

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

(21) **PI0707718-1 A2**

(22) Data de Depósito: 09/02/2007
(43) Data da Publicação: 10/05/2011
(RPI 2105)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/416
A61K 31/4192
A61P 21/00

(54) Título: **USO DE UM COMPOSTO**

(30) Prioridade Unionista: 10/02/2006 GB 0602767.6,
08/09/2006 GB 0617737.2, 30/11/2006 GB 0623984.2, 10/02/2006 GB
0602767.6, 10/02/2006 GB 0602767.6, 08/09/2006 GB 0617737.2,
08/09/2006 GB 0617737.2, 30/11/2006 GB 0623984.2

(73) Titular(es): Summit Corporation Plc

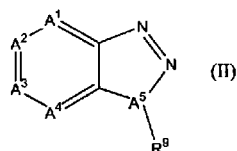
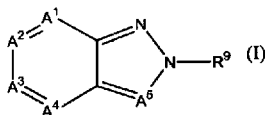
(72) Inventor(es): Colin Richard Dorgan, Gary Nugent, Graham
Michael Wynne, Olivier de Moor, Paul Damien Price, Peter David
Johnson, Richard Pye, Richard Storer, Stephen Paul Wren

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

(86) Pedido Internacional: PCT GB2007050056 de 09/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/091107 de 16/08/2007

(57) Resumo: USO DE UM COMPOSTO. São divulgados compostos da Fórmula (I) ou (II), em que A¹, A², A³, A⁴ E A⁵, que podem ser os mesmos ou diferentes, representam N ou CR¹, R₉ representa -L-R³, em que L é uma ligação simples ou um grupo ligador e R representa hidrogênio ou um substituinte e além disso, quando um par adjacente de A¹ - A⁴ cada um representa CR¹, então os átomos de carbono adjacentes, junto com seus substituintes podem formar um anel B, quando A⁵ representa CR, então A⁵ e N - R⁹ junto com seus substituintes podem formar um anel C ou um sal deste farmacologicamente aceitável, na fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico e/ou profilático de distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker ou caquexia.



“USO DE UM COMPOSTO”

A presente invenção diz respeito a um método de tratamento de distrofia muscular de Duchenne.

5 A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença neuromuscular genética comum associada com a deterioração progressiva da função muscular, o primeiro foi descrito em 150 anos pelo Neurologista francês, Duchenne de Boulogne, após o que a doença é denominada. DMD foi caracterizado como um distúrbio recessivo ligado por X que afeta 1 em 3.500 homens causado pelas mutações no gene distrofina. O gene é o maior no
10 genoma humano, abrangendo 2,6 milhões pares de base DNA e contendo 79 exons. Aproximadamente 60% de mutações distrofina são maiores na inserção ou anulação que levam erros na mudança da estrutura à jusante, considerando aproximadamente 40% são as mutações por ponto redistribuições de estruturas pequenas. A vasta maioria de pacientes DMD falta a proteína
15 distrofina. A distrofia muscular de Becker é muito branda na forma de DMD causada pela redução na quantidade, ou alteração no tamanho, da proteína distrofina. A alta incidência de DMD (1 em 10.000 espermatozoides ou óvulos) significa que a avaliação genética nunca eliminará a doença, de modo que uma terapia efetiva é altamente desejável.

20 Um número de modelos de animais naturais ou projetados de DMD existem e produzem um suporte principal para estudos pré-clínicos (Allamand, V. & Campbell, K. P. Animal models for muscular dystrophy: valuable tools for the development of therapies. Hum. Mol. Genet. 9, 2459-2467 (2000)) Embora os modelos de cão, gato e camundongo todos tiveram
25 mutações no gene DMD e exibiram uma distrofinopatia bioquímica similar as que são vista em humanos, estas mostram variação surpreendentemente e considerável em termos do seu fenótipo. Humanos semelhantes, os modelos caninos (Distrofia muscular de Golden retriever e indicador de pêlo-curto alemão) tem um fenótipo severo; estes cachorros tipicamente morrem de

deficiência cardíaca. Os cachorros oferecem a melhor fenocópia para doenças humanas, e são considerados uma alta marca de referência para estudos pré-clínicos. Infelizmente, a criação destes animais são caras e difíceis, e o curso de tempo clínico pode ser variável entre as ninhadas.

5 O camundongo mdx é o modelo usado mais amplamente devido a disponibilidade, período de gestação curto, período para amadurecer e custo baixo relativamente (Bulfield, G., Siller, W. G., Wight, P. A. & Moore, K. J. X distrofia muscular ligada por cromossomo (mdx) no camundongo. Proc. Natl Acad. Sci. USA 81, 1189-1192 (1984)).

10 Visto que a descoberta do gene DMD a cerca de 20 anos, graus variados do sucesso no tratamento de DMD foram atingidos em estudos de animais pré-clínico, alguns que estão sendo seguidos nos humanos. As estratégias terapêuticas presentes podem ser amplamente divididas em três grupos: primeiro, métodos de terapia de gene; segundo, terapia celular; e por
15 último, terapia farmacológica. As terapias baseadas em células e gene oferecem vantagens fundamentais de prevenir a necessidade por deficiências secundárias corrigidas separadamente/ patologia (por exemplo, contraturas), especialmente se iniciada precoce no curso de uma doença. Infelizmente, estes métodos apresentam um número de barreiras técnicas. A resposta
20 imunológica contra vetores virais, mioblastos e distrofina sintetizados novamente foram relatados, além disso a toxicidade, a falta de expressão estável e dificuldade na liberação.

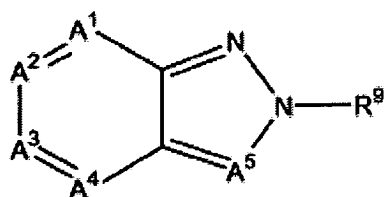
Os métodos farmacológicos para o tratamento de distrofia muscular difere-se a partir de métodos com base em células e gene não sendo
25 projetado para libertar o gene ausente e/ou proteína. No geral, as estratégias farmacológicas usa medicamentos/moléculas em uma tentativa de melhorar o fenótipo por meios tal como diminuição da inflamação, melhorando homeostase cálcica e aumentando comprometimento ou proliferação do progenitor muscular. Estas estratégias oferecem a vantagem que estas são

fáceis para liberar sistemicamente e podem tirar vantagens de muitos tecidos de toxicidade e/ou imunológicos que diz respeito aos vetores e terapias com base celular. Embora as investigações com corticosteróides e cromoglicato de sódio, para reduzir inflamação, dantroleno para manter homeostase cálcica e clenbuterol para aumentar a força muscular, tendo produzido nenhum resultado promissor destas terapias potenciais ainda tem sido mostrada a ser efetiva no tratamento DMD.

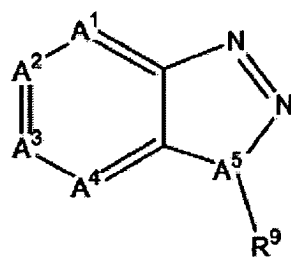
Um método farmacológico alternativo é terapia de super-regulação. A terapia de super-regulação é baseada no aumento da expressão de genes alternativos para substituir um gene defeituoso e é particularmente benéfico quando uma resposta imune é aumentada contra uma proteína ausente previamente. A super-regulação de utrofina, um paralogo autossômico de distrofina foi proposto como uma terapia potencial por DMD (Perkins & Davies, Neuromuscul Disord, S1: S78-S89 (2002), Khurana & Davies, Nat Rev Drug Discov 2:379-390 (2003)). Quando a utropina é sub-expressada em camundongos mdx transgênicos é localizada à sarcolema de células musculares e restauram os componentes da distrofina associado ao complexo de proteína (DAPC), que evitam o desenvolvimento distrófico e por sua vez leva a melhora funcional do músculo esquelético. A liberação adenoviral de utrofina no cachorro foi mostrada para prevenir patologia. O início da expressão utrofina aumentada brevemente após a origem no modelo camundongo pode ser efetiva e nenhuma toxicidade é observada quando utrofina é expressada ubiquitosamente, que é promissor para a tradução desta terapia à humanos. A super-regulação de utrofina endógena aos níveis suficientes para diminuir a força de patologia se atingida pela liberação de compostos difusíveis pequenos.

Agora, observamos um grupo de compostos que super-regulam utrofina endógena em avaliações preditivas e, deste modo, podem ser úteis no tratamento de DMD. De acordo com a invenção, fornecemos o uso de

um composto da Fórmula (I) ou (II)



I



II

em que

A^1 , A^2 , A^3 , A^4 e A^5 , que podem ser os mesmos ou diferentes, representam N ou CR^1 ,

5 R_9 representa $-L-R^3$, em que L é uma ligação simples ou um grupo ligador e R^3 representa hidrogênio ou um substituinte e além disso,

quando um par adjacente de $A^1 - A^4$ cada um representa CR^1 , então os átomos de carbono adjacentes, junto com seus substituintes podem
10 formar um anel B,

quando A^5 representa CR^1 , então A^5 e $N-R^9$, juntos com seus substituintes podem formar um anel C,

ou um sal destes farmacologicamente aceitáveis,

na fabricação de um medicamento para o tratamento
15 terapêutico e/ou profilático da distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker ou caquexia.

Quando R^9 representa H, os compostos da fórmula I são tautômeros dos compostos da fórmula II.

Os compostos da fórmula I podem existir em formas
20 diastereoméricas, enantioméricas e tautoméricas, todos que são incluídos dentro do escopo da invenção.

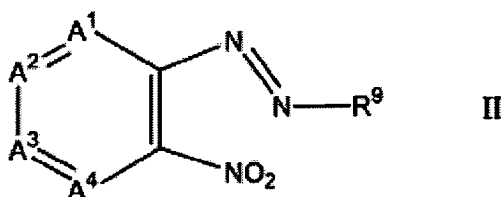
Certos compostos da fórmula I são novos. De acordo com a invenção, também fornecemos aqueles compostos da fórmula I que são novos, junto com os processos para sua preparação, as composições que os

contenham, bem como seu uso como produtos farmacêuticos.

Alguns dos compostos que estão dentro do escopo da fórmula I são conhecidos, tal como, mas não como produtos farmacêuticos. De acordo com a invenção, reivindicamos compostos conhecidos na técnica tal como, mas não previamente descritos para uso como produtos farmacêuticos, as

Todos os compostos da fórmula I podem ser feitos pelos métodos convencionais. Os métodos de fabricação dos sistemas de anel heteroaromáticos são bem conhecidos na técnica. Em particular, os métodos da síntese são debatidos em *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1 (Eds.: AR Katritzky, CW Rees), Pergamon Press, Oxford, 1984 and *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995 The Structure, Reactions, Synthesis, and Uses of Heterocyclic Compostos*, Alan R. Katritzky (Editor), Charles W. Rees (Editor), E.F.V. Scriven (Editor), Pergamon Pr, June 1996. Outros recursos gerais que ajudariam a síntese dos compostos de interesse incluem *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Wiley-Interscience; 5ª edição (15 de Janeiro de 2001).

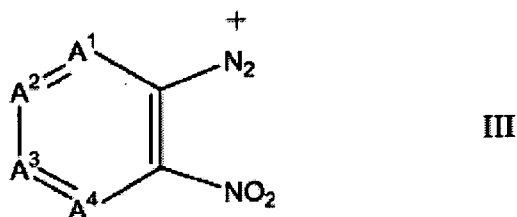
Os compostos da fórmula I ou sais farmacêuticamente aceitáveis destes podem ser preparados a partir de um composto da Fórmula II



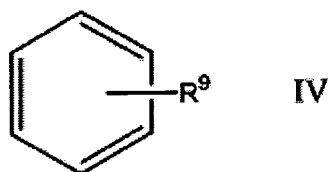
em que A^1 , A^2 , A^3 , e A^4 são definidos como acima, em um fechamento de anel redutivo efetuado pela reação com tiouréia-S,S-dióxido ou um sal de ditionita, por exemplo um sal metal alcalino, como descrito, por exemplo, em EP 0 751 134. A reação pode ser realizada em uma solução aquosa, preferivelmente uma solução aquosa alcóolica, em uma temperatura de 60 a 80 °C. A ciclização não ocorrerá na presença de certas

funcionalidades, por exemplo na presença de -NH_2 ou funcionalidade -OH . Estes grupos necessitarão serem protegidos antes da ciclização. Por exemplo os grupos -NH_2 podem ser protegidos como amidas, e os grupos OH podem ser protegidos como éteres. As estratégias de proteção adequadas são divulgadas, por exemplo, em EP 0 751 134.

Os compostos da fórmula II podem ser preparados por uma reação de ligação de diazônio de um composto diazônio da Fórmula III,

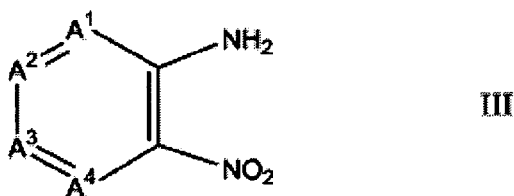


em que A^1 , A^2 , A^3 , e A^4 são definidos como acima, com derivados de fenila da fórmula IV



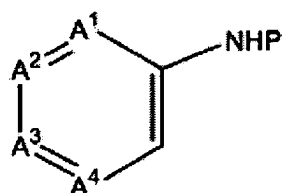
em que R^9 é definido como acima. As condições para ligação são bem conhecidos ao químico sintético. Por exemplo, a reação pode acontecer em metanol sob condições ácidas levemente, em até 24 horas.

Os compostos da fórmula III podem ser preparados pela diasotização das aminas apropriadas da fórmula V



em que A^1 , A^2 , A^3 , e A^4 são definidos como acima. Os métodos de diasotização são bem conhecidos na técnica, por exemplo pela reação com $\text{NaNO}_2/\text{AcOH}$ em uma solução aquosa a 0 a 10 °C.

Os compostos da fórmula V podem ser sintetizados pela nitração, e desproteção subsequente, de um composto da Fórmula VI,

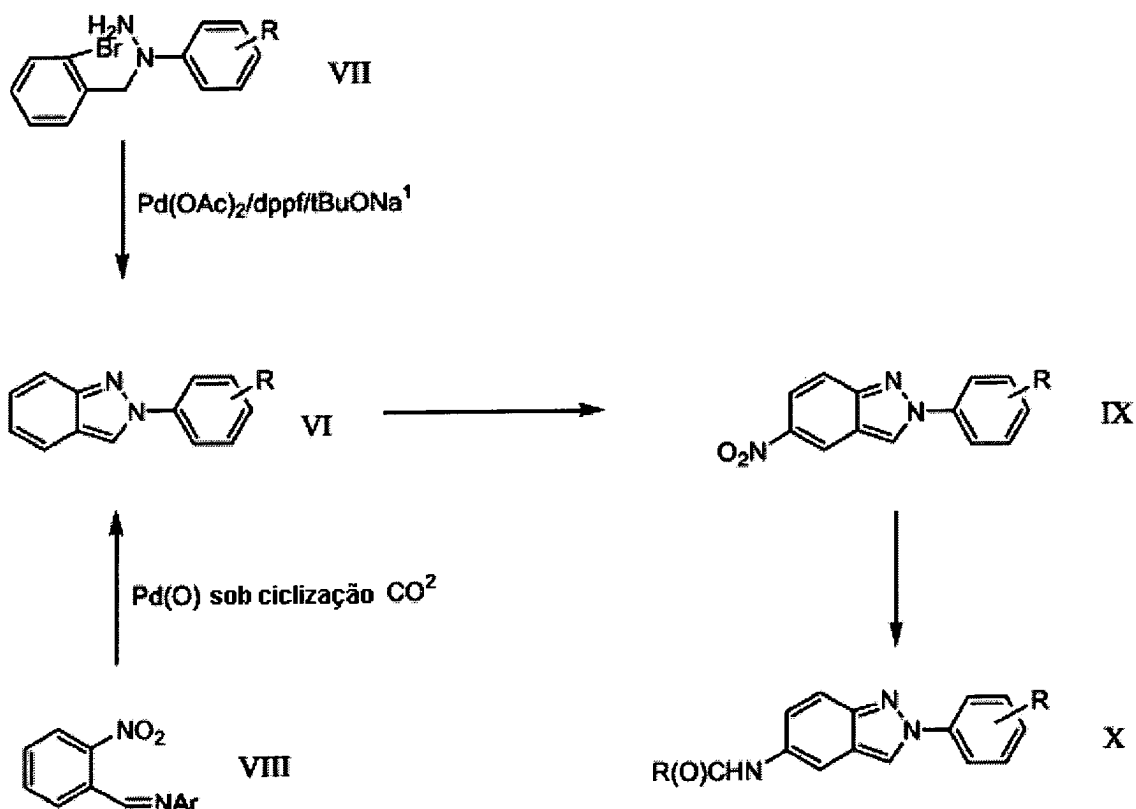


VI

em que A^1 , A^2 , A^3 , e A^4 são como definidos acima e P representa um grupo de proteção apropriado às condições de nitração. A nitração será afetada pela, por exemplo, $\text{cHNO}_3/\text{cH}_2\text{SO}_4$ em um solvente apropriado às condições de reação.

5 Os compostos das fórmulas IV e VI podem ser feitos pelas técnicas convencionais conhecidas por si.

2-fenilindazóis da fórmula I podem ser feitos por uma variedade de processos, como resumido no esquema abaixo.



10 Os indazóis de fenila podem ser feitos usando processos conhecidos. Por exemplo hidrazinas da fórmula VII podem ser ciclizadas usando Pd (II) catálise como descrito por Song, J.J. et al, organic Letters, 2000, 2(4), 519-521.

Alternativamente, os indazóis de fenila da fórmula VII podem ser sintetizados a partir de uma amina VIII usando ciclização mediada por Pd

(0) como descrito por Akazome, M. et al, J. Chem. Soc. Chemical Communications, 1991, 20, 1466-7.

Os indazóis de fenila também podem ser manipulados usando processos conhecido às pessoas habilitadas. Por exemplo, a nitração (como descrito por Elguero, J. et al, Bulletin des Societes Chimiques Belges, 1996, 105(6), 355-358) dá composto nitro IX. A pessoa habilitada é bem atenta dos processos pelo qual os compostos nitro podem ser manipulados para dar uma ampla faixa de funcionalidade. Por exemplo, a redução do composto nitro, por exemplo usando Sn/HCl, seguido pela acilação, por exemplo usando um cloreto ácido e trietil amina em CH₂Cl₂ dá uma amida X.

Nos processos acima podem ser necessário para qualquer grupo funcional, por exemplo hidróxi ou grupos amino, presentes no material de partida a serem protegido, deste modo podem ser necessário remover um ou mais grupos protegidos para gerar o composto da Fórmula I.

Os grupos de proteção adequados e métodos para sua remoção são, por exemplo, aqueles descritos em "Protective groups in Organic Synthesis" por T. Greene e P.G.M. Wutts, John Wiley e Sons Inc., 1991. Os grupos hidróxi podem, por exemplo, serem protegidos pelos grupos arilmetila tal como fenilmetila, difenilmetila ou tifenilmetil; grupos acila tal como acetila, tricloroacetila ou trifluoroacetila; ou como derivados de tetraidropiranila. Os grupos de proteção amino incluem grupos arilmetila tal como benzila, (R,S)- α -feniletila, difenilmetila ou trifenilmetila, e grupos acila tal como acetila, tricloroacetila ou trifluoroacetila. Os métodos convencionais de desproteção podem ser usados incluindo hidrogenólise, hidrólise de ácido ou base, ou fotólise. Os grupos arilmetila podem, por exemplo, ser removidos pela hidrogenólise na presença de um catalisador de metal por exemplo paládio ou carvão. Os grupos tetraidropiranila podem ser clivados pela hidrólise sob condições ácidas. Os grupos acila podem ser removidos pela hidrólise com uma base tal como hidróxido de sódio ou carbonato de potássio,

ou um grupo tal como tricloroacetila pode ser removido pela redução com, por exemplo, zinco e ácido acético.

Os compostos da fórmula I, e sais destes, podem ser isolados a partir de suas misturas de reação usando técnicas convencionais.

5 Os sais dos compostos da fórmula I podem ser formados pela reação do ácido livre, ou um sal deste, ou uma base livre, ou um sal ou derivado deste, com um ou mais equivalentes da base ou ácido apropriado. a reação pode ser realizada em um solvente ou meio em que o sal é insolúvel ou em um solvente em que o sal é solúvel, por exemplo etanol, tetraidrofurano
10 ou éter dietílico, que podem ser removidos à vácuo, ou pela secagem por congelamento. A reação também pode ser um processo metatético ou pode ser realizado em uma resina trocadora de íon.

Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da fórmula I incluem sais de metal alcalino, por exemplo sais de potássio e
15 sódio; sais de metal alcalino terroso, por exemplo sais de magnésio e cálcio; sais dos elementos do grupo III, por exemplo sais de alumínio; e sais de amônio. Os sais com bases orgânicas adequadas, por exemplo, sais com hidroxilamina; alquilaminas inferiores, por exemplo metilamina ou etilamina; com alquilaminas inferiores substituídas, por exemplo hidróxi alquilaminas
20 substituídas; ou com compostos heterocíclico de nitrogênio monocíclico, por exemplo piperidina ou morfolina; e sais com aminoácidos, por exemplo com arginina, lisina etc, ou um derivado de N-alquila deste; ou com um aminoaçúcar, por exemplo N-metil-D-glucamina ou glucosamina. Os sais fisiologicamente aceitáveis não tóxicos são preferidos, embora outros sais são
25 também úteis, por exemplo no produto de isolamento e purificação.

Os diastereoisômeros podem ser separados usando técnicas convencionais, por exemplo cromatografia ou cristalização fracional. Os vários isômeros ópticos podem ser isolados pela separação de um racêmico ou outra mistura dos compostos usando técnicas convencionais, por exemplo

cristalização fracional ou HPLC. Alternativamente os isômeros ópticos desejados podem ser feitos pela reação dos materiais de partida ativo opticamente apropriado sob condições que não causarão racemisação.

Os substituintes que alquila pode representar incluem metila, etila, butila, por exemplo sec butila.

O halogênio pode representar F, Cl, Br e I, especialmente Cl.

Os exemplos dos substituintes que R^3 no composto da Fórmula 1 pode representar incluem alquila, alcóxi ou arila, cada um opcionalmente substituído por uma ou mais, preferivelmente um a três substituintes, R_2 , que podem ser os mesmos ou diferentes.

Além disso, os compostos que podem ser mencionados incluem aqueles de:

fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou da fórmula II de acordo com a reivindicação 1 em que A^5 representa N, em que:

L é ligação simples e R^3 representa:

tioalquila opcionalmente substituído por alquila ou arila opcionalmente substituída,

O-arila ou tioarila, em que a arila é opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,

hidroxila,

$NR^{10}R^{11}$

SO_2R^{12} ,

$NR^{13}SO_2R^{14}$,

$C(=W)R^{16}$,

$NR^{15}C(=W)R^{17}$,

R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{16} e R^{17} , que podem ser os mesmos ou diferentes, representa hidrogênio, alquila opcionalmente substituído por arila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,

além disso,

R^{10} e R^{11} junto com o nitrogênio ao qual este está ligado pode formar um anel,

R^{12} pode ter o mesmo significado como $NR^{10}R^{11}$,

R^{16} e R^{17} , que podem ser os mesmos ou diferentes, podem, 5 cada um, representar

alquila substituído por um ou mais de halogênio, arila opcionalmente substituída por alcóxi ou arila opcionalmente substituída,

arilóxi opcionalmente substituído,

arila ou $NR^{10}R^{11}$

10 e quando R^{16} ou R^{17} representa $NR^{10}R^{11}$, um de R^{10} e R^{11} podem representar adicionalmente CO alquila opcionalmente substituído ou COarila opcionalmente substituído, e

Além das definições divididas com R^{17} , R^{16} pode representar hidroxila;

15 Ou os compostos da fórmula II de acordo com a reivindicação 1 em que A^5 representa CH, e em que

L é ligação simples e R^3 representa:

tioalquila opcionalmente substituído por alquila ou arila opcionalmente substituída,

20 tioarila, em que a arila é opcionalmente substituída,

arila opcionalmente substituída,

hidroxila,

NO_2 ,

CN,

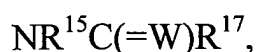
25 $NR^{10}R^{11}$

halogênio,

SO_2R^{12} ,

$NR^{13}SO_2R^{14}$,

$C(=W)R^{16}$,



R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} e R^{17} , que podem ser os mesmos ou diferentes,

5 representa hidrogênio, alquila opcionalmente substituído por arila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,

além disso,

R^{10} e R^{11} junto com o nitrogênio ao qual este está ligado pode formar um anel,

10 R^{12} pode ter o mesmo significado como $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

R^{16} e R^{17} , que podem ser os mesmos ou diferentes, podem, cada um, representar

alquila substituído por um ou mais de halogênio, arila opcionalmente substituída por alcóxi ou arila opcionalmente substituída,

15 arilóxi opcionalmente substituído,

arila ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$

e quando R^{16} ou R^{17} representa $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, um de R^{10} e R^{11} podem representar adicionalmente CO alquila opcionalmente substituído ou COarila opcionalmente substituído, e

20 Além das definições divididas com R^{17} , R^{16} podem representar hidroxila.

Os compostos que podem ser mencionados incluem aqueles em que R^1 e R^2 , que podem ser os mesmos ou diferentes, podem representar:

alquila opcionalmente substituído por um ou mais halogênio,

25 alcóxi ou arila opcionalmente substituída, tioarila ou arilóxi,

alcóxi opcionalmente substituído por alquila ou arila opcionalmente substituída,

hidroxila,



arila,

tioalquila opcionalmente substituído por alquila ou arila
opcionalmente substituída,

tioarila, em que a arila é opcionalmente substituída,

5

NO_2 ,

CN , $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$

halogênio,

SO_2R^{12} ,

$\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$,

10

$\text{C}(=\text{W})\text{R}^{16}$,

$\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{W})\text{R}^{17}$,

$\text{P}(=\text{O})\text{OR}_{40}\text{R}_{41}$,

R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R_{40} e R_{41} , que podem ser

os mesmos ou diferentes, representa hidrogênio, alquila opcionalmente
substituído por arila opcionalmente substituída, arila opcionalmente
substituída,

15

além disso,

$\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ junto com o nitrogênio ao qual este está ligado pode
formar um anel, R^{12} pode ter o mesmo significado como $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

20

quando R^{17} representa $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, que $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ pode representar
hidrogênio, COalquila e CO arila opcionalmente substituída,

R^{16} pode representar hidróxi, alcóxi, ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

e R^{17} pode representar alquila substituído por um ou mais de
halogênio, alcóxi, arila opcionalmente substituída ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$

25

Outros compostos que podem ser mencionados incluem
aqueles de:

fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou da fórmula II de
acordo com a reivindicação 1 em que A^5 representa N, em que:

L representa um grupo ligador que é:

O, S ou NR¹⁸,

alquilenos, alquilenos, alquilenos, cada um dos quais podem ser opcionalmente interrompidos por um ou mais de O, S, NR¹⁸, ou uma ou mais ligações simples, duplas ou triplas C-C, e R¹⁸ representa hidrogênio, alquila, COR¹⁶

ou um composto da Fórmula II de acordo com a reivindicação 1 em que A⁵ representa CH, em que:

L representa um grupo ligador que é:

O, S, NR¹⁸,

alquilenos, alquilenos, alquilenos, cada um dos quais pode ser opcionalmente interrompido por um ou mais de O, S, NR¹⁸, ou uma ou mais ligações simples, duplas ou triplas C-C,

uma -N-N- de ligação simples,

e R¹⁸ representa hidrogênio, alquila, COR¹⁶

Alquila pode representar qualquer cadeia alquila. As alquilas incluem alquila saturada e insaturada, reta e ramificada, bem como alquila cíclica, tal como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e cicloheptila. Entretanto, preferivelmente, quando qualquer um dos substituintes representa alquila, alquila é saturada, linear ou ramificada e tem de 1 a 10 átomos de carbono, preferivelmente de 1 a 8 átomos de carbono e mais preferivelmente de 1 a 6 átomos de carbono. Quando qualquer um dos substituintes representa alquila, um grupo preferido particularmente é cicloalquila, por exemplo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila e cicloheptila.

A arila pode representar qualquer sistema aromático.

Preferivelmente, nos compostos da fórmula I, arila é um hidrocarboneto aromático ou um heterociclo aromático de 5 a 10 membros contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre e um átomo de nitrogênio como um constituinte do anel além do carbono. Preferimos heterociclos que contêm um ou dois heteroátomos. Os heterociclos

aromáticos que podem ser mencionados incluem furano, tiofeno, pirrol, e piridina.

Preferivelmente particular, quando arila é um hidrocarbono aromático, a arila representa um sistema bicíclico ou monocíclico de 6 a 10 membros, por exemplo fenila ou naftaleno.

Os heterociclos insaturados e saturados que podem ser mencionados incluem aqueles contendo átomos de 4 a 7 anéis, preferivelmente átomos de 5 ou 6 anéis, contendo preferivelmente um a dois heteroátomos selecionado de N, S e O. Os heterociclos que podem ser mencionados incluem pirrolidina, piperidina, tetraidrofurano, piperazina e morfolina. Os heterociclos contendo N são particularmente preferidos, por exemplos quando formas de $NR^{10}R^{11}$ de um anel heterocíclico.

Como detalhado acima, quando um par adjacente de A^1-A^4 cada um representa CR^1 , os átomos de carbono adjacentes, junto com seus substituintes podem formar um anel B. Também, quando A^5 representa CR^1 , então A^5 e CR^1 junto com seus substituintes podem formar um anel C. Preferivelmente anel B e/ou o anel C é um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 10 membros saturado ou insaturado.

Preferivelmente particular anel B é anel de benzeno.

Preferivelmente particular anel C é um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 3 a 10 membros.

Preferimos particularmente os compostos em que pelo menos um R_1 representa $NR^{15}C(=W)R^{17}$, mais particularmente o grupo $NR^{15}COR^{17}$.

Também preferimos os compostos em que pelo menos um R^1 representa $CONR^{10}R^{11}$

Para um grupo de compostos preferidos particularmente pelo menos um R_1 representa um grupo amida $NHCOR^{17}$, em que R^{17} é selecionado de:

alquila $C_1 - C_6$,

alquila C₁ - C₆ substituído por fenila

alquila C₁ - C₆ substituído por alcóxi C₁ - C₆,

haloalquila C₁ - C₆,

perfluoroalquila C₁ - C₆,

- 5 fenila opcionalmente substituído por um ou mais de halogênio,
alquila C₁ - C₆, alcóxi C₁ - C₆, amino, (alquila C₁ - C₆)amino, di(alquila C₁ - C₆) amino ou fenila,

CH:CH fenila,

naftila, piridinila, tiofenila e furanila.

- 10 Preferimos os compostos em que um ou ambos de R¹ e R² são outros do que -COOH.

- Para um outro grupo de compostos preferidos particularmente pelo menos um R¹ representa um grupo NR¹⁵CONR¹⁰R¹¹, então em que R¹⁰ e R¹¹, que podem ser os mesmos ou diferentes, são selecionados de arila
15 opcionalmente substituída, alquila e COarila opcionalmente substituído. Um grupo preferido particularmente que pelo menos um de R¹ pode representar é NHCONHR¹⁵ e R¹⁵ é selecionado de fenila, alquila C₁ a C₆ e COfenila opcionalmente substituído por um ou mais halogênio.

- Para um outro grupo de compostos preferidos particularmente
20 pelo menos um R¹ representa alquila C₁ a C₆, opcionalmente substituído por fenila ou um heterociclo insaturado ou saturado de 5 a 6 membros contendo um ou dois heteroátomos selecionado de N, S e O. Os heterociclos preferidos incluem tiofeno, furano, piridina e pirrol.

- Para um outro grupo de compostos preferidos particularmente
25 pelo menos um R¹ representa COR¹⁶ e R¹⁶ é alcóxi C₁- C₆, amino, (alquila C₁- C₆)amino ou di(alquila C₁-C₆) amino.

Para um outro grupo de compostos preferidos particularmente pelo menos um R₁ representa:

NO₂,

halogênio,

amino ou (alquila C₁- C₆)amino ou di(alquila C₁- C₆) amino
em que a alquila C₁ a C₆ é opcionalmente substituído por fenila ou um
heterociclo saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros,

5 NHSO₂alquila C₁- C₆, NHSO₂fenila,
 SO₂alquila C₁- C₆,
 fenila opcionalmente substituído por alcóxi C₁ a C₆ C₁- C₆,
 um heterociclo mono ou bicíclico saturado ou insaturado de 5
a 10 membros contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionado de N, S e O.

10 Também existe um amplo escopo para variação do grupo R³.
Preferivelmente R³ representa arila e é opcionalmente substituído por um a
três substituintes, R², que podem ser os mesmos ou diferentes.

 Preferivelmente particular, R³ é um sistema mono ou bicíclico
aromático de 5 a 10 membros, especialmente um sistema mono ou bicíclico
15 aromático de 5 a 10 membros de hidrocarbono, por exemplo benzeno ou
naftaleno.

 Alternativamente, o sistema mono ou bicíclico aromático de 5
a 10 membros, pode ser um sistema heterocíclico contendo até três
heteroátomos selecionado de N, O e S, por exemplo a tiofeno, furano, piridina
20 ou pirrol.

Preferivelmente os substituintes R² é/são selecionado de:

alquila C₁-C₆, opcionalmente substituído por tiofenila ou
fenóxi, cada um opcionalmente substituído por halogênio,

25 alcóxi C₁-C₆
 fenila,
 tioalquila C₁-C₆
 tiofenila, opcionalmente substituído por halogênio,
 NO₂,
 CN

$NR^{10}R^{11}$, em que R^{10} e R^{11} , que podem ser os mesmos ou diferentes representa hidrogênio, alquila C_1-C_6 ou junto com o nitrogênio ao qual este está ligado forma um anel de 5 a 7 membros que pode conter um ou mais heteroátomos selecionados adicionais de N, O e S,

5 halogênio

SO_2R^{12} , em que R^{12} representa um anel de 5 a 7 membros que pode conter um ou mais heteroátomos selecionados adicionais de N, O e S

$NHCOR^{17}$, em que R^{17} representa

alquila C_1-C_6 , opcionalmente substituído por:

10 fenila ou halogênio, ou

fenila opcionalmente substituído por alcóxi C_1-C_6 , carbóxi ou

halogênio, ou

um heterociclo saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros,

fenila ou um heterociclo saturado ou insaturado de 5 ou 6

15 membros opcionalmente substituído por halogênio, alcóxi C_1 a C_6 , carbóxi ou um grupo $SO_2NR^{10}R^{11}$,

Preferivelmente particular quando R^2 representa $NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$ representa N-pirrol, N-piperidina, N'(C₁-C₆) alquila N piperazina ou N-morfolina.

20 Preferivelmente o grupo ligador L representa:

-N H.NH-

-CH = CH-,

-C≡C-, ou

25 -NCOR¹⁶ em que R^{16} representa fenila ou um heterociclo saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por halogênio, alcóxi C_1 a C_6 , carbóxi,

$A^1 - A^4$ pode representar N ou CR¹. Conseqüentemente, os anéis de 6 membros pode conter 1, 2, 3 ou 4 átomos de nitrogênio. As formas de realização da invenção existem em que dois de $A^1 - A^4$ representa

nitrogênio, um de $A^1 - A^4$ representa nitrogênio e em que todos de $A^1 - A^4$ representa CR^1 .

Em um grupo preferido particularmente dos compostos:

5 A^1, A^2, A^3, A^4 e A^5 que podem ser os mesmos ou diferentes, representam N ou CR^1 , R^9 representa $-L-R^3$, em que L é uma ligação simples ou um grupo ligador,

O composto é da fórmula I ou da fórmula II em que A^5 representa N,

e

10 L é ligação simples e R^3 representa:

tioalquila opcionalmente substituído por alquila ou arila opcionalmente substituída, tioarila, em que a arila é opcionalmente substituída,

arila opcionalmente substituída,

15 hidroxila,

$NR^{10}R^{11}$

SO_2R^{12} ,

$NR^{13}SO_2R^{14}$,

$C(=W)R^{16}$,

20 $NR^{15}C(=W)R^{17}$,

$R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{16}$ e R^{17} , que podem ser os mesmos ou diferentes, representa hidrogênio, alquila opcionalmente substituído por arila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,

além disso,

25 R^{10} e R^{11} junto com o nitrogênio ao qual este está ligado pode formar um anel,

R^{12} pode ter o mesmo significado como $NR^{10}R^{11}$,

R^{16} e R^{17} , que podem ser os mesmos ou diferentes, podem, cada um, representar

alquila substituído por um ou mais de halogênio, arila
 opcionalmente substituída por alcóxi ou arila opcionalmente substituída,
 arilóxi opcionalmente substituído,
 arila ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$

5 e quando R^{16} ou R^{17} representa $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, um de R^{10} e R^{11} pode
 representar adicionalmente CO alquila opcionalmente substituído ou COarila
 opcionalmente substituído, e

Além das definições divididas com R^{17} , R^{16} pode representar
 hidroxila;

10 Ou o composto é da fórmula II em que A^5 representa CH , e em
 que L é ligação simples e R^3 representa:

tioalquila opcionalmente substituído por alquila ou arila
 opcionalmente substituída, tioarila, em que a arila é opcionalmente
 substituída,

15 arila opcionalmente substituída,

hidroxila,

NO_2 ,

CN ,

$\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$

20 halogênio,

SO_2R^{12} ,

$\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$,

$\text{C}(=\text{W})\text{R}^{16}$,

$\text{OC}(=\text{W})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$

25 $\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{W})\text{R}^{17}$,

R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} e R^{17} , que podem ser os mesmos

ou diferentes,

representa hidrogênio, alquila opcionalmente substituído por
 arila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,

além disso,

R^{10} e R^{11} junto com o nitrogênio ao qual este está ligado pode formar um anel,

R^{12} pode ter o mesmo significado como $NR^{10}R^{11}$,

5 R^{16} e R^{17} , que podem ser os mesmos ou diferentes, podem, cada um, representar

alquila substituído por um ou mais de halogênio, arila opcionalmente substituída por alcóxi

ou arila opcionalmente substituída,

10 arilóxi opcionalmente substituído,

arila ou $NR^{10}R^{11}$

e quando R^{16} ou R^{17} representa $NR^{10}R^{11}$, um de R^{10} e R^{11} pode representar adicionalmente CO alquila opcionalmente substituído ou COarila opcionalmente substituído, e

15 Além das definições divididas com R^{17} , R^{16} pode representar hidroxila e Além disso,

R^1 e R^2 , que podem ser os mesmos ou diferentes, representam:

alquila opcionalmente substituído por um ou mais halogênio, alcóxi ou arila opcionalmente substituída, tioarila ou arilóxi,

20 alcóxi opcionalmente substituído por alquila ou arila opcionalmente substituída,

hidroxila,

$OC(=W)NR^{10}R^{11}$

arila,

25 tioalquila opcionalmente substituído por alquila ou arila opcionalmente substituída, tioarila, em que a arila é opcionalmente substituída,

NO_2 ,

CN , $NR^{10}R^{11}$

halogênio,

SO_2R^{12} ,

$\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$,

$\text{C}(=\text{W})\text{R}^{16}$,

5

$\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{W})\text{R}^{17}$,

$\text{R}^{10}, \text{R}^{11}, \text{R}^{12}, \text{R}^{13}, \text{R}^{14}, \text{R}^{15}, \text{R}^{16}$ e R^{17} , que podem ser os mesmos

ou diferentes,

representa hidrogênio, alquila opcionalmente substituído por arila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,

10

além disso,

$\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ junto com o nitrogênio ao qual este está ligado pode formar um anel, R^{12} pode ter o mesmo significado como $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

quando R^{17} representa $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, que $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ pode representar hidrogênio, COalquila e CO arila opcionalmente substituída,

15

R^{16} pode representar hidróxi, alcóxi, ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

e R^{17} pode representar alquila substituído por um ou mais de halogênio, alcóxi, arila opcionalmente substituída ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$

quando um par adjacente de $\text{A}_1 - \text{A}_4$ cada um representa CR_1 , então os átomos de carbono adjacentes, junto com seus substituintes podem

20

formar um anel B,

ou um sal destes farmaceuticamente aceitáveis,

na fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico e/ou profilático da distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker ou caquexia.

25

Também fornecemos um método para o tratamento ou profilaxia de distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker ou caquexia no paciente em necessidade destes, compreendendo administrar ao paciente uma quantidade efetiva de um composto da Fórmula (I) ou (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável.

Os compostos da fórmula I para uso no tratamento de DMD será geralmente administrado na forma de uma composição farmacêutica.

5 Deste modo, de acordo com o aspecto adicional da invenção aqui é fornecido uma composição farmacêutica incluindo preferivelmente menos do que 80% p/p, mais preferivelmente menos do que 50% p/p, por exemplo 0,1 a 20%, de um composto da Fórmula I ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, como definido acima, em mistura com um diluente ou carregador farmaceuticamente aceitável.

10 Também fornecemos um processo para a produção de uma tal composição farmacêutica que compreende misturar os ingredientes. Exemplos de formulações farmacêuticas que podem ser usados, e diluentes ou carregadores adequados, são como seguintes:

por injeção intravenosa ou infusão - água purificada ou solução salina; para composições por inalação- lactose comum;

15 por tabletes, cápsulas e drágeas - celulose microcristalina, fosfato de cálcio, terra diatomáceas, um açúcar tal como lactose, dextrose ou manitol, talco, ácido esteárico, amido, bicarbonato de sódio e/ou gelatina;

por supositórios - óleos naturais ou endurecidos ou ceras.

20 Quando o composto é usado em solução aquosa, por exemplo para infusão, pode ser necessário incorporar outros excipientes. Em particular aqui pode ser mencionado agentes queladores ou seqüestrantes, antioxidantes, agentes ajustadores da tonicidade, agentes modificadores de pH e agentes de tamponação.

25 As soluções contendo um composto da Fórmula I podem, se desejado, ser evaporado, por exemplo pela secagem por congelamento ou secagem por pulverização, para dar uma composição sólida, que pode ser reconstituída antes do uso.

Quando não em solução, o composto da Fórmula I preferivelmente é em uma forma tendo um diâmetro mediano de massa de

0,01 a 10 μ m. A composição também pode conter agentes umectantes, estabilizantes e conserváveis, solubilizadores, por exemplo. um polímero de celulose solúvel em água tal como metilcelulose de hidroxipropila, ou um glicol solúvel em água tal como propileno glicol, agentes adoçantes e corantes e flavorizantes. Onde apropriado, a composição pode ser formulada em uma forma de liberação sustentada.

O conteúdo do composto da fórmula I em uma composição farmacêutica é geralmente a cerca de 0,01 a cerca de 99,9 % em peso, preferivelmente a cerca de 0,1 a cerca de 50 % em peso, relativo à preparação total.

A dose do composto da Fórmula I é determinada em consideração de idade, peso corporal, condição da saúde geral, dieta, período de administração, método de administração, taxa de liberação, combinação de medicamentos, o nível da doença pelo qual o paciente está sob tratamento, e outros fatores.

Enquanto a dose varia dependendo na doença alvo, condição, objeto da administração, método de administração e outros, para administração oral como um agente terapêutico para o tratamento de distrofia muscular de Duchenne no sofrimento do paciente a partir de uma tal doença é de 0,01 mg - 10 g, preferivelmente 0,1 - 100 mg, é preferivelmente administrado em uma dose única ou em 2 ou 3 porções por dia.

A atividade potencial dos compostos da fórmula I para uso no tratamento de DMD pode ser demonstrado no seguinte ensaio preditivo e avaliações.

1. Ensaio repórter de luciferase (células H2K de murina)

A linha celular usada para avaliação é um linha celular H2K de camundongo mdx imortalizado que foi estavelmente transfectado com um plasmídeo contendo fragmento $\approx$ 5kb do promotor utrofina A incluindo o primeiro exon não traduzido ligado a um gene repórter de luciferase (ver

Figura 1).

Sob condições de baixa temperatura e meio contendo interferon, as células permanecem como mioblastos. Estas são colocadas em placas de 96 reservatórios e cultivada na presença do composto por três dias. O nível de luciferase é então determinada pela lise celular e leitura da saída de luz a partir do gene de luciferase expressado utilizando uma placa de luminômetro.

Exemplo de resposta da dose farmacológica dos compostos no ensaio é mostrado na Figura 2

2. Camundongo mdx

Os dados obtidos da ADMET data foi priorizado e os compostos com a melhor atividade luciferase in vitro e dado ADMET razoável foram priorizados para teste na prova de mdx do conceito do estudo onde o resultado foi para identificar se qualquer dos compostos tem a habilidade de aumentar os níveis de proteína de utrofina em distrofina deficiente muscular quando comparado ao veículo apenas dosado no controle de animais.

Aqui foram dois animais injetados com 10 mg/kg do composto administrado diariamente por 28 dias mais controle comparados com a idade. As amostras musculares foram retiradas e processadas para o seccionamento (para identificar aumento no tingimento sarcolemal de utrofina) e Western blotting (para identificar o aumento total nos níveis de utrofina).

A Figura 3. Mostra um exemplo de seções musculares TA tingidas com anticorpo específico por utrofina de camundongo. A comparação ao músculo mdx apenas injetado com veículo, mostrou um aumento na quantidade de utrofina limitada sarcolemal.

Os músculos a partir dos camundongos tratados acima também foram retirados e processados por Western blotting e tingido com anticorpos específicos (ver Figura 4). Novamente usando a dosagem no músculo com

CPD-A mostrou um aumento significativo nos níveis totais de utrofina presente tanto músculo da perna TA quanto diafragma. Ambos os camundongos expostos ao CPD-A (V2 e V3) mostraram níveis aumentados de expressão de utrofina comparado ao controle.

- 5 Os dados de super-regulação positivos dos primeiros estudos de 28 dias foram então repetidos em um estudo de 28 dias com dois camundongo adicionais. Um total de três compostos diferentes foram mostrados duplicados na capacidade de aumentar o nível de expressão de utrofina no camundongo mdx quando liberado diariamente por 28 dias. Este
10 dado demonstra a capacidade do composto quando liberado, causando um aumento significativo nos níveis de utrofina observados no músculo mdx e portanto dado a confiança que este método melhorará a doença como o dado e data publicado total demonstrado que qualquer aumento de níveis de utrofina durante três dobras tem efeitos funcionais significantes em distrofina
15 deficiente muscular.

A manutenção da linha celular repórter H2K/mdx/Utro A

A linha celular repórter H2K/mdx/Utro A foi passada duas vezes em uma semana até aderir $\leq 30\%$. As células foram desenvolvidas a 33 °C na presença de 10 % CO₂.

- 20 Para remover os mioblastos colocando-se em placas, estes foram incubados com Tripsina / EDTA até a monocamada iniciada separar.

Meio de desenvolvimento

DMEM Gibco 41966

20 % de FCS

- 25 1 % de Pen/Strep

1 % de glutamina

10 ml de extrato de embrião de pintinho

Interferon(1276 905 Roche) adicionado ao meio 10 µl / 50 ml

fresco

Ensaio de luciferase por placas de 96 reservatórios

As células da linha celular repórter H2K/mdx/Utro A por placas de 96 reservatórios foram colocadas nas placas de 96 reservatórios (Falcon 353296, branco opaco) em uma densidade de aproximadamente 5000 células/reservatórios em 190 µl de meio de desenvolvimento normal. As placas foram então incubadas a 33 °C na presença de 10 % de CO₂ por 24 horas.

Os compostos foram dosados pela adição de 10 µl do composto diluído para cada reservatório dando uma concentração final de 10 µM. As placas foram então incubadas por 48 horas adicionais.

As células então lisadas in situ seguindo os protocolos de fabricação (Promega Steady-Glo Luciferase Assay System (E2520). Então contadas por 10 segundos usando uma placa de luminômetro (Victor1420).

Armazenagem do composto

Os compostos para avaliação foram armazenados a -20 °C como estoque de 10 mM em 100 % de DMSO até requerido.

Injeção de compostos com camundongos mdx

Mdx de uma colônia de criação foram selecionados para teste. Os camundongos foram injetados diariamente com veículo ou 10 mg/kg do composto usando a via intraperitoneal (ip). Os camundongos foram pesados e os compostos diluídos em 5 % de DMSO, 0,1 % de tween em PBS.

Os camundongos foram sacrificados pela deslocação cervical em pontos de tempo desejado, e músculos retirados para análise.

Análise muscular

Imunoistoquímica

Os tecidos para o seccionamento foram dessecados, imersos em OCT (Bright Cryo-M-Bed) e congelados em isopentano esfriado por nitrogênio líquido. As crio-seções 8 µM não fixadas foram cortadas em um Bright Cryostat e armazenadas a -80 °C

Em disposição para tingimento, as seções foram bloqueadas em 5 % em soro fetal bovino em PBS por 30 minutos. Os anticorpos primários foram diluídos no reagente bloqueador e incubados nas seções por 1,5 horas em uma câmara úmida então lavados três vezes por 5 minutos em PBS.

Os anticorpos secundários também diluídos em agentes bloqueadores, foram incubados em 1 hora no escuro em uma câmara úmida. Finalmente as seções foram lavadas três vezes 5 minutos em PBS e tampa deslizante montada com hidromount. As lâminas foram analisadas usando um microscópio fluorescente Leica.

Resultados

A atividade biológica como estimada usando o ensaio repórter de luciferase em células H2K de murina, e é classificada como seguintes:

- + até 200 % relativo ao controle
- ++ entre 201 % e 300 % relativo ao controle
- +++ entre 301 % e 400 % relativo ao controle
- ++++ acima de 401 % relativo ao controle

Tabela 1: Compostos feitos pelos métodos descritos neste.

Número do Exemplo	Nome químico	Atividade
1	N-(2-(4-clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)nicotinamida	+++
2	N-(2-(4-clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)isonicotinamida	++
3	N-(2-(4-clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzamida	+
4	N-(2-(4-clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-4-metoxibenzamida	++
5	N-(2-(4-clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metoxibenzamida	+
6	N-(2-(4-clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida	+++
7	N-(2-(4-clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propionamida	+
8	N-(2-(4-clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)butiramida	++
9	N-(2-(4-clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)petanamida	++
10	N-(2-(4-clorofenil)-6-metil-2H-	++

	benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)isobutiramida	
11	N-(2-(4-clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)furan-2-carboxamida	++
12	N-(2-(4-dietilamino)fenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)nicotinamida	+++
13	N-(2-(4-dietilamino)fenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)isonicotinamida	+++
14	N-(2-(4-dietilamino)fenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propionamida	+
15	N-(2-(4-dietilamino)fenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)butiramida	+
16	N-(2-(4-dietilamino)fenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)pentanamida	+
17	N-(2-(4-dietilamino)fenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)isobutiramida	+
18	N-(2-(4-dietilamino)fenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)furan-2-carbamato	+
19	2-(4-dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina	+++
20	N-(2-(4-dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)nicotinamida	++
21	N-(2-(4-dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)isonicotinamida	+
22	N-(2-(4-dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acetamida	++
23	N-(2-(4-dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propionamida	+
24	N-(2-(4-dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)butiramida	+
25	N-(2-(4-dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)pentanamida	+
26	N-(2-(4-dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)isobutiramida	+
27	N-(2-(4-dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)furan-2-carboxamida	+
28	N-(2-(4-dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)tiofeno-2-carboxamida	+
29	N-(2-(4-dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzamida	+
30	N-(2-(4-dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-4-metoxibenzamida	+
31	N-(2-(4-dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metoxibenzamida	+
32	4-cloro-N-(2-(4-dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzamida	+
33	N-(2-(4-dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-4-(dimetilamino)benzamida	+
34	6-metil-2-(4-morfolinofenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina	++

35	N-(2-(4-clorofenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propionamida	++++
36	N-(2-(4-clorofenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)butiramida	+++
37	N-(2-(4-clorofenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)isobutiramida	++++
38	2-(4-clorofenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina	+
39	N-(2-(4-clorofenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acetamida	++++
40	2-(4-(piperidin-1-il)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina	++
41	2-(4-(dimetilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina	+++
42	2-(4-(metilpiperazin)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina	+
43	2-(4-clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina	++++
44	2-(4-clorofenil)-6-(metilsulfonil)-2H-indazol	++
45	2-(4-clorofenil)-6-nitro-2H-indazol	+
46	N-(2-(4-clorofenil)-2H-indazol-6-il)isobutiramida	++++
47	2-(4-clorofenil)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol 1-óxido	+
48	2-(4-clorofenil)-2H-indazol	++++
49	2-(4-clorofenil)-5-(metilsulfonil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol	+
50	2-(3,4-diclorofenil)-5-(metilsulfonil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol	++
51	2-(3',4'-diclorofenil)-5-(etilsulfonil)-benzotriazol	+++
52	2-(4'-clorofenil)-5-(etilsulfonil)-benzotriazol	++++
53	N-(2-(3,4-diclorofenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)isobutiramida	++++
54	6-(Metilsulfonil)-2-(naftalen-2-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol 1-óxido	++
55	5-(Metilsulfonil)-2-(naftalen-2-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol	++++
56	2-(4'-clorofenil)-6-(isopropilsulfonil)-2H-indazol	++++

Tabela 2: Compostos feitos pelos métodos análogos àqueles descritos neste, ou pelos métodos da literatura conhecidos ou adaptados pela pessoa habilitada na técnica.

Número do Exemplo	Nome químico	Atividade
57	5-nitro-2-fenil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol	++
58	2-p-tolil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina	+
59	2-(4-nitrofenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina	++
60	2-(4-Metoxifenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina	+
61	2-(3-clorofenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina	+
62	2-fenil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina	++
63	2-(3,4-dimetilfenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina	+
64	2-(4-etoxifenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina	++
65	6-metil-2-p-tolil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina	++
66	N-(2-(4-Metoxifenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acetamida	+
67	N-(6-metil-2-fenil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acetamida	++
68	2-(4-etilfenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina	++
69	N-(2-(4-fluorofenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acetamida	++
57	N-(2-(4-Clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acetamida	+++
58	2-(4-Fluorofenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina	+++
59	2-(4-(Dietilamino)fenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina	++++
60	2-(5-Amino-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)fenol	++++
61	6-Metil-2-p-tolil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina	++
62	6-Metil-2-fenil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina	++

Experimental

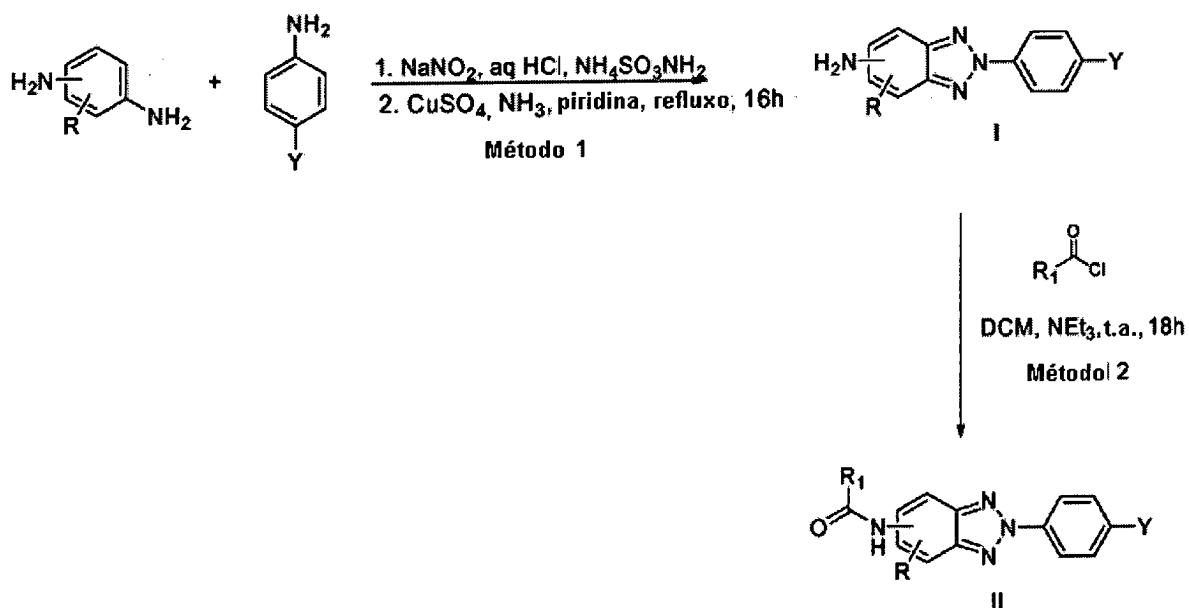
5 O HPLC-UV-MS foi realizado em um Gilson 321 HPLC com detecção realizado por um Gilson 170 DAD e um espectrômetro de massa Finnigan AQA operando em modo de ionização por eletropulverização. A coluna HPLC usada é um Phenomenex Gemini C18 150 x 4,6 mm.

10 O HPLC preparativo foi realizado em um Gilson 321 com detecção realizada por um Gilson 170 DAD. As frações foram coletadas

usando um coletor de fração Gilson 215. A coluna de HPLC preparativa usada é um Phenomenex Gemini C18 150 x 10 mm e a fase móvel é acetonitrila/água.

Os espectros ^1H RMN foram registrados em um instrumento Bruker operando a 300 MHz. Os espectros RMN foram obtidos como soluções CDCl_3 (relatada em ppm), usando clorofórmio como a referência padrão (7,25 ppm) ou DMSO-D_6 (2,50 ppm). Quando as multiplicidades de pico são relatadas, as seguintes abreviações são usadas (singlete), d (duplete), t (triplete), m (multiplete), br (amplificado), dd (duplete de dupletos), dt (duplete de tripletos), td (triplete de dupletos). As constantes ligações, quando dadas, são relatadas em Hertz (Hz).

A cromatografia por coluna foi realizada pela cromatografia cintilante (40 a 651 = gel de sílica) ou usando um sistema de purificação automatizado (SP1^{TM} Purification System de Biotage[®]). As reações nas microondas foram realizadas em um iniciador 8^{TM} (Biotage). As abreviações usadas são DMSO (sulfóxido de dimetila), HCl (ácido clorídrico), MgSO_4 (sulfato de magnésio), NaOH (hidróxido de sódio), Na_2CO_3 (carbonato de sódio), NaHCO_3 (bicarbonato de sódio), THE (tetraidrofurano).



Método 1 : Compostos I

Uma solução aquosa (10 ml) de nitrito de sódio (764 mg, 11,1 mmol) foi adicionado às gotas para uma solução de N,N-dietil-p-fenilenodiamina (1,54 ml, 9,3 mmol) em 10 % ácido clorídrico aquoso (50 ml) sob esfriamento. Após 15 minutos, sulfamato de amônio (1,58 g, 13,8 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 15 minutos. Após o ajuste do pH ao pH 5 usando acetato de sódio, 1,3-fenilenodiamina (1g, 9,2 mmol) foi adicionado; a mistura foi então agitada por 2 horas e então basificado por pH 9 usando 1M de hidróxido de sódio. O acetato de etila foi adicionado e a camada orgânica lavada duas vezes com salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO_4 e evaporadas para produzir um sólido vermelho. Uma solução de sulfato de cobre (10 g) em amônia aquosa (30 ml de 28 % amônia em 30 ml de água) foi adicionado ao sólido vermelho obtido previamente em piridina (40 ml). A solução foi então submetida ao refluxo por 16 horas. Após esfriar, o acetato de etila foi adicionado, e a camada orgânica lavada duas vezes com salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO_4 e evaporadas para obter um sólido vermelho escuro, que foi triturado com éter dietílico para produzir 1,09 g (42 %) do composto título

(LCMS RT = 7,06 minutos, MH^+ 282,1)

^1H RMN (DMSO): 8,02 (2H, d, J 9,3 Hz), 7,68 (1H, d, J 9,1 Hz), 6,96 (1H, dd, J 9,1 2,0 Hz), 6,86 (2H, d, J 9,3 Hz), 6,75 (1H, dd, J 1,9 0,6 Hz), 5,55 (2H, br), 3,46 (4H, q, J 7,1 Hz), 1,19 (6H, t, J 7,1 Hz)

Todos os compostos abaixo foram preparados seguindo o mesmo procedimento geral e purificados pela trituração com éter dietílico ou pela cromatografia por coluna em gel de sílica eluindo-se com um gradiente de acetato de etila/hexanos.

6-Metil-2-(4-morfolinofenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-
amina

LCMS RT = 5,95 minutos, MH^+ 311,9; ^1H RMN (DMSO):

8,03 (2H, d, J 9,2 Hz), 7,55 (1H, s), 7,11 (2H, d, J 9,3 Hz), 6,81 (1H, s), 5,32 (2H, s), 3,78-3,75 (4H, m), 3,19-3,16 (4H, m), 2,26 (3H, s)

2-(4-Clorofenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina

LCMS RT = 6,72 minutos, MH^+ 245,0; 1H RMN (DMSO):

5 8,19 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,69 (1H, d, J 9,4 Hz), 7,66 (2H, d, J 9,1 Hz), 6,99 (1H, dd, J 9,1 2,0 Hz), 6,68 (1H, d, J 1,9 Hz), 5,71 (2H, s)

2-(4-(Piperidin-1-il)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina

LCMS RT = 7,21 minutos, MH^+ 294,2; 1H RMN (DMSO):

10 7,99 (2H, d, J 9,2 Hz), 7,65 (1H, d, J 9,2 Hz), 7,08 (2H, d, J 9,2 Hz), 6,92 (1H, dd, J 9,0 1,9 Hz), 6,70-6,69 (1H, m), 5,53 (2H, s), 3,28-3,23 (4H, m), 1,68-1,54 (6H, m)

2-(4-(Dimetilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina

LCMS RT = 6,13 minutos, MH^+ 254,1; 1H RMN (DMSO):

15 7,99 (2H, d, J 9,2 Hz), 7,64 (1H, d, J 9,2 Hz), 6,91 (1H, dd, J 9,0 2,0 Hz), 6,86 (2H, d, J 9,2 Hz), 6,70 (1H, d, J 1,5 Hz), 5,50 (2H, s), 2,99 (6H, s)

2-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina

LCMS RT = 4,86 minutos, MH^+ 309,1; 1H RMN (DMSO):

20 8,01 (2H, d, J 9,2 Hz), 7,65 (1H, d, J 9,2 Hz), 7,10 (2H, d, J 9,2 Hz), 6,93 (1H, dd, J 9,0 1,9 Hz), 6,70-6,69 (1H, m), 5,54 (2H, s), 2,23 (4H, s)

2-(4-Clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina

LCMS RT = 7,13 minutos, MH^+ 259,0; 1H RMN (DMSO):

25 8,19 (2H, d, J 8,9 Hz), 7,65 (2H, d, J 8,9 Hz), 7,60-7,59 (1H, m), 6,80 (1H, s), 5,48 (2H, s), 2,27 (3H, s)

Método 2 :Compostos II

N-(2-(4-Clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)nicotinamida

Para uma solução de 2-(4-clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina (50 mg, 0,19 mmol) e trietilamina (108 μ L,

0,77 mmol) em diclorometano (4 ml) foi adicionado cloridreto cloreto de 3-nicotinoila (38 mg, 0,21 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. O diclorometano foi adicionado e a camada orgânica foi lavada duas vezes com Na₂CO₃ aquoso saturado. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO₄ e evaporadas. O sólido resultante foi lavado com éter dietílico para produzir 7 mg (10 %) do composto título (LCMS RT = 6,30 minutos, MH⁺364,2)

¹H RMN (DMSO): 10,26 (1H, s), 9,20 (1H, m), 8,82-8,79 (1H, m), 8,39-8,32 (3H, m), 8,13 (1H, s), 7,96 (1H, s), 7,74 (2H, d, J 8,9 Hz), 7,65-7,57 (1H, m)

Todos os compostos abaixo foram preparados seguindo o mesmo procedimento geral.

N-(2-(4-Clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)isonicotinamida

LCMS RT = 6,37 minutos, MH⁺ 364,0; ¹H RMN (DMSO): 10,33 (1H, s), 8,83 (2H, d, J 6,0 Hz), 8,33 (2H, d, J 8,8 Hz), 8,12 (1H, s), 7,96-7,92 (3H, m), 7,73 (2H, d, J 8,9 Hz)

N-(2-(4-Clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzamidamida

LCMS RT = 7,63 minutos, MH⁺363,1; ¹H RMN (DMSO): 10,05 (1H, s), 8,33 (2H, d, J 9,1 Hz), 8,10 (1H, s), 8,04-7,94 (3H, m), 7,73 (2H, d, J 9,1 Hz), 7,64-7,55 (3H, m)

N-(2-(4-Clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-4-metoxibenzamidamida

LCMS RT = 7,63 minutos, MH⁺ 392,7; ¹H RMN (DMSO): 9,88 (1H, s), 8,32 (2H, d, J 9,1 Hz), 8,08 (1H, s), 8,02 (2H, d, J 8,8 Hz), 7,93 (1H, s), 7,73 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,09 (2H, d, J 8,8 Hz), 3,86 (3H, s)

N-(2-(4-Clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-metoxibenzamidamida

LCMS RT = 9,42min; ^1H RMN (DMSO): 10,23 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,32 (2H, d, J 9,0 Hz), 8,07-8,05 (1H, m), 7,96 (1H, s), 7,72 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,66-7,59 (1H, m), 7,33-7,15 (2H, m), 4,08 (3H, s)

N-(2-(4-Clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-

5 il)tiofeno-2-carboxamida

LCMS RT = 7,44 minutos, MH^+ 369,0; ^1H RMN (DMSO): 10,07 (1H, s), 8,32 (2H, d, J 9,1 Hz), 8,05-8,03 (2H, m), 7,95 (1H, s), 7,90 (1H, dd, J 5,0 1,0 Hz), 7,72 (2H, d, J 8,9 Hz), 7,28-7,25 (1H, m), 2,45 (3H, s)

N-(2-(4-Clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-

10 il)propionamida LCMS RT = 6,86 minutos, MH^+ 315,2; ^1H RMN (DMSO): 9,48 (1H, s), 8,47 (2H, d, J 8,9 Hz), 8,32 (1H, s), 8,03 (1H, s), 7,88 (2H, d, J 8,9 Hz), 2,59 (3H, s), 1,30 (3H, t, J 7,1 Hz)

N-(2-(4-Clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-

15 il)butiramida LCMS RT = 7,32 minutos, MH^+ 329,1; ^1H RMN (DMSO): 9,34 (1H, s), 8,29 (2H, d, J 8,9 Hz), 8,13 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,71 (2H, d, J 8,9 Hz), 2,42 (3H, s), 1,66-1,60 (2H, m), 0,97 (3H, t, J 7,1 Hz)

N-(2-(4-Clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-

20 il)pentanamida LCMS RT = 7,82 minutos, MH^+ 343,2; ^1H RMN (DMSO): 9,34 (1H, s), 8,30 (2H, d, J 8,9 Hz), 8,13 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,71 (2H, d, J 8,9 Hz), 2,41 (3H, s), 1,66-1,58 (2H, m), 1,42-1,33 (2H, m), 0,94 (3H, t, J 7,1 Hz)

N-(2-(4-Clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-

25 il)isobutiramida LCMS RT = 7,23 minutos, MH^+ 329,2; ^1H RMN (DMSO): 9,31 (1H, s), 8,30 (2H, d, J 8,9 Hz), 8,09 (1H, s), 7,87 (1H, s), 7,71 (2H, d, J 8,9 Hz), 2,77-2,73 (1H, m), 2,41 (3H, s), 1,17 (6H, d, J 6,8 Hz)

N-(2-(4-Clorofenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-

il)furan-2-carboxamida

LCMS RT = 7,44 minutos, MH^+ 353,1; ^1H RMN (DMSO): 9,89 (1H, s), 8,32 (2H, d, J 9,1 Hz), 8,10 (1H, s), 7,98-7,93 (2H, m),

7,73 (2H, d, J 8,9 Hz), 7,36 (1H, dd, J_{3,5} 0,8 Hz), 6,74 (1H, dd, J_{3,5} 1,8 Hz), 2,44 (3H, s)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)nicotinamida

5 LCMS RT = 6,94 minutos, MH⁺ 401,0; ¹H RMN (DMSO): 10,23 (1H, s), 9,20 (1H, m), 8,81-8,78 (1H, m), 8,39-8,33 (1H, m), 8,08 (2H, d, J_{9,1} Hz), 8,01 (1H, s), 7,88-7,86 (1H, m), 7,63-7,56 (1H, m), 6,85 (2H, d, J 9,2 Hz), 3,43-3,40 (4H, m), 1,15 (6H, t, J 6,7 Hz)

10 N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)isonicotinamida

LCMS RT = 6,99 minutos, MH⁺ 400,9; ¹H RMN (DMSO): 10,31 (1H, s), 8,82 (2H, d, J_{6,0} Hz), 8,08 (2H, d, J 9,2 Hz), 8,00 (1H, s), 7,93 (2H, d, J 5,9 Hz), 7,89-7,87 (1H, m), 6,85 (2H, d, J_{9,2} Hz), 3,42-3,38 (4H, m), 2,43 (3H, s), 1,15 (6H, t, J_{7,2} Hz)

15 N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propionamida

LCMS RT = 7,51 minutos, MH⁺ 352,2; ¹H RMN (DMSO): 9,28 (1H, s), 8,06-8,02 (3H, m), 7,78 (1H, s), 6,83 (2H, d, J_{9,2} Hz), 3,42-3,37 (6H, m), 2,38 (3H, s), 1,16-1,10 (9H, m)

20 N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)butiramida

LCMS RT = 7,97 minutos, MH⁺ 366,1; ¹H RMN (DMSO): 9,32 (1H, s), 8,04 (2H, d, J 8,9 Hz), 8,00 (1H, s), 7,78 (1H, s), 6,84 (2H, d, J 8,9 Hz), 1,70-1,62 (2H, m), 1,17-1,07 (6H, m), 0,97 (3H, t, J_{7,1} Hz)

25 N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)pentanamida

LCMS RT = 8,53 minutos, MH⁺ 379,9; ¹H RMN (DMSO): 9,32 (1H, s), 8,04 (2H, d, J 8,9 Hz), 8,00 (1H, s), 7,78 (1H, s), 6,83 (2H, d, J 8,9 Hz), 3,50-3,35 (6H, m), 2,39 (3H, s), 1,65-1,61 (2H, m), 1,41-1,34 (2H, m)

m), 1,17-1,07 (6H, m), 0,94 (3H, t, J7,1 Hz)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)isobutiramida

LCMS RT = 7,92 minutos, MH^+ 366,1; 1H RMN (DMSO):

5 9,29 (1H, s), 8,05 (2H, d, J 8,9 Hz), 7,96 (1H, s), 7,78 (1H, s), 6,84 (2H, d, J 8,9 Hz), 3,42-3,37 (4H,m), 2,41 (3H, s), 1,17-1,07 (12H, m)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)furan-2-carboxamida

LCMS RT = 8,18 minutos, MH^+ 389,9; 1H RMN (DMSO):

10 9,87 (1H, s), 8,07 (2H, d, J 9,1 Hz), 7,98 (1H, s), 7,98-7,96 (1H, m), 7,85 (1H, m), 7,34 (1H, dd, J 3,4 0,7 Hz), 6,87 (2H, d, J9,2 Hz), 6,73 (1H, dd, J3,5 1,7 Hz), 3,42-3,37 (4H,m), 2,41 (3H, s), 1,17-1,07 (6H, m)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)nicotinamida

15 LCMS RT = 7,19 minutos, MH^+ 387,1; 1H RMN (DMSO):

10,69 (1H, s), 9,16 (1H, s), 8,82-8,77 (1H, m), 8,54 (1H, s), 8,34 (1H, d, J 7,8 Hz), 8,08 (2H, d, J 9,3 Hz), 7,98 (1H, d, J 9,3 Hz), 7,71 (1H, dd, J 9,1 1,7 Hz), 7,58-7,53 (1H, m), 6,85 (2H, d, J 9,2 Hz), 3,44 (4H, q, J6,8 Hz), 1,18 (6H, t, J6,8 Hz)

20 N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)isonicotinamida

LCMS RT = 7,23 minutos, MH^+ 387,1; 1H RMN (DMSO):

10,74 (1H, s), 8,82 (2H, d, J5,6 Hz), 8,58-8,53 (1H, m), 8,08 (2H, d, J9,4 Hz), 7,98 (1H, dd, J9,1 0,6 Hz), 7,91 (2H, d, J 6,1 Hz), 7,71 (1H, dd, J 9,1 1,8 Hz),
25 6,86 (2H, d, J 9,1 Hz), 3,43 (4H, q, J 7,1 Hz), 1,15 (6H, t, J7,1 Hz)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acetamida

LCMS RT = 6,89 minutos, MH^+ 324,2; 1H RMN (DMSO):

10,20 (1H, s), 8,38 (1H, d, J1,8 Hz), 8,04 (2H, d, J 9,2 Hz), 7,89 (1H, dd, J 9,1

0,6 Hz), 7,42 (1H, dd, J 9,2 1,8 Hz), 6,84 (2H, d, J 9,2 Hz), 3,43 (4H, q, J 6,9 Hz), 2,11 (3H, s), 1,14 (6H, t, J 6,9 Hz)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propionamida LCMS RT = 7,50 minutos, MH^+ 338,2; 1H RMN (DMSO):
 5 10,12 (1H, s), 8,41 (1H, d, J 1,0 Hz), 8,04 (2H, d, J 9,2 Hz), 7,89 (1H, d, J 9,2 Hz), 7,44 (1H, dd, J 9,1 1,8 Hz), 6,84 (2H, d, J 9,4 Hz), 3,42 (4H, q, J 6,9 Hz), 2,39 (2H, q, J 7,4 Hz), 1,17-1,09 (9H, m)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)butiramida

10 LCMS RT = 8,00 minutos, MH^+ 352,1; 1H RMN (DMSO):
 10,13 (1H, s), 8,42-8,40 (1H, m), 8,04 (2H, d, J 9,2 Hz), 7,89 (1H, d, J 9,2 Hz), 7,44 (1H, dd, J 9,1 1,7 Hz), 6,84 (2H, d, J 9,4 Hz), 3,42 (4H, q, J 6,9 Hz), 2,36 (2H, q, J 7,4 Hz), 1,72-1,60 (2H, m), 1,14 (6H, t, J 7,0 Hz), 0,95 (3H, t, J 7,4 Hz)

15 N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)pentanamida

LCMS RT = 8,60 minutos, MH^+ 365,9; 1H RMN (DMSO):
 10,13 (1H, s), 8,42-8,40 (1H, m), 8,04 (2H, d, J 9,2 Hz), 7,89 (1H, d, J 9,2 Hz), 7,44 (1H, dd, J 9,1 1,7 Hz), 6,84 (2H, d, J 9,4 Hz), 3,42 (4H, q, J 6,9 Hz), 2,38
 20 (2H, q, J 7,4 Hz), 1,67-1,57 (2H, m), 1,42-1,30 (2H, m), 1,14 (6H, t, J 7,0 Hz), 0,92 (3H, t, J 7,4 Hz)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)isobutiramida

LCMS RT = 7,95 minutos, MH^+ 352,2; 1H RMN (DMSO):
 25 10,09 (1H, s), 8,42-8,35 (1H, m), 8,04 (2H, d, J 9,2 Hz), 7,89 (1H, d, J 9,2 Hz), 7,46 (1H, dd, J 9,1 1,8 Hz), 6,84 (2H, d, J 9,4 Hz), 3,42 (4H, q, J 6,9 Hz), 2,70-2,61 (1H, m), 1,18-1,12 (12H, m)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)furan-2-carboxamida

LCMS RT = 7,98 minutos, MH^+ 376,3; 1H RMN (DMSO):
 10,43 (1H, s), 8,48-8,47 (1H, m), 8,07 (2H, d, J 9,2 Hz), 7,99-7,98 (1H, m),
 7,94 (1H, d, J 9,2 Hz), 7,74 (1H, dd, J 9,3 1,9 Hz), 7,40 (1H, d, J 3,5 Hz), 6,85
 (2H, d, J 9,3 Hz), 6,75-6,72 (1H, m), 3,43 (4H, q, J 7,1 Hz), 1,15 (6H, t, J 7,0
 5 Hz)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-
 il)tiofeno-2-carboxamida

LCMS RT = 8,47 minutos, MH^+ 391,9; 1H RMN (DMSO):
 10,45 (1H, s), 8,46-8,45 (1H, m), 8,09-8,06 (3H, m), 7,96 (1H, d, J 9,3 Hz),
 10 7,91 (1H, dd, J 5,0 1,0 Hz), 7,70 (1H, dd, J 9,2 1,8 Hz), 7,28-7,25 (1H, m),
 6,84 (2H, d, J 9,4 Hz), 3,43 (4H, q, J 7,0 Hz), 1,15 (6H, t, J 7,0 Hz)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-
 il)benzamida

LCMS RT = 8,62 minutos, MH^+ 385,9; 1H RMN (DMSO):
 15 10,50 (1H, s), 8,54-8,53 (1H, m), 8,08 (2H, d, J 9,2 Hz), 8,02-7,99 (2H, m),
 7,96 (1H, dd, J 9,1 0,6 Hz), 7,74 (1H, dd, J 9,2 1,8 Hz), 7,67-7,54 (3H, m),
 6,85 (2H, d, J 9,3 Hz), 3,44 (4H, q, J 7,0 Hz), 1,15 (6H, t, J 7,0 Hz)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-4-
 metoxibenzamida

LCMS RT = 8,58 minutos, MH^+ 416,2; 1H RMN (DMSO):
 20 10,33 (1H, s), 8,52-8,51 (1H, m), 8,06 (2H, d, J 9,2 Hz), 8,01 (2H, d, J 8,8
 Hz), 7,94 (1H, d, J 9,2 Hz), 7,73 (1H, dd, J 9,2 1,8 Hz), 7,09 (2H, d, J 8,8 Hz),
 6,85 (2H, d, J 9,3 Hz), 3,86 (3H, s), 3,43 (4H, q, J 7,0 Hz), 1,15 (6H, t, J 7,0
 Hz)

N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-2-
 metoxibenzamida

LCMS RT = 9,56 minutos, MH^+ 415,9; 1H RMN (DMSO):
 10,40 (1H, s), 8,56-8,55 (1H, m), 8,07 (2H, d, J 9,2 Hz), 7,93 (1H, d, J 9,2 Hz),
 7,67 (1H, dd, J 7,5 1,6 Hz), 7,61 (1H, dd, J 9,1 1,7 Hz), 7,56-7,51 (1H, m),

7,21 (1H, d, J 8,6 Hz), 7,10 (Hl, t, J7,5 Hz), 6,85 (2H, d, J9,3 Hz), 3,93 (3H, s), 3,43 (4H, q, J7,0 Hz), 1,15 (6H, t, J7,0 Hz)

4-Cloro-N-(2-(4-(dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzamida

5 LCMS RT = 9,71 minutos, MH^+ 420,0; 1H RMN (DMSO): 10,56 (1H, s), 8,53-8,52 (1H, m), 8,08 (2H, d, J9,2 Hz), 8,04 (2H, d, J 8,7 Hz), 7,96 (1H, d, J9,1 Hz), 7,72 (1H, dd, J9,2 1,8 Hz), 7,65 (2H, d, J8,6 Hz), 6,85 (2H, d, J9,2 Hz), 3,44 (4H, q, J7,0 Hz), 1,15 (6H, t, J7,0 Hz)

10 N-(2-(4-(Dietilamino)fenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-4-(dimetilamino)benzamida

LCMS RT = 8,84 minutos, MH^+ 428,9; 1H RMN (DMSO): 10,02 (1H, s), 8,43-8,42 (1H, m), 7,99 (2H, d, J9,2 Hz), 7,85-7,82 (3H, m), 7,66 (1H, dd, J9,1 1,7 Hz), 6,77 (2H, d, J9,4 Hz), 6,71 (2H, d, J9,1 Hz), 3,35 (4H, q, J7,0 Hz), 2,94 (6H, s), 1,07 (6H, t, J7,0 Hz)

15 N-(2-(4-Clorofenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)propionamida

LCMS RT = 7,16 minutos, MH^+ 301,0; 1H RMN (DMSO): 10,22 (1H, s), 8,50-8,48 (1H, m), 8,30 (2H, d, J9,0 Hz), 7,97 (1H, d, J9,3 Hz), 7,71 (2H, d, J9,0 Hz), 7,50 (1H, dd, J9,3 1,7 Hz), 1,13 (3H, t, J7,1 Hz)

20 N-(2-(4-Clorofenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)butiramida
LCMS RT = 7,64 minutos, MH^+ 314,8; 1H RMN (DMSO): 10,22 (1H, s), 8,49-8,48 (1H, m), 8,29 (2H, d, J9,0 Hz), 7,97 (1H, d, J9,3 Hz), 7,71 (2H, d, J9,0 Hz), 7,51 (1H, dd, J9,3 1,7 Hz), 2,38 (2H, t, J7,0 Hz), 1,72-1,59 (2H, m), 0,94 (3H, t, J7,4 Hz)

25 N-(2-(4-Clorofenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)isobutiramida

LCMS RT = 7,59 minutos, MH^+ 314,9; 1H RMN (DMSO): 10,18 (1H, s), 8,50-8,49 (1H, m), 8,30 (2H, d, J9,0 Hz), 7,97 (1H, d, J9,3 Hz), 7,71 (2H, d, J9,0 Hz), 7,53 (1H, dd, J9,3 1,7 Hz), 2,67 (1H, m), 1,15 (6H, d,

J6,8 Hz)

N-(2-(4-Clorofenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)acetamida

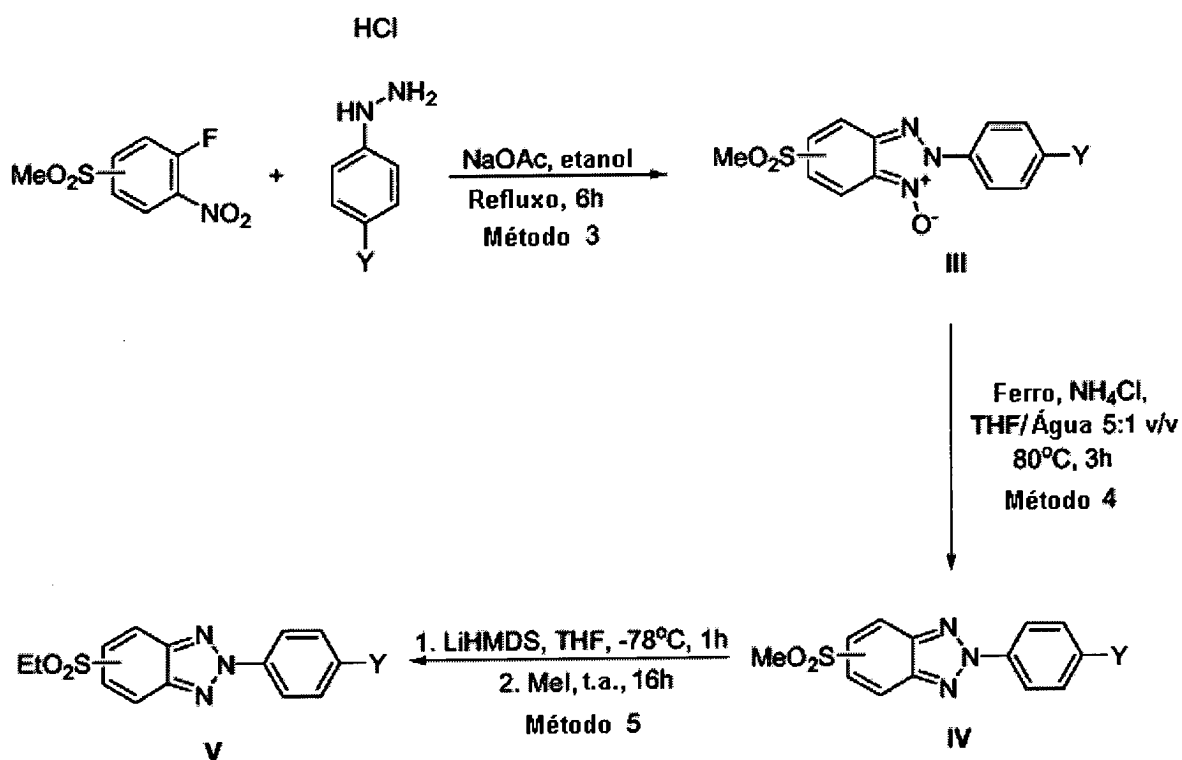
LCMS RT = 6,52 minutos, MH^+ 287,0; 1H RMN (DMSO):

10,30 (1H, s), 8,47-8,45 (1H, m), 8,29 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,98 (1H, d, J 9,3 Hz), 7,71 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,49 (1H, dd, J 9,3 1,7 Hz), 2,13 (3H, s)

N-(2-(3,4-Diclorofenil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)isobutiramida

LCMS RT = 8,29 minutos, MH^+ 349,1; 1H RMN (DMSO):

10,20 (1H, s), 8,50 (1H, dd, J 1,8 0,7 Hz), 8,48 (1H, d, J 2,5 Hz), 8,27 (1H, dd, J 8,8 2,5 Hz), 7,98 (1H, dd, J 9,2 0,7 Hz), 7,92 (1H, d, J 8,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J 9,3 1,8 Hz), 2,71-2,62 (1H, m), 1,15 (6H, d, J 6,8 Hz)



Método 3 : Compostos III

2-(4-Clorofenil)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol 1-óxido

Cloridreto de (4-Clorofenil)hidrazina (1,64 g, 9,17 mmol), 1-fluoro-4-(metilsulfonil)-2-nitrobenzeno (1,00 g, 4,56 mmol) e trihidrato de acetato de sódio (1,87g, 13,7 mmol) foram colocados em suspensão em etanol

(15 ml) e aquecido a refluxo por 6 horas. A mistura foi então esfriada em temperatura ambiente e o produto removido pela filtração.

O resíduo foi lavado com metanol, água e então metanol novamente para produzir 1,13 g (77 %) do composto título (LCMS RT = 5,92 minutos, (MH⁺+MeCN) 364,9).

¹H RMN (DMSO): 8,39-8,38 (1H, m), 8,21-8,14 (3H, m), 7,98 (1H, dd, J_{9,2} 1,7 Hz), 7,80 (2H, d, J_{9,0} Hz), 3,38 (3H, s)

6-(Metilsulfonil)-2-(naftalen-2-il)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol 1-óxido

LCMS RT = 6,12min; ¹H RMN (DMSO): 8,84 (1H, d, J 1,8 Hz), 8,42-8,41 (1H, m), 8,27-8,10 (5H, m), 8,01 (1H, dd, J_{9,2} 1,7 Hz), 7,76-7,68 (2H, m), 3,39 (3H, s)

Método 4 : Compostos IV

2-(4-Clorofenil)-5-(metilsulfonil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol

Para uma suspensão de 2-(4-clorofenil)-6-(metilsulfonil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol 1-óxido (157 mg, 0,49 mmol) e cloreto de amônio (52 mg, 0,97 mmol) em tetraidrofurano/água 5:1 v/v (6 mL) a 80 °C foi adicionado pó de ferro (136 mg, 2,43 mmol). A mistura resultante foi agitada por 3 horas a 80 °C. Após esfriar, a solução foi passada através de uma almofada de Celite[®] e lavada com tetraidrofurano. O filtrado foi então concentrado à vácuo, colocado em suspensão com água e extraído três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO₄ e evaporadas. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna com acetato de etila/hexanos 25:75 v/v para produzir 29,7mg (20 %) do composto título (LCMS RT = 6,59 min)

¹H RMN (CDCl₃): 8,60-8,58 (1H, m), 8,28 (2H, d, J 9,0 Hz), 8,04 (1H, dd, J 9,0 0,9 Hz), 7,82 (1H, dd, J_{9,0} 1,6 Hz), 7,49 (2H, d, J_{9,0} Hz), 3,06 (3H, s)

O composto abaixo foi preparado seguindo o mesmo

procedimento geral.

2-(3,4-Diclorofenil)-5-(metilsulfonyl)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol

LCMS RT = 7,35 minutos, MH^+ 342,1; 1H RMN (DMSO):
 5 8,70-8,69 (1H, m), 8,57 (1H, d, J2,5 Hz), 8,37-8,33 (2H, m), 8,04-7,97 (2H, m), 3,37 (3H, s)

5-(Metilsulfonyl)-2-(naftalen-2-il)-2H-benzo[d][1,2,3] triazol

LCMS RT = 6,92min; 1H RMN (DMSO): 9,01 (1H, d, J 2,1 Hz), 8,73-8,72 (1H, m), 8,52 (1H, dd, J 8,9 2,2 Hz), 8,38 (1H, dd, J 9,0 0,8 Hz),
 10 8,27 (2H, d, J 8,6 Hz), 8,13-8,08 (1H, m), 8,02 (1H, dd, J9,0 1,7 Hz), 7,71-7,67 (2H, m), 3,38 (3H, s)

Método 5 : Compostos V

2-(3,4-Diclorofenil)-5-(etilsulfonyl)-2H-benzo[d][1,2,3] triazol

Para um frasco Schlenk seco sob nitrogênio foi adicionado 2-
 15 (3,4-diclorofenil)-5-(metilsulfonyl)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol (93,5 mg, 0,27 mmol) e tetraidrofurano seco (5 mL). A solução foi então esfriada até -78 °C, e lítio bis(trimetilsilil)amida (0,30 mL, 0,30 mmol) foi adicionado. A reação foi deixada agitar a -78 °C por 1 hora, e então iodeto de metila (35 µL, 0,55 mmol) foi adicionado. A solução foi deixada aquecer até temperatura
 20 ambiente por 16 horas. O cloreto de amônio aquoso saturado (10 mL) foi adicionado à solução, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros $MgSO_4$ e evaporadas. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna com acetato de
 25 etila/hexanos 20:80 v/v para produzir 52 mg (54 %) do composto título (LCMS RT = 7,65 minutos)

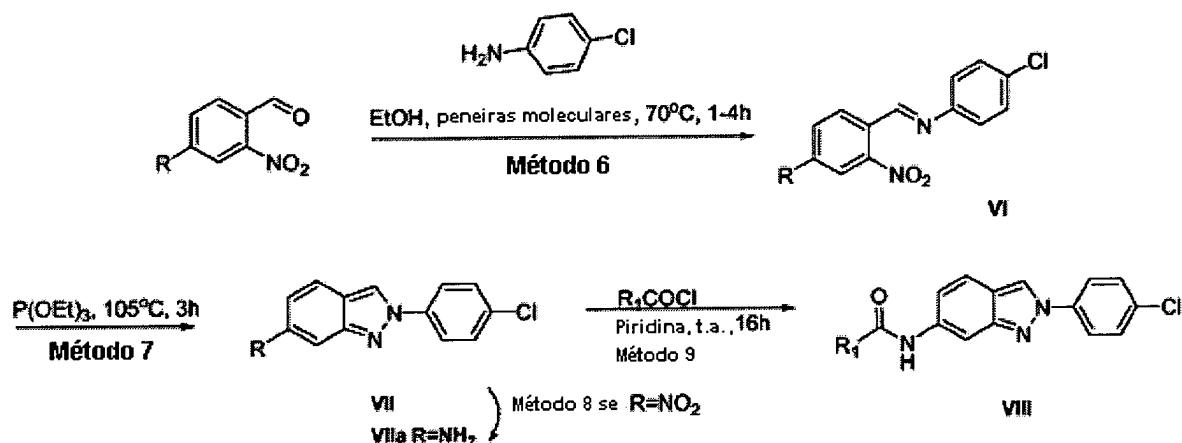
1H RMN (DMSO): 8,68-8,67 (1H, m), 8,57 (1H, d, J2,5 Hz), 8,38-8,33 (2H, m), 8,01-7,94 (2H, m), 3,46 (2H, q, J7,5 Hz), 1,15 (3H, t, J7,4 Hz)

O composto abaixo foi preparado seguindo o mesmo procedimento geral.

2-(4-Clorofenil)-5-(etilsulfonil)-2H-benzo[d][1,2,3]triazol

LCMS RT = 6,89min; ^1H RMN (DMSO): 8,67-8,66 (1H, m),

5 8,39 (2H, d, J 9,1 Hz), 8,34 (1H, dd, J 9,0 0,8 Hz), 7,95 (1H, dd, J 9,0 1,6 Hz), 7,79 (2H, d, J 9,0 Hz), 3,45 (2H, q, J 7,3 Hz), 1,15 (3H, t, J 7,4 Hz)



Método 6 : Compostos VI

(E)-4-Cloro-N-(4-(metilsulfonil)-2-nitrobenzilideno)anilina

Para 4-(metilsulfonil)-2-nitrobenzaldeído (250 mg, 1,09 mmol)

10 em etanol (5 mL) com peneiras moleculares em temperatura ambiente foi adicionado 4-cloroanilina (139 mg, 1,09 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora, e então aquecida a 70 °C por 1 hora. Após esfriar, a mistura foi filtrada, e o filtrado concentrado à vácuo para produzir o composto título, que foi usado bruto na próxima etapa.

15 Método 7 : Compostos VII

2-(4-Clorofenil)-6-(metilsulfonil)-2H-indazol

20 Uma suspensão de (E)-4-Cloro-N-(4-(metilsulfonil)-2-nitrobenzilideno)anilina (133 mg, 0,39 mmol) em fosfato de trietila (2 mL) foi agitado a 105 °C por 3 horas. Após esfriar, um sólido foi filtrado e lavado com hexanos para produzir 89 mg (74 %) do composto título (LCMS RT = 6,17 minutos, MH^+ 307,0)

^1H RMN (DMSO): 9,36 (1H, d, J 0,9 Hz), 8,34 (1H, br), 8,19

(211, d, J 8,9 Hz), 8,08 (1H, dd, J 8,9 0,8 Hz), 7,73 (2H, d, J 8,9 Hz), 7,58 (1H, dd, J 8,8 1,4 Hz), 3,30 (3H, s)

O composto abaixo foi preparado seguindo o mesmo procedimento geral.

5 2-(4-Clorofenil)-6-nitro-2H-indazol

LCMS RT = 7,27min; ¹H RMN (DMSO): 9,40 (1H, s), 8,76-8,74 (1H, m), 8,20 (2H, d, J 9,0 Hz), 8,08 (1H, d, J 9,2 Hz), 7,89 (1H, dd, J 9,2 2,0 Hz), 7,74 (2H, d, J 8,9 Hz)

2-(4-Clorofenil)-2H-indazol

10 LCMS RT = 7,05 minutos, MH⁺ 229,0; ¹H RMN (DMSO): 9,14 (1H, d, J 0,9 Hz), 8,14 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,77 (1H, dt, J 8,4 1,1 Hz), 7,71 (1H, dd, J 8,8 0,9 Hz), 7,67 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,33 (1H, ddd, J 8,9 6,6 1,1 Hz), 7,12 (1H, ddd, J 8,4 6,6 0,8 Hz)

Método 8 : Compostos VIIa

15 2-(4-Clorofenil)-2H-indazol-6-amina

Para 2-(4-clorofenil)-6-nitro-2H-indazol (103 mg, 0,37 mmol) em tetraidrofurano:água 4:1 v/v (5 mL) em temperatura ambiente foi adicionado cloreto de amônio (40 mg, 0,75 mmol). A mistura foi aquecida a 80 °C e pó de ferro (105 mg, 1,87 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada a 80 °C por 3 horas. Após esfriar, a solução foi filtrada através de uma almofada de Celite[®] e lavada com tetraidrofurano. Após evaporação do solvente, a camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em anidros MgSO₄ e evaporadas para produzir 84 mg (92 %) do composto título.

25 Método 9 : Compostos VIII

N-(2-(4-Clorofenil)-2H-indazol-6-il)isobutiramida

Para uma solução de 2-(4-clorofenil)-2H-indazol-6-amina (84 mg, 0,34 mmol) em piridina (5 mL) em temperatura ambiente foi adicionado cloreto de isobutirila (43 µL, 0,41 mmol). A mistura resultante foi agitada em

temperatura ambiente por 16 horas. O acetato de etila foi adicionado e a camada orgânica foi lavada duas vezes com sulfato de cobre aquoso saturado, seguido por salmoura e água. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO_4 e evaporadas. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna com acetato de etila/hexanos 25:75 v/v para produzir 11 mg (10 %) do composto título (LCMS RT = 6,38 minutos, MH^+ 314,2)

$^1\text{H RMN}$ (DMSO): 10,14 (1H, s), 9,24 (1H, d, J 0,8 Hz), 8,42-8,40 (1H, m), 8,31 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,89 (1H, dd, J 9,1 0,7 Hz), 7,85 (2H, d, J 8,9 Hz), 7,36 (1H, dd, J 9,0 1,6 Hz), 2,90-2,81 (1H, m), 1,34 (6H, d, J 6,8 Hz)

Método 10: Compostos IX

2-(4'-Clorofenil)-6-(isopropilsulfonil)-2H-indazol

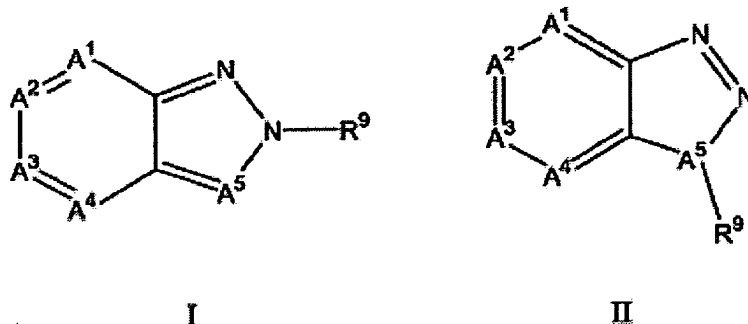
Para um frasco Schlenk sob nitrogênio foi adicionado 2-(4-clorofenil)-6-(metilsulfonil)-2H-indazol (200 mg, 0,65 mmol) e tetraidrofurano seco (9 mL). A solução foi então esfriado até $-78\text{ }^\circ\text{C}$, e lítio bis(trimetilsilil)amida (0,72mL, 0,72 mmol) foi adicionado. A reação foi deixada agitar a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 1 hora, e então iodeto de metila (81 μL , 1,31 mmol) foi adicionado. A solução foi deixada aquecer até temperatura ambiente por 16 horas. O cloreto de amônio aquoso saturado (10 mL) foi adicionado à solução, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraído três vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secadas em anidros MgSO_4 e evaporadas. O sólido resultante foi purificado pela eluição de cromatografia por coluna com acetato de etila/hexanos 1:2 v/v para produzir 20 mg (9 %) do composto título (LCMS RT = 6,53 minutos, MH^+ 335,2)

$^1\text{H RMN}$ (DMSO): 9,37 (1H, d, J 0,9 Hz), 8,29-8,27 (1H, m), 8,18 (2H, d, J 9,0 Hz), 8,07 (1H, dd, J 8,8 0,8 Hz), 7,72 (2H, d, J 9,0 Hz), 7,49 (1H, dd, J 8,8 1,6 Hz), 3,58-3,48 (1H, m), 1,20 (6H, d, J 6,8 Hz)

Os compostos listados na Tabela 2, podem ser preparados pelos métodos análogos aquele descrito acima, ou pelos métodos da literatura conhecidos ou adaptados pela pessoa habilitada na técnica.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto da Fórmula (I) ou (II)



em que

5 A^1 , A^2 , A^3 , A^4 e A^5 , que podem ser os mesmos ou diferentes, representam N ou CR^1 ,

R_9 representa $-L-R^3$, em que L é uma ligação simples ou um grupo ligador e R^3 representa hidrogênio ou um substituinte e além disso,

10 quando um par adjacente de $A^1 - A^4$ cada um representa CR^1 , então os átomos de carbono adjacentes, junto com seus substituintes podem formar um anel B,

quando A^5 representa CR^1 , então A^5 e N - R^9 , junto com seus substituintes podem formar um anel C,

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

15 caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico e/ou profilático de distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker ou caquexia.

20 2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^3 no composto da Fórmula 1 representa alquila, alcóxi ou arila, cada um opcionalmente substituído por um a três substituintes, R^2 , que podem ser os mesmos ou diferentes.

3. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com:

fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou da fórmula II de

acordo com a reivindicação 1 em que A^5 representa N, em que:

L é ligação simples e R^3 representa:

tioalquila opcionalmente substituído por alquila ou arila
opcionalmente substituída,

5 O-arila ou tioarila, em que a arila é opcionalmente substituída,
arila opcionalmente substituída,
hidroxila,

$NR_{10}R_{11}$

SO_2R^{12} ,

10 $NR^{13}SO_2R^{14}$,

$C(=W)R^{16}$,

$NR^{15}C(=W)R^{17}$,

R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{16} e R^{17} , que podem ser os mesmos ou
diferentes, representa hidrogênio, alquila opcionalmente substituído por arila
15 opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,

além disso,

R^{10} e R^{11} junto com o nitrogênio ao qual este está ligado pode
formar um anel,

R^{12} pode ter o mesmo significado como $NR^{10}R^{11}$,

20 R^{16} e R^{17} , que podem ser os mesmos ou diferentes, podem,
cada um, representar

alquila substituído por uma ou mais de halogênio, arila
opcionalmente substituída por alcóxi ou arila opcionalmente substituída,

arilóxi opcionalmente substituído,

25 arila ou $NR_{10}R_{11}$

e quando R^{16} ou R^{17} representa $NR_{10}R_{11}$, um de R^{10} e R^{11} pode
representar adicionalmente CO alquila opcionalmente substituído ou COarila
opcionalmente substituído e além das definições divididas com R^{17} , R^{16}
podem representar hidroxila;

ou um composto da Fórmula II de acordo com a reivindicação 1 em que A^5 representa CH e em que L é ligação simples e R^3 representa:

tioalquila opcionalmente substituído por alquila ou arila opcionalmente substituída, tioarila, em que a arila é opcionalmente substituída,

arila opcionalmente substituída,

hidroxila,

NO_2 ,

CN,

10 $NR^{10}R^{11}$,

halogênio,

SO_2R^{12} ,

$NR^{13}SO_2R^{14}$,

$C(=W)R^{16}$,

15 $OC(=W)NR^{10}R^{11}$

$NR^{15}C(=W)R^{17}$,

R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} e R^{17} , que podem ser os mesmos ou diferentes, representa hidrogênio, alquila opcionalmente substituído por arila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,

20 substituída,

além disso,

R^{10} e R^{11} junto com o nitrogênio ao qual este está ligado pode formar um anel,

R^{12} pode ter o mesmo significado como $NR^{10}R^{11}$,

25 R^{16} e R^{17} , que podem ser os mesmos ou diferentes, podem, cada um, representar

alquila substituído por uma ou mais de halogênio, arila opcionalmente substituída por alcóxi ou arila opcionalmente substituída,

arilóxi opcionalmente substituído,

arila ou $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,

e quando R^{16} ou R^{17} representa $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, um de R^{10} e R^{11} pode representar adicionalmente CO alquila opcionalmente substituído ou COarila opcionalmente substituído e além das definições divididas com R^{17} , R^{16} podem representar hidroxila.

4. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 , que podem ser os mesmos ou diferentes, podem representar:

alquila opcionalmente substituído por uma ou mais halogênio, alcóxi ou arila opcionalmente substituída, tioarila ou arilóxi,

alcóxi opcionalmente substituído por opcionalmente por alquila ou arila opcionalmente substituída,

hidroxila,

$\text{OC}(=\text{W})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$

arila,

tioalquila opcionalmente substituído por alquila ou arila opcionalmente substituída,

tioarila, em que a arila é opcionalmente substituída,

NO_2 ,

CN ,

$\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$

halogênio,

SO_2R^{12} ,

$\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$,

$\text{C}(=\text{W})\text{R}^{16}$,

$\text{NR}^{15}\text{C}(=\text{W})\text{R}^{17}$,

$\text{P}(=\text{O})\text{OR}^{40}\text{R}^{41}$,

R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{40} e R_{41} , que podem ser os mesmos ou diferentes, representa hidrogênio, alquila opcionalmente

substituído por arila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída,

além disso,

NR¹⁰R¹¹ junto com o nitrogênio ao qual este está ligado pode
5 formar um anel, R¹² pode ter o mesmo significado como NR¹⁰R¹¹,

quando R¹⁷ representa NR¹⁰R¹¹, que NR¹⁰R¹¹ pode representar hidrogênio, COalquila e CO arila opcionalmente substituída,

R¹⁶ podem representar hidróxi, alcóxi ou NR¹⁰R¹¹,

10 e R¹⁷ pode representar alquila substituído por uma ou mais de halogênio, alcóxi, opcionalmente substituído arila ou NR¹⁰R¹¹

5. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de ser de acordo com:

fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou a fórmula II de acordo com a reivindicação 1 em que A⁵ representa N,

15 em que:

L representa um grupo ligador que é:

O, S ou NR¹⁸,

20 alquilenos, alquenilenos, alquinilenos, cada um dos quais pode ser opcionalmente interrompido por uma ou mais de O, S, NR¹⁸, ou uma ou mais ligações simples, duplas ou triplas C-C,

e R¹⁸ representa hidrogênio, alquila, COR¹⁶

ou um composto da Fórmula II de acordo com a reivindicação 1 em que A⁵ representa CH, em que:

25 L representa um grupo ligador que é:

O, S, NR¹⁸,

alquilenos, alquenilenos, alquinilenos, cada um dos quais pode ser opcionalmente interrompido por uma ou mais de O, S, NR¹⁸, ou uma ou mais ligações simples, duplas ou triplas C-C,

uma ligação simples -N-N-,

e R¹⁸ representa hidrogênio, alquila, COR¹⁶.

6. Uso de um composto de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que quando qualquer um dos substituintes representa alquila, alquila é saturada e tem de 1 to 10 átomos de carbono.

7. Uso de um composto de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que arila é um hidrocarboneto aromático ou um heterociclo aromático de 5 a 10 membros contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de um átomo de oxigênio, um átomo de enxofre e um átomo de nitrogênio como um constituinte do anel além do carbono.

8. Uso de um composto de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que arila é fenila ou naftaleno.

9. Uso de um composto de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que arila é furano, tiofeno, pirrol ou piridina.

10. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o anel B ou o anel C é um anel carbocíclico ou heterocíclico de 3 a 10 membros saturado ou insaturado.

11. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o anel B é anel de benzeno.

12. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o anel C é um anel carbocíclico saturado ou insaturado de 3 a 10 membros.

13. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um R₁ representa NR₁₅C(=W)R₁₇.

14. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um R₁ representa NR₁₅C(=O)R₁₇.

15. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um R₁ representa CONR₁₀R₁₁.

16. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um R_1 representa $NHCOR_{17}$, em que R_{17} é selecionado de:

alquila C_1-C_6 ,

5 alquila C_1-C_6 substituído por fenila,

alquila C_1-C_6 substituído por alcóxi C_1-C_6 ,

haloalquila C_1-C_6 ,

perfluoroalquila C_1-C_6 ,

10 fenila opcionalmente substituído por uma ou mais de halogênio, alquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 , amino, (alquila C_1-C_6)amino, di(alquila C_1-C_6) amino ou fenila,

CH:CH fenila,

naftila, piridinila, tiofenila e furanila.

15 17. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um ou ambos de R_1 e R_2 é outro que não -COON.

18. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R_1 representa $NR_{15}CONR_{10}R_{11}$, em que R_{10} e R_{11} , que podem ser os mesmos ou diferentes, 20 são selecionados de arila opcionalmente substituída, alquila e COarila opcionalmente substituído.

19. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R_1 representa $NHCONHR_{15}$ e R_{15} é selecionado de fenila, alquila C_1 a C_6 e COfenila opcionalmente 25 substituído por um ou mais halogênio.

20. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R_1 representa alquila C_1 a C_6 , opcionalmente substituído por fenila ou um heterociclo saturado ou insaturado de 4 a 7 membros, preferivelmente de 5 ou 6 membros contendo

preferivelmente um a dois heteroátomos selecionado de N, S e O.

21. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R_1 representa COR_{16} e R_{16} é alcóxi C_1-C_6 , amino, (alquila C_1-C_6)amino ou di(alquila C_1-C_6) amino.

5 22. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que pelo menos um de R_1 representa:

NO_2 ,

halogênio,

amino ou (alquila C_1-C_6)amino ou di(alquila C_1-C_6) amino em

10 que a alquila C_1 a C_6 é opcionalmente substituído por fenila ou um heterociclo saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros,

$NHSO_2$ alquila C_1-C_6 , $NHSO_2$ fenila,

SO_2 alquila C_1-C_6 ,

fenila opcionalmente substituído por alcóxi C_1 a C_6 C_1-C_6 ,

15 um heterociclo mono ou bicíclico saturado ou insaturado de 5 a 10 membros contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionado de N, S e O.

23. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R_3 representa arila e é opcionalmente substituído por um a três substituintes, R_2 , que podem ser os mesmos ou
20 diferentes.

24. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que R_3 é um sistema mono ou bicíclico aromático de 5 a 10 membros.

25 25. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o sistema aromático é um hidrocarboneto.

26. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o hidrocarboneto aromático é benzeno ou naftaleno.

27. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 23,

caracterizado pelo fato de que o sistema aromático é um sistema heterocíclico contendo até três heteroátomos, que podem ser os mesmos ou diferentes, selecionado de N, O e S.

28. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que o sistema heterocíclico é tiofeno, furano, piridina ou pirrol.

29. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que os substituintes R^2 são selecionados de:

alquila C_1-C_6 , opcionalmente substituído por tiofenila ou
 10 fenóxi, cada um opcionalmente substituído por halogênio,
 alcóxi C_1-C_6 ,
 fenila,
 tioalquila C_1-C_6 ,
 tiofenila, opcionalmente substituído por halogênio,
 15 NO_2 ,
 CN

$NR_{10}R_{11}$, em que R_{10} e R_{11} , que podem ser os mesmos ou diferentes representam hidrogênio, alquila C_1-C_6 ou junto com o nitrogênio ao qual este está ligado forma um anel de 5 a 7 membros que pode conter um ou
 20 mais heteroátomos selecionados adicionais de N, O e S,

halogênio,

SO_2R_{12} , em que R_{12} representa um anel de 5 a 7 membros que pode conter um ou mais heteroátomos selecionados adicionais de N, O e S,

$NHCOR_{17}$, em que R_{17} representa

25 alquila C_1-C_6 , opcionalmente substituído por:

fenila ou halogênio ou

fenila opcionalmente substituído por alcóxi C_1-C_6 , carbóxi, ou halogênio ou

um heterociclo saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros,

fenila ou um heterociclo saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por halogênio, alcóxi C_1 a C_6 , carbóxi ou um grupo $SO_2NR_{10}R_{11}$.

30. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que $NR_{10}R_{11}$ representa N-pirrol, N-piperidina, N'alquila (C_1 - C_6) alquila N piperazina ou N-morfolina.

31. Uso de um composto da Fórmula II de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de que A^5 representa CH , em que L representa:

10 -NH.NH-,

-CH=CH-,

-C $\equiv$ C- ou

15 -NCOR₁₆ em que R_{16} representa fenila ou um heterociclo saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído por halogênio, alcóxi C_1 a C_6 , carbóxi.

32. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que dois de A_1 - A_4 representam nitrogênio.

33. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um de A_1 - A_4 representa nitrogênio.

20 34. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que todos de A_1 - A_4 representam CR_1 .

35. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de ser como listado na tabela 1 de acordo com a reivindicação 1.

Figura 1: Ensaio repórter de luciferase (células H2K de murino)

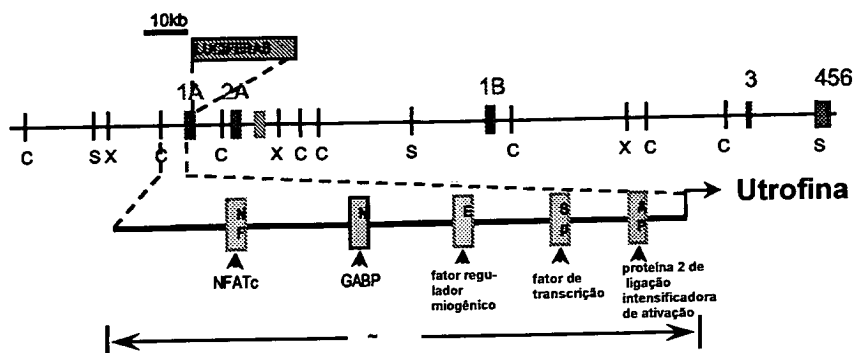
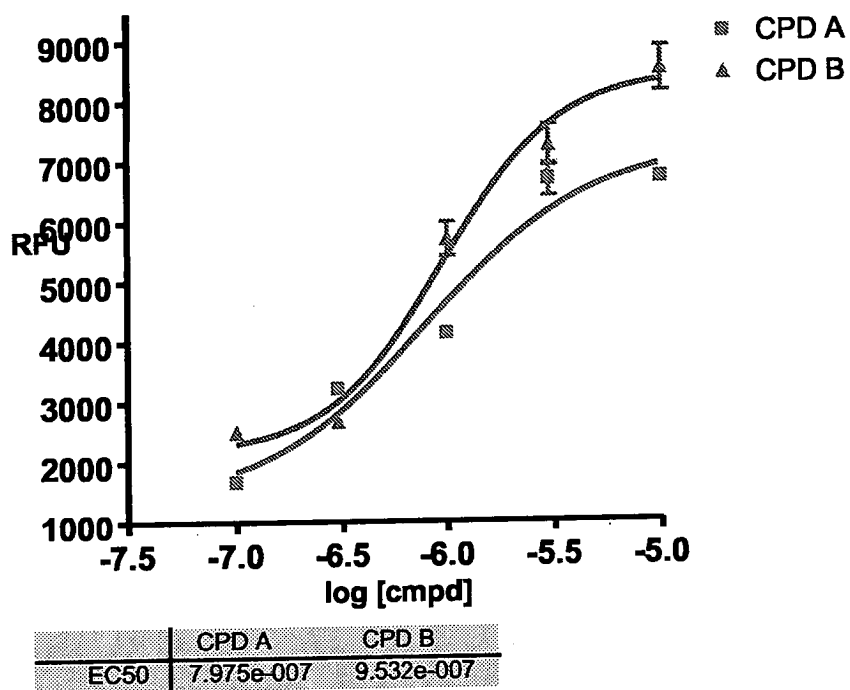


Figura 2: Indução de luciferase dependente da dose



CPD A 5-amino-2-(5,6-dimetilbenzo[d]oxazol-2-il)fenol

CBD B 2-(4-(dietilamino)fenil)-6-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina.

Figura 3: Um exemplo de seções musculares TA tingidas com o anticorpo específico para a utrofina de camundongo

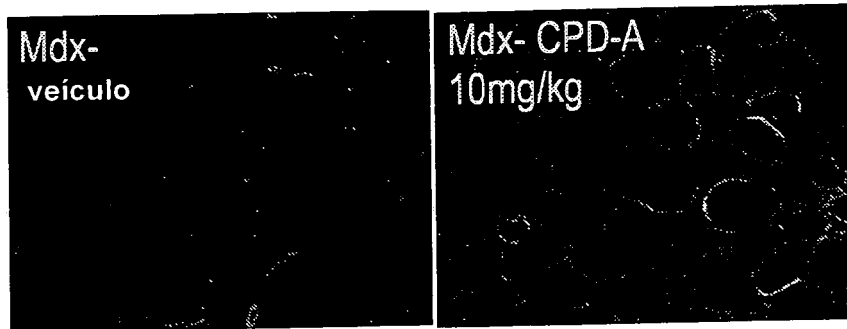
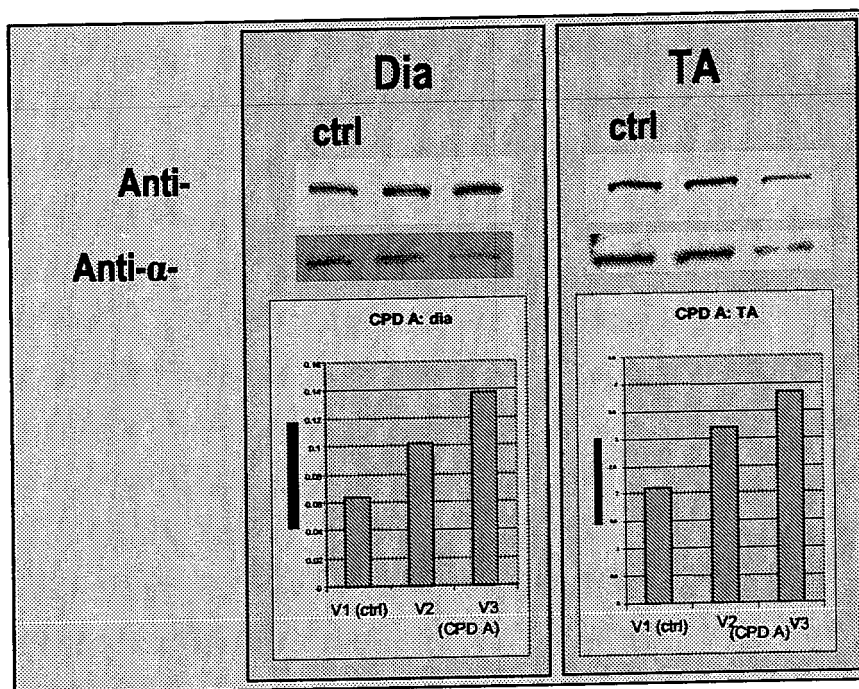
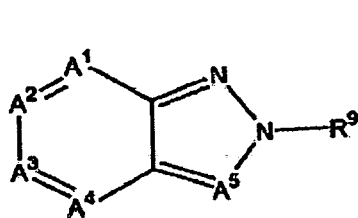


Figura 4: Camundongos expostos a CPD-A (V2 e V3) apresentou os níveis aumentados de expressão de utrofina em comparação com o controle.

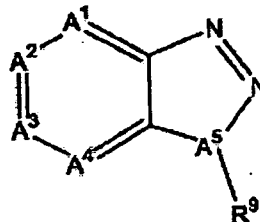


RESUMO"USO DE UM COMPOSTO"

São divulgados compostos da Fórmula (I) ou (II)



I



II

- 5 em que A^1, A^2, A^3, A^4 e A^5 , que podem ser os mesmos ou diferentes, representam N ou CR^1 , R_9 representa $-L-R^3$, em que L é uma ligação simples ou um grupo ligador e R representa hidrogênio ou um substituinte e além disso, quando um par adjacente de $A^1 - A^4$ cada um representa CR^1 , então os átomos de carbono adjacentes, junto com seus substituintes podem formar um anel B, quando A^5 representa CR, então A^5 e
- 10 N - R^9 junto com seus substituintes podem formar um anel C ou um sal deste farmacologicamente aceitável, na fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico e/ou profilático de distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker ou caquexia.