IFN). O eixo do Y representa a distância relativa média da migração celular comparada ao controle (sem soro = 1). A barra branca representa a adição de Composto 6. A barra preta representa nenhum composto adicionado.

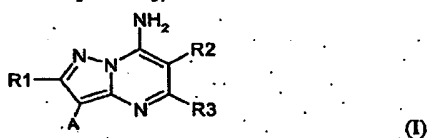
A figura 4 demonstra que inibidores de receptor de Eph bloqueiam fosforilação de EphA4 *in vivo* em cérebro de camundongo (lisados de homogeneizado cerebral foram submetidos à imunoprecipitação de EphA4 seguida por um western blot de fosfo-tirosina). Os animais foram administrados com uma dose i.v. de composto pertinente e sacrificados 25 minutos ou 1 hora após a dosagem (0,25 hora ou 1 hora), os cérebros removidos e submetidos à imunoprecipitação de EphA4 seguida por um western blot de fosfo-tirosina. Quatro animais foram usados como controles e cada três animais foram usados por ponto do tempo para cada fármaco. De alto a baixo, os compostos testados foram Composto 1, Composto 7, e Composto 6.

As figuras 5A e 5B mostram métodos de preparação dos compostos de fórmula (I). Tal como descrito abaixo, a figura 5B descreve a preparação de compostos de fórmula (I) começando com a sintetização da estrutura do núcleo de pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina transportando um correspondente grupo funcional (X) onde os resíduos A, R2, ou R3, respectivamente, podem ser introduzidos através de reações conhecidas como indicado.

A figura 6 mostra um método de preparação dos Compostos 9 e 10.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se aos compostos da invenção, incluindo compostos de pirazol[1,5A]pirimidin-7-il amina, da fórmula (I):



em que:

R₂ é H, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituí-

da ou não substituída, resíduo alifático substituído ou não substituído, um grupo funcional, ou uma arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída ou resíduo alifático substituído ou não substituído que é conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila;

5 R_3 é H, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, resíduo alifático substituído ou não substituído, um grupo funcional, ou um resíduo alifático que pode ser conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila,

10 pelo menos um dentre R_2 ou R_3 é arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; ou um heteroarila substituída ou não substituída ou resíduo de arila substituída ou não substituída que é conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila;

15 A é H, halogênio (tal como bromo), uma porção alifática, um grupo funcional, arila ou heteroarila substituída ou não substituída; e

R_1 é H, halogênio ou alquila inferior,

ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, no tratamento de lesões e distúrbios (por exemplo, neurológicos) relacionados com o receptor de Eph ou para a fabricação de composições farmacêuticas para uso no tratamento dos referidos distúrbios e lesões, métodos de uso de compostos de fórmula (I) no tratamento dos referidos distúrbios e lesões, preparações farmacêuticas compreendendo compostos de fórmula (I) para o tratamento dos referidos distúrbios e lesões, compostos de fórmula (I) para uso

20 no tratamento das referidas doenças.

25 Uma modalidade preferida é o uso de um composto de acordo com o acima, em que:

R_2 é H; alquila inferior; cicloalquila; benzila; benzo tienila, indila substituída por alquila inferior, piridila ou tiazolila opcionalmente substituída

30 por alquila inferior; fenila não substituída ou fenila substituída por um ou dois substituintes selecionados do grupo que consiste em; halo, hidróxi, alcóxi, benzilóxi, cicloalquila, amino, acetil amino, alquil sulfonamida inferior e ben-

zeno sulfonamida substituídos por um ou dois halos;

R_3 é H; alquila inferior opcionalmente substituída por halo; fenila, piridila, ou oxazolila;

A é: (a) H; halo; benzotienila; piridila; metil piperazinil fenoxila;
5 indolila substituída com alquila inferior;

(b) fenila que é não substituída ou substituída com um ou mais dos substituintes selecionados do grupo que consiste em; mono-, di- ou trialcóxi inferior, dialquilaminila inferior, morfolinila que é opcionalmente dissustituída por alquila, piperazinila que é substituída com um ou mais dos substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila inferior, alcóxi inferior,
10 alquil piperazinila inferior, pirrolidinila, dialquil aminila e alcanol inferior; e

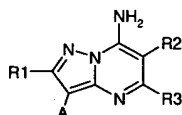
R_1 é H, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo para tratamento de lesões e distúrbios (por exemplo, neurológicos) relacionados com o receptor de Eph.

15 Tal como descrito aqui, os compostos da invenção, por exemplo, compostos de fórmula (I), por exemplo, derivados de pirazol[1,5A]pirimidin-7-il amina, são, entre outras coisas, úteis no tratamento de lesões e distúrbios (por exemplo, neurológicos) relacionados com o receptor de Eph.

Derivados de pirazol[1,5A]pirimidin-7-il amina demonstraram
20 surpreendentemente propriedades farmaceuticamente vantajosas, entre outras coisas levando em consideração a inibição de tipos ou classes ou grupos específicos de cinases, incluindo cinases receptoras de Eph. Além desta atividade estabelecida, os derivados de pirazol[1,5A]pirimidin-7-il amina têm a vantagem de que sua cadeia principal, além disso, permite padrões de
25 substituição que oferecem uma ampla possibilidade de obter uma boa modulação quanto a interação específica com o sítio de ligação da cinase ou cinases direcionadas, desse modo abrindo uma nova perspectiva e fornecendo inibidores de cinase de vários graus de especificidade. Devido a estas atividades, os compostos da invenção podem ser usados para o tratamento de
30 doenças relaciona à atividade essencialmente aberrante ou excessiva de tais tipos de cinases, por exemplo, lesões e distúrbios (por exemplo, neurológicos) relacionados com o receptor de Eph.

Mais preferivelmente, a doença a ser tratada é lesão ou distúrbio neurológico, como descrito aqui em maior detalhe.

Em uma modalidade adicional, a invenção refere-se a um composto de fórmula (I):



5

em que:

R_2 é H; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; um resíduo alifático; um grupo funcional; ou uma arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída ou resíduo alifático que é conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila;

R_3 pode ser H, arila substituída ou não substituída, heteroarila, um resíduo alifático, um grupo funcional, ou um resíduo alifático que pode ser conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila,

pelo menos um dentre R_2 ou R_3 é arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; ou uma heteroarila substituída ou não substituída ou resíduo de arila substituída ou não substituída que é conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel pirazol[1,5a]pirimidinila, e com a condição de que tanto R_2 quanto A não podem ambos ser fenila não substituída;

A é H, halogênio (tal como bromo), uma porção alifática, um grupo funcional, arila substituída ou não substituída ou heteroarila substituída ou não substituída; e

R_1 é H, halogênio ou alquila inferior, ou um sal farmaceuticamente aceitável desta.

Uma modalidade preferida é um composto de acordo com o acima, em que;

R_2 é H; alquila inferior; cicloalquila; benzila; benzo tienila, indila substituída por alquila inferior, piridila ou tiazolila opcionalmente substituída por alquila inferior; fenila não substituída ou fenila substituída por um ou dois

substituintes selecionados do grupo que consiste em; halo, hidróxi, alcóxi, benzilóxi, cicloalquila, amino, acetil amino, alquil sulfonamida inferior e benzeno sulfonamida substituídos por um ou dois halo;

5 R_3 é H; alquila inferior opcionalmente substituída por halo; fenila, piridila, ou oxazolila;

A é

H; halo; benzotienila; piridila; metil piperazinil fenoxila; indolila substituída com alquila inferior;

10 (b) fenila que é não substituída ou substituída com um ou mais dos substituintes selecionados do grupo que consiste em; mono-, di-ou trialcóxi inferior, dialquilaminila inferior, morfolinila que é opcionalmente dissustituída por alquila,

15 piperazinila que é substituída com um ou mais dos substituintes selecionados do grupo que consiste em alquila inferior, alcóxi inferior, alquil piperazinila inferior, pirrolidinila, dialquil aminila e alanol inferior; e

R_1 é H; e com a condição de que tanto R_2 quanto A não podem ser ambos fenila não substituída.

Mais preferivelmente, o composto é selecionado do grupo que consiste em:

20 6-(3-Cloro-fenil)-3-[3-(4-dietilamino-piperidin-1-ila)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina (também referido aqui como "Composto 1");

6-(3-Cloro-fenil)-3-(3,4-dimetóxi-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina (também referido aqui como "Composto 3");

25 2-(4-{3-[7-amino-6-(3-cloro-4-flúor-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenil}-piperazin-1-ila)-etanol (também referido aqui como "Composto 4");

6-(3-Cloro-fenil)-5-metil-3-{3-[4-(1-metil-piperidin-4-ila)-piperazin-1-il]-fenil}-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina (também referido aqui como "Composto 5");

30 6-(3-Cloro-fenil)-3-(3,4-dimetóxi-fenil)-5-piperazin-1-ilmetil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina (também referido aqui como "Composto 6");

6-(3-Cloro-fenil)-3-[4-(2-dimetilamino-etóxi)-fenil]-5-metil-

- pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina (também referido aqui como "Composto 7");
 N-{3-[1-(4-metóxi-fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-4-metil-fenil}-3-trifluorometil-benzamida (também referido aqui como "Composto 8");
- 5 3-(3-Bromo-fenil)-6-(3-cloro-fenil)-5-fluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina (também referido aqui como "Composto 9");
 6-(3-Cloro-fenil)-3-[3-(4-dietilamino-piperidin-1-ila)-fenil]-5-fluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina (também referido aqui como "Composto 10");
- 10 3-{7-amino-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il}-fenol;
 6-(3-benziloxi-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il}-fenol;
 6-(3-metóxi-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-
- 15 a]pirimidin-7-ilamina;
 6-(3,5-dimetóxi-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 6-(3-benzilóxi-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-
- 20 a]pirimidin-7-ilamina;
 6-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 6-(3-Cloro-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-
- 25 a]pirimidin-7-ilamina;
 3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-6-fenil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 5-metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-6-fenil-pirazol[1,5-
- 30 a]pirimidin-7-ilamina;
 6-metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-5-fenil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 N-{4-[7-amino-3-(4-dimetilamino-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il]-fenil}-2,3-dicloro-benzenossulfonamida;
 éster de 4-[7-amino-3-(4-dimetilamino-fenil)-pirazol[1,5-

- a]pirimidin-6-il]-fenila de ácido 4-cloro-benzenossulfônico;
 6-(4-metóxi-fenil)-5-metil-3-fenil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 3-(4-metóxi-fenil)-5-metil-6-fenil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 6-(4-Bromo-fenil)-3-(4-metóxi-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-
- 5 a]pirimidin-7-ilamina;
 6-(4-Bromo-fenil)-5-metil-3-fenil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 6-(2,6-Dicloro-fenil)-3-fenil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 3-(3-metóxi-fenil)-6-fenil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 3-Bromo-5-fenil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 10 6-Benzo[b]tiofen-3-il-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-
 pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 3-(4-Bromo-fenil)-5-fenil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-6-tiofen-3-il-pirazol[1,5-
- a]pirimidin-7-ilamina;
- 15 3-Benzo[b]tiofen-3-il-6-(3-metóxi-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-
 ilamina;
 6-Benzo-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-
- a]pirimidin-7-ilamina;
- 20 6-(3-metóxi-fenil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-
- a]pirimidin-7-ilamina;
- 25 6-(1-metil-1H-indol-3-ila)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-
 pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 6-(4-metóxi-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-
- a]pirimidin-7-ilamina;
- 30 6-(2-metóxi-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-
- a]pirimidin-7-ilamina;
- 6-(3-metóxi-fenil)-3-piridin-3-il-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 3-{7-amino-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-
- a]pirimidin-6-il}-fenol;
- 30 6-(3-benzilóxi-fenil)-3-[2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-
 pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 3-{7-amino-3-[2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-

- pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il}-fenol;
 6-(2-benzilóxi-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 2-{7-amino-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il}-fenol;
 5 6-(4-benzilóxi-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 4-{7-amino-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il}-fenol;
 10 6-(2-benzilóxi-fenil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 2-{7-amino-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il}-fenol;
 6-(4-benzilóxi-fenil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 15 4-{7-amino-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il}-fenol;
 6-(2-benzilóxi-fenil)-3-[2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 20 2-{7-amino-3-[2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il}-fenol;
 6-(4-benzilóxi-fenil)-3-[2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 4-{7-amino-3-[2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il}-fenol;
 25 6-(3-benzilóxi-fenil)-3-[1-metil-1H-indol-3-ila)-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 3-[7-amino-3-(1-metil-1H-indol-3-ila)-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il]-fenol;
 30 3-[7-amino-3-piridin-3-il-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il]-fenol;
 6-(3-benzilóxi-fenil)-3-(2-metóxi-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;

- 3-[7-amino-3-(2-metóxi-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il]-fenol;
 3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-6-tiofen-3-il-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 5 3-(2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil)-6-tiofen-3-il-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-6-piridin-4-il-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 6-(3-amino-fenil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 10 6-(3-amino-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 6-(2-amino-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 15 3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-6-(4-metil-tiazol-2-ila)-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 6-Benzo[b]tiofen-3-il-3-[2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 6-Benzo[b]tiofen-3-il-3-[4-metoxi-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 20 3-(3-Metoxi-fenil)-6-tiofen-3-il-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 6-(3-benzilóxi-fenil)-3-(3-metóxi-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 3-[7-amino-3-(3-metóxi-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il]-fenol;
 éster de etila de ácido (4-{7-amino-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il}-fenil)-carbâmico
- 25 6-(3-Cloro-fenil)-5-metil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 6-(3-Cloro-fenil)-5-metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 30 6-(3-Cloro-fenil)-3-[2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 6-(3-Cloro-fenil)-3-[2-metóxi-4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-5-

metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;

3-{7-amino-3-[2-metóxi-4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-

pirazol[1,5-a]pirimidin-7-fenol;

6-(2-Cloro-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-

5 a]pirimidin-7-ilamina;

6-(2-Cloro-fenil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-

a]pirimidin-7-ilamina;

6-(4-flúor-fenil)-5-metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-

pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;

10 6-(4-flúor-fenil)-5-metil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-

pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;

6-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-5-metil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]

pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;

6-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-5-metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-

15 fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;

6-(3-Bromo-fenil)-5-metil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-

pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;

6-(3-Bromo-benzil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-

a]pirimidin-7-ilamina;

20 6-(3-Bromo-fenil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-

a]pirimidin-7-ilamina;

6-(3-Cloro-fenil)-5-metil-3-(3-morfolin-4-il-fenil)-pirazol[1,5-

a]pirimidin-7-ilamina;

6-(3-Cloro-fenil)-3-(4-metoxi-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-

25 7-ilamina;

6-(3-Cloro-fenil)-3-[3-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-ila)-fenil]-5-

metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;

2-(4-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1, 5-a]pirimidin-

3-il]-fenil}-piperazin-1-ila)-etanol;

30 6-benzil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-

7-ilamina;

6-(3-Cloro-fenil)-3-(3,4-dimetóxi-fenil)-5-fluorometil-pirazol[1,5-

- a]pirimidin-7-ilamina;
6-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-3-(3,4-dimetóxi-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-
a]pirimidin-7-ilamina;
6-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-3-(4-metóxi-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-
5 a]pirimidin-7-ilamina;
6-(4-flúor-fenil)-3-(4-metóxi-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-
ilamina;
2-(4-{3-[7-amino-6-(4-flúor-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-
il]-fenil}-piperazin-1-ila)-etanol;
10 6-(3,4-diflúor-fenil)-5-metil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-
pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
6-(3,4-diflúor-fenil)-3-(3,4-dimetóxi-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-
a]pirimidin-7-ilamina;
2-(4-{3-[7-amino-6-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-
15 a]pirimidin-3-il]-fenil}-piperazin-1-ila)-etanol;
2-(4-{3-[7-amino-6-(3,4-diflúor-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-
a]pirimidin-3-il]-fenil}-piperazin-1-ila)-etanol;
6-(3-Cloro-fenil)-5-metil-3-[3-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ila)-fenil]-
pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
20 6-(4-flúor-fenil)-5-metil-3-[3-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ila)-fenil]-
pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
3-[3-(4-Dietilamino-piperidin-1-ila)-fenil]-6-(4-fluoro-fenil)-5-metil-
pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
6-(4-flúor-fenil)-5-metil-3-[3-(4-metil-4-óxi-piperazin-1-ila)-fenil]-
25 pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
6-(4-flúor-fenil)-5-metil-3-[3-(4-metil-1,4-dióxi-piperazin-1-ila)-
fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
6-(3-Cloro-fenil)-3-[3-(4-dimetilamino-piperidin-1-ila)-fenil]-5-
metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
30 6-(3,4-diflúor-fenil)-3-[3-(4-dimetilamino-piperidin-1-ila)-fenil]-5-
metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
6-(3-Cloro-fenil)-5-metil-3-(3,4,5-trimetóxi-fenil)-pirazol[1,5-

- a]pirimidin-7-ilamina;
 6-(3,4-diflúor-fenil)-5-metil-3-(3,4,5-trimetóxi-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 5 7-ilamina;
 6-[7-amino-3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il]-piridin-2-ol;
 6-benzil-3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 3-(3,4-dimetóxi-fenil)-6-(3-flúor-benzil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 10 ilamina;
 6-(3-Cloro-fenil)-3-(2-metóxi-5-piperazin-1-il-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 6-(3-Cloro-fenil)-3-(2-metóxi-5-morfolin-4-il-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 15 3-(2-metóxi-5-morfolin-4-il-fenil)-5-metil-6-(3-morfolin-4-il-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 N-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-metóxi-fenil}-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina;
 N-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-metóxi-fenil}-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina;
- 20 6-(3-Cloro-fenil)-3-[5-(4-dietilamino-piperidin-1-ila)-2-metóxi-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 6-(3-Cloro-fenil)-3-{2-metóxi-5-[4-(1-metil-piperidin-4-ila)-piperazin-1-il]-fenil}-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 25 6-(3-Cloro-fenil)-3-[2-metóxi-5-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ila)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
 N-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-metóxi-fenil}-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina;
 N-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-metóxi-fenil}-N',N'-dimetil-propano-1,3-diamina;
- 30 3-[5-(4-amino-piperidin-1-ila)-2-metóxi-fenil]-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;

- 6-(3-Cloro-fenil)-3-{2-metóxi-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-piperidin-1-il]-fenil}-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 2-(4-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-metóxi-fenil}-piperazin-1-ila)-etanol;
- 5 6-(3-Cloro-fenil)-3-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-ila)-2-metóxi-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 6-(3-Cloro-fenil)-3-[2-metóxi-5-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 3-(5-[1,4'] Bipiperidinil-1'-il-2-metóxi-fenil)-6-(3-cloro-fenil)-5-
- 10 metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 6-(3-Cloro-fenil)-3-[2-flúor-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 6-(3-Cloro-fenil)-3-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-ila)-2-flúor-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 15 6-(3-Cloro-fenil)-3-[5-(4-dietilamino-piperidin-1-ila)-2-flúor-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 6-(3-Cloro-fenil)-3-(2-flúor-5-morfolin-4-il-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 6-(3-Cloro-fenil)-3-[5-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-ila)-2-flúor-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 20 6-(3-Cloro-fenil)-3-[2-flúor-5-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ila)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 6-(3-Cloro-fenil)-3-[2-flúor-5-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 25 6-(3-Cloro-fenil)-3-{2-flúor-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-piperidin-1-il]-fenil}-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 6-(3-Cloro-fenil)-3-{2-flúor-5-[4-(1-metil-piperidin-4-ila)-piperazin-1-il]-fenil}-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 2-(4-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-flúor-fenil}-piperazin-1-ila)-etanol;
- 30 3-[5-(4-amino-piperidin-1-ila)-2-flúor-fenil]-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;

- 6-(3-Cloro-fenil)-3-[2-flúor-5-(piperidin-4-ilamino)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 6-(3-Cloro-fenil)-3-{2-flúor-5-[metil-(1-metil-piperidin-4-ila)-amino]-fenil}-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 5 N-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-flúor-fenil}-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina;
- N-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-flúor-fenil}-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina;
- N-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-flúor-fenil}-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina;
- 10 4-flúor-fenil}-N',N'-dimetil-propano-1,3-diamina;
- N-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-flúor-fenil}-N',N'-dimetil-propano-1,3-diamina;
- 6-(3-Cloro-fenil)-3-[5-(4-etil-piperazin-1-ila)-2-flúor-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 15 6-(3-Cloro-fenil)-3-[2-flúor-5-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- N-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-flúor-fenil}-N-etil-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina;
- N-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-flúor-fenil}-N'-metil-propano-1,3-diamina;
- 20 6-(3-Cloro-fenil)-3-[2-flúor-4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 6-(3-Cloro-fenil)-3-[4-(4-dietilamino-piperidin-1-ila)-2-flúor-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 25 6-(3-Cloro-fenil)-3-(2-flúor-4-morfolin-4-il-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- N-{4-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-3-flúor-fenil}-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina;
- 6-(3-Cloro-fenil)-3-[4-(4-dimetilamino-piperidin-1-ila)-2-flúor-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 30 5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;
- 6-(3-Cloro-fenil)-3-{2-flúor-4-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-piperidin-1-il]-fenil}-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;

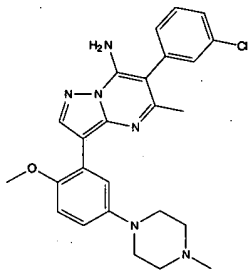
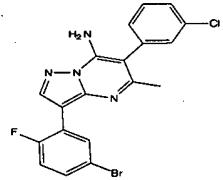
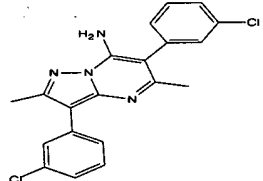
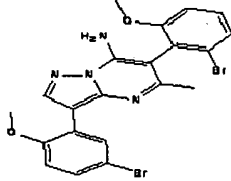
6-(3-Cloro-fenil)-3-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-ila)-2-flúor-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina;

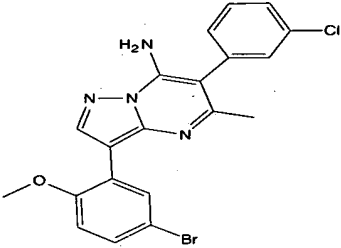
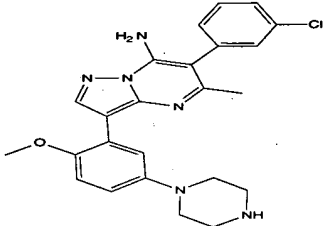
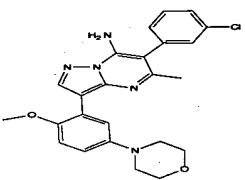
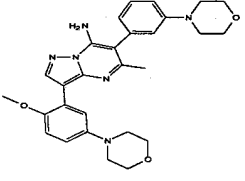
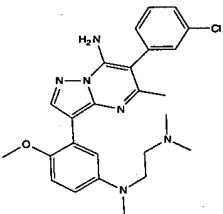
N-{4-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-3-flúor-fenil}-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina;

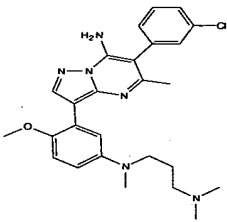
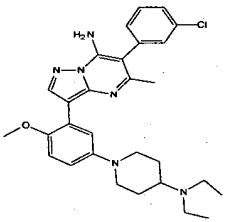
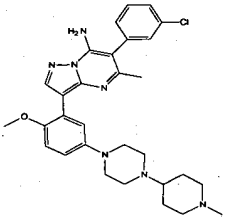
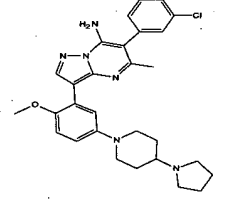
5

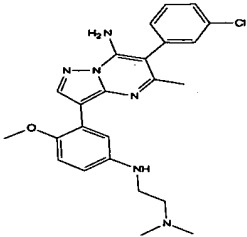
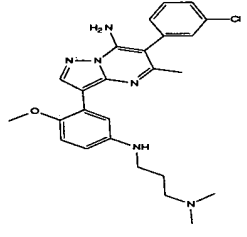
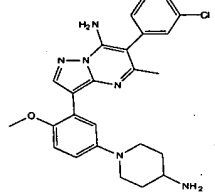
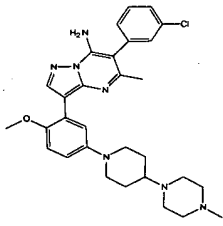
e sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

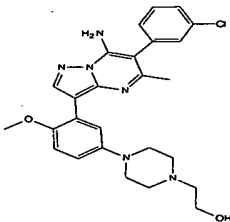
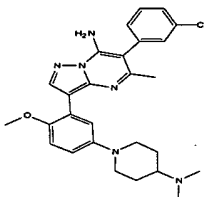
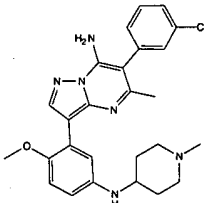
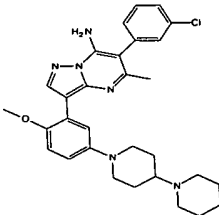
Vários compostos preferidos da invenção, incluindo alguns daqueles listados acima, são adicionalmente descritos na TABELA I:

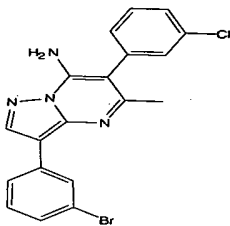
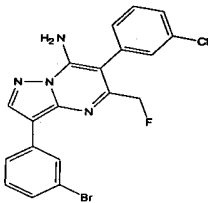
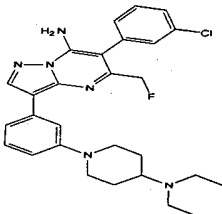
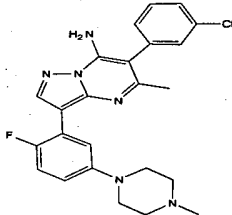
		HPLC [min]	EM [M+H ⁺]	Nome da IUPAC
1				
2				
3				
4				

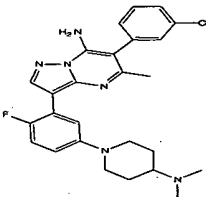
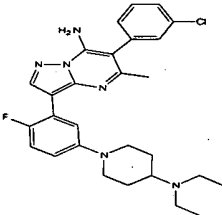
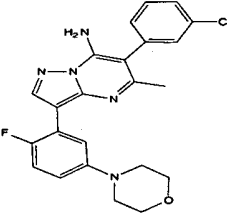
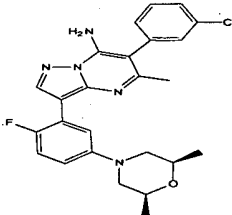
5				
6		0,92	449	6-(3-Cloro-fenil)-3-(2-metóxi-5-piperazin-1-il-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
7		0,95	450	6-(3-Cloro-fenil)-3-(2-metóxi-5-morfolin-4-il-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
8		0,84	501	3-(2-metóxi-5-morfolin-4-il-fenil)-5-metil-6-(3-morfolin-4-il-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
9		0,94	465	N-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-metóxi-fenil}-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina

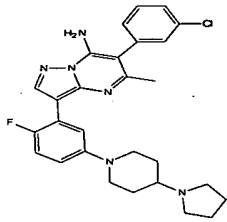
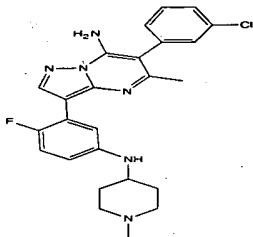
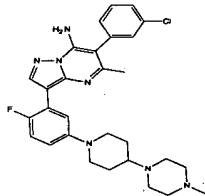
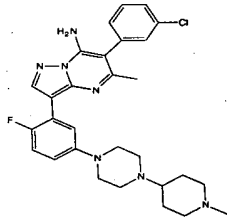
10		0,84	479	N-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-metóxi-fenil}-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina
11		0,91	519	6-(3-Cloro-fenil)-3-[5-(4-dietilamino-piperidin-1-ila)-2-metóxi-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
12		0,97	546	6-(3-Cloro-fenil)-3-{2-metóxi-5-[4-(1-metil-piperidin-4-ila)-piperazin-1-il]-fenil}-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
13		0,91	517	6-(3-Cloro-fenil)-3-[2-metóxi-5-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ila)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

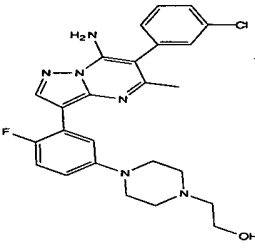
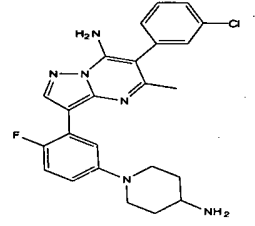
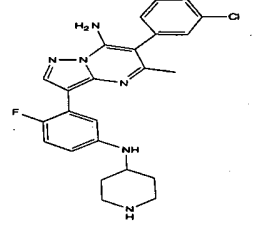
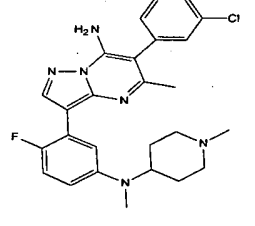
14		0,93	451	N-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-metóxi-fenil}-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina
15		n.d.	465	N-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-metóxi-fenil}-N',N'-dimetil-propano-1,3-diamina
16		n.d.	463	3-[5-(4-amino-piperidin-1-ila)-2-metóxi-fenil]-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
17		0,86	546	6-(3-Cloro-fenil)-3-{2-metóxi-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-piperidin-1-il]-fenil}-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

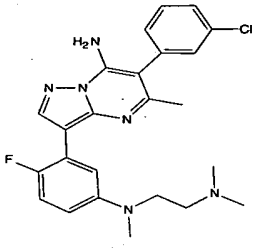
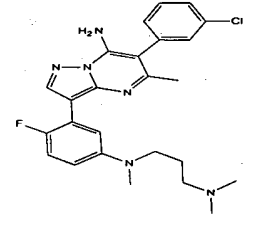
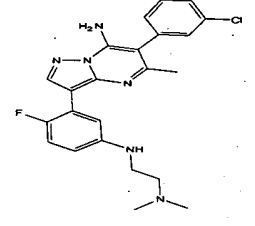
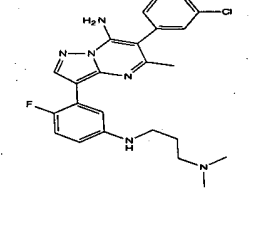
18		0,92	493	2-(4-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-metóxi-fenil}-piperazin-1-ila)-etanol
19		0,89	491	6-(3-Chloro-fenil)-3-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-ila)-2-metóxi-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
20		0,9	477	6-(3-Chloro-fenil)-3-[2-metóxi-5-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
21		n.d.	531	3-(5-[1,4'] Bipiperidinil-1'-il-2-metóxi-fenil)-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

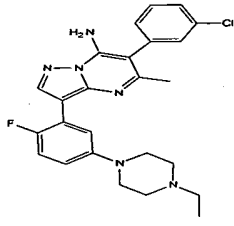
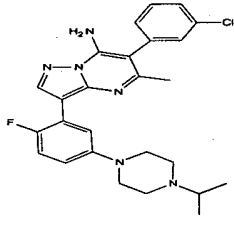
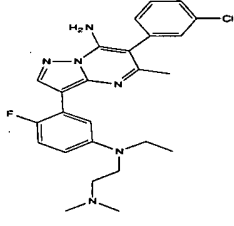
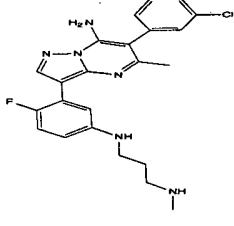
22				
23		3,94	431	3-(3-Bromo-fenil)-6-(3-cloro-fenil)-5-fluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
24		2,4	508	6-(3-Cloro-fenil)-3-[3-(4-dietilamino-piperidin-1-ila)-fenil]-5-fluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
25		0,78	451	6-(3-Cloro-fenil)-3-[2-fluor-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

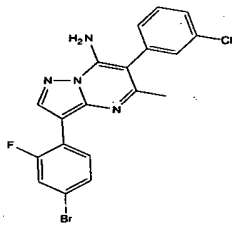
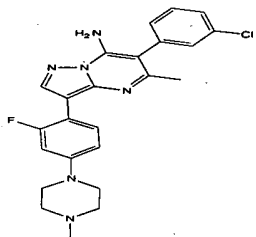
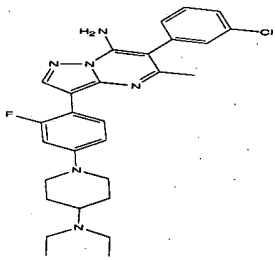
26		0,78	479	6-(3-Cloro-fenil)-3-[5-(4-dimetilamino-piperidin-1-ila)-2-flúor-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
27		0,81	507	6-(3-Cloro-fenil)-3-[5-(4-dietilamino-piperidin-1-ila)-2-flúor-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
28		0,91	438	6-(3-Cloro-fenil)-3-(2-flúor-5-morfolin-4-il-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
29		1,03	466	6-(3-Cloro-fenil)-3-[5-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-ila)-2-flúor-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

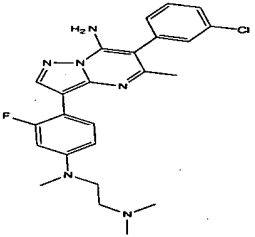
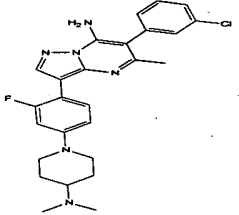
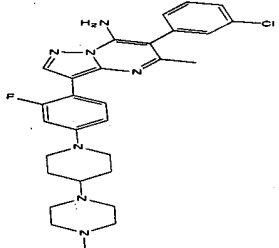
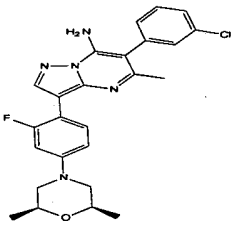
30		0,8	505	6-(3-Cloro-fenil)-3-[2-flúor-5-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ila)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
31		0,77	465	6-(3-Cloro-fenil)-3-[2-flúor-5-(1-metil-piperidin-4-ilamino)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
32		0,75	534	6-(3-Cloro-fenil)-3-{2-flúor-5-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-piperidin-1-il]-fenil}-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
33		0,74	534	6-(3-Cloro-fenil)-3-{2-flúor-5-[4-(1-metil-piperidin-4-ila)-piperazin-1-il]-fenil}-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

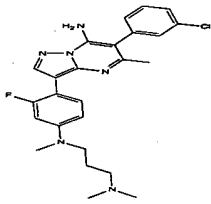
34		0,77	481	2-(4-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-flúor-fenil}-piperazin-1-ila)-etanol
35		0,75	451	3-[5-(4-amino-piperidin-1-ila)-2-flúor-fenil]-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
36		n.d.	451	6-(3-Cloro-fenil)-3-[2-flúor-5-(piperidin-4-ilamino)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
37		n.d.	479	6-(3-Cloro-fenil)-3-{2-flúor-5-[metil-(1-metil-piperidin-4-ila)-amino]-fenil}-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

38		0,81	453	N-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-flúor-fenil}-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina
39		0,78	467	N-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-flúor-fenil}-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina
40		0,78	439	N-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-flúor-fenil}-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina
41		0,76	453	N-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-flúor-fenil}-N',N'-dimetil-propano-1,3-diamina

42		0,8	465	6-(3-Cloro-fenil)-3-[5-(4-etil-piperazin-1-ila)-2-flúor-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
43		0,82	479	6-(3-Cloro-fenil)-3-[2-flúor-5-(4-isopropil-piperazin-1-ila)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
44		0,86	467	N-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-flúor-fenil}-N-etil-N',N'-dimetil-etano-1,2-diamina
45		n.d.	439	N-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-4-flúor-fenil}-N'-metil-propano-1,3-diamina

46				
47		0,91	451	6-(3-Cloro-fenil)-3-[2-flúor-4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
48		0,98	507	6-(3-Cloro-fenil)-3-[4-(4-diethylamino-piperidin-1-ila)-2-flúor-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
49		1,16	438	6-(3-Cloro-fenil)-3-(2-flúor-4-morfolin-4-il-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

50		0,93	453	N-{4-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-3-flúor-fenil}-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina
51		0,92	479	6-(3-Chloro-fenil)-3-[4-(4-dimetilamino-piperidin-1-ila)-2-flúor-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
52		0,86	534	6-(3-Chloro-fenil)-3-{2-flúor-4-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-piperidin-1-il]-fenil}-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina
53		1,31	466	6-(3-Chloro-fenil)-3-[4-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-ila)-2-flúor-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

54		0,97	467	N-{4-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-3-flúor-fenil}-N,N',N'-trimetil-propano-1,3-diamina
----	---	------	-----	---

Em uma modalidade da invenção, os compostos da invenção são usados em métodos de tratamento de lesões e distúrbios (por exemplo, neurológicos) relacionados com o receptor de Eph.

- 5 Em outra modalidade da invenção, composições farmacêuticas preparadas dos compostos da invenção são usadas em métodos de tratamento de lesões e distúrbios (por exemplo, neurológicos) relacionados com o receptor de Eph. As composições farmacêuticas de preferência incluem um composto da invenção um veículo farmaceuticamente aceitável. Os veículos são descritos em maiores detalhes aqui.

- 10 Em outra modalidade da invenção, os compostos da invenção são usados para contatar uma célula, a fim de modular a atividade de um receptor de Eph nesta. A célula pode ser contactada *in vitro* ou *in vivo*, em uma quantidade eficaz dos compostos da invenção para modular receptores de Eph nesta.

- 15 Ainda em outra modalidade da invenção, os compostos da invenção são usados em métodos de estimulação e promoção de regeneração neural (tal como regeneração de axônio), e reversão de degeneração neuronal devido a lesão traumática, acidente vascular cerebral, esclerose múltipla e doenças neurodegenerativas. Um modo no qual isto pode ser obtido é pela
- 20 administração a um mamífero de um composto da invenção em uma quantidade que é suficiente para estimular e promover regeneração neural (tal como regeneração de axônio) ou reverter degeneração neuronal. Os compostos da invenção podem ser liberados tanto para células normais quanto lesionadas. Em algumas modalidades, os compostos da invenção inibem a fosforilação de um receptor de Eph. Em outras modalidades, os compostos da
- 25

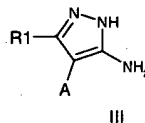
invenção inibem a ligação de ligantes de efrina a receptores de Eph.

Ainda em outra modalidade da invenção, os compostos da invenção são usados em métodos para liberação de um agente terapêutico a uma célula, tal como por meio de um conjugado compreendendo o referido agente terapêutico ligado ao composto da invenção. Como descrito aqui em mais detalhes, o agente terapêutico pode ser um reagente de ligação.

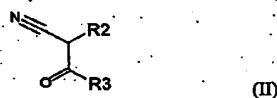
Uma modalidade adicional é um processo para preparar um composto de acordo com o acima compreendendo:

reação de uma nitrila, $A-CH_2-C\equiv N$, com formiato de etila na presença de um solvente orgânico para formar um 3-oxo-propionitrila substituída,

condensação das 3-oxo-propionitrilas substituídas da etapa (a) com monidrato de hidrazina em um solvente orgânico para formar um 2H-pirazol-3-il amina de fórmula (III):

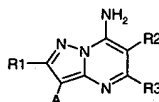


formilação de uma nitrila substituída na presença de etanolato e éster de etila de ácido fórmico para preparar uma 3-oxo-propionitrila de fórmula (II):



condensação da 3-oxo-propionitrila de fórmula (II) e dos 2H-pirazol-3-ilaminas de fórmula (III) na presença de um solvente orgânico para formar um composto de fórmula (I).

A invenção em particular refere-se à presente invenção e refere-se aos compostos da invenção, incluindo compostos de pirazol[1,5A]pirimidin-7-il amina, da fórmula (I):



em que:

R_2 é H; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; resíduo alifático substituído ou não substituído; um grupo funcional; ou uma arila substituída ou não substituída, heteroarila

substituída ou não substituída ou resíduo alifático substituído ou não substituído que é conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila;

5 R_3 é H, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, resíduo alifático substituído ou não substituído, um grupo funcional, ou um resíduo alifático que pode ser conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila, pelo menos um dentre R_2 ou R_3 é arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; ou uma heteroarila substituída ou não substituída ou resíduo de arila substituída ou não substituída que é conectado por um grupo
10 ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila;

A é H, halogênio (tal como bromo), uma porção alifática, um grupo funcional, arila substituída ou não substituída, ou heteroarila substituída ou não substituída; e

15 R_1 é H, halogênio ou alquila inferior,
ou sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo,
no tratamento de lesões e distúrbios (por exemplo, neurológicos) relacionados com o receptor de Eph ou para a fabricação de composições farmacêuticas para uso no tratamento dos referidos distúrbios e lesões, métodos de uso de compostos de fórmula (I) no tratamento dos referidos distúrbios e lesões, ou preparações farmacêuticas compreendendo compostos de
20 fórmula (I) para o tratamento dos referidos distúrbios e lesões.

A presente invenção é especialmente referida a um composto de fórmula (I) em que R_2 é H; arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; resíduo alifático substituído ou não substituído; um grupo funcional; ou uma arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída ou resíduo alifático substituído ou não substituído que é conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de
25 pirazol[1,5a]pirimidinila;

30 R_3 é H, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, resíduo alifático substituído ou não substituído, um grupo funcional, ou um resíduo alifático que pode ser conectado por um grupo

po ou átomo de ligação ao anel pirazol[1,5a]pirimidinila,

pelo menos um dentre R_2 ou R_3 é arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; ou uma heteroarila substituída ou não substituída ou resíduo de arila substituída ou não substituída que
 5 é conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila, e com a condição de que R_2 e A não podem ser ambos fenila não substituída;

A é H, halogênio (tal como bromo), uma porção alifática, um grupo funcional, arila ou heteroarila substituída ou não substituída; e

10 R_1 é H, halogênio ou alquila inferior, ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos,

no tratamento de lesões e distúrbios (por exemplo, neurológicos) relacionados com o receptor de Eph ou para a fabricação de composições farmacêuticas para uso no tratamento dos referidos distúrbios e lesões, métodos de uso de compostos de fórmula (I) no tratamento dos referidos distúrbios e lesões, preparações farmacêuticas compreendendo compostos de
 15 fórmula (I) para o tratamento dos referidos distúrbios e lesões, compostos de fórmula (I) para uso no tratamento dos referidos distúrbios e lesões.

A presente invenção também refere-se a um método de tratamento de doenças dependente de cinase compreendendo administração de
 20 composto de pirazol[1,5A]pirimidin-7-il amina da fórmula (I) para um animal de sangue quente, especialmente um ser humano. A presente invenção também refere-se a preparações farmacêuticas compreendendo um composto de pirazol[1,5A]pirimidin-7-il amina da fórmula (I), especialmente para
 25 o tratamento de uma doença dependente de cinase, novos compostos de pirazol[1,5A]pirimidin-7-il amina da fórmula (I), um processo para a fabricação do compostos de pirazol[1,5A]pirimidin-7-il amina da fórmula (I), e novos materiais de partida e intermediários para sua fabricação. A presente invenção também refere-se ao uso de um composto de fórmula 1 na fabricação de
 30 uma preparação farmacêutica para o tratamento de um lesões e distúrbios (por exemplo, neurológicos) relacionados com o receptor de Eph.

Definições

Os termos gerais usados aqui anteriormente e daqui em diante de preferência têm dentro do contexto desta descrição os significados seguintes, a menos que de outra forma indicado:

As abreviaturas seguintes são usadas aqui para representar termos comumente usados (entre parênteses) no presente pedido, incluindo mas não limitado à seção de exemplos: DMSO (dimetilsulfóxido); ES-EM (espectrometria de massa por eletrovaporização); EtOAc (Acetato de Etila); HPLC (cromatografia líquida de alta pressão); mL (mililitro(s)); RMN (ressonância magnética nuclear); RT (temperatura ambiente); ^At_{RET} (tempo de retenção de HPLC em minutos (método A)); ^Bt_{RET} (tempo de retenção de HPLC em minutos (método B)); ^Ct_{RET} (tempo de retenção de HPLC em minutos (método C)); ^Dt_{RET} (tempo de retenção de HPLC em minutos (método D)); TFA (ácido trifluoroacético); THF (tetraidrofurano); TMSCl (Cloreto de trimetilsilila).

Tal como usado aqui, "receptor de Eph" significa uma tirosina cinase receptora que pertence à família de Eph, incluindo EphA2, EphA4, EphA5, EphA7, EphB2 e EphB4. Esta família é revisada, por exemplo, em Pasquale, E. (1997) Curr. Opin. Cell Biol. 9:608-615; e Orioli e Klein (1997) Trends in Genetics 13:354-359.

Tal como usado aqui, o termo "tratamento" inclui tratamento tanto profilático quanto preventivo assim como tratamento curativo ou supressor de doença, incluindo tratamento de pacientes correndo risco de distúrbios neurológicos, assim como pacientes doentes e feridos. Este termo também inclui o tratamento para o retardamento da progressão da doença.

"Lesões e distúrbios relacionados com o receptor de Eph" incluem lesões e distúrbios neurológicos, incluindo, mas não limitados à lesão da medula espinhal (SCI); quadriplegia, hemiplegia, e paraplegia, incluindo as formas causadas por lesão e hereditárias; neuropatias; distúrbios relacionados com o SNC (por exemplo, meningite bacteriana e viral); e distúrbios neurodegenerativos (por exemplo, Doença de Alzheimer, toxoplasmose cerebral, doença de Parkinson, esclerose amiotrófica lateral (ALS), e esclerose múltipla).

"Lesões e distúrbios relacionados com o receptor de Eph" também inclui degeneração neuronal que é o resultado de condições hipóxicas, ou de um infarto como em acidente vascular cerebral. Esta condição pode resultar em déficits em funções motoras, sensoriais e cognitivas, em grande parte devido à incapacidade de axônios lesionados para regenerarem-se e sofrerem reorganização sináptica. Como no caso de SCI, o acidente vascular cerebral é seguido pela formação de uma cicatriz glial no local do infarto, e a inibição de EphA4 (por exemplo, como no caso dos compostos da invenção) pode inibir a cicatriz e por conseguinte permitir regeneração e reorganização melhoradas de conexões. Um modelo *in vitro* de acidente vascular cerebral usando co-culturas de astrócito-neurônio hipocampal, mostrou que as sinapses interastrocíticas são muito importantes para a sobrevivência de neurônios em seguida à estresse hipóxico (Blanc, E.M., e outros (1998) J Neurochem, 70(3): 958). Como se sabe que receptores de Eph estão envolvidos na sinalização em sinapses, isto representa outra implicação potencial de EphA4 em acidente vascular cerebral isquêmico (Mellitzer, G., e outros (1999) Nature, 400(6739): 77).

Tal como usado aqui, "compostos da invenção" incluem compostos de fórmula (I), incluindo derivados de pirazol[1,5A]pirimidin-7-il amina. Compostos da invenção também refere-se a aqueles compostos referidos aqui como "Composto [número]".

"Arla" é um radical aromático que tem 6 a 14 átomos de carbono, especialmente fenila, naftila, indenila, azulenila, ou antrila, e é não substituída ou substituída por um ou mais, de preferência um ou dois substituintes, em que os substituintes são selecionados de quaisquer dos grupos funcionais definidos abaixo, e incluindo: halo inferior, alquila, alquila substituída, halo alquila inferior por exemplo trifluorometila, alquenila inferior, alquinila inferior, alcanoíla inferior, alcóxi inferior, hidróxi, hidróxi eterificado ou esterificado, amino, amino mono-ou dissustituído, amino alquila inferior, amino alcóxi inferior; acetil amino; amidino, halogênio, nitro, ciano, ciano alquila inferior, carbóxi, carbóxi esterificado especialmente alcóxi carbonila inferior, por exemplo metóxi carbonila, n-propóxi carbonila ou iso-propóxi carbonila,

- alcanoíla, benzoíla, carbamoíla, carbamoíla N-mono-ou N,N-dissubstituída, carbamatos, ésteres de ácido carbâmico de alquila, amidino, guanidino, uréia, ureído, mercapto, sulfo, alquiltio inferior, sulfoamino, sulfonamida, benzossulfonamida, sulfonato, fenila, benzila, fenóxi, benzilóxi, feniltio, fenil-
- 5 alquiltio inferior, alquilfeniltio, alquilsulfinila inferior, fenilsulfinila, fenilalquilsulfinila inferior, alquilfenilsulfinila, alcanossulfonila inferior, fenilsulfonila, fenil-alquilsulfonila inferior, alquilfenilsulfonila, halogênio-alquilmercapto inferior, halogênio-alquilsulfonila inferior, tal como especialmente sulfonila de trifluorometano, diidroxibora ($-B(OH)_2$), heterociclila, e alquilenos dióxi inferior
- 10 ligado a átomos de C adjacentes do anel, tal como metileno dióxi, fosfono ($-P(=O)(OH)_2$), hidróxi-alcóxi fosforila inferior ou dialcoxifosforila inferior, carbamoíla, mono-ou dialquilcarbamoíla inferior, mono-ou di-(hidróxi-alquil inferior)-carbamoíla, ou $-NR_4R_5$, em que R_4 e R_5 podem ser iguais ou diferentes e são independentemente H; alquila inferior (por exemplo metila, etila ou propila); ou R_4 e R_5 juntamente com o átomo de N formam um anel heterocíclico
- 15 de 3 a 8 membros contendo 1 a 4 átomos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre (por exemplo piperazinila, alquil-piperazinila inferior, azetidinila, pirrolidinila, piperidino, morfolinila, imidazolinila).

- Arila é mais preferivelmente fenila que é ou não substituída ou
- 20 independentemente substituída por um ou dois substituintes selecionados de um grupo de solubilização selecionado do grupo que consiste em: halo (tal como Cl ou Br); hidróxi; alquila inferior (tal como C_1 - C_3 alquila inferior); arila (tal como fenila ou benzila); amino; amino alquila inferior (tal como dimetilamino); acetil amino; amino alcóxi inferior (tal como etoxiamina); alquila inferior (tal como metila); alcóxi (tal como metóxi ou benzilóxi onde o anel de benzila pode ser substituído ou não substituído, tal como 3,4-diclorobenzilóxi); sulfoamino; sulfonamida substituída ou não substituída (tal como benzossulfonamida, sulfonamida de clorobenzeno ou sulfonamida de 2,3-diclorobenzeno); sulfonato substituído ou não substituído (tal como sulfonato de clorofenila); uréia substituída (tal como 3-trifluór-metil-fenil uréia ou 4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-fenil-uréia); éster de alquila de ácido carbâmico ou carbamatos (tais como etil-N-fenil-carbamato) ou $-NR_4R_5$, em que R_4 e R_5 podem ser
- 30

iguais ou diferentes e são independentemente H; alquila inferior (por exemplo metila, etila ou propila); ou R₄ e R₅ juntamente com o átomo de N formam um anel heterocíclico de 3 a 8 membros contendo 1 a 4 átomos de nitrogênio, oxigênio ou enxofre (por exemplo piperazinila, alquil-piperazinila inferior, 5 piridila, indolila, tiofenila, tiazolila, piperazinila de n-metila de morfolinila, benzotiofenila, azetidinila, pirrolidinila, piperidino ou imidazolinila).

Um grupo de heteroarila é de preferência monocíclico, mas pode ser bi-ou tricíclico, e compreende 3 a 24, de preferência 4 a 16 átomos de anel, em que pelo menos um ou mais, de preferência um a quatro carbonos de anel são substituídos por um heteroátomo selecionado de O, N ou S. de 10 preferência o grupo de heteroarila é selecionado de piridila, indolila, pirimidila, pirazolila, oxazolila, tiofenila, benzotiofenila, 2H-pirrolila, pirrolila, imidazolila, benzimidazolila, pirazolila, indazolila, purinila, pirazinila, piridazinila, 4H-quinolizinila, isoquinolila, quinolila, ftalazinila, naftiridinila, quinoxalila, quina- 15 zolinila, quinnolinila, indolizinila, 3H-indolila, isoindolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, tetrazolila, furazanila e benzo[d]pirazol.

Mais preferivelmente o grupo heteroarila é selecionado do grupo que consiste em piridila, indolila, pirimidila, pirazolila, oxazolila, tiofenila ou benzotiofenila.

20 O grupo heteroarila pode ser não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados do grupo definido acima como substituintes para arila, mais preferivelmente por hidróxi, halogênio, alquila inferior, tal como metila ou alcóxi inferior, como metóxi ou etóxi.

"Alifático", tal como usado aqui, refere-se a qualquer resíduo 25 com base em carbono não aromático. Exemplos de resíduos alifáticos incluem alquila, cicloalquila, alquenila e alquinila substituída e não substituída.

"Alquila" inclui alquila inferior de preferência alquila com até 7 átomos de carbono, de preferência de 1 a e inclusive 5, e é linear ou ramificada; de preferência, alquila inferior é pentila, tal como n-pentila, butila, tal 30 como n-butila, sec-butila, isobutila, *terc*-butila, propila, tal como n-propila ou isopropila, etila ou metila. De preferência alquila inferior é metila, propila ou *terc*-butila.

Um grupo cicloalquila é de preferência ciclopentila, cicloexila ou cicloheptila, e pode ser não substituído ou substituído por um ou mais, especialmente um ou dois, substituintes selecionados do grupo definido acima como substituintes para arila, de preferência por alquila inferior, tal como metila, alcóxi inferior, tal como metóxi ou etóxi, ou hidróxi.

Alquenila e alquinila têm de preferência até 7 átomos de carbono, de preferência de 1 a e inclusive 5, e podem ser lineares ou ramificadas.

Alquila, cicloalquila, alquenila e alquinila podem ser substituídas ou não substituídas, e quando substituídas podem ser com até 3 substituintes incluindo outra alquila, cicloalquila, alquenila, alquinila, quaisquer dos substituintes definidos acima para arila ou quaisquer dos grupos funcionais definidos abaixo.

"Halo" ou "halogênio" é de preferência flúor, cloro, bromo ou iodo, de preferência flúor, cloro ou bromo.

A expressão "grupo ou átomo de ligação" tal como usada aqui inclui alquila, (tal como $-\text{CH}_2-$); oxi- $-\text{O}-$; ceto $-\text{CO}-$; tio $-\text{S}-$; sulfonila $-\text{SO}_2-$; sulfóxidos $-\text{SO}-$; aminas $-\text{NH}-$ ou $-\text{NR}-$; ácido carboxílico; álcool; ésteres ($-\text{COO}-$); amidas ($-\text{CONR}-$, $-\text{CONHR}'-$); sulfonamidas ($-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}-$); sulfonas ($-\text{SO}_2-$); sulfóxidos ($-\text{SO}-$); grupo amino; uréias ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{NR}-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}-$, $-\text{NR}-\text{CO}-\text{NR}-$); éteres ($-\text{O}-$); carbamatos ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{NR}-\text{CO}-\text{O}-$); ou amidas, sulfonamidas e ésteres inversos ($-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{NR}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}-\text{SO}_2-$, $-\text{OOC}-$).

A expressão "grupo funcional" tal como usada aqui inclui: ácido carboxílico; hidroxila; halogênio; ciano ($-\text{CN}$); éteres ($-\text{OR}$); cetonas ($-\text{CO}-\text{R}$); ésteres ($-\text{COOR}$); amidas ($-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}$, $-\text{CONRR}$); tioéteres ($-\text{SR}$); sulfonamidas ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHR}$, $-\text{SO}_2\text{NRR}$); sulfonas ($-\text{SO}_2-\text{R}$); sulfóxidos ($-\text{SO}-\text{R}$); aminas ($-\text{NHR}$, $\text{NR}'\text{R}$); uréias ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NHR}$); éteres ($-\text{O}-\text{R}$); halogênios; carbamatos ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{OR}$); função de aldeído ($-\text{CHO}$); além disso também amidas; sulfonamidas e ésteres inversos ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}$, $-\text{OOC}-\text{R}$);

R e R' são iguais ou diferentes e podem ser H ou são qualquer porção de arila ou heteroarila, alifática tal como definido acima.

Onde a forma plural é usada para os compostos, sais, preparações farmacêuticas, doenças e similares, esta é pretendida para significar também um único composto, sal, ou outros mais. um composto único, sal, ou similares.

- 5 Sais são especialmente sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I).

Tais sais são formados, por exemplo, como sais de adição ácido, de preferência com sais orgânico ou inorgânicos, dos compostos de fórmula (I) com um átomo de nitrogênio básico, especialmente os sais farmaceuticamente aceitáveis. Ácidos inorgânicos adequados são, por exemplo, ácidos de halogênio, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ou ácido fosfórico. Ácidos orgânicos adequados são, por exemplo, ácidos carboxílicos, fosfônicos, sulfônicos ou sulfâmicos, por exemplo ácido acético, ácido propiônico, ácido octanóico, ácido decanóico, ácido dodecanóico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, 15 ácido subérico, ácido azeláico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, aminoácidos, tais como ácido glutâmico ou ácido aspártico, ácido maléico, ácido hidróxi maléico, ácido metilmaléico, ácido cicloexanocarboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido 4-aminossalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinâmico, ácido metano-ou etano-sulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 1,5-naftalina-disulfônico, 2-, 3-ou 4-metilbenzenossulfônico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, 25 ácido N-cicloexilsulfâmico, N-metila, ácido N-etila ou N-propilsulfâmico, ou outros ácidos protônicos orgânicos, tais como ácido ascórbico.

Na presença de radicais negativamente carregados, tais como carbóxi ou sulfo, sais também podem ser formados com bases, por exemplo sais de metal ou amônio, tais como sais de metal de álcali ou metal alcalino-terroso, por exemplo sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio, ou sais de 30 amônio com amônia ou aminas orgânicas adequadas, tais como monoaminas terciárias, por exemplo trietilamina ou tri(2-hidroxietil)amina, ou bases

heterocíclicas, por exemplo N-etil-piperidina ou N,N'-dimetilpiperazina.

Quando um grupo básico e um grupo ácido estão presentes na mesma molécula, um composto de fórmula (I) também pode formar sais internos.

5 Para isolamento ou propósito de purificação é também possível para uso sais farmaceuticamente inaceitáveis, por exemplo picratos ou percloratos. Para uso terapêutico, apenas sais farmaceuticamente aceitáveis ou compostos livres são usados (onde aplicável na forma de preparações farmacêuticas), e desse modo são preferidos.

10 Devido à relação íntima entre os compostos em forma livre e aqueles na forma dos seus sais, incluindo aqueles sais que podem ser usados como intermediários, por exemplo na purificação ou identificação dos compostos, tautômeros ou misturas tautoméricas e seus sais, qualquer referência aos compostos aqui anteriormente e aqui a seguir especialmente os
15 compostos da fórmula (I), será entendida como referindo-se também aos tautômeros correspondente dos mesmos compostos, especialmente de compostos da fórmula (I), misturas tautoméricas dos mesmos compostos, especialmente de compostos da fórmula (I), ou sais de quaisquer dos mesmos, quando adequado e conveniente e se não mencionado de outra forma.

20 Onde "um composto..., um tautômero do mesmo; ou um sal do mesmo" ou outros mais é mencionado, isto significa "um composto..., um tautômero do mesmo, ou um sal do composto ou tautômero".

Qualquer átomo de carbono assimétrico pode estar presente na configuração (R)-, (S)-ou (R,S), de preferência na configuração (R)-ou (S).
25 Os substituintes em um anel nos átomos com ligações saturadas podem, se possível, estar presente em forma cis-(= Z-) ou trans (= E-). Os compostos podem desse modo estarem presentes como misturas de isômeros ou de preferência como isômeros puros, de preferência como diastereômeros e-
nantiomericamente puros ou enantiômeros puros.

30 Os compostos de fórmula (I) têm valiosas propriedades farmacológicas e são úteis no tratamento de doenças dependentes de cinase, por exemplo, como fármacos para tratar doenças neurológicas.

Os compostos de fórmula (I) têm valiosas propriedades farmacológicas e são úteis no tratamento de lesões e distúrbios (por exemplo, neurológicos) relacionados com o receptor de Eph, por exemplo, como fármacos para tratar doenças neurológicas.

5 Lesões e distúrbios relacionados com o SNC

Lesão ao sistema nervoso central normalmente resulta em regeneração muito limitada, talvez nenhuma, de axônios lesionados, com subsequente comprometimento permanente de função. Embora alguns neurônios do SNC pareçam perder a capacidade intrínseca de regenerar neuritos após o nascimento, muitos outros, tais como neurônios do trato corticospinal (CST), parecem capazes de regenerar, mas são inibidos de assim o fazerem pelo ambiente do local de lesão. (Goldberg e outros, (2002) Science 296: 1860). Os maiores impedimentos à regeneração do SNC são a presença de inibidores de mielina e gliose astrocítica.

A regeneração axonal é impedida por um hospedeiro de influências inibidoras no SNC de adulto, entre elas proteínas de mielina inibidoras e a formação de uma cicatriz glial. Embora progresso considerável tenha sido feito na identificação de moléculas associadas com a inibição de mielina (por exemplo, Nogo, glicoproteína associada com mielina (MAG), e glicoproteína de oligodendrócito-mielina (OMgp)), o direcionamento dessas proteínas para o tratamento ou melhora de distúrbios neurológicos é uma solução incompleta. O bloqueio de proteínas de mielina individuais ou seu receptor comum *in vivo* após lesão da medula espinhal pode resultar em regeneração parcial de axônios, e uma melhora concomitante de recuperação funcional; entretanto, somente uma pequena porcentagem de axônios cresce novamente, realçando a necessidade quanto a remoção de outros impedimentos à regeneração para uma solução terapêutica mais completa (Simonen M., e outros (2003) Neuron 38: 201; Zheng B., e outros (2003) Neuron 38: 213).

O componente principal da cicatrização glial é gliose astrocítica, por meio de qual astrócitos normalmente quiescentes apresentam uma resposta vigorosa à lesão. (Stichel CC, e outros (1998) Cell Tissue Res 294: 1). Eles se tornam hipertróficos, proliferativos, super-regulam a expressão da

proteína acídica fibrilar glial (GFAP), e formam uma densa rede de processos gliais tanto no quanto prolongando-se do local da lesão. Ao mesmo tempo, os astrócitos segregam uma variedade de citocinas e produzem moléculas de adesão celular e matriz extracelular, algumas das quais são inibidoras à regeneração (por exemplo, proteoglicano de sulfato de condroitina (CSPG) e colágeno IV). O bloqueio da deposição dos referidos produtos astrocíticos pode motivar a que a regeneração axonal seja promovida. (Stitchel CC, e outros).

Como a maioria dos produtos terapêuticos tentados relacionados com lesão da medula espinhal até esta data concentraram-se em superar ou inibidores de mielina ou componentes da cicatriz glial, agentes concentrados na inibição de receptores de Eph (por exemplo, os compostos da invenção) são representativos de uma nova estratégia para promover a regeneração de nervos.

15 Receptores de Eph e Efrinas

A subfamília de tirosina cinase receptora de Eph parece ser a maior subfamília de tirosina cinases receptoras transmembranas, e com seus ligantes, as efrinas, é responsável pela regulação da própria migração celular e posicionamento durante o desenvolvimento neural, presumivelmente através de modulação da repulsão intercelular (Pasquale, E. (1997) Curr. Opin. Cell Biol. 9:608-615)(Orioli e Klein (1997) Trends in Genetics 13:354-359). A família de Eph é responsável pela formação do trato corticospinal e comissura anterior. (Kullander K., e outros (2001a) Neuron 29: 73; Henkemeyer M, e outros (1996) Cell 86: 35).

25 Receptores de Eph são intimamente relacionados, e sinalizam ativamente quando ligados aos seus ligantes de efrina (seus efeitos são mediados por contatos de célula à célula), com o que eles são capazes de sinalização tanto dianteira quanto bidirecional. (Murai, K.K., e outros (2003) J Cell Sci. 116(14): 2823).

30 Estes receptores são caracterizados por 3 domínios funcionais: um domínio catalítico de tirosina cinase intracelular, um domínio de abrangência de membrana única, e um domínio de ligação de ligando extracelular.

A ligação de um ligando efrina por um receptor de Eph induz fosforilação em resíduos de tirosina, o que estabelece sítios de ligação para proteínas de sinalização que contêm domínios de SH2 e ativa um grupo de séries de reações de sinalização. Acredita-se que as efrinas ativam receptores de Eph agrupando-os e induzindo autofosforilação, enquanto se acredita que efrinas monoméricas solúveis inibem ativação de receptor de Eph. (Dav-
 5 vis e outros (1994) Science 266: 816).

Os dezesseis receptores de Eph conhecidos estão divididos em dois subgrupos (EphA e EphB) com base em homologia de seqüência. Os
 10 receptores de EphA preferencialmente ligam os ligantes de efrina A ligada à glicosilfosfatidilinositol (GPI), enquanto receptores EphB preferencialmente ligam os ligantes de efrina B transmembrana. Entretanto, os ligantes de efrina são bastante promíscuos, e tendem a ser desprovidos de seletividade em sua ativação de receptores de Eph. (Murai, K., e outros (2003) Molecular and
 15 Cellular Neuroscience 24:1000). Por exemplo, EphA4 pode ligar (e é por conseguinte ativado por) efrinas B2 e B3 de ligando, além de membros da família de ligando de efrina A.

Os membros da família de receptor de Eph e seus ligantes de efrina são de interesse como alvos para terapia para o tratamento de distúr-
 20 bios e lesões neurológicas, inclusive como alvos para a promoção de regeneração de axônios, com base em resultados na literatura. Por exemplo, porque a sinalização de Eph-efrina parece regular a orientação de axônios por meio da repulsão de contato, induzindo o colapso de cones de crescimento neuronal (Wahl S., e outros (2000) J Cell Biol 149: 263; Kullander e
 25 outros), e os membros desta família são super-regulados no adulto após lesão neural (Moreno-Flores MT, e outros (1999) Neuroscience 91: 193; Willson CA, e outros (2002) Cell Transplant 11: 229), a expressão anormal ou ausência de receptores de Eph poderiam revelar-se fundamentais na determinação do resultado da lesão no SNC de adulto.

30 EphA4

EphA4 é uma tirosina cinase receptora da família de EphA que tem funções importantes no sistema nervoso em desenvolvimento e de adul-

to. Juntamente com seu padrão de expressão conhecido durante o desenvolvimento neural (Mori, T., e outros (1995) *Brain Res Mol Brain Res* 29:325; Ohta, K., e outros (1996) *Mechanisms of Development* 54:59; Soans, C., e outros (1994) *Oncogene* 9:3353), EphA4 é expresso em regiões do cérebro que apresentam remodelação sináptica extensiva (Murai, K., e outros (2003) *Nature Neurosci* 6:153). No adulto, EphA4 é enriquecido no hipocampo e córtex, duas estruturas cerebrais críticas para o aprendizado e memória. O receptor também é enriquecido em células de crista neural migrantes, projeções axonais em desenvolvimento, e estruturas cerebrais maduras que apresentam plasticidade extensiva. (Murai, e outros).

Um recente estudo implica EphA4 em dois aspectos críticos de lesão da medula espinhal, inibição axonal e gliose astrocítica. (Goldshmit, Y., e outros (2004) *J Neurosci.* 24(45): 10064). Goldshmit comparou a regeneração neural após a hemissecção da medula espinhal em camundongos do tipo selvagem e de EphA4^{-/-}, e descobriu uma melhora funcional global nos últimos, caracterizada por uma ausência de gliose astrocítica e regeneração de axônios ipsolaterais. Com respeito aos mecanismos por meio dos quais melhoras foram observadas, os experimentos (assim como a literatura) demonstram três papéis para receptores de Eph em regeneração axonal:

O primeiro, como demonstrado por ensaios *in vitro*, é a inibição direta de excrescência de neurito mediada por EphA4 nos astrócitos que se ligam a um ligando de receptor no axônio. Uma tal ação de EphA4 pode fornecer um mecanismo para a inibição de excrescência de neurito em astrócitos observados na presença de IFN, que Goldshmit demonstrou superregular a expressão de EphA4. (Fok-Seang J., e outros (1998) *Eur J Neurosci* 10: 2400). Estes resultados sugerem que EphA4 seja ainda outra molécula diretamente inibidora produzida durante a gliose astrocítica, além de outros componentes inibidores, tais como moléculas de matriz extracelular e derivadas de mielina.

O segundo, e menos observado, mecanismo pode ser por ativação de EphA4 nos axônios em regeneração, similar à em neurônios corticais E16. Entretanto, foi constatado que EphA4 é altamente expresso somente

em astrócitos e neurônios motores, e apresenta-se em baixos níveis em axônios descendentes na medula espinhal de adulto lesionada.

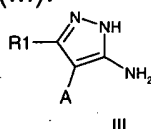
O terceiro mecanismo por meio do qual EphA4 exerce um efeito inibidor envolve seu papel vital na ativação de astrócitos, conduzindo à gliose e à formação de uma cicatriz glial. Tal ativação parece ser dependente da sensibilidade à estimulação de citocina e pode ser dependente da ativação de Rho. Esta resposta induzida por citocina pode ser atribuível à super-regulação da expressão do receptor de EphA4 nos astrócitos, permitindo ligação de ligando realçada e ativação de receptor. Também é possível que a proliferação e hipertrofia de astrócitos induzidas por citocina possam ser causadas por transativação de EphA4, como foi mostrado para a fosforilação de moléculas de Efrina B induzida por FGF2 e PDGF (Chong e outros, (2000) Mol Cell Biol 20: 724), conduzindo à ativação de Rho e recombinação citoesquelética. A diferença em ativação glial parece ser específica para astrócitos assim como não houve nenhuma diferença aparente na ativação microglial de macrófagos. Foi relatado que Ephs e Efrinas desempenham um papel em interações entre astrócitos e fibroblastos meníngeos, excluindo os fibroblastos da cicatriz glial. (Bundesen LQ, e outros (2003) J Neurosci 23: 7789).

20 Procedimento Sintético

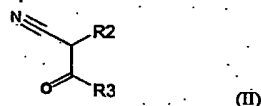
Como observado na figura 5A, os compostos de fórmula (I) são preparados analogamente ao procedimento descrito por Alicade, E; De Mendoza, J; Garcia-Marquina, JM; Almera, C; J. Heterocycl. Chem. 11, 423 (1974) por:

25 (a) reação de uma nitrila, $A-CH_2-C\equiv N$, com formiato de etila na presença de um solvente orgânico para formar uma 3-oxo-propionitrila substituída,

(b) condensação das 3-oxo-propionitrilas substituídas da etapa (a) com monidrato de hidrazina em um solvente orgânico para formar uma 2H-pirazol-3-il amina de fórmula (III):



formilação de uma nitrila substituída na presença de etanolato e éster de etila de ácido fórmico para preparar uma 3-oxo-propionitrila de fórmula (II):



- (c) condensação do 3-oxo-propionitrila de fórmula (II) e os 2H-pirazol-3-ilaminas de fórmula (III) na presença de um solvente orgânico para formar um composto de fórmula (I).

Especificamente, compostos de fórmula (I) são preparados por condensação de 3-oxo-propionitrilas (II) e as correspondentes 2H-pirazol-3-ilaminas (III) na presença de HCl etanólico. As 2H-pirazol-3-ilaminas (III) são preparadas por condensação de monidrato de hidrazina com as correspondentes 3-oxo-propionitrilas dissolvidas em um solvente orgânico, tal como EtOH, dioxano ou AcOH e aquecido à temperaturas elevadas (de preferência a 100°C) durante várias horas. O procedimento preferido para a preparação da porção de pirazol dos compostos do título foi agitação do monidrato de hidrazina com as correspondentes 3-oxo-propionitrilas em ácido acético a 100°C durante 2 a 3 horas seguida por adição de HCl aquoso e refluxação adicional da mistura reacional durante 20 minutos adicionais. No caso onde R1 não é H, as correspondentes hidrazinas substituídas são usadas. As 3-oxo-propionitrilas (I) e (II) são sintetizadas das nitrilas correspondentes por reação de formilação clássica usando etanolato de sódio e éster de etila de ácido fórmico recentemente preparados (refluxação durante 1 hora em EtOH). Alternativamente, em vez de executar as reações de condensação com as 3-oxo-propionitilas, as correspondentes 3,3-dialcóxi-propionitilas (em analogia ao procedimento descrito por Seneci, P., Nicola, M., Inglesi, M., Vanotti, E., Resnati, G., Synth. Commun. 29 (2), 311-341 (1999)) ou 3-dimetilamino-acrilonitrilas podem ser usadas.

Alternativamente, como mostrado na figura 5B, os compostos de fórmula (I) podem ser preparados por síntese da estrutura de núcleo de pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina por primeiro realizando um correspondente grupo funcional X, onde os resíduos A, R2, ou R3, respectivamente, pode ser introduzido através de reações conhecidas.

R1, R2, R3, e X de figura 5B são tais como definidos para compostos da fórmula (I),

5 e, se desejado, depois da reação (a), (b) ou (c), transformando um composto obtenível de fórmula (I) em um composto diferente de fórmula (I); transformando um sal de um composto obtenível de fórmula (I) no composto livre ou um sal diferente ou um composto livre obtenível de (I) em um sal; e/ou separação de uma mistura obtenível de isômeros de compostos de fórmula (I) nos isômeros individuais;

10 onde para todas as reações, grupos funcionais mencionados nos materiais de partida que não tomam parte na reação estão, se preciso for, presentes na forma protegida por grupos de proteção facilmente removíveis, e quaisquer grupos de proteção são subsequentelemente removidos.

As condições de reação seguintes são preferidas, respectivamente:

15 Dentro do escopo do mesmo texto, somente um grupo facilmente removível que não seja um constituinte do particular produto final desejado de fórmula (I) é designado um "grupo de proteção", a menos que o contexto indique de outra forma. A proteção de grupos funcionais por tais grupos de proteção, os próprios grupos de proteção, e suas reações de clivagem
20 estão descritos por exemplo em trabalhos de referência-padrão, tais como J., F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres e Nova Iorque 1973, em T., W. Greene e P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Terceira edição, Wiley, Nova Iorque 1999, em "The Peptides", Volume 3 (editores: E. Gross and J. Meienhofer), Academic
25 Press, London e Nova Iorque 1981, em "Methoden der organischen Chemie" (*Methods of Organic chemistry*), Houben Weyl, 4ª edição, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, em H.-D. Jakubke e H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Amino acids, Peptides Proteins*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, e Basel 1982, e em Jochen Lehmann,
30 "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate" (*Chemistry of Carbohydrates: Monosaccharide and Derivate*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Uma característica de grupos de proteção é que eles podem ser

facilmente removidos (isto é sem a ocorrência de reações secundárias não desejadas) por exemplo através de solvolise, redução, fotolise ou alternativamente sob condições lógicas (por exemplo por clivagem enzimática).

Sais de compostos de fórmula (I) tendo pelo menos um grupo de formação de sal podem ser preparados de uma maneira conhecida de *per si*. Por exemplo, sais de compostos de fórmula (I) tendo grupos de ácidos podem ser formados, por exemplo, por tratamento dos compostos com compostos de metal, tais como sais de metal de álcali de ácidos carboxílicos orgânicos adequados, por exemplo o sal de sódio de ácido 2-etilexanóico, com metal de álcali orgânico ou compostos de metal alcalino-terroso, tais como os hidróxidos correspondentes, carbonatos ou carbonatos de hidrogênio, tais como hidróxido de potássio ou sódio, carbonato ou carbonato hidrogênio, com compostos de cálcio correspondentes ou com amônio ou uma amina orgânico adequada, quantidades estequiométricas ou apenas um pequeno excesso do agente de formação de sal de preferência usado. Sais de adição de ácido de compostos de fórmula (I) são obtidos de maneira habitual, por exemplo por tratamento os compostos com um ácido ou um reagente de permuta de ânion adequado. Sais internos de compostos de fórmula (I) contendo ácido e grupos de formação de sal básicos, por exemplo um grupo de carbóxi livre e um grupo de amino livre, pode ser formado, por exemplo pela neutralização de sais, tais como sais de adição ácidos, para o ponto isoelétrico, por exemplo com bases fracas, ou por tratamento com permutadores de íons.

Sais podem ser convertidos de maneira habitual nos compostos livres; sais de amônio e metal podem ser convertidos, por exemplo, por tratamento com ácidos adequados, e sais de adição ácido, por exemplo, por tratamento com um agente básico satisfatório.

Misturas de isômeros obteníveis de acordo com a invenção podem ser separadas de uma maneira conhecida de *per si* nos isômeros individuais; diastereoisômeros podem ser separados, por exemplo, divisão entre misturas de solventes polifásicas, recristalização e/ou separação cromatográfica, por exemplo sobre sílica-gel ou por exemplo cromatografia líquida de

pressão média sobre uma coluna de fase reversa, e racematos podem ser separados, por exemplo, pela formação de sais com reagentes de formação de sais e separação da mistura de diastereoisômeros obtível, por exemplo por meio de cristalização fracionária, ou por cromatografia sobre materiais de coluna opcionalmente ativos.

Produtos finais e intermediários podem ser processados e/ou purificados de acordo com métodos-padrão, por exemplo usando-se métodos cromatográficos, métodos de distribuição, (re-) cristalização, e similares.

Condições de processo gerais

O seguinte aplica-se em geral a todos os processos mencionados aqui anteriormente e a seguir, embora as condições de reação especificamente mencionadas acima ou abaixo sejam preferidas:

Todas as etapas de processo acima mencionadas podem ser executadas sob condições de reação que são conhecidas de *per si*, de preferência aquelas especificamente mencionadas, na ausência ou, costumeiramente, na presença de solventes ou diluentes, de preferência solventes ou diluentes que são inertes para os reagentes usados e dissolvem em seguida, na ausência ou presença de catalisadores, agentes de condensação ou neutralização, por exemplo permutadores de íons, tais como permutadores de cátions, por exemplo na forma de H^+ , dependendo da natureza da reação e/ou dos reagentes à temperatura reduzida, normal ou elevada, por exemplo em uma faixa de temperatura de cerca de $-100^{\circ}C$ a cerca de $190^{\circ}C$, de preferência de cerca de $-80^{\circ}C$ a cerca de $150^{\circ}C$, por exemplo de -80 a $-60^{\circ}C$, à temperatura ambiente, de -20 a $40^{\circ}C$ ou à temperatura de refluxo, sob pressão atmosférica ou em um recipiente fechado, onde apropriado sob pressão, e/ou em uma atmosfera inerte, por exemplo sob uma atmosfera de argônio ou nitrogênio.

Em todas as fases das reações, as misturas de isômeros que são formadas podem ser separadas nos isômeros individuais, por exemplo diastereoisômeros ou enantiômeros, ou em quaisquer misturas desejadas de isômeros, por exemplo racematos ou misturas de diastereoisômeros, por exemplo analogamente aos métodos descritos em "Etapas de processo adi-

cionais".

Os solventes dos quais aqueles solventes que são adequados para qualquer reação particular podem ser selecionados incluindo aqueles especificamente mencionados ou, por exemplo, água, ésteres, tais como alcenoatos inferiores de alquila inferior, por exemplo acetato de etila, éteres, tais como éteres alifáticos, por exemplo éter de dietila, ou éteres cíclicos, por exemplo tetraidrofurano ou dioxano, hidrocarbonetos aromáticos líquido, tais como benzeno ou tolueno, álcoois, tais como metanol, etanol ou 1-ou 2-propanol, nitrilas, tais como acetonitrila, hidrocarboneto halogenados, tais como cloreto de metileno ou clorofórmio, amidas de ácido, tais como dimetilformamida ou acetamida de dimetila, bases, tais como bases de nitrogênio heterocíclico, por exemplo piridina ou N-metilpirrolidin-2-ona, anidridos de ácidos carboxílicos, tais anidridos de ácido alcanóico inferior, por exemplo anidrido acético, cíclico, hidrocarbonetos lineares ou ramificados, tais como cicloexano, hexano ou isopentano, ou misturas dos mesmos solventes, por exemplo soluções aquosas, a menos que de outra forma indicado na descrição dos processos. Tais misturas de solventes também podem ser usadas na elaboração, por exemplo através de cromatografia ou divisão.

Os compostos, incluindo seus sais, também pode ser obtidos na forma de hidratos, ou seus cristais podem, por exemplo, incluir o solvente usado para cristalização. Formas cristalinas diferentes podem estar presentes.

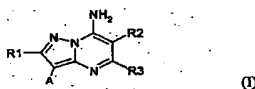
A invenção também refere-se àquelas formas do processo em que um composto obtível como intermediário em qualquer fase do processo é usado como material de partida e as etapas de processos restantes são realizadas, ou em que um material de partida é formado sob as condições de reação ou é usado na forma de um derivado, por exemplo em forma protegida ou na forma de um sal, ou um composto obtido pelo processo de acordo com a invenção é produzido sob as condições de processo e processos adicionais *in situ*. Nos processos da presente invenção aqueles materiais de partida são de preferência usados em que resulta em novos compostos de fórmula (I) descritos no início com sendo especialmente valioso.

Modalidades preferidas de acordo com a invenção:

Nas modalidades preferidas seguintes, a expressão geral pode ser substituída pelas definições mais específicas correspondentes fornecidas acima e abaixo, desse modo fornecendo modalidades preferidas mais fortes da invenção.

Preferido é o uso de compostos da fórmula (I), tautômeros dos mesmos ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, onde a lesão e distúrbio (por exemplo, neurológicos) relacionados com o receptor de Eph a serem tratados é um distúrbio ou lesão neurológica que depende das cinases receptoras de Efrina (por exemplo, cinase EphA4).

A invenção refere-se especialmente ao uso de um composto da fórmula (I),



em que:

R_2 é H, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, resíduo alifático substituído ou não substituído, um grupo funcional, ou uma arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída ou resíduo alifático substituído ou não substituído que é conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila;

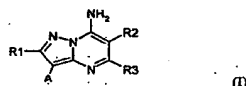
R_3 pode ser H, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, resíduo alifático substituído ou não substituído, um grupo funcional, ou um resíduo alifático que pode ser conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila, pelo menos um dentre R_2 ou R_3 é arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; ou uma heteroarila substituída ou não substituída ou resíduo de arila substituída ou não substituída que é conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila;

A é H, halogênio (tal como bromo), uma porção alifática, um grupo funcional, arila ou heteroarila substituída ou não substituída; e

R_1 é H, halogênio ou alquila inferior,

ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,
e uso de compostos de fórmula (I) no tratamento de doenças dependentes de cinase ou para a fabricação de preparações farmacêuticas para o tratamento de doenças dependentes de cinase.

5 A invenção também refere-se ao uso de um composto da fórmula (I),



em que:

R_2 é H, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, resíduo alifático substituído ou não substituído, um grupo funcional, ou uma arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída ou resíduo alifático substituído ou não substituído que é conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila;

R_3 pode ser H, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, resíduo alifático substituído ou não substituído, um grupo funcional, ou um resíduo alifático substituído ou não substituído que pode ser conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila,

20 pelo menos um dentre R_2 ou R_3 é arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; ou uma heteroarila substituída ou não substituída ou resíduo de arila substituída ou não substituída que é conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila;

25 e com a condição de que R_2 e A não possam ambos ser fenila não substituída;

A é H, halogênio (tal como bromo), uma porção alifática, um grupo funcional, arila ou heteroarila substituída ou não substituída; e

R_1 é H, halogênio ou alquila inferior,

ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,

30 e uso de compostos de fórmula (I) no tratamento de doenças

dependentes de cinase ou para a fabricação de preparações farmacêuticas para o tratamento de doenças dependentes de cinase.

Mais preferido é um composto da fórmula (I), em que

o átomo ou grupo de ligação é selecionado do grupo que consiste em: alquila, (tal como $-\text{CH}_2-$); óxi $-\text{O}-$; ceto $-\text{CO}-$; tio $-\text{S}-$; sulfonila $-\text{SO}_2-$; sulfóxidos $-\text{SO}-$; aminas $-\text{NH}-$ ou $-\text{NR}-$; ácido carboxílico; álcool; ésteres ($-\text{COO}-$); amidas ($-\text{CONR}-$, $-\text{CONHR}-$); sulfonamidas ($-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}-$); ($-\text{SO}_3-$); sulfóxidos ($-\text{SO}-$); grupo amino; uréias ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{NR}-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}-$, $-\text{NR}-\text{CO}-\text{NR}-$); éteres ($-\text{O}-$); carbamatos ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{NR}-\text{CO}-\text{O}-$); ou amidas, sulfonamidas e ésteres inversos ($-\text{NH}-\text{CO}-$, $-\text{NR}-\text{CO}-$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}-\text{SO}_2-$, $-\text{OOC}-$); com alquila, (tal como $-\text{CH}_2-$); óxi $-\text{O}-$; ceto $-\text{CO}-$; sulfonila $-\text{SO}_2-$; sulfonamidas ($-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{SO}_2\text{NR}-$); ($-\text{SO}_3-$); e uréias ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{NR}-\text{CO}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}-$, $-\text{NR}-\text{CO}-\text{NR}-$) sendo especialmente preferidos,

e o grupo funcional é selecionado do grupo que consiste em: ácido carboxílico; hidroxila; halogênios; ciano ($-\text{CN}$); éteres ($-\text{OR}$); cetonas ($-\text{CO}-\text{R}$); ésteres ($-\text{COOR}$); amidas ($-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}$, $-\text{CONRR}$); tioéteres ($-\text{SR}$); sulfonamidas ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHR}$, $-\text{SO}_2\text{NRR}$); sulfonas ($-\text{SO}_2-\text{R}$); sulfóxidos ($-\text{SO}-\text{R}$); aminas ($-\text{NHR}$, $\text{NR}'\text{R}$); uréias ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NHR}$); éteres ($-\text{O}-\text{R}$); halogênios; carbamatos ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{OR}$); função de aldeído ($-\text{CHO}$); além disso, também amidas; sulfonamidas e ésteres reversos ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}$, $-\text{OOC}-\text{R}$); com halogênios; hidroxila; éteres ($-\text{OR}$); amidas ($-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}$, $-\text{CONRR}$); sulfonamidas ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHR}$, $-\text{SO}_2\text{NRR}$); aminas ($-\text{NHR}$, $\text{NR}'\text{R}$); e uréias ($-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NHR}$); sendo especialmente preferidos,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como tal ou especialmente para uso no diagnóstico ou tratamento terapêutico de um animal de sangue quente, especialmente um ser humano.

Especialmente preferido é um composto da fórmula (I), em que

A é H; um halo (tal como Br); ou arila (tal como fenila ou benzila) ou heterociclila (tal como piridinila, indolila ou benzotiofenila),

em que a arila ou heterociclila pode ser substituída ou não subs-

tituída com até 4, de preferência até 2 substituintes, em que os substituintes
 são os mesmos ou diferentes e são independentemente selecionados de
 halo (tal como Cl ou Br); hidróxi; amino; amino alquila inferior (tal como dime-
 tilamino); amino alcóxi inferior (tal como etoxiamina); alquila inferior (tal como
 5 metila); alcóxi inferior (tal como metóxi); sulfonamida substituída ou não
 substituída (tal como benzossulfonamida, sulfonamida de clorobenzeno ou
 benzeno sulfonamida de dicloro); carbamatos; R_4R_5 , em que R_4 e R_5 podem
 ser iguais ou diferentes e são independentemente H; alquila inferior (por e-
 xemplo metila, etila ou propila); ou R_4 e R_5 juntamente com o átomo de N
 10 formam um anel heterocíclico de 3 a 8 membros contendo 1 a 4 átomos de
 nitrogênio, oxigênio ou enxofre (por exemplo piperazinila ou alquil piperazini-
 la inferior) onde quando R_4 e R_5 juntos com o N formam um anel heterocícli-
 co, o referido anel pode ser substituído com 1, 2 ou mais de qualquer um
 dos substituintes descritos aqui, de preferência piperazinila, pirrolidinila, al-
 15 quila tal como metila, ou hidróxi alquila tal como etanila. Exemplos do hete-
 roanel formados por R_4 e R_5 juntos com o N incluem morfolinila que pode ser
 não substituída ou substituída com metila ou dimetila; piperazinila que pode
 ser não substituída ou substituída com 1, 2 ou 3 substituintes de preferência
 metila, óxi ou etanol; ou piperadinila que pode ser não substituída ou substi-
 20 tuída com 1, 2 ou 3 substituintes de preferência pirrolidinila, amina, alquil
 amina, metil amina, dialquil amina, dimetilamina ou dietilamina;

R_2 é H, C_1-C_3 alquila inferior (tal como metila) ou arila (tal como
 fenila ou benzila) ou heterociclila (tal como piridila, indolila, tiofenila, tiazolila
 ou benzotiofenila), em que a arila ou heterociclila pode ser substituída ou
 25 não substituída com até 4, de preferência até 2 substituintes, em que os
 substituintes são os mesmos ou diferentes e são independentemente sele-
 cionado de halo (tal como Cl, F ou Br); hidróxi; amino; amino alquila inferior;
 C_1-C_3 alquila inferior; alcóxi (tal como metóxi e benzilóxi onde o anel de ben-
 zila pode ser substituído ou não substituído, tal como 3,4-diclorobenzilóxi);
 30 sulfoamino; benzossulfonamida substituída ou não substituída (tal como sul-
 fonamida de 2,3-diclorobenzeno); sulfonato substituído ou não substituído
 (tal como sulfonato de cloro-fenila); uréias substituída ou não substituídas

(tal como 3-trifluór-metil-fenil uréia ou 4-morfolin-4-il-3-trifluorometil-fenil-uréia) ou carbamatos (tais como carbamato de etil-N-fenila);

R_3 é H; C_1-C_3 alquila; fenila; piridinila ou oxaz-5-ila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, como tal ou espe-

- 5 cialmente para uso no diagnóstico ou tratamento terapêutico de um animal de sangue quente, especialmente um ser humano.

Especialmente preferido é o uso de um composto de fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável desta, na fabricação de uma preparação farmacêutica para o tratamento de uma lesão e distúrbio (por exemplo, 10 neurológicos) relacionados com o receptor de Eph. Também preferido é um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como mostrado acima para uso no tratamento de uma lesão e distúrbio (por exemplo, neurológicos) relacionados com o receptor de Eph.

Composições farmacêuticas

- 15 A invenção também refere-se ao uso de composições farmacêuticas compreendendo um composto de fórmula (I) no tratamento terapêutico (em um aspecto mais amplo da invenção também profilático) de uma lesão e distúrbio (por exemplo, neurológicos) relacionados com o receptor de Eph.

Os compostos farmacologicamente aceitáveis da presente invenção podem ser usados, por exemplo, para a preparação de composições 20 farmacêuticas compreendendo uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como ingrediente ativo junto ou em mistura com uma quantidade significativa de um ou mais veículos inorgânicos ou orgânicos, sólidos ou líquidos, farmaceutica- 25 mente aceitáveis.

A invenção também refere-se a uma composição farmacêutica que é adequada para administração a um animal de sangue quente, especialmente um ser humano (ou a células ou derivados de linhagem de células de um animal de sangue quente, especialmente um ser humano, por exem- 30 plo linfócitos), para o tratamento ou, em um aspecto mais amplo da invenção, prevenção de (= contra profilaxia) uma doença que responde a inibição de atividade de cinase, compreendendo uma quantidade de um composto de

fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, que é eficaz para a referida inibição, especialmente em, junto com pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são

5 aquelas para administração entérica, tal como nasal, retal ou oral, ou parenteral, tal como intramuscular ou intravenosa, a animais de sangue quente (especialmente um ser humano), que compreende uma dose eficaz do ingrediente farmacologicamente ativo, sozinho ou junto com uma quantidade

10 significante de um veículo farmaceuticamente aceitável. A dose do ingrediente ativo depende da espécie de animal de sangue quente, do peso corporal, da idade e da condição individual, dados farmacocinéticos individuais, a doença a ser tratada e o modo de administração.

A invenção também refere-se a um método de tratamento para uma doença que responde a inibição de uma cinase; que compreende administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz profilaticamente ou

15 especialmente (contra a doença mencionada) de um composto de fórmula (I) de acordo com a invenção, especialmente a um animal de sangue quente, por exemplo um ser humano, que, por causa de um das doenças mencionadas, requer tal tratamento.

20 A dose de um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a ser administrada aos animais de sangue quente, por exemplo seres humanos de cerca de 70 kg em peso corporal, é de preferência de cerca de 3 mg a aproximadamente 10 g, mais preferivelmente de cerca de 10 mg a cerca de 1,5 g, mais preferivelmente de cerca de 100

25 mg a cerca de 1000 mg/pessoa/dia, dividido de preferência em 1 a 3 doses únicas que podem, por exemplo, ser do mesmo tamanho. Normalmente, crianças recebem a metade da dose de adulto.

As composições farmacêuticas compreendem de cerca de 1% a aproximadamente 95%, de preferência de cerca de 20% a cerca de 90%,

30 ingrediente ativo. Composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser, por exemplo, em forma de dose unitária, tal como na forma de ampolas, frascos, supositórios, drágeas, comprimidos ou cápsulas.

As composições farmacêuticas da presente invenção são preparadas de uma maneira conhecida de per si, por exemplo por meio de processos de dissolução, liofilização, misturação, granulação ou confecção convencionais.

5 Soluções do ingrediente ativo, e também suspensões, e especialmente soluções ou suspensões aquosas isotônicas, são de preferência usadas, isto sendo possível, por exemplo no caso de composições liofiliza-
das que compreendem o ingrediente ativo sozinho ou junto com um veículo,
por exemplo manitol, para tais soluções ou suspensões serem produzidas
10 antes do uso. As composições farmacêuticas podem ser esterilizadas e/ou podem compreender excipientes, por exemplo conservantes, estabilizadores, umectante e/ou agentes emulsificantes, solubilizantes, sais para regulação da pressão osmótica e/ou tampões, e são preparados de uma maneira conhecida de per si, por exemplo por meio de processos de dissolução ou
15 liofilização convencionais. As referidas soluções ou suspensões podem compreender substâncias de aumento de viscosidade, tais como carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose, dextrano, polivinilpirrolidona ou gelatina.

Suspensões em óleo compreendem como o componente oleoso
20 os óleos vegetais, sintéticos ou semi-sintéticos habituais para propósitos de injeção. Nesse sentido podem ser mencionados como tais especialmente ésteres de ácido graxo líquidos que contêm como o componente ácido um ácido graxo de cadeia longa tendo de 8 a 22, especialmente de 12 a 22, átomos de carbono, por exemplo ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico,
25 ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido beênico ou ácidos não saturados correspondentes, por exemplo ácido oléico, ácido eláidico, ácido erúxico, ácido brasídico ou ácido linoléico, se desejado com a adição de antioxidantes, por exemplo vitamina E, β -caroteno ou 3,5-di-terc-butil-4-hidroxitolueno. O componente de
30 álcool desses ésteres de ácido graxo têm um máximo de 6 átomos de carbono e é um mono-ou polihidróxi, por exemplo um mono-, di-ou trihidróxi, álcool, por exemplo metanol, etanol, propanol, butanol ou pentanol ou os

isômeros do mesmo, mas especialmente glicol e glicerol. Os exemplos seguintes de ésteres de ácido graxo são por esse motivo mencionados: oleato de etila, miristato de isopropila, palmitato de isopropila, "Labrafil M 2375" (tri-oleato de glicerol de polioxietileno, Gattefossé, Paris), "Miglyol 812" (triglice-
5 rídeo de ácidos graxos saturados com um tamanho de cadeia de C8 a C12, Hüls AG, Alemanha), mas especialmente óleos vegetais, tais como óleo de caroço de algodão, óleo de amêndoa, óleo de oliva, óleo de rícino, óleo de gergelim, óleo de soja e mais especialmente óleo de amendoim.

As composições de injeção são preparadas de maneira habitual
10 sob condições estéreis; o mesmo também aplica-se à introdução das composições em ampolas ou frascos e selagem dos recipientes.

Composições farmacêuticas para administração oral podem ser obtidas combinando-se o ingrediente ativo com veículos sólidos, se desejado granulação de uma mistura resultante, e processamento da mistura, se de-
15 sejado ou necessário, depois da adição de excipientes apropriados, em comprimidos, núcleos de drágeas ou cápsulas. Também é possível para elas serem incorporadas em veículos plásticos que permitem os ingredientes ativos difundirem-se ou serem liberados em quantidades medidas.

Veículos adequados são especialmente cargas, tais como açú-
20 cares, por exemplo lactose, sacarose, manitol ou sorbitol, preparações de celulose e/ou fosfato de cálcio, por exemplo fosfato de tricálcio ou hidrogênio fosfato de cálcio, e aglutinantes, tais como pastas de amido usando por exemplo milho, trigo, arroz ou amido de batata, gelatina, tragacanto, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ou polivinil-
25 pirrolidona, e/ou, se desejado, desintegradores, tais como os amidos acima citados, e/ou amido de carboximetila, polivinilpirrolidona reticulada, ágar, ácido alginico ou um sal dos mesmos, tal como alginato de sódio. Excipientes são especialmente condicionadores de fluxo e lubrificantes, por exemplo ácido silícico, talco, ácido esteárico ou sais dos mesmos, tais como magnésio
30 ou estearato de cálcio, e/ou polietileno glicol. Núcleos de drágeas são fornecidos com revestimentos adequados, opcionalmente entérica, nesse contexto sendo usado, entre outros, soluções de açúcar concentradas que podem

compreender goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, polietileno glicol e/ou dióxido de titânio, ou soluções de revestimento em solventes orgânicos adequados, ou, para a preparação de revestimento entérico, soluções de preparações celulósicas adequadas, tais como ftalato de etilcelulose ou ftalato de hidroxipropilmetilcelulose. Cápsulas são cápsulas de enchimento seco feitas de gelatina e cápsulas lacradas macias feitas de gelatina e um plastificante, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de enchimento seco podem compreender o ingrediente ativo na forma de grânulos, por exemplo com enchimentos, tais como lactose, aglutinantes, tais como amidos, e/ou deslizantes, tais como talco ou estearato de magnésio, e se desejado com estabilizantes. Em cápsulas macias o ingrediente ativo é de preferência dissolvido ou suspenso em excipientes oleosos adequados, tais como óleos gordurosos, óleo de parafina ou polietileno glicóis líquidos, sendo possível também para agentes estabilizantes e/ou antibacterianos a ser adicionado. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos comprimidos ou revestimento de drágeas ou aos revestimentos de cápsula, por exemplo para propósitos de identificação ou para indicar doses diferentes de ingrediente ativo.

Combinações

Os compostos da invenção também podem ser usados para auxiliar, em combinação com outros agentes conhecidos, a superar a inibição de excrescência de processo tais como inibidores Rho cinase; inibidores de isoformas de PKC clássicas; anticorpos de bloqueio contra Nogo A ou o receptor de Nogo; Condroitinase ABC ou outros reagentes que clivam as cadeias laterais de GAG de proteoglicanos; e agentes que aumentam a capacidade de crescimento intrínseca de neurônios (por exemplo, cAMP e bcl-2).

A título de um exemplo não exclusivo, os compostos da invenção podem ser usados em terapia combinatória com um agente capaz de bloquear inibidores de mielina Nogo, glicoproteína associada com mielina (MAG), ou glicoproteína de oligodendrócito-mielina OMgp.

A estrutura dos agentes ativos identificados por n^{os} de código, nomes genéricos ou comerciais podem ser tirados da edição atual do compêndio padrão "The Merck Index" ou de bancos de dados, por exemplo, Pa-

tentes Internacionais (por exemplo, Publicações Mundiais IMS).

Os compostos acima mencionados, que podem ser usados em combinação com um composto da fórmula (I), podem ser preparados e administrados como descrito na técnica tal como nos documentos citados acima.

Os exemplos seguintes são meramente ilustrativos e não pretendidos para limitar o escopo das presentes reivindicações de maneira alguma.

EXEMPLOS

10 Exemplo 1: Modo e Mecanismo de Ação de EphA4

A fim de distinguir entre a sinalização dianteira e bidirecional de que efrinas são capazes no contexto da regeneração de axônios, vetores de expressão lentiviral para EphA4 do tipo selvagem e inativado por cinase são gerados e superexpressos em astrócitos purificados. Neurônios corticais são
15 semeados nas duas populações astrocíticas e a excrescência de neurito analisada e comparada. Peptídeos biológicos os quais demonstrou-se que bloqueiam a interação de EphA4 com ligantes relevantes, consequentemente inibindo a ativação de receptor (Murai, K.K., e outros, (2003) Mol Cell Neurosci 24(4): p. 1000), são testados quanto a sua atividade inibidora de EphA4
20 no sistema de cultura de astrócitos/neurônios corticais. A identificação do ligando neuronal/efrina mediando a inibição de EphA4 é obtida bloqueando-se sistematicamente a expressão de efrina candidata em neurônios usando-se interferência de RNA para reduzir efrinas ou usando-se construções de efrina negativas dominantes e subsequente mente semeando-os em astrócitos do tipo selvagem. Estes experimentos coletivamente esclarecem o modo
25 de ativação de EphA4.

Para ilustrar eventos intracelulares causados por ativação de EphA4, ativação de astrócitos induzida por citocina é usada para explorar as séries de reações químicas de sinalização precisas ativadas. Astrócitos cultivados são tratados com as citocinas inflamatórias (as quais demonstrou-se
30 que estão envolvidas na ativação de astrócitos) LIF ou IFN na presença ou ausência de peptídeos de bloqueio de EphA4, e as células são lisadas e a-

nalizadas através de Manchas de Oestre quanto à ativação das principais séries de reações químicas de sinalização (MAPK, PI3K, JNK, STAT, RhoA) usando-se fosfo-anticorpos adequados. A sinalização envolvida em inibição de excrescência de neurito por EphA4 é avaliada cultivando-se neurônios corticais em astrócitos ou em extratos de mielina de SNC ou de medula espinhal na presença ou ausência de inibidores farmacológicos comercialmente disponíveis das principais séries de reações químicas de sinalização e também os peptídeos inibidores de EphA4.

Exemplo 2: Ensaios de Autofosforilação e de Fosforilação Dependente de Ligante

Culturas de astrócitos primárias são estabelecidas de córtex de camundongo neonatal e purificadas a fim de obter cerca de 95 a 98 culturas de astrócitos puras. Para detectar a autofosforilação, as células são incubadas na presença ou ausência de inibidores farmacológicos e em seguida diretamente lisadas e submetidas à imunoprecipitação e análise do Western (tal como observado na figura 1A). Para a fosforilação dependente de ligante (tal como observado na figura 1B), as culturas são em seguida privadas de soro durante 36 horas para reduzir a fosforilação de receptor basal e em seguida estimuladas durante períodos de tempo variados com uma forma solúvel do ligante cognato na presença ou ausência de inibidores de cinase candidata ou peptídeos de bloqueio, que são adicionados em várias concentrações. As células são lisadas, e os lisados submetidos à imunoprecipitação de EphA4 e subsequentemente analisadas em Westerns quanto ao nível de fosforilação de receptor usando-se um anticorpo de fosfo-tirosina.

Exemplo 3: Ensaio *In vitro* quanto à Excrescência de Neurito/Regeneração de Axônios

Este ensaio é usado para avaliar inibição de excrescência de neurito de neurônios corticais embrionários por meio de receptores de Eph expressos em astrócitos ou inibição de excrescência de neurito de neurônios corticais pós-natais por meio de ligante de efrina presente em mielina. Neurônios corticais E16 (dia embrionário 16) são semeados sobre monocamadas de astrócitos confluentes semeados em lâminas de câmara de 4 cavida-

des. Inibidores farmacológicos são adicionados ao meio e o comprimento do neurito mais longo de cada neurônio é medido em cada condição (a figura 2A descreve um exemplo de neurônios semeados na presença do Composto 1 e visualizados com o marcador neuronal, Tuj-1) e comparados como comprimento de neurito médio em astrócitos na ausência de quaisquer agentes farmacológicos. A figura 2B descreve a quantificação de efeitos de excrescência de neurito observados com o Composto 6 e o Composto 7 (todos testados à concentração de 100 nM) em culturas corticais semeadas em astrócitos.

10 Exemplo 4: Ensaio *In vitro* para Astroglíose-Ferimento de Astrócito por Arranhão

Astrócitos de Ensaio são preparados do córtex cerebral de camundongos (P1-P2) C57BL/6 neonatais. As células são mantidas em meio de Eagle Modificado de Dulbecco com FBS a 10%. Astrócitos de 4 a 7 semanas de idade são semeados à confluência em lâminas de câmara de 2 cavidades revestidas com poli-D-lisina para o ensaio de ferimento por arranhão e privados de soro. 48 horas após a privação de soro, a monocamada de astrócitos é arranhada com ponteiros de 200 µl estéreis e lavada duas vezes com PBS para ficarem livres de detritos celulares. Meio condicionado (+/-citocinas) é adicionado aos astrócitos feridos. As imagens microscópicas do arranhão são capturadas a uma ampliação de 10 X precisamente após o arranhão e considerado como o momento 0. 24 horas, 48 horas ou 72 horas após o arranhão, a mesma região do arranhão é imageada e fixada com metanol contendo 1 µg/ml de DAPI para monitorar a migração e proliferação de astrócitos.

25 Exemplo 5: Prova de mecanismo

O experimento demonstra que os compostos da invenção cruzam a barreira hematoencefálica e bloqueiam eficazmente a fosforilação do receptor de EphA4 *in vivo*. Camundongos de NMRI machos foram injetados com compostos pertinentes a uma dose de 10 mg/kg em peso corporal e foram sacrificados ou 25 minutos ou 1 hora em seguida à administração das doses (0,25 hora ou 1 hora mostrados na figura 4). Os cérebros foram remo-

vidos e uma metade de cada cérebro foi pesada e homogeneizada em volume adequado de tampão de lise durante 30 segundos (pulso de 10 segundos e 10 segundos fora-3 vezes). O homogeneizado foi centrifugado a 12.000 g durante 30 minutos. As quantidades de proteína foram calculadas para sobrenadantes (usando-se BCA) e quantidades iguais de proteína para cada condição foram submetidas à imunoprecipitação de EphA4 seguida por um western blot de fosfo-tirosina. Quatro animais de controle foram usados e três animais experimentais por ponto do tempo foram usados para cada um dos compostos testados (Compostos 1, 2, 6, e 7).

10 Exemplo 6: Varredura de Alta Produtividade (HTS)

Varreduras de alta produtividade podem ser desenvolvidas para procurar inibidores farmacológicos seletivos e específicos de atividade de EphA4. Tais compostos, como no caso dos compostos da invenção, incluem inibidores de cinase ou antagonistas de ligação que bloqueiam a interação de EphA4 com seu ligante e/ou especificamente bloqueiam a ativação de EphA4 cinase. Tais compostos, como no caso dos compostos da invenção, podem servir como inibidores que eficientemente bloqueiam a atividade de EphA4 no contexto de gliose e regeneração de axônios.

20 Exemplo 7: Validação de Alvo *In vivo* em um Modelo de SCI de Camundongo

Existindo peptídeos/choques inibidores de EphA4 a partir da HTS descrita aqui, por exemplo, os compostos da invenção tais como os Compostos 1, 6, e 7 podem ser usados para experimentos de lesão da medula espinhal (SCI) *in vivo* para determinar sua eficácia na promoção da regeneração de axônios. Os camundongos são divididos em três grupos: não lesionados; lesionados com infusão de veículo; e lesionados com infusão de fármaco/peptídeo. Os animais dos grupos lesionados sofrem cirurgia de hemiseção espinhal. Fármaco ou veículo (por exemplo, contendo um dos compostos da invenção) é administrado intratecalmente por meio de uma bomba osmótica, e um traçador anterógrado é usado para rastrear regeneração anatômica de axônios lesionados. Adequados ensaios comportamentais e eletrofisiológicos podem ser executados para avaliar a recuperação

funcional de funções sensoriais e motoras.

Além dos experimentos de modelo de SCI descritos acima, agentes inibidores de EphA4, por exemplo, os compostos da invenção, também podem ser testados enquanto a sinalização de Nogo estiver comprometida, para ver se isto resulta em um efeito sinérgico conduzindo à recuperação funcional melhorada.

Exemplos 8 a 122: Sínteses

Os exemplos seguintes empregam as abreviaturas listadas aqui, e a menos que de outra forma listadas, as seguintes condições: onde nenhuma temperatura é dada, a reação ocorre à temperatura ambiente (local); e relações de solventes, por exemplo, em misturas de eluentes ou solventes, são dadas em volume por volume (v/v).

A cromatografia instantânea é executada usando-se sílica-gel (Merck; 40-63 μm). Para a cromatografia em camada fina, placas de sílica-gel (Merck 60 F254) pré-revestidas são usadas. A detecção dos componentes é feita por luz UV (254 nm). A HPLC é executada em uma coluna Agilent HP 1100 usando um Nucleosil 100-3 C₁₈ HD 125 x 4,0 mm [1 mL/minuto; 20-100% de MeCN/0,1% de TFA em 7 minutos] (Método A); coluna SpectraSystem SP8800/UV2000 usando um Nucleosil 100-5 C₁₈ AB 250 x 4,6 mm (2 mL/minutos; 2-100% de MeCN/0,1% de TFA em 10 minutos) (Método B); usando-se uma coluna Chromalith Speed ROD RP18 50-4,6 mm (Merck) (2 mL/minuto; 2-100% de MeCN/0,1% de TFA em 2 minutos) (Método C); ou uma coluna C8 2,1-50 mm 3 μm (Waters) (2 mL/minuto.; 5-95% de MeCN/0,1% de TFA em 2 minutos) (Método D). As medições de ¹H-RMN são executadas em um espectrômetro Varian Gemini 400 ou um Bruker DRX 500 usando tetraetilsilano como padrão interno. Os desvios químicos são expressos em ppm a jusante de tetraetilsilano e as constantes de acoplamento (J) são expressas em Hertz (Hz). Espectros de massa por eletrovaporização são obtidos com uma Plataforma II Fisons Instruments VG. Pontos de fusão são medidos com um mecanismo de ponto de fusão Büchi 510. Solventes e substâncias químicas comercialmente disponíveis são usados para as sínteses.

Exemplo 8: 3-{7-Amino-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il}-fenol

6-(3-benzilóxi-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina (Etapa 1.1) (25 mg, 0,051 mmol) dissolvida em THF (6 mL) é hidrogenada na presença de **Pd/C** (10% de Engelhard 4505, 6 mg) durante 13 horas. Após a filtragem e evaporação do solvente sob pressão reduzida, o resíduo é submetido à cromatografia instantânea (sílica-gel, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ = 95:5:0,1) para produzir o composto do Exemplo 1 como sólido branco (14 mg, 0,035 mmol; 70%): ES-EM: M+H = 401,1, R_f (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ = 90:10:0,1) = 0,33, HPLC: $t_{Ret} = 2,77$ minutos.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,59 (s, 1H, OH), 8,58/8,18 (s/s, 1H/1H, pirazolopirimidinila), 8,01 (d, 9,0 Hz, 2H, fenila), 7,48 (s, 2H, NH₂), 7,32 (t, 8,5 Hz, 1H, *fenil*-OH), 6,99 (d, 9,0 Hz, 2H, fenila) 6,96 (d, 8,5 Hz, 1H, *fenil*-OH), 6,93 (s, 1H, *fenil*-OH), 6,80 (d, 8,5 Hz, 1H, *fenil*-OH), 3,17/2,48 (m/m, 4H/4H, piperazinila), 2,24 (s, 3H, CH₃).

Etapa 1.1 6-(3-benzilóxi-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5- α]pirimidin-7-il amina

4-(4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil)-2H-pirazol-3-il amina (Etapa 1.2) (100 mg, 0,388 mmol), 2-(3-benzilóxi-fenil)-3-oxo-propionitrila (Etapa 1.3) (98 mg, 0,388 mmol), HCl (2,5 mM em EtOH; 1,55 mmol, 0,9 mL) dissolvido em EtOH (1 mL) é agitado durante 17 horas à temperatura ambiente. Depois da adição de H₂O (4 mL) e K₂CO₃ (250 mg), a mistura reacional é extraída com CH₂Cl₂ (20 mL, 2 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com H₂O (10 mL), secas (Na₂SO₄), concentradas sob pressão reduzida e submetidas à cromatografia instantânea (sílica-gel, 2,5 x 15 cm, CH₂Cl₂/MeOH = 9:1) para produzir o composto de Etapa 1.1 como sólido branco (60 mg, 0,122 mmol; 32%); ES-EM: M+H = 491,0, R_f (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ = 90:10:0,1) = 0,42; HPLC: $t_{Ret} = 4,69$ minutos.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,79/8,21 (s/s, 1H/1H, pirazolpirimidinila), 8,03 (d, 9,0 Hz, 2H, fenila) 7,53 (s, 2H, NH₂), 7,44 (m, 5H, benzila), 7,32 (t, 8,5 Hz, 1H, *fenil*-OH), 7,29 (s, 1H, *fenil*-OH), 7,13 (d, 8,5 Hz, 1H, *fenil*-OH), 7,06 (d, 8,5 Hz, 1H, *fenil*-OH), 6,97 (d, 9,0 Hz, 2H, fenila), 5,19 (s,

2H, benzila), 3,17/2,48 (m/m, 4H/4H, piperazinila), 2,24 (s, 3H, CH₃).

Etapa 1.2 4-(4-(4-Metil-piperazin-1-ila)-fenil)-2H-pirazol-3-il amina

2-[4-(4-Metil-piperazin-1-ila)-fenil]-3-oxo-propionitrila (Etapa 1.4)

(370 mg, 1,52 mmol), monoidrato de hidrazina (0,185 mL, 3,8 mmols) dissolvidos em AcOH são agitados a 98 °C durante 3 horas. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, H₂O (8 mL) e HCl concentrado (0,8 mL) são adicionados e a mistura reacional é agitada sob refluxo durante 20 minutos. Após o resfriamento até à temperatura ambiente, a mistura reacional é ajustada para o pH alcalino adicionando-se NH₃ lentamente (25%). O material de precipitação é filtrado e mantido durante a purificação adicional. A solução de reação é extraída com CH₂Cl₂ (50 mL, 3 x), seca (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida. O material extraído e precipitado é combinado e submetido à cromatografia instantânea (sílica-gel, 3,0 x 18 cm, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ = 9:1:01) para produzir o composto da Etapa 1.2 como sólido branco (277 mg, 1,08 mmol; 71%); ES-EM: M+H = 258,1, R_f (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ = 90:10:0,1) = 0,28; HPLC: $A_{t_{Ret}}$ = 4,33 minutos.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 11,55 (s/amplo, 1H, o NH), 7,55 (s, 1H, pirolila), 7,35 (d, 9,0 Hz, 2H, fenila), 6,91 (d, 9,0 Hz, 2H, fenila), 4,55 (s/amplo, 2H, NH₂), 3,10/2,46 (m/m, 4H/4H, piperazinila), 2,23 (s, 3H, CH₃).

Etapa 1.3 2-(3-benzilóxi-fenil)-3-oxo-propionitrila

Na (260 mg, 11,3 mmol) é dissolvido em EtOH absoluto (11 mL) sob Ar durante 20 minutos. Depois da adição de (3-benzilox-fenil)-acetonitrila (1,9 g, 8,68 mmols) e formiato de etila (1,05 mL, 13,0 mmols), a mistura reacional é agitada sob refluxo durante 2 horas. Depois da evaporação do solvente sob pressão reduzida, adição de H₂O (20 mL), e ajuste para pH = 4,0 adicionado-se AcOH, a suspensão de reação é extraída com CH₂Cl₂ (30 mL, 2 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com H₂O (10 mL), secas (Na₂SO₄), concentradas sob pressão reduzida e submetida à cromatografia instantânea (sílica-gel, 4,5 x 25 cm, CH₂Cl₂/MeOH = 98:2) para produzir o composto da Etapa 1.3 como sólido branco (780 mg, 3,11 mmols; 36%); ES-EM: M-H = 250,0, R_f (CH₂Cl₂/MeOH = 95:5) = 0,49; HPLC: $A_{t_{Ret}}$ = 6,07 minutos.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7,45 – 7,25/6,98 – 6,88 (m/m, 8 H, arila), 5,09 (s, 2H, CH_2), 3,98 (s, 2H, CH_2).

Etapa 1.4 2-[4-(4-Metil-piperazin-1-ila)-fenil]-3-oxo-propionitrila

160 mg de Na (7,0 mmols) é dissolvido em EtOH absoluto (6 mL) sob Ar durante 10 minutos. Depois da adição de [4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-acetonitrila (Etapa 1.5) (1 g, 4,64 mmols) e formiato de etila (0,56 mL, 7,0 mmols), a mistura reacional é agitada sob refluxo durante 1 hora. Depois de lavar a polpa de reação com éter (50 mL, 3 x), o resíduo sólido é dissolvido em H_2O (60 mL) e ajustado para pH = 3,9 adicionando-se AcOH. A solução aquosa é com CH_2Cl_2 (50 mL, 3 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com H_2O (50 mL). Ambas as fases aquosas são combinadas e liofilizadas. O resíduo resultante é cristalizado de MeOH/ CH_2Cl_2 para produzir o composto de Etapa 1.4 como cristais brancos (721 mg, 3,0 mmols; 64%); ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 244,1$; HPLC: $A_{\text{tRet}} = 2,43$ minutos.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): o composto forma um equilíbrio tautomérico na solução: 7,87/7,77 (s/s, 1H, $\text{CH}=\text{CH-OH}$), 7,53/7,17 (d/d, 9,0 Hz, 2H, fenila), 7,84/7,82 (d/d, 9,0 Hz, 2H, fenila), 3,10 (m, 4H, piperazinila), 2,57/2,51 (m/m, 4H, piperazinila), 2,29/2,26 (s, 3H, CH_3).

Etapa 1.5 [4-(4-Metil-piperazin-1-ila)-fenil]-acetonitrila

(4-Bromo-fenil)-acetonitrila (5 g, 25,5 mmols), 1-metil-piperazina (3,4 mL, 30,6 mmols), K_2CO_3 (7,68 g, 35,7 mmols), $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ (280 mg, 1,275 mmol), 2-(di-terc-butilfosfino)-bifenila (1,14 g, 3,825 mmols) dissolvidos em 1,2-dimetoxietano (70 mL) são agitados sob Ar a 85°C durante 20 horas. Depois da adição de H_2O (100 mL), a mistura reacional é extraída com CH_2Cl_2 (100 mL, 3 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com H_2O (100 mL), secas (Na_2SO_4), concentradas sob pressão reduzida e submetidas à cromatografia instantânea (sílica-gel, 4,5 x 34 cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95:5$) para produzir o composto de Etapa 1.5 como sólido branco (2,8 g, 13 mmol; 51%); ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 216,1$; R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9:1$) = 0,47; HPLC: $A_{\text{tRet}} = 2,24$ minutos.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7,14/6,91 (d/d, 9,5 Hz, 2H/2H, fenila), 7,53 (s, 2H, NH_2), 7,44 (m, 5H, benzila), 7,32 (t, 8,5 Hz, 1H, *fenil-OH*),

7,29 (s, 1H, *fenil*-OH), 3,84 (s, 2H, benzila), 3,09/2,42 (t/t, 5,0 Hz, 4H/4H, piperazinila), 2,18 (s, 3H, CH₃).

Exemplo 9:

5 6-(3-metóxi-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

6-(3-metóxi-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina é sintetizada por condensação de composto de etapa 1.2 e 2-(3-metóxi-fenil)-3-oxo-propionitrila (Etapa 2.1) analogamente à preparação de compostos do Exemplo 1. Produção: 48%, pó sólido; ES-EM: M+H = 415,1; HPLC: t_{Ret} 3,45 minutos.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,59/8,23 (s/s, 1H/1H, pirazolopirimidinila), 8,06 (d, 9,0 Hz, 2H, fenila), 7,55 (s, 2H, NH₂), 7,43 (t, 8,5 Hz, 1H, fenil-OMe), 7,10 (d, 8,5 Hz, 1H, *fenil*-OMe), 7,08 (s, 1H, *fenil*-OMe), 6,80 (d, 8,5 Hz, 1H, *fenil*-OMe), 6,98 (d, 9,0 Hz, 2H, fenila), 3,83 (s, 3H, CH₃-O), 15 3,16/2,47 (m/m, 4H/4H, piperazinila), 2,25 (s, 3H, CH₃).

Etapa 2.1 2-(3-metóxi-fenil)-3-oxo-propionitrila

2-(3-metóxi-fenil)-3-oxo-propionitrila é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.3: Produção: 76%; pó branco; ES-EM: M-H = 174,0; HPLC: t_{Ret} = 4,75 minutos.

20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): o composto forma um equilíbrio tautomérico na solução: 8,09/7,67 (s/s, 1H, CH=CH-OH), 7,38 – 7,23 (m, 2H, fenila), 7,01 – 6,97 (m, 1H, fenila), 6,88 – 6,79 (m, 1H, fenila), 3,74 (s/amplo, 3H, CH₃-O).

25 Exemplo 10: 6-(3,5-dimetóxi-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

6-(3,5-dimetóxi-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina é sintetizada por condensação de composto da Etapa 1.2 e 2-(3,5-dimetóxi-fenil)-3-oxo-propionitrila (Etapa 3.1) analogamente à preparação de composto do Exemplo 1. Produção: 44%, pó sólido; 30 ES-EM: M+H = 445,0; HPLC: t_{Ret} = 3,77 minutos.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,59/8,23 (s/s, 1H/1H, pirazolopirimidinila), 8,06 (d, 9,0 Hz, 2H, fenila), 7,55 (s, 2H, NH₂), 7,43 (t, 8,5 Hz, 1H,

fenil-OMe), 7,10 (d, 84 Hz, 1H, *fenil-OMe*), 7,57 (s, 2H, NH₂), 7,01 (d, 9,0 Hz, 2H, *fenila*), 6,89 (s, 2H, *fenil-OMe*), 6,54 (s, 1H, *fenil-OMe*), 3,83 (s, 6H, CH₃-O), 3,16/2,47 (m/m, 4H/4H, piperazinila), 2,24 (s, 3H, N-CH₃).

Etapa 3.1 2-(3,5-dimetóxi-fenil)-3-oxo-propionitrila

- 5 2-(3,5-dimetóxi-fenil)-3-oxo-propionitrila é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.3. Produção: 48%; pó branco; ES-EM: M+H = 206,0; HPLC: $t_{Ret} = 4,79$ minutos.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): o composto forma um equilíbrio tautomérico na solução: 8,11/7,68 (s/s, 1H, CH=CH-OH), 6,85/6,54 (s/s, 2H, *fenila*), 6,44/6,38 (s/s, 1H, *fenila*), 3,74 (s/amplo, 6H, CH₃-O).

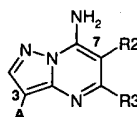
Exemplo 11: Etapa 1.1: 6-(3-benzilóxi-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5- α]pirimidin-7-il amina

Preparado pela etapa descrita na Etapa 1.1

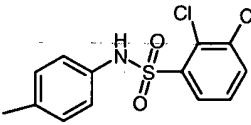
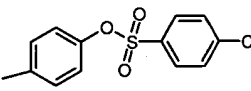
Exemplos 12-76

- 15 Os seguintes Exemplos listados na Tabela 1 são sintetizados analogamente à preparação do Exemplo 8. Uma vez que não esteja comercialmente disponível, as sínteses de intermediários para a preparação de compostos dos Exemplos 12-76 são descritos na tabela II abaixo. Nos casos onde os compostos do título levam um grupo amino livre (Exemplos 59–61),
- 20 os produtos finais são gerados de seus correspondentes precursores transportando função de nitro por hidrogenação na presença de Pd/C (10%) em THF/MeOH durante várias horas.

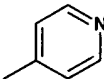
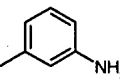
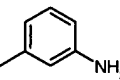
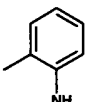
Tabela II

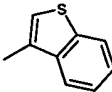
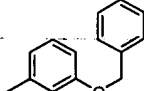
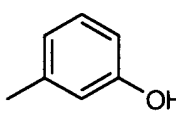
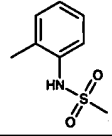
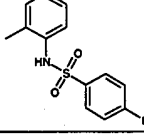
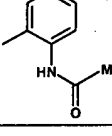
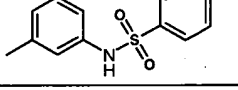
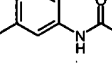
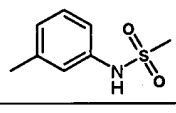
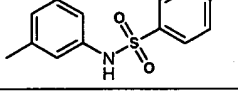
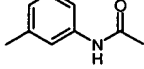


Nº	A	R2	R3	Dados Analíticos
12	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)fenila	4-Clorofenila	H	ES-EM [M+1] ⁺ = 419,0/421,0; HPLC $t_{Ret} = 3,71$ minutos
13	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)-fenila	3-Clorofenila	H	ES-EM [M+1] ⁺ = 419,0/421,0; HPLC $t_{Ret} = 3,92$ minutos
14	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	Fenila	H	ES-EM [M+1] ⁺ = 385,1; PLC $t_{Ret} = 3,31$ minutos

Nº	A	R2	R3	Dados Analíticos
15	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	Fenila	Metila	ES-EM $[M+1]^+ = 399,1$; HPLC $A_{t_{Ret}} = 3,34$ minutos
16	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	Metila	Fenila	ES-EM $[M+1]^+ = 399,0$; HPLC $A_{t_{Ret}} = 3,36$ minutos
17	4-dimetil amino fenila		H	Ponto de fusão 143-146°C; R_f ($CH_2Cl_2/MeOH = 98:2$): 0,32 ES-EM $[M+1]^+ = 552,8$; HPLC $A_{t_{Ret}} = 4,72$ minutos
18	4-dimetil fenila amino		H	Ponto de fusão 186-188 °C; R_f ($CH_2Cl_2/MeOH = 98:2$): 0,50; ES-EM $[M+1]^+ = 519,8$; HPLC $A_{t_{Ret}} = 5,27$ minutos
19	Fenila	4-Metoxifenila	Metila	ES-EM $[M+1]^+ = 331,1$; HPLC $B_{t_{Ret}} = 6,4$ minutos
20	4-metóxi-fenila	Fenila	Metila	ES-EM $[M+1]^+ = 331,1$; HPLC $B_{t_{Ret}} = 6,3$ minutos
21	4-metóxi-fenila	4-Bromofenila	Metila	ES-EM $[M+1]^+ = 408,9/410,9$; HPLC $B_{t_{Ret}} = 7,1$ minutos
22	Fenila	4-Bromofenila	Metila	ES-EM $[M+1]^+ = 378,9/380,9$; HPLC $B_{t_{Ret}} = 7,0$ minutos
23	Fenila	2,6-Diclorofenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 354,9/356,9$; HPLC $B_{t_{Ret}} = 7,9$ minutos
24	3-metóxi-fenila	Fenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 317,1$; HPLC $B_{t_{Ret}} = 6,8$ minutos
25	Br	H	Fenila	ES-EM $[M+1]^+ = 288,9/290,9$; HPLC $B_{t_{Ret}} = 6,3$ minutos
26	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila		H	ES-EM $[M+1]^+ = 441,0$; HPLC $A_{t_{Ret}} = 1,91$ minuto
27	4-Bromo-fenila	H	Fenila	ES-EM $[M+1]^+ = 367,0$; HPLC $A_{t_{Ret}} = 2,56$ minutos
28	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila		H	ES-EM $[M+1]^+ = 391,1$; HPLC $A_{t_{Ret}} = 1,49$ minutos
29		3-Metoxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 373,2$; HPLC $C_{t_{Ret}} = 2,22$ minutos
30	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	Benzila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 399,2$; HPLC $C_{t_{Ret}} = 1,79$ minuto

Nº	A	R2	R3	Dados Analíticos
31	3-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	3-Metoxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 415,2$; HPLC $t_{Ret} = 1,82$ minuto
32	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila		H	ES-EM $[M+1]^+ = 438,2$; HPLC $t_{Ret} = 1,91$ minuto
33	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	4-Metoxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 415,2$; HPLC $t_{Ret} = 2,04$ minutos
34	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	2-Metoxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 415,2$; HPLC $t_{Ret} = 1,75$ minuto
35	Piridin-3-ila	3-Metoxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 318,6$; HPLC $t_{Ret} = 1,84$ minuto
36	3-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	3-Hidroxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 401,6$; HPLC $t_{Ret} = 1,78$ minuto
37	2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	3-Benziloxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 521,3$; HPLC $t_{Ret} = 2,07$ minutos
38	2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	3-Hidroxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 431,7$; HPLC $t_{Ret} = 1,66$ minuto
39	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	2-Benziloxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 491,2$; HPLC $t_{Ret} = 1,77$ minuto
40	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	2-Hidroxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 401,2$; HPLC $t_{Ret} = 1,37$ minuto
41	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	4-Benziloxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 491,2$; HPLC $t_{Ret} = 1,85$ minuto
42	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	4-Hidroxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 401,2$; HPLC $t_{Ret} = 1,32$ minuto
43	3-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	2-Benziloxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 491,3$; HPLC $t_{Ret} = 2,02$ minutos
44	3-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	2-Hidroxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 401,3$; HPLC $t_{Ret} = 1,71$ minuto
45	3-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	4-Benziloxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 491,3$; HPLC $t_{Ret} = 2,05$ minutos
46	3-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	4-Hidroxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 401,3$; HPLC $t_{Ret} = 1,70$ minuto
47	2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	2-Benziloxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 521,3$; HPLC $t_{Ret} = 1,99$ minuto

Nº	A	R2	R3	Dados Analíticos
48	2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	2-Hidroxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 431,3$; HPLC $C_{t_{Ret}} = 1,70$ minuto
49	2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	4-Benziloxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 521,3$; HPLC $C_{t_{Ret}} = 2,05$ minutos
50	2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	4-Hidroxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 431,3$; H- PLC $C_{t_{Ret}} = 1,68$ minutos
51	1-metil-1H-indol-3-ila	3-Benziloxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 446,2$; HPLC $C_{t_{Ret}} = 2,39$ minutos
52	1-metil-1H-indol-3-ila	3-Hidroxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 356,6$; HPLC $C_{t_{Ret}} = 2,06$ minutos
53	3-Piridila	3-Hidroxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 304,1$; HPLC $C_{t_{Ret}} = 1,72$ minuto
54	2-metóxi fenila	3-Benziloxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 423,2$; HPLC $C_{t_{Ret}} = 2,10$ minutos
55	2-metóxi fenila	3-Hidroxifenila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 333,2$; HPLC $C_{t_{Ret}} = 1,98$ minuto
56	3-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila		H	ES-EM $[M+1]^+ = 391,1$; HPLC $D_{t_{Ret}} = 1,56$ minuto
57	2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila		H	ES-EM $[M+1]^+ = 421,1$; HPLC $D_{t_{Ret}} = 1,49$ minuto
58	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila		H	ES-EM $[M+1]^+ = 386,2$; HPLC $C_{t_{Ret}} = 0,44$ minuto
59	3-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila		H	ES-EM $[M+1]^+ = 400,2$; HPLC $C_{t_{Ret}} = 1,57$ minuto
60	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila		H	ES-EM $[M+1]^+ = 400,0$; HPLC $D_{t_{Ret}} = 1,75$ minuto
61	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila		H	ES-EM $[M+1]^+ = 400,2$; HPLC $D_{t_{Ret}} = 1,40$ minuto
62	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila	Tiazol-2-ila de 4-metila	H	ES-EM $[M+1]^+ = 405,6$; HPLC $C_{t_{Ret}} = 2,11$ minutos
63	2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila		H	ES-EM $[M+1]^+ = 471,5$; HPLC $C_{t_{Ret}} = 1,80$ minuto

Nº	A	R2	R3	Dados Analíticos
64	4-metóxi fenila		H	ES-EM $[M+1]^+ = 373,7$; HPLC $t_{Ret} = 2,24$ minutos
65	fenila de 3-metóxi		H	ES-EM $[M+1]^+ = 323,1$; HPLC $t_{Ret} = 2,09$ minutos
66	fenila de 3-metóxi		H	ES-EM $[M+1]^+ = 423,2$; HPLC $t_{Ret} = 2,38$ minutos
67	fenila de 3-metóxi		H	ES-EM $[M+1]^+ = 333,6$; HPLC $t_{Ret} = 2,02$ minutos
68	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila		H	ES-EM $[M+1]^+ = 448,2$; HPLC : $t_{Ret} = 1,62$ minuto
69	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila		H	ES-EM $[M+1]^+ = 558,2$; HPLC : $t_{Ret} = 1,87$ minuto
70	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila		H	ES-EM $[M+1]^+ = 442,1$; HPLC : $t_{Ret} = 1,39$ minuto
71	3-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila		H	ES-EM $[M+1]^+ = 558,4$; HPLC : $t_{Ret} = 2,00$ minutos
72	3-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila		H	ES-EM $[M+1]^+ = 442,6$; HPLC : $t_{Ret} = 1,70$ minuto
73	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila		H	ES-EM $[M+1]^+ = 391,5$; HPLC : $t_{Ret} = 1,79$ minuto
74	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila		H	ES-EM $[M+1]^+ = 478,2$; HPLC : $t_{Ret} = 1,76$ minuto
75	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila		H	ES-EM $[M+1]^+ = 558,2$; HPLC : $t_{Ret} = 1,94$ minuto
76	4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenila		H	ES-EM $[M+1]^+ = 442,2$; HPLC : $t_{Ret} = 1,62$ minuto

Etapla 5.1: 2-(4-Cloro-fenil)-3-oxo-propionitrila

2-(4-cloro-fenil)-3-oxo-propionitrila é preparada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.3: 89%; ES-EM $[M-1]^- = 177,9/179,9$; HPLC $t_{Ret} = 5,67$ minutos.

Etapa 6.1: 2-(3-Cloro-fenil)-3-oxo-propionitrila

2-(3-Cloro-fenil)-3-oxo-propionitrila é preparada analogamente à preparação do composto da etapa 1.3: 89%; ES-EM [M-1]⁺ = 177,9/179,9; HPLC ^At_{Ret} = 5,60 minutos.

5 Etapa 8.1 3-Oxo-2-fenil-butironitrila

3-Oxo-2-fenil-butironitrila é analogamente preparada para a preparação do composto da Etapa 1.3: 62%, cristais brancos, ponto de fusão >215°C; ES-ES-EM M-H = 157,9, R_f (hexano/^ACOEt = 1:1) = 0,57.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,84 (d, 9,0 Hz, 2H), 7,04 (t, 9,0 Hz, 2H), 6,68 (t, 9,0 Hz, 1H), 3,21 (s/amplo, 1H, CH), 2,03 (s, 3H, CH₃).

Etapa 9.1 2-metil-3-oxo-3-fenil-propionitrila

2-metil-3-oxo-3-fenil-propionitrila é analogamente preparada para o procedimento de Yoo e outros, *Tetrahedron Lett.*, Vol. 43, N° 27, pp. 4813 a 4815 (2002). 2-Bromo-propionitrila (0,965 mL, 11,05 mmols) e pó de Índio (975 mg, 8,5 mmols) são agitados sob Ar em THF (15 mL) durante 1 hora. Após a adição de benzoinitrila (735 mg, 5,6 mmols) durante 2 minutos, a mistura reacional é agitada a 60°C em um forno de microondas (Emrys Optimizer, personal chemistry, Suécia) durante 30 minutos. Após a filtragem sobre Hyflo e lavagem com THF (5 mL), a solução de reação é concentrada sob pressão reduzida e dividida entre éter (150 mL) e tampão de fosfato (pH = 7, 150 mL). Depois da separação da fase orgânica, a fase aquosa é extraída com éter (150 mL). As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura (30 mL), secas (Na₂SO₄), concentradas sob pressão reduzida e cromatografia instantânea (sílica-gel, 2 x 18 cm, hexano/AcOEt = 3:1) para o composto da etapa 9.1 como óleo ligeiramente amarelado (300 mg, 1,9 mmol; 34%); ES-EM: M-H = 157,9; R_f (hexano/AcOEt = 1:1) = 0,60.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,06 (d, 8,5 Hz, 2H), 7,74 (t, 8,5 Hz, 1H), 7,62 (t, 8,5 Hz, 2H), 5,17 (q, 8,5 Hz, 1H, CH), 1,52 (s, 3H, CH₃).

O composto do Exemplo 24 é sintetizado analogamente à preparação do composto da Etapa 1.1 por condensando de 2,3-dicloro-N-[4-(ciano-formil-metil)-fenil]-benzenossulfonamida (Etapa 10.1) e 4-(4-dimetilamino-fenil)-2H-pirazol-3-il amina (Etapa 10.3).

Etapa 10.1 2,3-Dicloro-N-[4-(ciano-formil-metil)-fenil]-benzenossulfonamida

Sob uma atmosfera de N₂ são adicionados em porções fragmentos de sódio recentemente divididos (2,3 g totais, 100 mmols) a EtOH absoluto (230 mL) em 15 minutos que é ligeiramente exotérmico (até 43°C). Depois que todo sódio é dissolvido (aproximadamente 1 hora), 2,3-dicloro-N-(4-cianometil-fenil)-benzeno-sulfonamida (Etapa 10.2) (26,27 g, 77 mmols) e éster de etila de ácido fórmico (11,2 mL, 139 mmols) são adicionados à solução incolor à temperatura ambiente. A mistura é aquecida ao refluxo durante 2 horas. Depois de resfriar para temperatura ambiente, o solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo dissolvidos em H₂O (20 mL), seguido por adição de AcOH (200 mL; pH 4). A camada aquosa é extraída com CH₂Cl₂ (2 x, 500 mL), os orgânicos combinados foram lavados com H₂O e secos sobre Na₂SO₄. A purificação é feita através de cromatografia repetida (sílica-gel, EtOAc e CH₂Cl₂/MeOH = 98:2) para obter 2,3-dicloro-N-[4-(cianoformil-metil)-fenil]-benzenossulfonamida (233 mg, 1% de produção) como cristais beges: ponto de fusão 88-102°C; (CH₂Cl₂/MeOH = 95:5): 0,22; ES-EM [M+1]⁺ = 368; HPLC ^Bt_{Ret} = 5,61 minutos.

Etapa 10.2 2,3-Dicloro-N-(4-cianometil-fenil)-benzenossulfonamida

À solução de 4-aminobenzilcianida (12 g, 90,8 mmols) em piridina (11 mL) à temperatura ambiente, uma solução de 2,3-diclorobenzenossulfonilcloreto (22,29 g, 90,8 mmols) em THF (80 mL) é adicionada no período de 20 minutos. A reação é agitada até refluxo durante 2 horas. Após resfriamento, o solvente é removido sob pressão reduzida e o sólido restante suspensos em HCl a 10% (200 mL). O produto cristalino cru é filtrado, lavado com H₂O e seco a 60°C. A purificação final é feita por suspensão do composto cru em MeOH (250 mL), aquecendo ao refluxo, filtragem e secagem. 2,3-Dicloro-N-(4-cianometil-fenil)-benzenossulfonamida (26,54 g, 86%) é obtido como cristais laranja: ponto de fusão: 202-206 °C; (CH₂Cl₂/MeOH 98:2): 0,54; ES-EM [M-1]⁻ = 338,8; HPLC ^Bt_{Ret} = 5,85 minutos.

30 Etapa 10.3 4-(4-Dimetilamino-fenil)-2H-pirazol-3-il amina

4-(4-Dimetilamino-fenil)-2H-pirazol-3-il amina é preparada de 2-(4-dimetilamino-fenil)-3-oxo-propionitrila (Etapa 10.4) e hidrato de hidrazina

como descrito em Patente dos Estados Unidos Nº 2.989.539 (20.6.61; Anderson e Reiff; Exemplo 18). 4-(4-Dimetilamino-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina: ponto de fusão 173 a 176°C; ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3 = 90:10:1$): 0,37; ES-EM $[\text{M}+1]^+ = 203$; HPLC $t_{\text{Ret}}^{\text{B}} = 1,40$ minutos.

5 Etapa 10.4 2-(4-Dimetilamino-fenil)-3-oxo-propionitrila

2-(4-Dimetilamino-fenil)-3-oxo-propionitrila é preparada de (4-dimetilamino-fenil)-acetonitrila, formiato de etila e sódio como descrito em Patente dos Estados Unidos Nº 2.989.539 (Exemplo 25).

2-(4-Dimetilamino-fenil)-3-oxo-propionitrila: ponto de fusão 175 –
10 178°C; ES-EM $[\text{M}+1]^+ = 189$; HPLC $t_{\text{Ret}}^{\text{B}} = 2,00$ minutos.

O composto do Exemplo 18 é preparado analogamente à síntese do composto do Exemplo 17 usando-se 4-(4-dimetilamino-fenil)-2H-pirazol-3-il amina (Etapa 10.3) e éster de 4-(ciano-formil-metil)-fenila de ácido 4-cloro-benzenossulfônico (Etapa 11.1).

15 Etapa 11.1 Éster de 4-(ciano-formil-metil)-fenila de ácido 4-cloro-benzenossulfônico

Éster de 4-(ciano-formil-metil)-fenila de ácido 4-cloro-benzenossulfônico é preparado como descrito no Exemplo 17 (Etapa 10.1), usando-se comercialmente disponível ao invés 4-(cianometil)fenila.

20 Éster de 4-(ciano-formil-metil)-fenila de ácido 4-cloro-benzenossulfônico (162 mg); sólido amarelado; ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95:2$): 0,32; ES-EM $[\text{M}+1]^+ = 335$; HPLC $t_{\text{Ret}}^{\text{B}} = 6,23$ minutos.

Etapa 12.1 2-(4-metóxi-fenil)-3-oxo-butironitrila

2-(4-metóxi-fenil)-3-oxo-butironitrila é preparada como descrito
25 por Smith, Breen, Hajek e Awang, J., *Org. Chem.*, Vol. 35, Nº. 7, pp. 2215-2221 (1970).

Etapa 14.1 2-(4-Bromo-fenil)-3-oxo-butironitrila

2-(4-Bromo-fenil)-3-oxo-butironitrila é sintetizada de acordo com o procedimento de Rau, *Ger. Offen.*, DE 3001266 (1980).

30 Etapa 16.1 1,2-(2,6-Dicloro-fenil)-3-oxo-propionitrila

1,2-(2,6-Dicloro-fenil)-3-oxo-propionitrila é preparada como descrito por Menzer, Lankau e Unverferth, *Ger. Offen.*, DE 19521822 (1996).

Etapa 17.1 4-(3-metóxi-fenil)-2H-pirazol-3-il amina

4-(3-metóxi-fenil)-2H-pirazol-3-il amina e Etapa 22.2 são preparados como descrito por Bruni e outros, *Heterocyclic. Chem.*, Vol. 32, Nº. 1, pp. 291-298 (1995).

5 Etapa 19.1 2-Benzo[b]tiofen-3-il-3-oxo-propionitrila

2-Benzo[b]tiofen-3-il-3-oxo-propionitrila é sintetizado analogamente à preparação do composto da etapa 1.3: Produção: 56%; pó branco; ES-EM: M-H = 123,9; HPLC: $t_{Ret} = 2,20$ minutos.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 12,0 (s/amplo, 1H), 8,00-7,70 (m, 3H), 7,45-7,35 (m, 2H).

Etapa 21.1 3-Oxo-2-tiofen-3-il-propionitrila

3-Oxo-2-tiofen-3-il-propionitrila é sintetizada analogamente à preparação do composto da etapa 1.3: Produção: 51%; pó branco, ES-EM: M-H = 112,9; HPLC: $t_{Ret} = 2,03$ minutos.

15 O composto forma um equilíbrio tautomérico na solução: ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 7,95/7,55 (s/s, 1H, CH=CH-OH), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 1H).

Etapa 22.1 4-Benzo[b]tiofen-3-il-1H-pirazol-3-il amina

20 4-Benzo[b]tiofen-3-il-1H-pirazol-3-il amina é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.2: Produção: 80%; pó branco; ES-EM: M+H = 216,0.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 12,0 (s/amplo, 1H), 8,00-7,80 (m, 2H), 7,75 (s/amplo, 1H), 7,60 (s/amplo, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H).

Etapa 22.2 (2-(3-metóxi-fenil)-3-oxo-propionitrila)

25 (2-(3-metóxi-fenil)-3-oxo-propionitrila) é preparada como descrito por Bruni e outros, *Heterocyclic. Chem.*, Vol. 32, Nº. 1, pp. 291-298 (1995).

Etapa 23.1 2-Formil-3-fenil-propionitrila

2-Formil-3-fenil-propionitrila é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.3: Produção: 77%; óleo; ES-EM: M-H = 30 158,0.

O composto forma um equilíbrio tautomérico na solução: ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 7,40-7,15 (m, 5H), 2,85-2,75 (m, 2H).

Etapa 24.1 4[3-(4-Metil-piperazin-1-ila)-fenil]-acetonitrila

4[3-(4-Metil-piperazin-1-ila)-fenil]-acetonitrila é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.5: Produção: 55%; sólido marrom; ES-EM: M+H = 216,7; HPLC: $C_{tRet} = 1,65$ minuto.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 7,30-7,25 (m, 1H), 6,90-6,82 (m, 2H), 6,80-6,75 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,25-3,15 (m, 4H), 2,60-2,50 (m, 4H), 2,35 (s, 3H).

Etapa 24.2 2-[3-(4-Metil-piperazin-1-ila)-fenil]-3-oxo-propionitrila

- 10 2-[3-(4-Metil-piperazin-1-ila)-fenil]-3-oxo-propionitrila é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.3: Produção: 100%; sólido marrom; ES-EM: M+H = 244,1; HPLC: $C_{tRet} = 1,67$ minuto.

Etapa 24.3 4-[3-(4-Metil-piperazin-1-ila)-fenil]-1H-pirazol-3-il amina

- 15 4-[3-(4-Metil-piperazin-1-ila)-fenil]-1H-pirazol-3-il amina é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.2: Produção: 36%; espuma amarela; ES-EM: M+H = 258,2; HPLC: $C_{tRet} = 1,46$ minutos.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 7,45 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,85-6,80 (m, 1H), 4,00 (s/amplo, 2H), 3,30-3,20 (m, 4H), 2,65-2,58 (m, 4H), 2,35 (s, 3H).

Etapa 25.1 2-(1-Metil-1H-indol-3-ila)-3-oxo-propionitrila

- 20 2-(1-metil-1H-indol-3-ila)-3-oxo-propionitrila é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.3: Produção: 59%; óleo; ES-EM: M+H = 199,1.

O composto forma um equilíbrio tautomérico na solução: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): 8,00/7,95 (s/s, 1H), 7,60-7,20 (m, 5H), 3,75 (s, 3H).

- 25 Etapa 26.1 2-(4-metóxi-fenil)-3-oxo-propionitrila

2-(4-metóxi-fenil)-3-oxo-propionitrila é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.3: Produção: 80%; sólido branco; ES-EM: M-H = 174,3.

- 30 O composto forma um equilíbrio tautomérico na solução: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6): 7,80/7,58(s/s, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 6,90-6,80 (m, 2H), 3,73/3,70 (s/s, 3H).

Etapa 27.1 2-(2-metóxi-fenil)-3-oxo-propionitrila

2-(2-metóxi-fenil)-3-oxo-propionitrila é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.3: Produção: 40%; óleo marrom; ES-EM: M+H = 174,3; HPLC C_{tRet} = 2,01 minutos.

Etapa 28.1 3-Oxo-2-piridin-3-il-propionitrila

5 3-Oxo-2-piridin-3-il-propionitrila é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.3: Produção: 71%; sólido marrom; ES-EM: M+H = 147,2; HPLC C_{tRet} = 1,31 minuto.

Etapa 28.2 4-Piridin-3-il-1H-pirazol-3-ilamina

10 4-Piridin-3-il-1H-pirazol-3-il amina é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.2: Produção: 68%; sólido marrom; ES-EM: M+H = 161,2; HPLC C_{tRet} = 0,50 minuto.

Etapa 30.1 [2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-acetonitrila

15 [2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-acetonitrila é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.5: Produção: 51%; sólido marrom; ES-EM: M+H = 246,6; HPLC: C_{tRet} = 1,72 minuto.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,00-6,95 (m, 1H), 6,85-6,75 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,15-3,05 (m, 4H), 2,60-2,55 (m, 4H), 2,35 (s, 3H).

Etapa 30.2 2-[2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-3-oxo-propionitrila

20 2-[2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-3-oxo-propionitrila é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.4: Produção: 100%; sólido marrom; ES-EM: M+H = 274,1; HPLC: C_{tRet} = 1,62 minuto.

Etapa 30.3 4-[2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-2H-pirazol-3-ilamina

25 4-[2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-2H-pirazol-3-il amina é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.2: Produção: 32%; sólido marrom; ES-EM: M+H = 288,2; HPLC: C_{tRet} = 1,46 minuto.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,50 (s, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,90-6,80 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,65-2,55 (m, 4H), 2,35 (s, 3H).

30 **Etapa 32.1** 2-(2-benzilóxi-fenil)-3-oxo-propionitrila

2-(2-benzilóxi-fenil)-3-oxo-propionitrila é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.3: Produção: 85%; sólido branco;

ES-EM: M+H = 252,6; HPLC: $C_{tRet} = 2,35$ minutos.

O composto forma um equilíbrio tautomérico na solução: ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 11,6/7,78 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,40-7,20 (m, 5H), 7,15-7,05 (m, 1H), 7,00-6,90 (m, 1H), 5,15 (s, 2H).

5 Etapa 34.1 2-(4-benzilóxi-fenil)-3-oxo-propionitrila

2-(4-benzilóxi-fenil)-3-oxo-propionitrila é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.3: Produção: 95%; sólido branco; ES-EM: M-H = 250,3; HPLC: $C_{tRet} = 2,41$ minutos.

10 O composto forma um equilíbrio tautomérico na solução: ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 12,0/11,7 (s, 1H), 7,90-7,80 e 7,60-7,50 (m, 1H), 7,40-7,25 (m, 6H), 7,05-6,95 (m, 2H), 5,10 (s, 2H).

Etapa 44.1 4-(1-Metil-1H-indol-3-ila)-2H-pirazol-3-il amina

15 4-(1-Metil-1H-indol-3-ila)-2H-pirazol-3-il amina é sintetizada analogamente para preparação do composto da Etapa 1.2: Produção: 10%; espuma marrom; ES-EM: M+H = 213,2; HPLC: $C_{tRet} = 1,66$ minuto.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 7,70 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 3,80 (s, 3H).

Etapa 47.1 2-(2-metóxi-fenil)-3-oxo-propionitrila

20 2-(2-metóxi-fenil)-3-oxo-propionitrila é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.3: Produção: 59%; sólido branco; ES-EM: M+H = 175,3; HPLC: $C_{tRet} = 2,01$ minutos.

Etapa 47.2 4-(2-metóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina

25 4-(2-metóxi-fenil)-2H-pirazol-3-il amina é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.2: Produção: 35%; sólido branco; ES-EM: M+H = 190,1; HPLC: $C_{tRet} = 1,40$ minutos.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 11,5 (bs, 1H), 7,50 (bs, 1H), 7,30 (bs, 1H), 7,20-7,05 (m, 1H), 7,00-6,85 (m, 2H), 4,30 (bs, 2H), 3,75 (s, 3H).

Etapa 51.1 3-Oxo-2-piridin-4-il-propionitrila

30 3-Oxo-2-piridin-4-il-propionitrila é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 1.3: Produção: 59%; sólido laranja; ES-EM: M+H = 147,2; HPLC: $C_{tRet} = 1,00$ minuto.

O composto forma um equilíbrio tautomérico na solução: ^1H -

RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 13,1/9,60 (bs, 1H), 9,10 (bs, 1H), 8,20-8,00 (m, 2H), 7,95-7,80 (m, 1H).

Etapla 52.1 (Z)-3-Dimetilamino-2-(3-nitro-fenil)-acrilonitrila

(3-Nitro-fenil)-acetonitrila (1,51 g, 9,31 mmols), dimetoximetil-
 5 dimetil-amina (6,2 mL, 46,5 mmols) em xileno (30 mL) são agitados ao refluxo durante 1 hora. Após a adição de hexano (20 mL), a mistura reacional é resfriada a 0°C. O material de precipitação é filtrado para produzir o composto da etapa 52.1 como sólido de marrom (1,76 g, 8,19 mmols; 88%); ES-EM: M+H = 218,1; HPLC: C_{tRet} = 2,24 minutos.

10 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 8,10-8,05 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,75-7,72 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 3,30 (s, 6H).

Etapla 52.2 3-[3-(4-Metil-piperazin-1-ila)-fenil]-6-(3-nitro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

4-[3-(4-Metil-piperazin-1-ila)-fenil]-1H-pirazol-3-il amina (Etapla
 15 24.3) (305 mg, 1,18 mmol), (Z)-3-dimetilamino-2-(3-nitro-fenil)-acrilonitrila (Etapla 52.1) (335 mg, 1,54 mmol) dissolvidos em AcOH (10 mL) e BuOH (10 mL) são agitados ao refluxo durante 16 horas. Depois da adição da solução de NaHCO₃ aquosa saturada, a mistura reacional é extraída com EtOAc (50 mL, 2 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com H₂O (10 mL), se-
 20 cas (Na₂SO₄), concentradas sob pressão reduzida e submetidas à cromatografia instantânea (sílica-gel, 2,5 x 15 cm, CH₂Cl₂/MeOH = 9:1) para produzir o composto da Etapla 52.2 como sólido de laranja (224 mg, 0,52 mmol; 44%); ES-EM: M+H = 430,1; HPLC: C_{tRet} = 1,91 minuto.

25 ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 8,70 (s, 1H), 8,35-8,30 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,22 8,18 (m, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,90 (bs, 2H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,50-2,40 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).

Etapla 53.1 3-[4-(4-Metil-piperazin-1-ila)-fenil]-6-(3-nitro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-ilamina

30 3-[4-(4-Metil-piperazin-1-ila)-fenil]-6-(3-nitro-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapla 52.2: Produção: 30%; sólido vermelho; ES-EM: M+H = 430,0.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 8,60 (s, 1H), 8,35-8,30 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20-8,10 (m, 1H), 8,00 (d, 2H, J = 7,9Hz), 7,95-7,90 (m, 1H), 7,85 (bs, 2H), 7,80-7,75 (m, 1H), 6,95 (d, 1H, J = 7,9Hz), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,50-2,40 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).

5 **Etapla 54.1** (Z)-3-Dimetilamino-2-(2-nitro-fenil)-acrilonitrila

(Z)-3-Dimetilamino-2-(2-nitro-fenil)-acrilonitrila é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 52.1: Produção: 97%; sólido marrom.

10 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 7,82-7,78 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 3,15 (s, 6H).

Etapla 54.2 3-[4-(4-Metil-piperazin-1-ila)-fenil]-6-(2-nitro-fenil)-pirazol[1,5- α]pirimidin-7-ilamina

15 3-[4-(4-Metil-piperazin-1-ila)-fenil]-6-(2-nitro-fenil)-pirazol[1,5- α]pirimidin-7-il amina é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 55.2: sólido marrom; ES-EM: M+H = 430,0; HPLC: ^Dt_{Ret} = 1,61 minuto.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 8,55 (s, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 8,05-7,95 (m, 3H), 7,82-7,60 (m, 5H), 7,00-6,95 (m, 2H), 3,15-3,05 (m, 4H), 2,45-2,40 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).

20 **Etapla 55.1** (E)-3-Dimetilamino-2-(4-metil-tiazol-2-ila)-acrilonitrila

(E)-3-Dimetilamino-2-(4-metil-tiazol-2-ila)-acrilonitrila é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 52.1: Produção: 74%; sólido preto; ES-EM: M+H = 194,2; HPLC: ^Ct_{Ret} = 1,57 minuto.

25 ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 7,76 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,25 (bs, 6H), 2,35 (s, 3H).

Exemplo 68

3-{7-Amino-2-metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenil]-pirazol[1,5- α]pirimidin-6-il}-fenol

30 3-{7-Amino-2-metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)fenil]-pirazol[1,5- α]pirimidin-6-il}-fenol é sintetizada analogamente à preparação do Exemplo 1 usando-se metil hidrazina em vez de hidrazina quando o anel de pirazol é formado: ES-EM: M+H = 415,2; HPLC: ^Dt_{Ret} = 1,45 minuto.

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 9,53 (s, 1H, OH), 2,56 (s, 3H CH₃), 2,24 (s, 3H CH₃).

Exemplo 69

Éster de etila de ácido (4-{7-amino-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-
5 fenil]-pirazol[1,5- α]pirimidin-6-il}-fenil)-carbâmico

4-(4-(4-Metil-piperazin-1-ila)-fenil)-2H-pirazol-3-il amina (Etapa 1.2) (200 mg, 0,81 mmol) e éster de etila de ácido [4-(2-ciano-1-formil-etil)-fenil]-carbâmico (Etapa 62.1) (275 mg, 0,04 mmol) dissolvidos em EtOH (4 mL) e HCl etanólico (1,6 mL, 2,5 N) são agitados sob refluxo durante 17 ho-
10 ras sob Ar. Após a adição H₂O (4 mL) e K₂CO₃ (250 mg), a mistura reacional é extraída com CH₂Cl₂ (20 mL, 2 x). As fases orgânicas combinadas são la-
vadas com H₂O (10 mL), secas (Na₂SO₄), concentradas sob pressão reduzi-
da e submetida à cromatografia instantânea (sílica-gel, 2,5 x 15 cm, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ = 95:5:0,5) para produzir o composto do Exemplo 62 co-
15 mo sólido branco (58 mg, 0,123 mmol; 15%); ES-EM: M+H = 472,0; R_f (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ = 90:10:0,1) = 0,42; HPLC: $A_{t_{\text{Ret}}}$ = 4,26 minutos.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 8,75/8,58 (s/s, 1H/1H, pirazolopi-
rimidinila), 8,03 (d, 9,0 Hz, 2H, fenila), 7,61 (d, 9 Hz, 2H, fenila), 7,53 (s, 2H,
NH₂), 7,46 (d, 9 Hz, 2H, fenila), 7,00 (d, 9 Hz, 2H, fenila), 4,17 (q, 7,5 Hz, 2H,
20 CH₂-etila), 3,17/2,48 (m/m, 4H/4H, piperazinila), 2,24 (t, 7,5 Hz, 3H, CH₃).

Etapa 62a.1 Éster de etila de ácido [4-(ciano-1-formil-metil)-fenil]-carbâmico

Éster de benzila de ácido [4-(ciano-metil)-fenil]-carbâmico (Etapa 62a,2) (1 g, 3,76 mmols) é formilado em analogia à preparação da Etapa 1.3 produzindo o éster de etila de ácido carbâmico correspondente (também
25 transformando assim a função de éster de benzila na função de éster de eti-
la): cristais incolores (654 mg, 2,66 mmols, 70%). ES-EM: M+H = 233,0.

^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 4,12 (q/amplo, 7,5 Hz, 2H, CH₂-
etila), 1,23 (t/amplo, 7,5 Hz, 3H, CH₃-etila).

Etapa 62.2 Éster de benzila de ácido [4-(ciano-metil)-fenil]-carbâmico

30 (4-amino-fenil)-acetonitrila (2 g, 15,1 mmols) e dicarbonato de
dibenzila (4,33 g, 15,1 mmols) dissolvidos em dioxano (16 mL) são agitados
durante 1 hora à temperatura ambiente. Após evaporação do solvente, o

produto é isolado através de cromatografia instantânea (sílica-gel, 4,5 x 25 cm, CH₂Cl₂/MeOH = 99:1): sólido branco (3,82 g, 14,4 mmols; 95%); ES-EM: M-H = 265,0; R_f (CH₂Cl₂/MeOH = 95:5) = 0,49; HPLC: A_{tRet} = 6,32 minutos.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,82 (s, 1H, NH), 7,51-7,35 (m, 7H, arila), 7,26 (d, 8,5 Hz, 2H, arila), 5,15 (s, 2H, CH₂), 3,95 (s, 2H, CH₂).

(Z)-3-Dimetilamino-2-tiazol-4-il-acrilonitrila

(Z)-3-Dimetilamino-2-tiazol-4-il-acrilonitrila é sintetizada analogamente à preparação do composto da Etapa 52.1: ES-EM [M+1]⁺ = 180,1; HPLC: C_{tRet} = 1,91 minuto

10 Compostos 68, 69, 71, 74, e 75 transportando funções de sulfonamida e acetilamida (composto 50, 72 e 76) são preparados reagindo o precursor de amino com o correspondente cloreto de ácido sulfônico ou anidrido de ácido acético na presença de piridina.

Exemplos 77 e 78

15 Os compostos na Tabela 2 e Tabela 3 são preparados de acordo com Exemplo 8.

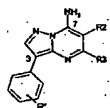
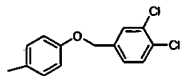
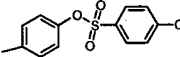
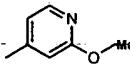
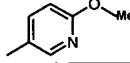
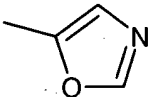
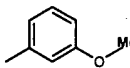
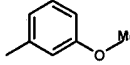
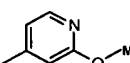
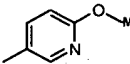
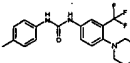
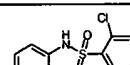
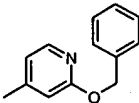
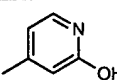
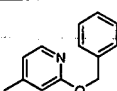
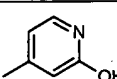
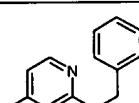
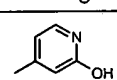
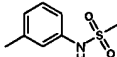


Tabela 2-Exemplo 77

Nº	R'	R2	R3
A	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)		H
B	4-(-O-(CH ₂) ₂ -NH ₂)	3-Hidroxifenila	H
C	4-(-O-(CH ₂) ₂ -NH ₂)	H	4-piridinila
D	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)		H
E	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)		H
F	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)/2-Cl		H
G	4-Dimetilaminila		H
H	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)		H
I	4-Dimetilaminila		H

N°	R'	R2	R3
K	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)		H
L	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)		H
M	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)	H	4-Piridinila
N	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)		H
O	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)		H
R	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)		H
S	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)		H
V	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)	H	
W	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)/2-Metóxi		H
X	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)/2-metóxi		H
Y	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)		H
Z	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)		H
Z1	3-(4-metil-piperazin-1-ila)		H
Z2	3-(4-metil-piperazin-1-ila)		H
z3	3-(4-metil-piperazin-1-ila)		H
z4	3-(4-metil-piperazin-1-ila)		H
z5	3-(4-metil-piperazin-1-ila)	H	
Z6	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)		H
Z7	3-(4-metil-piperazin-1-ila)		CH ₃
Z8	3-(4-metil-piperazin-1-ila)		H
Z9	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)		H
z10	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)		H

N°	R'	R2	R3
z11	3-(4-Metil-piperazin-1-ila)		H
z12	3-(4-Metil-piperazin-1-ila)		H
z13	5-(4-metil-piperazin-1-ila)/2-metóxi		H
z14	5-(4-metil-piperazin-1-ila) /2-metóxi		H
z15	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)/2-metóxi		H
z16	4-(4-Metil-piperazin-1-ila) /2-metóxi		H
z17	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)	Br	H
z18	3-(4-Metil-piperazin-1-ila)		H
Z19	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)/2-Metóxi	3-Benziloxifenila	H
z20	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)/2-metóxi	3-Hidroxifenila	H
z21	3-(4-Metil-piperazin-1-ila)	3-Clorofenila	Me
z22	4-(4-Metil-piperazin-1-ila)/2-metóxi	3-Clorofenila	Me
Z23	5-(4-metil-piperazin-1-ila)/2-metóxi	3-Clorofenila	Me

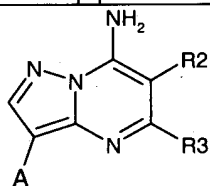
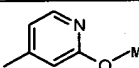
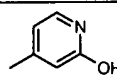
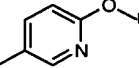
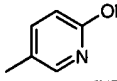
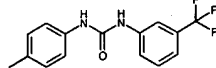
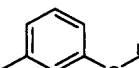


Tabela 3-Exemplo 78

N°.	A	R2	R3
A	Br	H	4-Piridinila
B	H	H	4-Piridinila
C	Br		H
D	Br		H
E	Br		H
F	Br		H
G	H		H
H	Piridin-4-ila		H

Exemplo 79: 6-(3-Cloro-fenil)-5-metil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

4-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-1H-pirazol-3-il amina (Etapa 72,2) (1,29 g, 5 mmols), é dissolvida em EtOH (25 mL), seguido pela adição
 5 de 2-(3-Cloro-fenil)-3-oxo-butironitrila (Etapa 72,3) (0,97 g, 5 mmols) e HCl (1,25 M em EtOH; 20 mmols, 16 mL) à temperatura ambiente. A solução amarelada é refluxada sob agitação durante 20 horas. Depois de resfriar à temperatura ambiente, H₂O (80 mL) é adicionado assim como K₂CO₃ (2,5 g) para produzir a mistura básica. A camada aquosa é extraída com CH₂Cl₂
 10 (200 mL, 2 vezes). As fases orgânicas combinadas são lavadas com H₂O (50 mL, 2 vezes), secas (Na₂SO₄), concentradas sob pressão reduzida e cromatografadas (sílica-gel, 120 g RediSep, ISCO Sg-100 CH₂Cl₂/MeOH/NH₃=95:5:0,1) para obter o composto-título 72 como cristais brancos (1,03 g, 2,38 mmols; 48%); ponto de fusão 110-115°C.;
 15 EM(ESI+):m/z = 433 (M+H)⁺; HPLC: ^At_{RET} = 3,72 minutos (Sistema 1).

Etapa 72,1: 2-(3-Cloro-fenil)-3-oxo-butironitrila

355 ml de etanol são aquecidos a 55°C sob N₂. A esta solução é adicionado sódio (3,91 g; 0,17 mol) em 30 minutos e agitado durante 1,5 horas até que todo o metal seja dissolvido. Cianeto de 3-clorobenzila (15,31 g;
 20 0,1 mol) e acetato de etila (28,53 mL; 0,29 mol) são adicionados à solução incolor, seguidas por agitação sob refluxo durante 5 horas. Depois da conclusão da reação, a mistura amarela é resfriada à temperatura ambiente e evaporada sob pressão reduzida. O material cru é absorvido em água (200 mL) e neutralizado por adição de 25 g de ácido cítrico. A camada aquosa é
 25 extraída com CH₂Cl₂ (2 vezes, 250 mL). As fases orgânicas combinadas são lavadas com H₂O (2 vezes, 150 mL), secas (Na₂SO₄), concentradas sob pressão reduzida e cromatografadas (sílica-gel, 1 kg, Merck 60 (0,040-0,063), eluição com EtOAc/Hexanos 1:1) para obter o composto-título 72,1 como cristais amarelados (9,7 g, 0,05 mol; 50%); ponto de fusão 92-97°C;
 30 EM(ESI+):m/z = 302,9 (M+H)⁺; HPLC: ^At_{RET} = 5,67 minutos (Sistema 1).

Etapa 72.2: 4-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-1H-pirazol-3-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 31;

Etapa 24,1-24,3

Exemplo 80: 6-(3-Cloro-fenil)-5-metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

5 O composto-título é preparado tal como descrito no exemplo 86; usando ao invés 4-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-2H-pirazol-3-il amina (Exemplo 8; Etapa 1.2) e 2-(3-Cloro-fenil)-3-oxo-butironitrila (Exemplo 80, Etapa 73,1). Cristais beges; ponto de fusão 113-115°C; EM(ESI+):m/z = 433 (M+H)⁺; HPLC: $t_{RET} = 3,56$ minutos (Sistema 1).

10 Exemplo 81: 6-(3-Cloro-fenil)-3-[2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-5-met-hil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 4-[2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-2H-pirazol-3-il amina e 2-(3-Cloro-fenil)-3-oxo-butironitrila (Exemplo 79, Etapa 72,1). Cristais beges; ponto de fusão 116-121 °C; EM(ESI+):m/z = 463 (M+H)⁺; HPLC: $t_{RET} = 3,68$ minutos (Sistema 1).

Etapa 74.1: 4-[2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-2H-pirazol-3-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 8, (Etapa 1.2; Etapa 1.4 e 1,5); usando ao invés 5-Bromo-2-metóxi-fenilacetoneitrila e N-metilpiperazina. Espuma amarelada; EM(ESI+):m/z = 288,2 (M+H)⁺; HPLC: $t_{RET} = 3,53$ minutos (Sistema 2).

Exemplo 82: 6-(3-Cloro-fenil)-3-[2-metóxi-4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-5-met-hil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

25 O composto-título é preparado tal como descrito no exemplo 86; usando ao invés de 4-[2-metóxi-4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-2H-pirazol-3-il amina e 2-(3-Cloro-fenil)-3-oxo-butironitrila (Exemplo 79, Etapa 72,1). Cristais beges; ponto de fusão 215-217 °C; EM(ESI+):m/z = 463 (M+H)⁺; HPLC: $t_{RET} = 3,63$ minutos (Sistema 1).

30 Etapa 75.1: 4-[2-metóxi-5-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-2H-pirazol-3-ilamina. O composto-título é preparado tal como descrito no exemplo 8, (Etapa 1.2; Etapa 1.4 e 1,5); usando ao invés 4-Bromo-2-metóxi-

fenilacetonitrila e N-metilpiperazina. Cristais verde amarronado; ponto de fusão 173,7-178,1 °C; EM(ESI+):m/z = 288,1 (M+H)⁺; HPLC: $t_{\text{RET}} = 3,40$, minutos (Sistema 2).

Exemplo 83: 3-{7-amino-3-[2-metóxi-4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il}-fenol

O composto-título é preparado como descrito por dissolução de 6-(3-benzilóxi-fenil)-3-[2-metóxi-4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina em metanol e submetido a hidrogenação catalítica na presença de Pd/C como descrito no exemplo 1: Cristais beges; ponto de fusão 217-220 °C; EM(ESI+):m/z = 431,0 (M+H)⁺; HPLC: $t_{\text{RET}} = 2,65$ minutos (Sistema 1).

Etapa 76.1: 6-(3-benzilóxi-fenil)-3-[2-metóxi-4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 8, (Etapa 1.2; Etapa 1.4 e 1,5); usando ao invés de 4-Bromo-2-metóxi-fenilacetonitrila e N-metilpiperazina. Sólido amarelado; EM(ESI+):m/z = 521 (M+H)⁺; HPLC: $t_{\text{RET}} = 4,38$ minutos (Sistema 1).

Exemplo 84: 6-(2-Cloro-fenil)-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado tal como descrito no exemplo 86; usando ao invés 4-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-2H-pirazol-3-il amina e (Z)-2-(2-Cloro-fenil)-3-dimetilamino-acrilonitrila. Sólido amarelo; ponto de fusão 197-200° C; EM(ESI+):m/z = 419 (M+H)⁺; HPLC: $t_{\text{RET}} = 3,33$ minutos (Sistema 1).

Etapa 77,1: (Z)-2-(2-Cloro-fenil)-3-dimetilamino-acrilonitrila.

N,N-Dimetilformamida-dimetilacetal (9,06 mL; 64,3 mMols) e 2-clorobenzilcianeto (1,95 g; 12,86 mMols) é aquecida sob agitação a 100 °C sob uma atmosfera de Argônio. Após resfriamento à temperatura ambiente, a mistura é concentrada sob pressão reduzida e purificada através de sílica-gel (sílica-gel, 120 g RediSep, ISCO Sg-100, eluição com EtOAc/hexanos de 1:1) para obter o composto-título como óleo grosso amarelo (2,44 g, 11,8 mmols; 92%); EM(ESI+):m/z = 207 (M+H)⁺; TLC (EtOAc/hexanos de 1:1) R_f

= 0,38.

Exemplo 85: 6-(2-Cloro-fenil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]-pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés (Z)-2-(2-Cloro-fenil)-3-dimetilamino-acrilonitrila (Exemplo 84, Etapa 77,1). Cristais amarelados; ponto de fusão 200-203 °C; EM(ESI+):m/z = 419,0 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET} = 3,65 minutos (Sistema 1).

Exemplo 86: 6-(4-flúor-fenil)-5-metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 4-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-2H-pirazol-3-il amina e 2-(4-flúor-fenil)-3-oxo-butironitrila. Cristais brancos; ponto de fusão 289-291 °C; EM(ESI+):m/z = 417,1 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET} = 3,21 minutos (Sistema 1).

Etapa 79.1: 2-(4-flúor-fenil)-3-oxo-butironitrila

O composto-título é preparado como descrito pelo exemplo 79, Etapa 72,1 usando ao invés (4-flúor-fenil)-acetonitrila. Cristais beges; ponto de fusão 77-83 °C; EM(ESI+):m/z = 176,9 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET} = 5,15 minutos (Sistema 1).

Exemplo 87: 6-(4-flúor-fenil)-5-metil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 2-(4-flúor-fenil)-3-oxo-butironitrila (Exemplo 86, Etapa 79.1). cristais brancos; ponto de fusão 204-206 °C; EM(ESI+):m/z = 417,1 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET} = 3,34 minutos (Sistema 1).

Exemplo 88: 6-(3-Cloro-fenil)-5-metil-3-[3-[4-(1-metil-piperidin-4-ila)-piperazin-1 -il]-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 4-{3-[4-(1-metil-piperidin-4-ila)-piperazin-1-il]-fenil}-2H-pirazol-3-il-amina. Cristais beges; ponto de fusão 180-185 °C; EM(ESI+):m/z = 516,0 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET} = 4,96 minutos (Sistema 1).

Etapa 81.1: 4-{3-[4-(1-metil-piperidin-4-ila)-piperazin-1-il]-fenil}-2H-pirazol-3-ilamina.

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 8, (Etapa 1.2 e 1.4 e 1.5); usando ao invés (3-Bromo-fenil)-acetonitrila e 1-(1-metil-piperidin-4-ila)-piperazina. Cristais amarelados; ponto de fusão 213-220 °C; EM(ESI+): m/z = 341,18 (M+H)+; HPLC: t_{RET} = 3,57 minutos (Sistema 1).

5 Exemplo 89: 6-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-5-metil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 2-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-3-oxo-butironitrila. Cristais brancos; ponto de fusão 224-226 °C; EM(ESI+):m/z = 451 (M+H)+; HPLC: t_{RET} = 3,86 minutos (Sistema 1).

Etapa 82.1: 2-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-3-oxo-butironitrila

O composto-título é preparado como descrito pelo exemplo 79, Etapa 72.1 usando ao invés (3-Cloro-4-flúor-fenil)-acetonitrila. Cristais brancos; ponto de fusão 133-134 °C; EM(ESI-): m/z = 209,9 (M-H)-; HPLC: t_{RET} = 5,79 minutos (Sistema 1).

15 Exemplo 90: 6-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-5-metil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito pelo exemplo 79, usando ao invés 4-[4-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-2H-pirazol-3-il amina e 2-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-3-oxo-butironitrila (Exemplo 89; etapa 82,1). Cristais brancos; ponto de fusão 264-265 °C; EM(ESI+):m/z = 451 (M+H)+; HPLC: t_{RET} = 3,72 minutos (Sistema 1).

20 Exemplo 91: 6-(3-Bromo-fenil)-5-metil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

25 O composto-título é preparado como descrito pelo exemplo 79, Etapa 72.1 usando ao invés 2-(3-Bromo-fenil)-3-oxo-butironitrila. cristais brancos; ponto de fusão 107-113 °C; EM(ESI+):m/z = 477 (M+H)+; HPLC: t_{RET} = 4,90 minutos (Sistema 1).

Etapa 84.1: 2-(3-Bromo-fenil)-3-oxo-butironitrila

30 O composto-título é preparado como descrito pelo exemplo 79, Etapa 72,1 usando ao invés (3-Bromo-fenil)-acetonitrila. Cristais brancos; ponto de fusão 96-100 °C; EM(ESI-): m/z = 235,9 (M-H)-; HPLC: t_{RET} = 5,76

minutos (Sistema 1).

Exemplo 92: 6-(3-Bromo-benzil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 3-(3-Bromo-fenil)-2-formil-propionitrila. Cristais brancos; ponto de fusão 170-171 °C; EM(ESI+):m/z = 477,0 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET}^A = 3,84 minutos (Sistema 1).

Etapa 85.1: 3-(3-Bromo-fenil)-2-formil-propionitrila

3-(3-Bromofenil)propionitrila (0,703 mL; 4,66 mMol) e formiato de etila (1,499 mL; 18,64 mMols) são dissolvidos em THF anidro (12,5 mL) seguido pela adição de NaH (60% em óleo mineral; 670 mg) à temperatura ambiente. Depois de 17 horas à temperatura ambiente, NaH adicional (448 mg) e formiato de etila (0,765 mL) é adicionado. Uma vez que isto resulta em uma reação exotérmica forte, solvente adicional é adicionado (15 mL de THF). Depois da conclusão (3 dias), a mistura reacional é resfriada a 0 °C, tratada com alguns pequenos cubos de gelo, seguido por adição de HCl a 6N (3 mL) para acidificar a mistura. Depois da adição de água (50 mL), a mistura é extraída com EtOAc (3 vezes, 100 mL). As fases orgânicas combinadas são lavadas com H₂O (50 mL, 2 vezes), salmoura, secas (Na₂SO₄), concentradas sob pressão reduzida e cromatografadas (sílica-gel, 40 g RediSep, ISCO Sg-100, eluição com EtOAc/hexanos 1:1) para obter o composto-título como um óleo amarronzado (220 mg; 20%); EM(ESI-): m/z = 235,9 (M-H)⁻; TLC EtOAc/hexanos 1:1) R_f = 0,28.

Exemplo 93: 6-(3-Bromo-fenil)-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés (Z)-2-(3-Bromo-fenil)-3-dimetilamino-acrilonitrila. Cristais brancos; ponto de fusão 195,3-197,2 °C; EM(ESI+):m/z = 463,0 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET}^A = 4,05 minutos (Sistema 1).

Etapa 86,1: (Z)-2-(3-Bromo-fenil)-3-dimetilamino-acrilonitrila é preparado como descrito no exemplo 77, Etapa 77,1.: Cristais marrom dourado; ponto de fusão 102-105 °C; EM(ESI+):m/z = 251,0 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET}^A

t_{RET} = 6,45 minutos (Sistema 1).

Exemplo 94: 6-(3-Cloro-fenil)-5-metil-3-(3-morfolin-4-il-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

- 5 O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 4-(3-Morfolin-4-il-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina. Cristais quase branco; ponto de fusão 165-167 °C; EM(ESI⁺):m/z = 420 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET} = 4,49 minutos (Sistema 1).

Etapa 87.1: 4-(3-Morfolin-4-il-fenil)-2H-pirazol-3-il amina

- 10 O composto-título é preparado como descrito no exemplo 8, (Etapa 1.2; Etapa 1.4 e 1,5); usando ao invés (3-Bromo-fenil)-acetonitrila e morfolina. Cristais quase brancos; ponto de fusão 166-168 °C; EM(ESI⁺):m/z = 245,1 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET} = 1,79 minutos (Sistema 1).

Exemplo 95: 6-(3-Cloro-fenil)-3-(4-metóxi-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

- 15 O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 4-(4-metóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina. Cristais brancos; ponto de fusão 171-172°C; EM(ESI⁺):m/z = 365 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET} = 4,96 minutos (Sistema 1).

Etapa 88.1: 4-(4-metóxi-fenil)-2H-pirazol-3-il amina

- 20 O composto-título é preparado como descrito no exemplo 8, (Etapa 1.4 e 1,2); usando ao invés (4-metóxi-fenil)-acetonitrila. Cristais brancos; ponto de fusão 198-201 °C; EM(ESI⁺):m/z = 190 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET} = 2,85 minutos (Sistema 1).

- 25 Exemplo 96: 6-(3-Cloro-fenil)-3-[3-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-ila)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 4-[3-((2R,6S)-2,6-Dimetil-morfolin-4-ila)-fenil]-2H-pirazol-3-ilamina. Cristais brancos; ponto de fusão 165-167 °C; EM(ESI⁺):m/z = 448 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET} = 5,14 minutos (Sistema 1).

- 30 Etapa 89.1: 4-[3-((2R,6S)-2,6-Dimetil-morfolin-4-ila)-fenil]-2H-pirazol-3-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 8, (E-

tapa 1.2 e 1.4 e 1.5); usando ao invés (3-Bromo-fenil)-acetonitrila e (2R,6S)-2,6-Dimetil-morfolina. Cristais brancos; ponto de fusão 158-160 °C; EM(ESI⁺):m/z = 273,1 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET} = 3,02 minutos (Sistema 1).

Exemplo 97: 2-(4-{3-[7-amino-6-(3-cloro-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenil}-piperazin-1-ila)-etanol

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 2-{4-[3-(5-amino-1H-pirazol-4-ila)-fenil]-piperazin-1-il}-etanol. Cristais quase brancos; ponto de fusão 108-116 °C; EM(ESI⁺):m/z = 463 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET} = 3,62 minutos (Sistema 1).

Etapa 90.1: 2-{4-[3-(5-amino-1H-pirazol-4-ila)-fenil]-piperazin-1-ila)-etanol

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 9, (Etapa 1.2 e 1.4 e 1.5); usando ao invés (3-Bromo-fenil)-acetonitrila e 2-Piperazin-1-il-etanol. Espuma amarelada; ponto de fusão 40-48 °C; EM(ESI⁺):m/z = 288,1 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET} = 3,45 minutos (Sistema 1).

Exemplo 98: 6-benzil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 2-Formil-3-fenil-propionitrila (Exemplo 23; Etapa 23,1). Cristais amarelados; ponto de fusão 72-75 °C; EM(ESI⁺):m/z = 399,1 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET} = 3,30 minutos (Sistema 1).

Exemplo 99: 6-(3-Cloro-fenil)-3-(3,4-dimetóxi-fenil)-5-fluorometil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 4-(3,4-dimetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-il amina (Exemplo 93; Etapa 93.1) e 2-(3-Cloro-fenil)-4-flúor-3-oxo-butironitrila. Cristais amarelos; ponto de fusão 228-230 °C; EM(ESI⁺):m/z = 413 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET} = 6,65 minutos (Sistema 1).

Etapa 92.1: 2-(3-Cloro-fenil)-4-flúor-3-oxo-butironitrila

O composto-título é preparado como descrito pelo exemplo 72, Etapa 72.1 usando ao invés éster de etila de ácido fluoro-acético. Cristais beges; ponto de fusão 90-96 °C; EM(ESI⁻): m/z = 209,9 (M-H)⁻; HPLC: t_{RET}

=5,66 minutos (Sistema 1).

Exemplo 100: 6-(3-Cloro-fenil)-3-(3,4-dimetóxi-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

- 5 O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 4-(3,4-dimetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina. Sólido quase branco; ponto de fusão 223-226 °C; EM(ESI⁺):m/z = 395,0 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET} = 4,69 minutos (Sistema 1).

Etapa 93.1: 4-(3,4-dimetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-il amina

- 10 O composto-título é preparado como descrito no exemplo 8, (Etapa 1.4 e 1,2); usando ao invés (3,4-dimetóxi-fenil)-acetonitrila. Cristais brancos; ponto de fusão 143-146°C; EM(ESI⁺):m/z = 220,1 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET} = 2,28 minutos (Sistema 1).

Exemplo 101: 6-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-3-(3,4-dimetóxi-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

- 15 O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 4-(3,4-dimetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-il amina (Exemplo 93; Etapa 93.1) e 2-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-3-oxo-butironitrila (Exemplo 82; etapa 82,1). Sólido quase branco; ponto de fusão 235-238°C; EM(ESI⁺):m/z = 413,0 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET} = 4,83 minutos (Sistema 1).

- 20 Exemplo 102: 6-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-3-(4-metóxi-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

- O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 4-(4-metóxi-fenil)-2H-pirazol-3-il amina (Exemplo 88; Etapa 88,1) e 2-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-3-oxo-butironitrila (Exemplo 82; etapa 82,1).
25 Cristais brancos; ponto de fusão 224-227 °C; EM(ESI⁺):m/z = 383 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET} = 5,08 minutos (Sistema 1).

Exemplo 103: 6-(4-flúor-fenil)-3-(4-metóxi-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

- 30 O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 4-(4-metóxi-fenil)-2H-pirazol-3-il amina (Exemplo 88, Etapa 88,1) e 2-(4-flúor-fenil)-3-oxo-butironitrila (Exemplo 79; Etapa 79,1). Cristais brancos; ponto de fusão 243-244 °C; EM(ESI⁺):m/z = 349,1 (M+H)⁺; HPLC:

$t_{\text{RET}} = 4,56$ minutos (Sistema 1).

Exemplo 104: 2-(4-{3-[7-amino-6-(4-flúor-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenil}-piperazin-1-ila)-etanol

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 2-{4-[3-(5-amino-1H-pirazol-4-ila)-fenil]-piperazin-1-il}-etanol (Exemplo 90, Etapa 90,1) e 2-(4-flúor-fenil)-3-oxo-butironitrila (Exemplo 79; Etapa 79,1). Cristais quase brancos; ponto de fusão 209-212°C; EM(ESI⁺):m/z = 447,1 (M+H)⁺; HPLC: $t_{\text{RET}} = 3,24$ minutos (Sistema 1).

Exemplo 105: 6-(3,4-diflúor-fenil)-5-metil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 2-(3,4-diflúor-fenil)-3-oxo-butironitrila. Sólido branco; ponto de fusão 216-219 °C; EM(ESI⁺):m/z = 435 (M+H)⁺; HPLC: $t_{\text{RET}} = 3,30$ minutos (Sistema 1).

Etapa 98.1: 2-(3,4-diflúor-fenil)-3-oxo-butironitrila

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 8, (Etapa 1.4 e, 1,2); usando ao invés (3,4-diflúor-fenil)-acetonitrila. Cristais brancos; ponto de fusão 147-152 °C; EM(ESI⁺):m/z = 195 (M+H)⁺; HPLC: $t_{\text{RET}} = 5,39$ minutos (Sistema 1).

Exemplo 106: 6-(3,4-diflúor-fenil)-3-(3,4-dimetóxi-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 4-(3,4-dimetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-il amina (Exemplo 93; Etapa 93,1) e 2-(3,4-diflúor-fenil)-3-oxo-butironitrila (Exemplo 98; Etapa 98,1). Sólido quase branco; ponto de fusão 230-235 °C; EM(ESI⁺):m/z = 397,0 (M+H)⁺; HPLC: $t_{\text{RET}} = 4,53$ minutos (Sistema 1).

Exemplo 107: 2-(4-{3-[7-amino-6-(3-cloro-4-flúor-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenil}-piperazin-1-ila)-etanol

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 2-{4-[3-(5-amino-1H-pirazol-4-ila)-fenil]-piperazin-1-il}-etanol (Exemplo 90, Etapa 90.1) e 2-(3-Cloro-4-flúor-fenil)-3-oxo-butironitrila (Exemplo 82; etapa 82,1). Cristais quase brancos; ponto de fusão 104-107 °C;

EM(ESI⁺):m/z = 481 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET}^A = 4,00 minutos (Sistema 1).

Exemplo 108: 2-(4-{3-[7-amino-6-(3,4-difluór-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-3-il]-fenil}-piperazin-1-ila)-etanol

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 2-{4-[3-(5-amino-1H-pirazol-4-ila)-fenil]-piperazin-1-ila)-etanol (Exemplo 90, Etapa 90.1) e 2-(3,4-difluór-fenil)-3-oxo-butironitrila (Exemplo 98; Etapa 98,1). Cristais quase brancos; ponto de fusão 172-174°C; EM(ESI⁺):m/z = 465 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET}^A = 3,71 minutos (Sistema 1).

Exemplo 109: 6-(3-Cloro-fenil)-5-metil-3-[3-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 4-[3-(4-Pirrolidin-1-il-piperidin-1-ila)-fenil]-1H-pirazol-3-ilamina. Cristais amarelos; ponto de fusão 188-193°C; EM(ESI⁺):m/z = 487,0 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET}^A = 4,21 minutos (Sistema 1).

Exemplo 110: 6-(3-Cloro-fenil)-5-metil-3-[3-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 8, (Etapa 1.2 e 1.4 e 1.5); usando ao invés (3-Bromo-fenil)-acetonitrila e 4-Pirrolidin-1-il-piperidina. Cristais amarelos; ponto de fusão 214-216°C; EM(ESI⁺):m/z = 312,1 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET}^A = 3,71 minutos (Sistema 1).

Exemplo 111: 6-(4-fluór-fenil)-5-metil-3-[3-(4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés 4-[3-(4-Pirrolidin-1-il-piperidin-1-ila)-fenil]-1H-pirazol-3-il amina (Exemplo 102; Etapa 102,1) e 2-(4-fluór-fenil)-3-oxo-butironitrila (Exemplo 79; Etapa 79.1). Cristais brancos; ponto de fusão 244-249 °C; EM(ESI⁺):m/z = 471,0 (M+H)⁺; HPLC: t_{RET}^A = 3,82 minutos (Sistema 1).

Exemplo 112: 6-(3-Cloro-fenil)-3-[3-(4-dietilamino-piperidin-1-ila)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés {1-[3-(3-amino-1H-pirazol-4-ila)-fenil]-piperidin-4-il}-dietilamina. Cristais brancos; ponto de fusão 163-168°C; EM(ESI⁺):m/z = 489,0

(M+H)⁺; HPLC: $t_{\text{RET}} = 4,02$ minutos (Sistema 1).

Etapa 104.1: {1-[3-(3-amino-1H-pirazol-4-ila)-fenil]-piperidin-4-il}-dietil-amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 8, (Etapa 1.2 e 1.4 e 1.5); usando ao invés (3-bromo-fenil)-acetonitrila e dietil-piperidin-4-il-amina. Sólido bege, amorfo; EM(ESI⁺):m/z = 314,2 (M+H)⁺; HPLC: $t_{\text{RET}} = 3,75$ minutos (Sistema 1).

Exemplo 112: 3-[3-(4-Dietilamino-piperidin-1-ila)-fenil]-6-(4-flúor-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86; usando ao invés (1-[3-(3-amino-1H-pirazol-4-ila)-fenil]-piperidin-4-il)-dietil-amina (Exemplo 104, Etapa 104.1) e 2-(4-flúor-fenil)-3-oxo-butironitrila (Exemplo 79; Etapa 79.1). Cristais brancos; ponto de fusão 208-210°C; EM(ESI⁺):m/z = 473,1 (M+H)⁺; HPLC: $t_{\text{RET}} = 3,63$ minutos (Sistema 1).

Exemplo 113: 6-(4-flúor-fenil)-5-metil-3-[3-(4-metil-4-óxi-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

6-(4-flúor-fenil)-5-metil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-ila)-fenil]pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina (Exemplo 80) (50 mg; 0,12 mMol) é dissolvida em CH₂Cl₂ (10 mL) e a 0°C tratado com ácido 3-cloroperbenzóico (31,1 mg; 0,126 mMol) durante 1 hora, seguido por agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Depois da remoção do solvente sob pressão reduzida, a mistura crua é purificada através de cromatografia (sílica-gel, 12 g RediSep, ISCO Sg-100 CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ = 80:20:1) para obter o composto-título como cristais beges (44 mg); ponto de fusão 210-223 °C; EM(ESI⁺):m/z = 449 (M+H)⁺; HPLC: $t_{\text{RET}} = 3,31$ minutos (Sistema 1).

Exemplo 114: 6-(4-flúor-fenil)-5-metil-3-[3-(4-metil-1,4-dióxi-piperazin-1-ila)-fenil]-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é isolado da mesma reação descrita no exemplo 113: cristais beges (20 mg); ponto de fusão 161-169 °C; EM(ESI⁺):m/z = 433 (M+H)⁺; HPLC: $t_{\text{RET}} = 3,89$ minutos (Sistema 1).

Exemplo 115: 6-(3-Cloro-fenil)-3-[3-(4-dimetilamino-piperidin-1-ila)-fenil]-5-metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86;

usando ao invés {1-[3-(5-amino-1H-pirazol-4-ila)-fenil]-piperidin-4-il}-dimetil-
amina.

Etapa 108.1 {1-[3-(5-amino-1H-pirazol-4-ila)-fenil]-piperidin-4-il}-
dimetil-amina

- 5 O composto-título é preparado como descrito no exemplo 8, (E-
tapa 1.2 e 1.4 e 1.5); usando ao invés (3-bromo-fenil)-acetonitrila e dimetil-
piperidin-4-il-amina.

Exemplo 116: 6-(3,4-difluór-fenil)-3-[3-(4-dimetilamino-piperidin-1-ila)-fenil]-5-
metil-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

- 10 O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86;
usando ao invés (1-[3-(5-amino-1H-pirazol-4-ila)-fenil]-piperidin-4-il)-dimetil-
amina (Exemplo 108; Etapa 108.1) e 2-(3,4-difluór-fenil)-3-oxo-butironitrila
(Exemplo 98; Etapa 98,1).

Exemplo 117: 6-(3-Cloro-fenil)-5-metil-3-(3,4,5-trimetóxi-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidin-7-il amina

- 15 O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86;
usando ao invés 4-(3,4,5-trimetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina.

Etapa 110,1: 4-(3,4,5-trimetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-il amina

- 20 O composto-título é preparado como descrito no exemplo 8, (E-
tapa 1.4 e 1.2); usando ao invés (3,4,5-trimetóxi-fenil)-acetonitrila.

Exemplo 118: 6-(3,4-difluór-fenil)-5-metil-3-(3,4,5-trimetóxi-fenil)-pirazol[1,5-
a]pirimidin-7-il amina

- 25 O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86;
usando ao invés 4-(3,4,5-trimetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-il amina (Exemplo 110;
Etapa 110,1) e 2-(3,4-difluór-fenil)-3-oxo-butironitrila (Exemplo 98; Etapa
98,1).

Exemplo 119: 6-(3-Cloro-fenil)-3-(3-metóxi-fenil)-5-metil-pirazol[1,5-
a]pirimidin-7-il amina

- 30 O composto-título é preparado como descrito no exemplo 86;
usando ao invés 4-(3-metóxi-fenil)-2H-pirazol-3-ilamina.

Etapa 112.1: 4-(3-metóxi-fenil)-2H-pirazol-3-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 8, (E-

tapa 1.4 e 1.2); usando ao invés (3-metóxi-fenil)-acetonitrila.

Exemplo 120: 6-[7-amino-3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-6-il]-piridin-2-ol

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 8; usando ao invés 2-(6-Hidróxi-piridin-2-ila)-3-oxo-propionitrila e 4-(3,4-dimetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-il amina (Exemplo 93; Etapa 96.1).

Exemplo 121: 6-benzil-3-(3,4-dimetóxi-fenil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 93; usando ao invés 4-(3,4-dimetóxi-fenil)-2H-pirazol-3-il amina (Exemplo 93; Etapa 93.1).

Exemplo 122: 3-(3,4-dimetóxi-fenil)-6-(3-flúor-benzil)-pirazol[1,5-a]pirimidin-7-il-amina

O composto-título é preparado como descrito no exemplo 121; usando ao invés 2-(3-flúor-benzil)-3-oxo-propionitrila.

Exemplo 123: Comprimidos 1 compreendendo compostos da fórmula (I)

Comprimidos compreendendo como ingrediente ativo 50 mg de qualquer um dos compostos de fórmula (I) mencionados nos exemplos 8 a 122 precedentes das composição seguinte são preparados usando métodos rotineiros:

Composição:	
Ingrediente ativo	50 mg
Amido de trigo	60 mg
Lactose	50 mg
Sílica coloidal	5 mg
Talco	9 mg
Estearato de magnésio	1 mg
	175 mg

Fabricação: o ingrediente ativo é combinado com parte do amido de trigo, da lactose e da sílica coloidal e a mistura prensada através de uma peneira. Uma parte adicional do amido de trigo é misturada com a quantidade de 5 vezes de água em um banho de água para formar uma pasta e a mistura produzida primeiro é amassada com esta pasta até que uma massa fracamente de plástico seja formada.

Os grânulos secos são prensados através de uma peneira tendo um tamanho de malha de 3 mm, misturados com uma mistura pré-peneirada (peneira de 1 mm) do amido de milho, estearato de magnésio e talco restantes e prensados para formar comprimidos ligeiramente biconvexos.

5 **Exemplo 124: Comprimidos 2 compreendendo compostos da fórmula (I)**

Comprimidos compreendendo como ingrediente ativo 100 mg de qualquer um dos compostos de fórmula (I) de exemplos 8 a 122 são preparados com a seguinte composição, seguindo procedimentos padrões:

Composição:	
Ingrediente ativo	100 mg
Lactose cristalina	240 mg
Avicel	80 mg
PVPPXL	20 mg
Aerosil	2 mg
Estearato de magnésio	5 mg
	447 mg

10 Fabricação: o ingrediente ativo é misturado com os materiais veículos e prensados por meio de uma máquina de tabletagem (Korsch E-KO, Stempeldurchmesser 10 mm).

Exemplo 125: Cápsulas

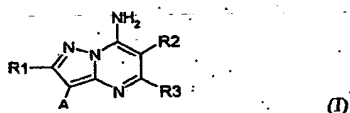
15 Cápsulas compreendendo como ingrediente ativo 100 mg de qualquer um dos compostos de fórmula (I) dados nos exemplos 8 a 122 da seguinte composição são preparadas de acordo com os procedimentos padrões:

Composição:	
Ingrediente ativo	100 mg
Avicel	200 mg
PVPPXL	15 mg
Aerosil	2 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg
	318,5 mg

20 A fabricação é feita misturando-se os componentes e colocando-os dentro de cápsulas de gelatina duras, tamanho 1.

REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento de uma lesão ou distúrbio relacionado com o receptor de Eph compreendendo a administração de um composto de fórmula (I) a um animal de sangue quente, especialmente um ser humano, com necessidade de tal tratamento:



em que:

- R_2 é H, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, resíduo alifático substituído ou não substituído, um grupo funcional, ou uma arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída ou resíduo alifático substituído ou não substituído que é conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila;

- R_3 pode ser H, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, resíduo alifático substituído ou não substituído, um grupo funcional, ou um resíduo alifático substituído ou não substituído que pode ser conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila, pelo menos um dentre R_2 ou R_3 é arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; ou uma heteroarila substituída ou não substituída, ou resíduo de arila substituída ou não substituída ou de heteroarila substituída ou não substituída que é conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila;

A é H, halogênio (tal como bromo), uma porção alifática, um grupo funcional, arila ou heteroarila substituída ou não substituída; e

- R_1 é H, halogênio ou alquila inferior, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, também compreendendo a administração de qualquer um dos Compostos 1 a 8.

3. Método de acordo com a reivindicação 2, também compreendendo a administração do Composto 1.

4. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a doença a

ser tratada é uma doença neurodegenerativa.

5. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a lesão ou distúrbio relacionado com o receptor de Eph é quadriplegia, hemiplegia, e paraplegia.

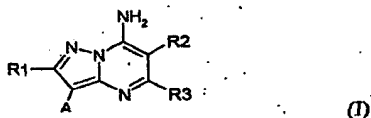
5 6. Método de acordo com a reivindicação 5, em que a quadriplegia, hemiplegia, e paraplegia são causadas por lesão ou trauma.

7. Método de acordo com a reivindicação 5, em que a quadriplegia, hemiplegia, e paraplegia são causadas por doença hereditária.

8. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a lesão a
10 ser tratada é ou resulta de uma lesão da medula espinhal.

9. Método de acordo com a reivindicação 1, em que a lesão a ser tratada resulta de um infarto cerebral tal como no acidente vascular cerebral.

10. Método de estimulação de regeneração neural, ou reversão
15 de degeneração neuronal, ou ambas, compreendendo administração de um composto de fórmula (I) a um animal de sangue quente, especialmente um ser humano:



em que:

R_2 é H, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, resíduo alifático substituído ou não substituído, um grupo funcional, ou uma arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída ou resíduo alifático substituído ou não substituído que é conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila;

R_3 pode ser H, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, resíduo alifático substituído ou não substituído, um grupo funcional, ou um resíduo alifático substituído ou não substituído que pode ser conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila, pelo menos um dentre R_2 ou R_3 é arila substituída

ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; ou uma heteroarila substituída ou não substituída ou resíduo de arila substituída ou não substituída que é conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila;

A é H, halogênio (tal como bromo), uma porção alifática, um grupo funcional, arila ou heteroarila substituída ou não substituída; e

R₁ é H, halogênio ou alquila inferior,

ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

5 11. Método de acordo com a reivindicação 10, também compreendendo administração de qualquer um dos Compostos 1 a 8.

12. Método de acordo com a reivindicação 11, também compreendendo administração do Composto 1.

10 13. Método de acordo com a reivindicação 10, em que o animal de sangue quente sofreu uma lesão neuronal.

14. Método de acordo com a reivindicação 10, em que o animal de sangue quente sofre de um distúrbio neurológico.

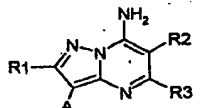
15 15. Método de acordo com a reivindicação 10, em que o animal de sangue quente sofre de quadriplegia, hemiplegia, e paraplegia causadas por doença hereditária.

16. Método de acordo com a reivindicação 10, em que o animal de sangue quente sofre de uma lesão da medula espinhal.

20 17. Método de acordo com a reivindicação 10, em que o animal de sangue quente experimentou um infarto cerebral tal como no acidente vascular cerebral.

18. Método de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de fórmula I é combinado em uma terapia de combinação com um agente capaz de bloquear inibidores de mielina Nogo, glicoproteína associada com mielina (MAG), ou glicoproteína de oligodendrócito-mielina OMgp.

25 19. Composto de fórmula (I):



(I)

em que:

R_2 é H, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, resíduo alifático substituído ou não substituído, um grupo funcional, ou uma arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída ou resíduo alifático substituído ou não substituído que é conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila;

R_3 pode ser H, arila substituída ou não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, resíduo alifático substituído ou não substituído, um grupo funcional, ou um resíduo alifático substituído ou não substituído que pode ser conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila, pelo menos um dentre R_2 ou R_3 é arila substituída ou não substituída; heteroarila substituída ou não substituída; ou uma heteroarila substituída ou não substituída ou resíduo de arila substituída ou não substituída que é conectado por um grupo ou átomo de ligação ao anel de pirazol[1,5a]pirimidinila;

A é H, halogênio (tal como bromo), uma porção alifática, um grupo funcional, arila ou heteroarila substituída ou não substituída; e

R_1 é H, halogênio ou alquila inferior, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

20. Composto listado na TABELA I.

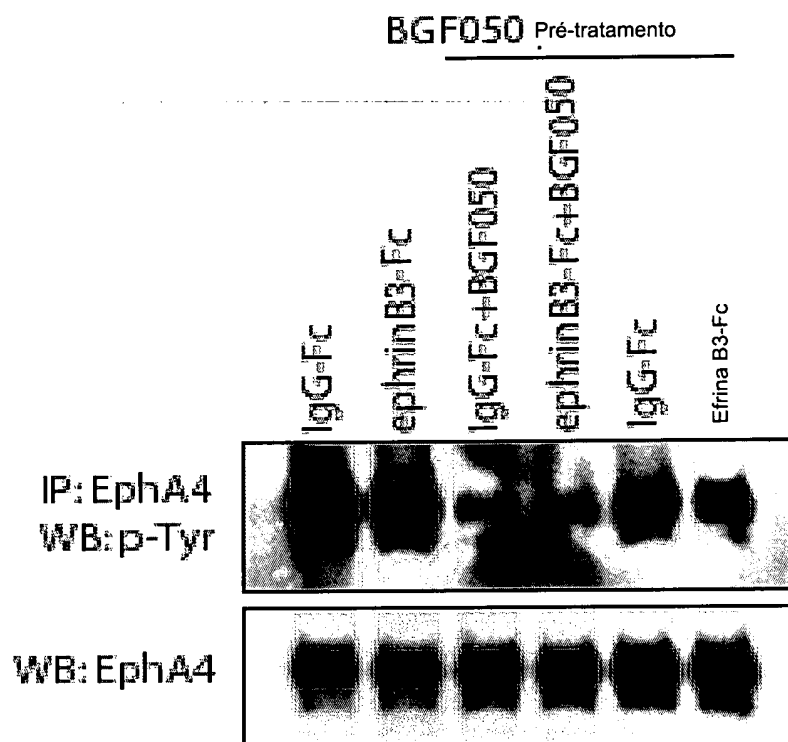


Fig.1A

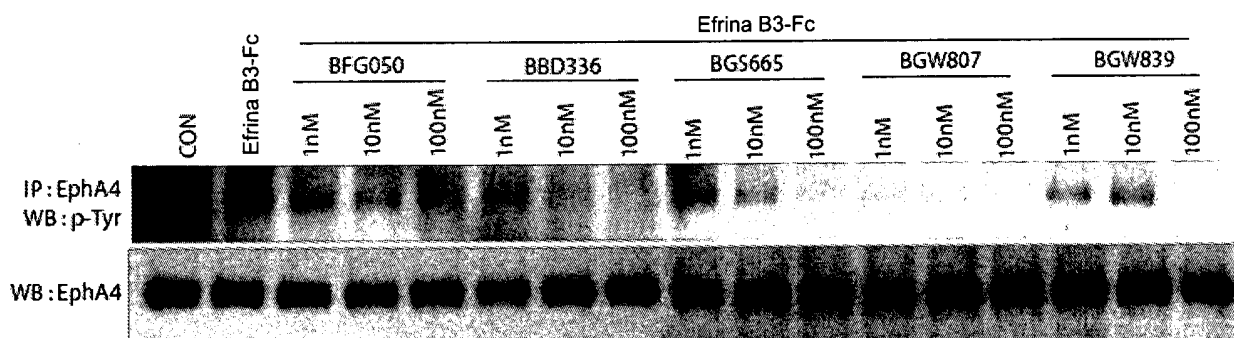


Fig.1B

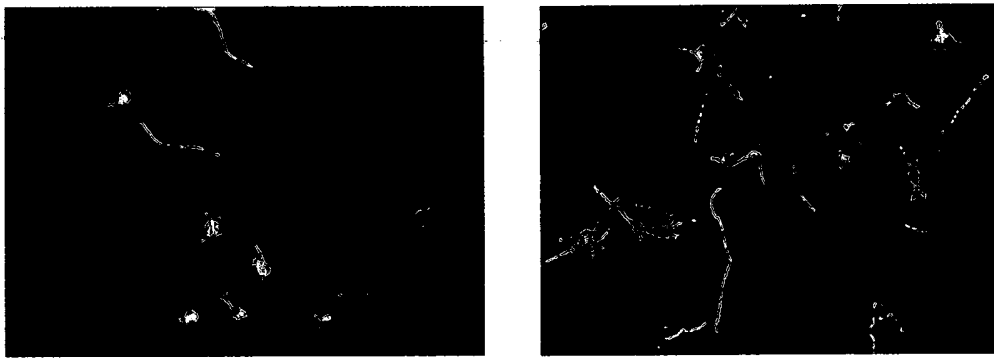


Fig.2A

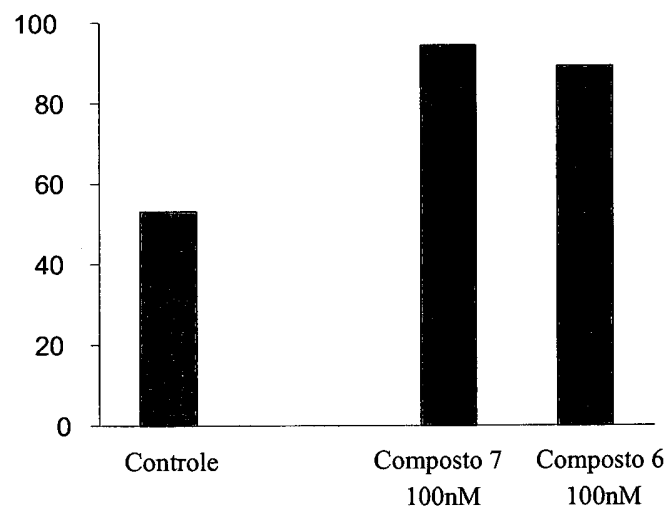
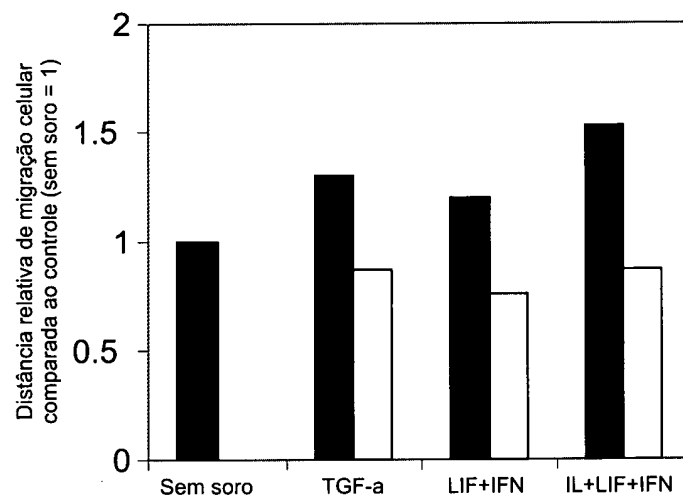


Fig.2B

**Fig.3**

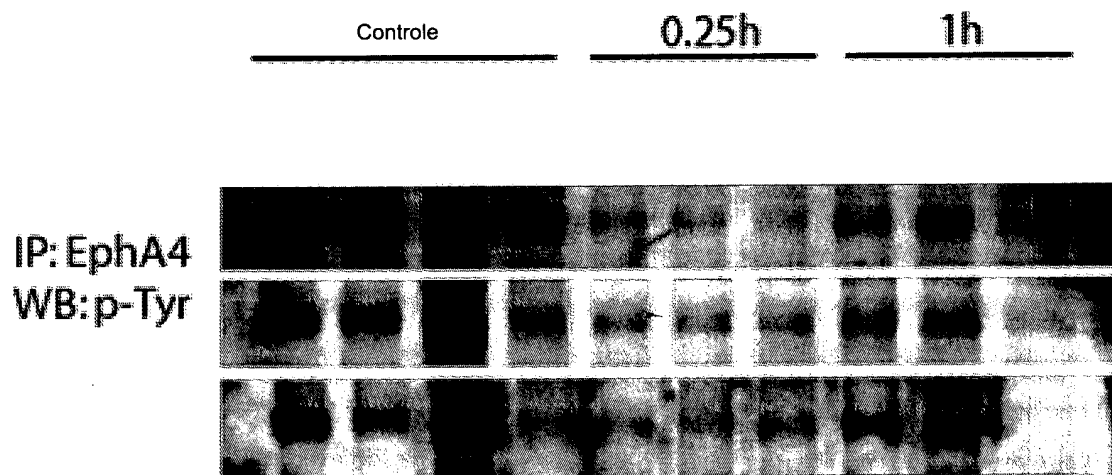


Fig.4

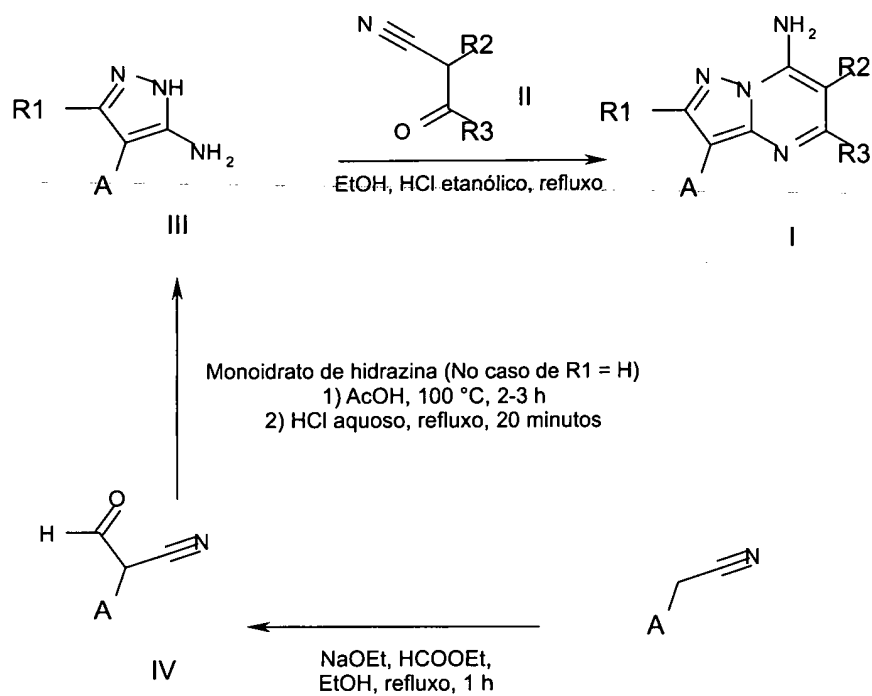


Fig.5A

X = grupo funcional para
modificações químicas adicionais

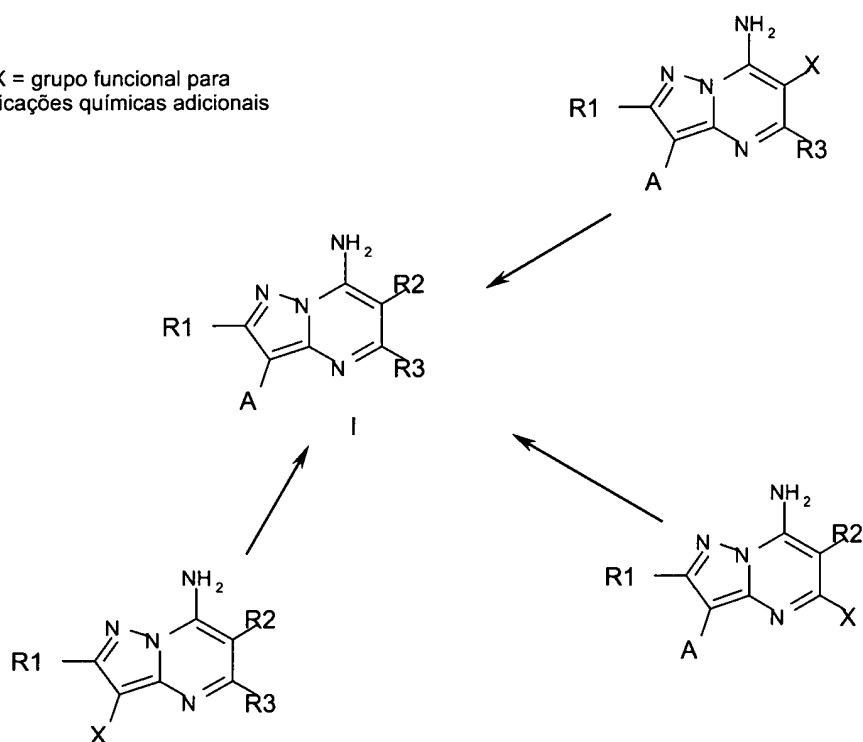


Fig.5B

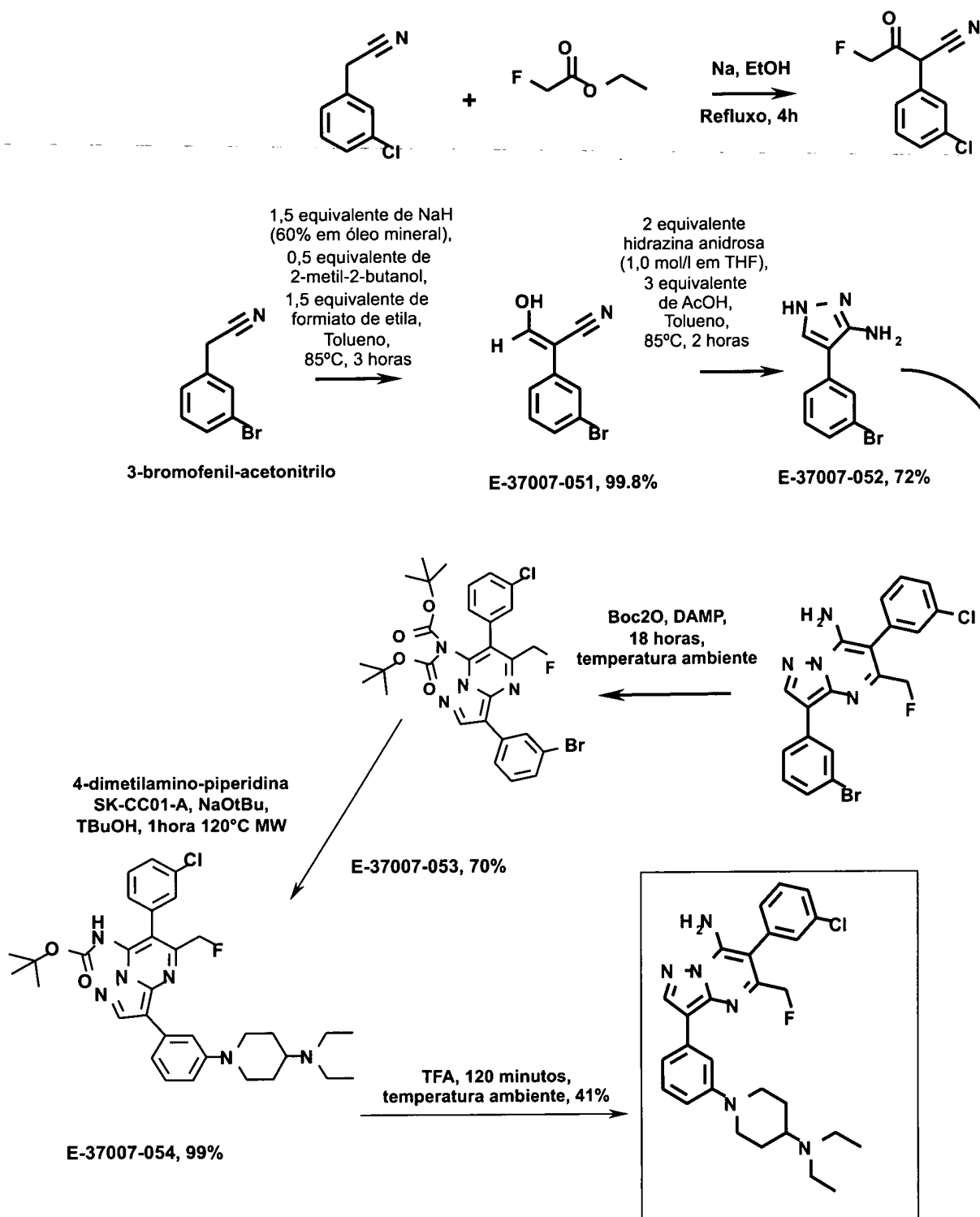


Fig.6

RESUMO

Patente de Invenção: "USO DE DERIVADOS DE PIRAZOL[1,5A]PIRIMIDIN-7-IL AMINA NO TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS NEUROLÓGICOS".

A presente invenção refere-se aos métodos de uso dos compos-
 5 tos da invenção, incluindo compostos de pirazol[1,5A]pirimidin-7-il amina e
 sais dos mesmos, assim como composições farmacêuticas compreendendo
 os mesmos, no tratamento de lesões e distúrbios (por exemplo, neurológi-
 cos) relacionados com o receptor de Eph. A invenção também refere-se à
 modulação da atividade de um receptor de Eph em uma célula, estimulação
 10 de regeneração neural, e reversão de degeneração neuronal, por adminis-
 tração de um composto da invenção a uma célula ou paciente em uma quan-
 tidade eficaz.