

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

(21) BR 112019011825-0 A2



(22) Data do Depósito: 12/12/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 21/06/2018

(54) Título: COMPOSTO, ENANTIÔMERO ISOLADO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA INIBIR A ATIVIDADE DO TRANSPORTADOR DE MONOCARBOXILATO MCT4, OU UM MUTANTE DO MESMO, EM UMA AMOSTRA BIOLÓGICA, MÉTODO PARA INIBIR A ATIVIDADE DO TRANSPORTADOR DE MONOCARBOXILATO MCT4, OU UM MUTANTE DO MESMO, EM RELAÇÃO AO TRANSPORTADOR DE MONOCARBOXILATO MCT1, OU UM MUTANTE DO MESMO, EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA TRATAR UM DISTÚRPIO MEDIADO POR TRANSPORTADOR DE MONOCARBOXILATO MCT4 EM UM SUJEITO QUE NECESSITE DO MESMO, USO DE UM COMPOSTO E MÉTODO PARA OBTER UM EFEITO EM UM PACIENTE

(51) Int. Cl.: C07D 403/06; A61K 31/415; C07D 405/14; C07D 405/06.

(30) Prioridade Unionista: 12/12/2016 US 62/433,113.

(71) Depositante(es): VETTORE, LLC.

(72) Inventor(es): MARK KENNETH PARNELL; JOHN M. MCCALL; DONNA ROMERO.

(86) Pedido PCT: PCT US2017065864 de 12/12/2017

(87) Publicação PCT: WO 2018/111904 de 21/06/2018

(85) Data da Fase Nacional: 11/06/2019

(57) Resumo: São revelados no presente documento compostos e composições úteis no tratamento de doenças mediadas por MCT4, como doenças inflamatórias e proliferativas, que têm a estrutura da Fórmula I: (I) Também são fornecidos métodos para inibição da atividade de MCT4 em um sujeito humano ou animal.

COMPOSTO, ENANTIÔMERO ISOLADO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA INIBIR A ATIVIDADE DO TRANSPORTADOR DE MONOCARBOXILATO MCT4, OU UM MUTANTE DO MESMO, EM UMA AMOSTRA BIOLÓGICA, MÉTODO PARA INIBIR A ATIVIDADE DO TRANSPORTADOR DE MONOCARBOXILATO MCT4, OU UM MUTANTE DO MESMO, EM RELAÇÃO AO TRANSPORTADOR DE MONOCARBOXILATO MCT1, OU UM MUTANTE DO MESMO, EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA TRATAR UM DISTÚRPIO MEDIADO POR TRANSPORTADOR DE MONOCARBOXILATO MCT4 EM UM SUJEITO QUE NECESSITE DO MESMO, USO DE UM COMPOSTO E MÉTODO PARA OBTER UM EFEITO EM UM PACIENTE

[001] Este pedido reivindica o benefício de prioridade do Pedido Provisório dos Estados Unidos nº 62/433.113, depositado em 12 de dezembro 2016, cujo conteúdo está incorporado a título de referência tal como se fosse escrito aqui em sua totalidade.

[002] São reveladas no presente documento novas composições e compostos heterocíclicos e sua aplicação como produtos farmacêuticos para o tratamento de doenças. Também são fornecidos métodos para inibição da atividade de MCT4 em um sujeito humano ou animal para o tratamento de doenças como câncer.

[003] A exportação de ácido láctico de células glicolíticas é tipicamente mediada pelo transportador de monocarboxilato MCT4. MCT4 exhibe afinidade fraca para lactato ($K_m = 28 \text{ mM}$) acoplado a uma taxa de turnover alta, permitindo a rápida exportação de grandes quantidades de ácido láctico. A expressão de MCT4 é normalmente limitada a tecidos altamente glicolíticos como fibras de músculo brancas, linfócitos, astrócitos e células de Sertoli. Apesar de MCT4 estar ausente na maioria dos tecidos normais, a expressão de MCT4 é altamente

regulada de modo ascendente e se correlaciona com sobrevivência insatisfatória, em muitas indicações de câncer, incluindo câncer colorretal, glioma, câncer de cabeça e pescoço, câncer de mama triplo-negativo, câncer de próstata, câncer de pulmão com mutante KRAS, câncer de fígado e câncer de rim.

[004] A correlação de expressão de MCT4 e resultado de câncer insatisfatório parece ser de consequência funcional significativa em múltiplos modelos de câncer. A expressão estável de MCT4 é altamente tumorigênica em um modelo de xenoenxerto de fibroblasto transformado com Ras e com respiração deficiente. Por outro lado, o silenciamento de MCT4 desacelera ou extirpa o crescimento de tumor em modelos de xenoenxerto de câncer de mama, câncer colorretal e glioma. A expressão de MCT4 é necessária para angiogênese mediada por IL-8 citocina inflamatória em modelos de xenoenxerto de câncer de mama e cólon. MCT4 também tem sido mostrado como desempenhando funções importantes em migração, invasão de célula de câncer e diversos aspectos do efeito de Warburg (por exemplo, proliferação em glicose, acidificação extracelular e secreção de lactato).

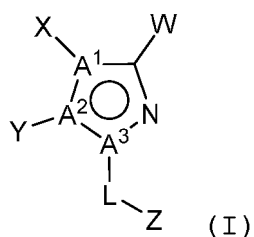
[005] A inibição de exportação de ácido láctico mediada por MCT4 pode ser uma estratégia eficaz para prejudicar o efeito de Warburg em câncer. Infelizmente, não foram descritos inibidores de MCT4 seletivos e potentes. Os inibidores de MCT4 moderados a fracos são conhecidos (por exemplo, floretina e α -CN-4-OH-cinamato); entretanto, esses compostos inibem de forma promíscua vários outros transportadores, incluindo MCT1.

[006] Dessa forma, há uma necessidade por inibidores de MCT4 seletivos e potentes para uso no tratamento ou prevenção de câncer.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[007] Foram revelados compostos e composições farmacêuticas inovadores, dentre os quais alguns mostraram inibir MCT4, juntamente com métodos para sintetizar e usar os compostos, incluindo métodos para o tratamento de doenças mediadas por MCT4 em um paciente mediante a administração dos compostos.

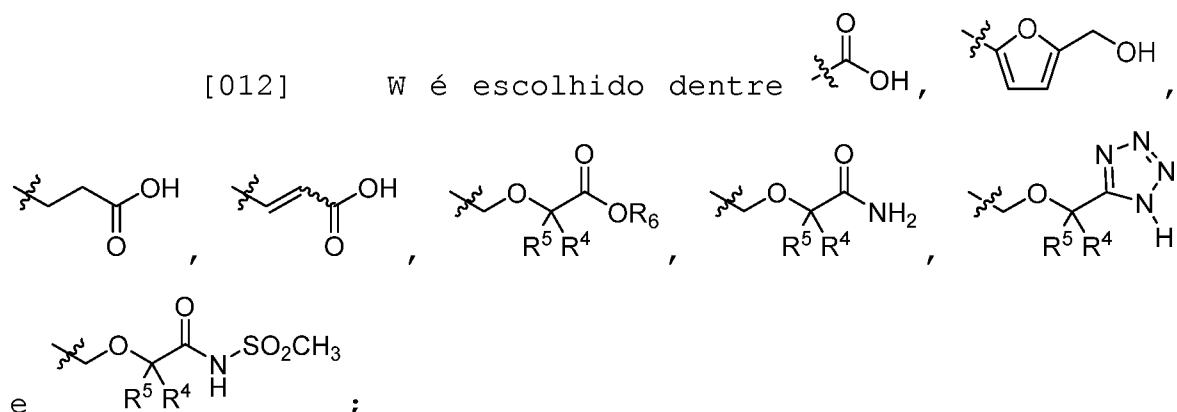
[008] É fornecido um composto da Fórmula estrutural I



[009] ou um sal do mesmo, em que:

[010] A^1 , A^2 e A^3 são, independentemente, escolhidos dentre N e C, em que pelo menos um dentre A^1 , A^2 e A^3 é N;

[011] L é escolhido dentre uma ligação, metileno e etileno;



[013] X é H ou nulo, ou é escolhido dentre alquenilamino, alquila, aminoalquenila e aminoalquila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R^1 ;

[014] Y é escolhido dentre alquenila, alquenilamino, alquila, aminoalquenila, aminoalquila, arila, arilmetila, arilamino, ariloxi, cicloalquila, heterocicloalquila e heteroarila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R^2 , ou

[015] X e Y juntamente com o átomo ao qual estão ligados podem formar um anel arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R^7 ; e

[016] Z é escolhido dentre alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um a três grupos R^3 ;

[017] cada R^1 é independentemente escolhido dentre alquila, alquenila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, amino, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, arila, heteroarila;

[018] cada R² é independentemente escolhido dentre alquila, alquênila, alcóxi, alcóxialquila, alquiltio, haloalquila, haloalcóxi, cicloalcóxi, cicloalquilmetoxi, heterocicloalquilmetoxi, amino, aminoalquila, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, ou

[019] dois R², juntamente com os átomos intervenientes, formam um anel cicloalquila ou heterocicloalquila com 5 a 7 membros;

[020] cada R³ é independentemente escolhido dentre alquila, alquênila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, cicloalcóxi, amino, aminoalquila, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e é opcionalmente substituído por um a três grupos R⁸, ou

[021] dois R³, juntamente com os átomos intervenientes, formam um anel cicloalquila ou heterocicloalquila com 5 a 7 membros;

[022] R⁴ e R⁵ são, independentemente, escolhidos dentre H e C₁-C₆alquila, em que R⁴ e R⁵ compreendem, em conjunto, não mais que 6 carbonos, ou

[023] R⁴ e R⁵, juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel cicloalquila ou heterocicloalquila com 3 a 7 membros;

[024] R⁶ é escolhido dentre H e C₁-C₄alquila;

[025] cada R⁷ é independentemente escolhido dentre alquila, alquênila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, amino, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, arila e heteroarila; e

[026] cada R8 é independentemente escolhido dentre ciano, halo, hidroxi e oxo.

[027] Determinados compostos revelados no presente documento possuem atividade de inibição de MCT4 útil e podem ser usados no tratamento ou profilaxia de uma doença ou afecção em que MCT4 exerce um papel ativo. Assim, em um aspecto amplo, certas modalidades também fornecem composições farmacêuticas que compreendem um ou mais compostos revelados no presente documento juntamente com um carreador farmacêuticamente aceitável, assim como métodos para produzir ou usar os compostos e as composições. Certas modalidades fornecem métodos para inibir MCT4. Outras modalidades fornecem métodos para tratar um distúrbio mediado por MCT4 em um paciente que precisa de tal tratamento que compreendem administrar ao dito paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou composição de acordo com a presente invenção. É também fornecido o uso de determinados compostos revelados no presente documento para uso na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou afecção aliviada pela inibição de MCT4.

[028] Em certas modalidades, X é escolhido dentre alquenilamino, alquila, aminoalquenila, aminoalquila e H; e Y é escolhido dentre alquenila, alquenilamino, alquila, aminoalquenila, aminoalquila, arila, cicloalquila e heteroarila.

[029] Em certas modalidades, X e Y juntamente com os átomos aos quais estão ligados podem formar um anel de arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila.

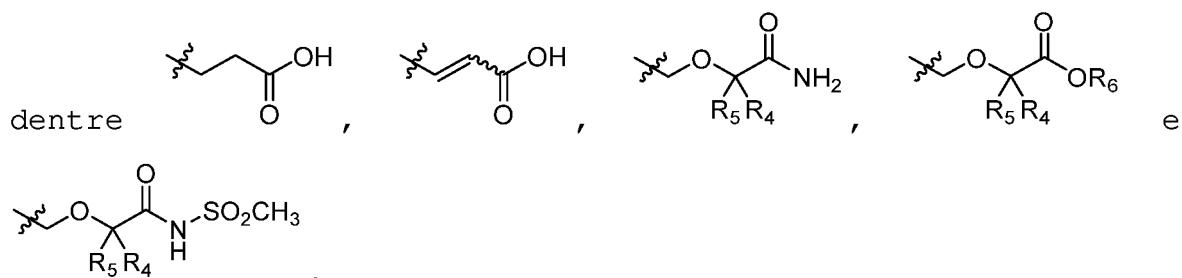
[030] Em certas modalidades, exatamente dois dentre A¹, A² e A³ são N.

[031] Em certas modalidades, exatamente um dentre A^1 , A^2 e A^3 é N.

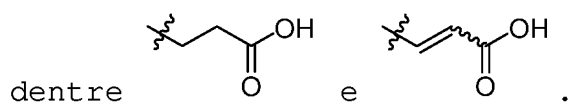
[032] Em certas modalidades, A^1 e A^2 são C; e A^3 é N.

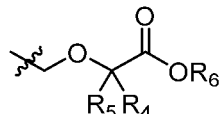
[033] Em certas modalidades, X é hidrogênio.

[034] Em certas modalidades, W é escolhido



[035] Em certas modalidades, W é escolhido



[036] Em certas modalidades, W é .

[037] Em certas modalidades, Y é escolhido dentre arila e heteroarila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R^2 .

[038] Em certas modalidades, Y é escolhido dentre fenila, tienila, tiazolila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, indazolila e indolila.

[039] Em certas modalidades, Y é escolhido dentre quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, indazolila e indolila.

[040] Em certas modalidades, Y é escolhido dentre fenila, tienila e tiazolila.

[041] Em certas modalidades, Z é escolhido dentre fenila, piridinila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, indazolila e indolila.

[042] Em certas modalidades, Z é escolhido dentre fenila e piridinila.

[043] Em certas modalidades, cada R^2 é independentemente escolhido dentre alquenila, alcóxi, alcóxialquila, cicloalcóxi, cicloalquilmetoxi, haloalcóxi, alquila, arila, halo, heteroarila e haloalquila.

[044] Em certas modalidades, cada R^2 é independentemente escolhido dentre alcóxi, alcóxialquila, cicloalcóxi, cicloalquilmetoxi, haloalcóxi, alquila, halo e haloalquila.

[045] Em certas modalidades, dois R^2 , juntamente com os átomos intervenientes, formam um anel heterocicloalquila ou cicloalquila com 5 a 7 membros.

[046] Em certas modalidades, cada R^3 é independentemente escolhido dentre alquenila, alcóxi, alquila, arila, halo, heteroarila e haloalquila.

[047] Em certas modalidades, cada R^3 é independentemente escolhido dentre alcóxi, alquila, arila e heteroarila.

[048] Em certas modalidades, dois R^3 , juntamente com os átomos intervenientes, formam um anel heterocicloalquila ou cicloalquila com 5 a 7 membros.

[049] Em certas modalidades, cada R^3 é alcóxi.

[050] Em certas modalidades, cada R^3 é metoxi.

[051] Em certas modalidades, cada R^3 é halo.

[052] Em certas modalidades, cada R^3 é independentemente selecionado dentre F, Br e I.

[053] Em certas modalidades, cada R3 é F.

[054] Em certas modalidades, R4 e R5 são, independentemente, escolhidos dentre H e C1-C2alquila.

[055] Em certas modalidades, R4 e R5 são, independentemente, escolhidos dentre H e metila.

[056] Em certas modalidades, R4 e R5, juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocicloalquila ou cicloalquila com 3 a 7 membros.

[057] Em certas modalidades, R6 é escolhido dentre H e C1-C2alquila.

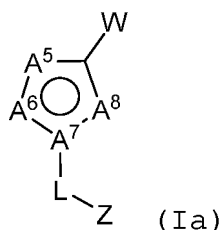
[058] Em certas modalidades, R6 é escolhido dentre H e metila.

[059] Em certas modalidades, cada R7 é independentemente escolhido dentre alquila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, amino, carboxamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, arila e heteroarila.

[060] Em certas modalidades, cada R7 é independentemente escolhido dentre alquila e alcóxi.

[061]

[062] Em certas modalidades, os compostos têm a fórmula estrutural Ia:



[063] ou um sal ou tautômero dos mesmos, em que:

[064] A⁵ é escolhido dentre C-X e N;

[065] A⁶ é escolhido dentre C-Y e N;

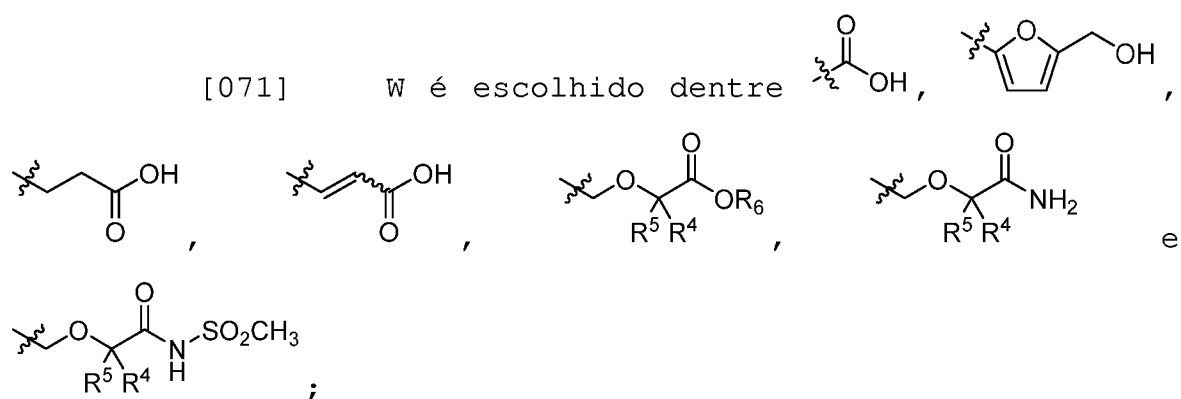
[066] e A^7 e A^8 são escolhidos dentre as seguintes combinações:

[067] A^7 é C e A^8 é NH, ou

[068] A^7 é N e A^8 é N;

[069] em que pelo menos um dentre A^5 , A^6 e A^7 é N;

[070] L é escolhido dentre uma ligação e metileno;



[072] X é H, ou é escolhido dentre alquenilamino, alquila, aminoalquenila e aminoalquila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R^1 ;

[073] Y é escolhido dentre alquenila, alquenilamino, alquila, aminoalquenila, aminoalquila, arila, cicloalquila e heteroarila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R^2 , ou

[074] X e Y juntamente com o átomo ao qual estão ligados podem formar um anel arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R^7 ; e

[075] Z é escolhido dentre alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila,

qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R³;

[076] cada R¹ é independentemente escolhido dentre alquila, alquenila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, amino, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, arila, heteroarila;

[077] cada R² é independentemente escolhido dentre alquila, alquenila, alcóxi, alcóxialquila, haloalquila, haloalcóxi, cicloalcóxi, cicloalquilmetoxi, amino, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, arila e heteroarila;

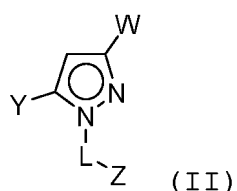
[078] cada R³ é independentemente escolhido dentre alquila, alquenila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, amino, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, arila e heteroarila;

[079] R⁴ e R⁵ são, independentemente, escolhidos dentre H e C₁-C₆alquila, em que R⁴ e R⁵ compreendem, em conjunto, não mais que 6 carbonos;

[080] R⁶ é escolhido dentre H e C₁-C₄alquila; e

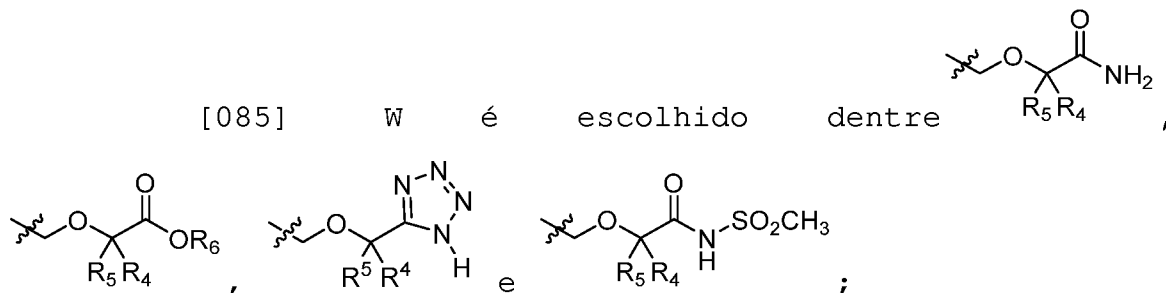
[081] cada R⁷ é independentemente escolhido dentre alquila, alquenila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, amino, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, arila e heteroarila.

[082] Em certas modalidades, os compostos têm a Fórmula estrutural II:



[083] ou um sal do mesmo, em que:

[084] L é escolhido dentre uma ligação e metileno;



[086] Y é escolhido dentre arila, arilmetila, arilamino, ariloxi, cicloalquila, heterocicloalquila e heteroarila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R^2 ;

[087] Z é escolhido dentre arila e heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R^3 ;

[088] cada R^2 é independentemente escolhido dentre alquila, alcóxi, alcóxialquila, alquiltio, haloalquila, haloalcóxi, cicloalcóxi, cicloalquilmetoxi, heterocicloalquilmetoxi, amino, aminoalquila, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, ou

[089] dois R^2 , juntamente com os átomos intervenientes, formam um anel cicloalquila ou heterocicloalquila com 5 a 7 membros;

[090] cada R^3 é independentemente escolhido dentre alquila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, cicloalcóxi, amino, aminoalquila, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e é opcionalmente substituído por um a três grupos R^8 , ou

[091] dois R3, juntamente com os átomos intervenientes, formam um anel cicloalquila ou heterocicloalquila com 5 a 7 membros;

[092] R4 e R5 são, independentemente, escolhidos dentre H e C1-C6alquila, em que R4 e R5 compreendem, em conjunto, não mais que 6 carbonos e em que pelo menos um dentre R4 e R5 é C1-C6alquila, ou

[093] R4 e R5, juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocicloalquila ou cicloalquila com 3 a 7 membros;

[094] R6 é escolhido dentre H e C1-C4alquila; e

[095] cada R8 é independentemente escolhido dentre ciano, halo, hidroxí e oxo.

[096] Em certas modalidades da Fórmula estrutural II,

[097] L é uma ligação; e

[098] cada R2 é escolhido dentre alquenila, C2-C6alcóxi, cicloalcóxi, cicloalquilmetoxi, haloalcóxi, alquila, arila, halo, heteroarila e haloalquila.

[099] Em certas modalidades da Fórmula estrutural II,

[0100] Z é escolhido dentre arila e heteroarila, cada uma das quais é substituída por um a três grupos R³;

[0101] cada R2 é escolhido dentre alquenila, C2-C6alcóxi, cicloalcóxi, cicloalquilmetoxi, haloalcóxi, alquila, arila, heteroarila e haloalquila; e

[0102] cada R3 é independentemente escolhido dentre alquila, alquenila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, amino, carboxamido, sulfonamido, cicloalquila, arila e heteroarila.

[0103] Em certas modalidades da Fórmula estrutural II,

[0104] Y é heteroarila e é substituído por um a três grupos R^2 ; e

[0105] cada R^2 é escolhido dentre alquenila, C_2 - C_6 alcóxi, cicloalcóxi, cicloalquilmetoxi, haloalcóxi, alquila, arila, halo, heteroarila e haloalquila.

[0106] Em certas modalidades da Fórmula estrutural II,

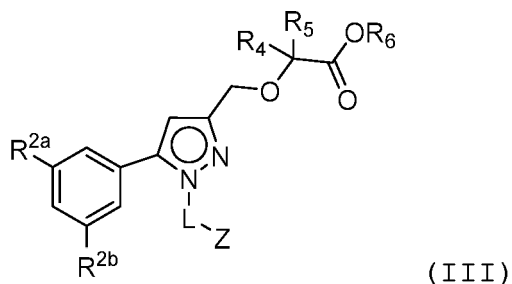
[0107] Y é selecionado do grupo que consiste em furila, tienila, pirrolila, imidazolila e oxazolila, qualquer uma das quais é substituída por um a três grupos R^2 ; e

[0108] cada R^2 é escolhido dentre alquenila, C_2 - C_6 alcóxi, cicloalcóxi, cicloalquilmetoxi, haloalcóxi, alquila, arila, halo, heteroarila e haloalquila.

[0109] Em certas modalidades da Fórmula estrutural II, pelo menos um dentre R^4 e R^5 é H.

[0110] Em certas modalidades da Fórmula estrutural II, exatamente um dentre R^4 e R^5 é H.

[0111] Em certas modalidades, os compostos têm a Fórmula estrutural III:



[0112] ou um sal do mesmo, em que:

[0113] L é escolhido dentre uma ligação e metileno;

[0114] Z é escolhido dentre arila e heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por um ou dois grupos R³;

[0115] R^{2a} e R^{2b} são, independentemente, escolhidos dentre H, alquila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, cicloalcóxi, cicloalquilmetoxi, halo, cicloalquila e heterocicloalquila;

[0116] cada R³ é independentemente escolhido dentre alquila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, amino, aminoalquila, carboxamido, halo, ciano, hidroxí e cicloalquila e é opcionalmente substituído por um ou dois grupos R⁸;

[0117] R⁴ e R⁵ são, independentemente, escolhidos dentre H e C₁-C₆alquila, em que R⁴ e R⁵ compreendem, em conjunto, não mais que 6 carbonos e em que pelo menos um dentre R⁴ e R⁵ é C₁-C₆alquila, ou

[0118] R⁴ e R⁵, juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocicloalquila ou cicloalquila com 3 a 7 membros;

[0119] R⁶ é escolhido dentre H e metila; e

[0120] cada R⁸ é independentemente escolhido dentre ciano, halo, hidroxí e oxo.

[0121] Em certas modalidades da Fórmula estrutural III,

[0122] Z é escolhido dentre quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, indazolila e indolila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um a três grupos R³; e

[0123] cada R³ é independentemente escolhido dentre alquila, alquenila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi,

amino, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidróxi, cicloalquila, arila e heteroarila.

[0124] Em certas modalidades da Fórmula estrutural III, Z é escolhido dentre alquila, cicloalquila e heterocicloalquila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um a três grupos R^3 ;

[0125] Em certas modalidades da Fórmula estrutural III, R^2 é escolhido dentre alquenila, C_2 - C_6 alcóxi, cicloalcóxi, cicloalquilmetoxi, haloalcóxi, alquila, arila, halo, heteroarila e haloalquila.

[0126] Em certas modalidades da Fórmula estrutural III, R^2 é selecionado dentre alcóxi, alquila, halo, haloalquila e haloalcóxi.

[0127] Em certas modalidades da Fórmula estrutural III, cada R^3 é independentemente escolhido dentre alquenila, alcóxi, alquila, amino, arila, halo, heteroarila e haloalquila; e

[0128] Em certas modalidades da Fórmula estrutural III, Z é escolhido dentre alquila, cicloalquila e heterocicloalquila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um a três grupos R^3 ;

[0129] Em certas modalidades da Fórmula estrutural III,

[0130] L é uma ligação;

[0131] Z é escolhido dentre arila e heteroarila, cada uma das quais é substituída por um a três grupos R^3 ; e

[0132] cada R^3 é independentemente escolhido dentre alquenila, alcóxi, alquila, amino, flúor, bromo e iodo.

[0133] Em certas modalidades da Fórmula estrutural III,

[0134] L é metileno;

[0135] Z é escolhido dentre arila e heteroarila, cada uma das quais é substituída por um a três grupos R³; e

[0136] cada R³ é independentemente escolhido dentre alquenila, C2-C6alcóxi, C4-C8alquila, arila e iodo.

[0137] Em certas modalidades da Fórmula estrutural III,

[0138] L é uma ligação; e

[0139] Z é escolhido dentre piridin-3-ila e piridin-4-ila e é opcionalmente substituído por um a três grupos R³.

[0140] Em certas modalidades da Fórmula estrutural III,

[0141] L é metileno; e

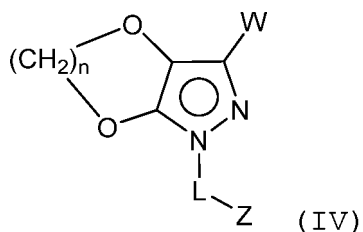
[0142] Z é piridila e é opcionalmente substituído por um a três grupos R³.

[0143] Em certas modalidades da Fórmula estrutural III,

[0144] L é metileno; e

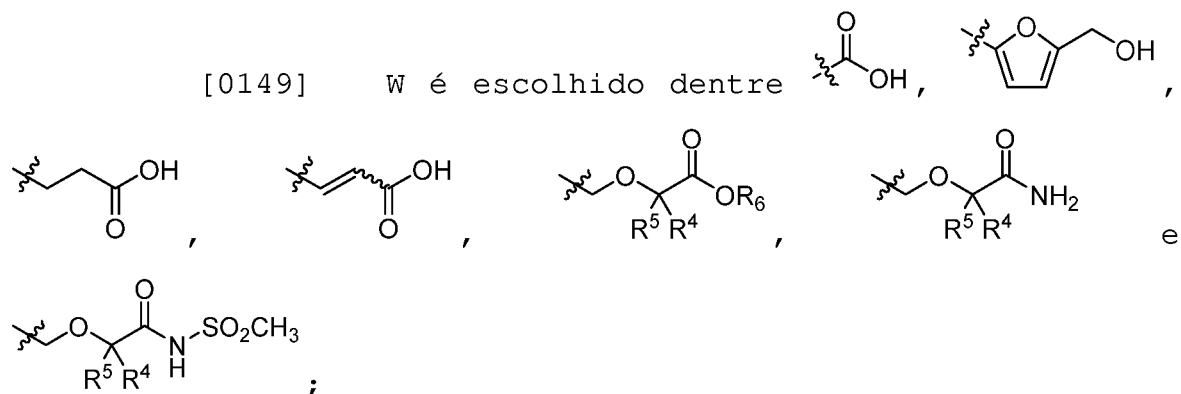
[0145] Z é piridila e é opcionalmente substituído por dois ou três grupos R³.

[0146] Em certas modalidades, os compostos têm a Fórmula estrutural IV:



[0147] ou um sal do mesmo, em que:

[0148] L é escolhido dentre uma ligação e metileno;



[0150] Z é escolhido dentre alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R3;

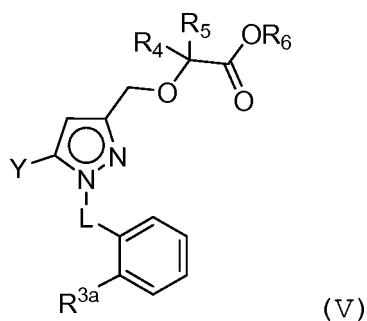
[0151] cada R3 é independentemente escolhido dentre alquila, alquenila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, amino, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, arila e heteroarila;

[0152] R4 e R5 são, independentemente, escolhidos dentre H e C1-C6alquila, em que R4 e R5 compreendem, em conjunto, não mais que 6 carbonos;

[0153] R6 é escolhido dentre H e C1-C4alquila; e

[0154] n é selecionado dentre 1, 2 e 3.

[0155] Em certas modalidades, os compostos têm a Fórmula estrutural V:



[0156] ou um sal do mesmo, em que:

[0157] L é escolhido dentre uma ligação e metileno;

[0158] Y é escolhido dentre fenila, tienila, furila, tiazolila e oxazolila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um ou dois grupos R2, ou

[0159] cada R2 é independentemente escolhido dentre alcóxi, alquiltio, haloalcóxi, cicloalcóxi, cicloalquilmetoxi, heterocicloalquilmetoxi e halo;

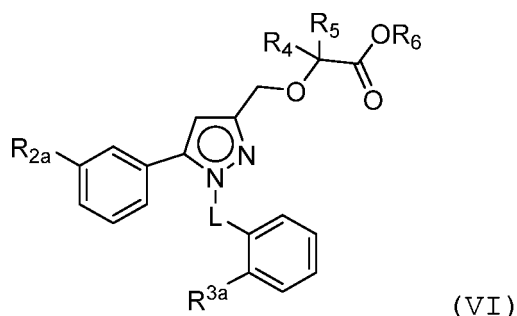
[0160] R3a é escolhido dentre H, alcóxi, haloalcóxi, cicloalcóxi, amino e halo;

[0161] R4 e R5 são, independentemente, escolhidos dentre C1-C3alquila, ou

[0162] R4 e R5, juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocicloalquila ou cicloalquila com 3 a 7 membros; e

[0163] R6 é escolhido dentre H e C1-C4alquila.

[0164] Em certas modalidades, os compostos têm a Fórmula estrutural VI:



[0165] ou um sal do mesmo, em que:

[0166] L é escolhido dentre uma ligação e metileno;

[0167] R_{2a} é escolhido dentre alcóxi, alquiltio, haloalcóxi, cicloalcóxi, cicloalquilmetoxi, heterocicloalquilmetoxi e halo;

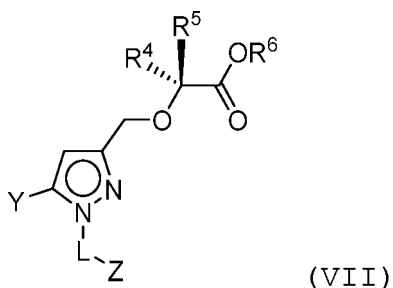
[0168] R_{3a} é escolhido dentre H, alcóxi, haloalcóxi, cicloalcóxi, amino e halo;

[0169] R₄ e R₅ são, independentemente, escolhidos dentre C₁-C₃alquila, ou

[0170] R₄ e R₅, juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel heterocicloalquila ou cicloalquila com 3 a 7 membros; e

[0171] R₆ é escolhido dentre H e C₁-C₄alquila.

[0172] Em certas modalidades, os compostos têm a Fórmula estrutural VII:



[0173] ou um sal do mesmo, em que:

[0174] Y é escolhido dentre arila, arilmetila, arilamino, ariloxi, cicloalquila, heterocicloalquila e heteroarila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R^2 , ou

[0175] Z é escolhido dentre arila e heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R^3 ;

[0176] cada R^2 é independentemente escolhido dentre alquila, alquenila, alcóxi, alcóxialquila, alquiltio, haloalquila, haloalcóxi, cicloalcóxi, cicloalquilmetoxi, heterocicloalquilmetoxi, amino, aminoalquila, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, ou

[0177] dois R^2 , juntamente com os átomos intervenientes, formam um anel cicloalquila ou heterocicloalquila com 5 a 7 membros;

[0178] cada R^3 é independentemente escolhido dentre alquila, alquenila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, cicloalcóxi, amino, aminoalquila, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e é opcionalmente substituído por um a três grupos R^8 , ou

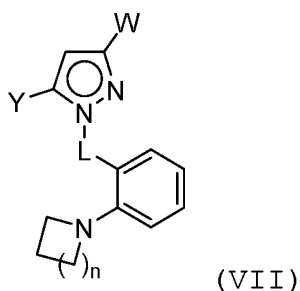
[0179] dois R^3 , juntamente com os átomos intervenientes, formam um anel cicloalquila ou heterocicloalquila com 5 a 7 membros;

[0180] R^4 e R^5 são, independentemente, escolhidos dentre C_1 - C_6 alquila, em que exatamente um dentre R^4 e R^5 é metila;

[0181] R^6 é escolhido dentre H e C_1 - C_4 alquila; e

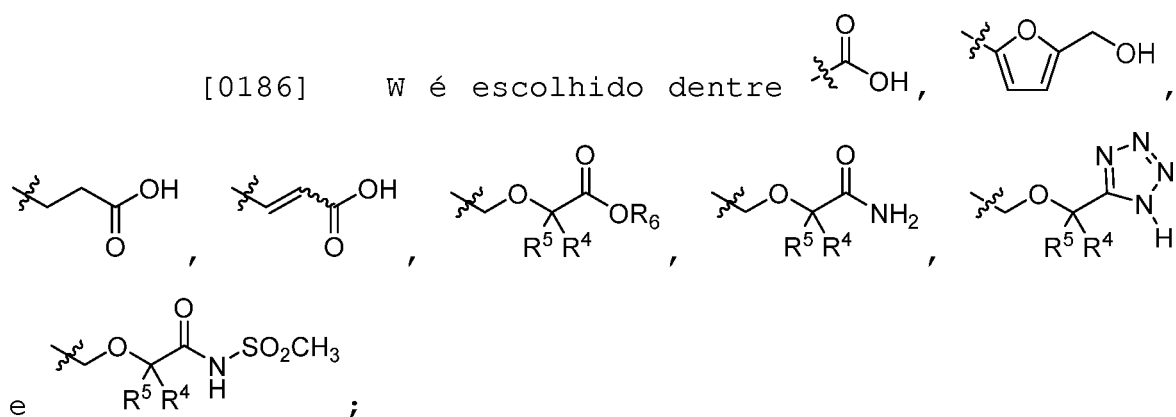
[0182] cada R^8 é independentemente escolhido dentre ciano, halo, hidroxí e oxo.

[0183] Em certas modalidades, os compostos têm a Fórmula estrutural VII:



[0184] ou um sal do mesmo, em que:

[0185] L é escolhido dentre uma ligação e metileno;



[0187] Y é escolhido dentre alquenila, alquenilamino, alquila, aminoalquenila, aminoalquila, arila, arilmetila, arilamino, ariloxi, cicloalquila, heterocicloalquila e heteroarila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R^2 ;

[0188] cada R^2 é independentemente escolhido dentre alquila, alquenila, alcóxi, alcóxialquila, alquiltio, haloalquila, haloalcóxi, cicloalcóxi, cicloalquilmetoxi, heterocicloalquilmetoxi, amino, aminoalquila, carboxamido,

sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila;

[0189] n é 1 ou 2 (formando uma azetidin-1-ila ou pirrolidin-1-ila);

[0190] R⁴ e R⁵ são, independentemente, escolhidos dentre C₁-C₃alquila; e

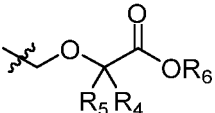
[0191] R⁶ é escolhido dentre H e C₁-C₄alquila.

[0192] Em certas modalidades da Fórmula estrutural VII, Y é escolhido dentre arila e heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por um a três grupos R².

[0193] Em certas modalidades da Fórmula estrutural VII, cada R² é independentemente escolhido dentre alcóxi, cicloalcóxi, haloalcóxi, alquila, halo e haloalquila.

[0194] Em certas modalidades da Fórmula

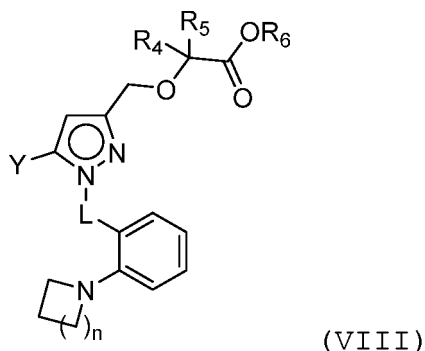
estrutural VII W é



[0195] Em certas modalidades da Fórmula estrutural VII, n é 1, formando azetidin-1-ila.

[0196] Em certas modalidades da Fórmula estrutural VII, L é uma ligação.

[0197] Em certas modalidades, os compostos têm a Fórmula estrutural VIII:



[0198] ou um sal do mesmo, em que:

[0199] L é escolhido dentre uma ligação e metileno;

[0200] Y é escolhido dentre fenila, indazolila, tienila, indazolila e indolila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um ou dois grupos R^2 ;

[0201] n é 1 ou 2 (formando uma azetidin-1-ila ou pirrolidin-1-ila);

[0202] cada R^2 é independentemente escolhido dentre alquila, alcóxi, alquiltio, haloalcóxi, cicloalcóxi, cicloalquilmetoxi, heterocicloalquilmetoxi e halo;

[0203] R^4 e R^5 são, independentemente, escolhidos dentre C_1 - C_3 alquila; e

[0204] R^6 é escolhido dentre H e C_1 - C_4 alquila.

[0205] Em certas modalidades da Fórmula estrutural VIII, Y é escolhido dentre fenila e indazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por um ou dois grupos R^2 .

[0206] Em certas modalidades da Fórmula estrutural VIII, cada R^2 é independentemente escolhido dentre alcóxi, cicloalcóxi, haloalcóxi, alquila, halo e haloalquila.

[0207] Em certas modalidades da Fórmula estrutural VIII, n é 1, formando azetidin-1-ila.

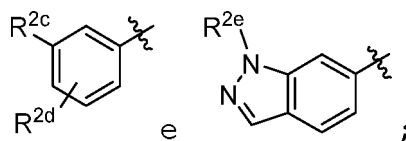
[0208] Em certas modalidades da Fórmula estrutural VIII, L é uma ligação.

[0209] Em certas modalidades da Fórmula estrutural VIII, Y é fenila substituída por um ou dois grupos R^2 independentemente escolhidos dentre alcóxi, cicloalcóxi, haloalcóxi, alquila, halo e haloalquila.

[0210] Em certas modalidades da Fórmula estrutural VIII, cada R^2 é independentemente escolhido dentre C_1 - C_4 alcóxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi e C_1 - C_3 alquila.

[0211] Em certas modalidades da Fórmula estrutural VIII, Y é indazolila substituída por um grupo R^2 escolhido dentre metila, etila e propila.

[0212] Em certas modalidades da Fórmula estrutural VIII, Y é escolhido dentre:

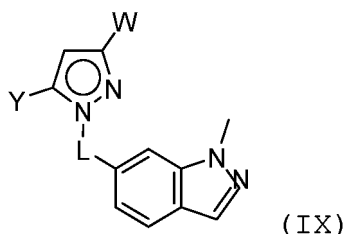


[0213] R^{2c} é escolhido dentre C_1 - C_4 alcóxi e C_1 - C_4 cicloalcóxi;

[0214] R^{2d} é escolhido dentre nulo e C_1 - C_4 alcóxi;
e

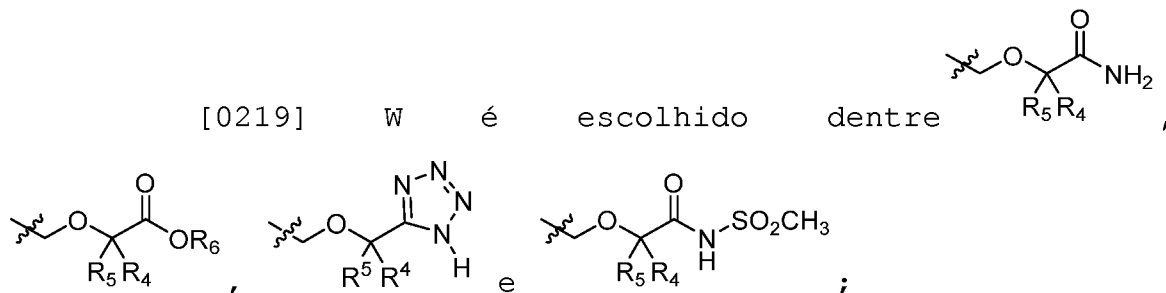
[0215] R^{2e} é C_1 - C_4 alquila.

[0216] Em certas modalidades, os compostos têm a Fórmula estrutural IX:



[0217] ou um sal do mesmo, em que:

[0218] L é escolhido dentre uma ligação e metileno;



[0220] Y é escolhido dentre arila, arilmetila, arilamino, ariloxi, cicloalquila, heterocicloalquila e heteroarila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R^2 ;

[0221] Z é escolhido dentre arila e heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R^3 ;

[0222] cada R^2 é independentemente escolhido dentre alquila, alcóxi, alcóxialquila, alquiltio, haloalquila, haloalcóxi, cicloalcóxi, cicloalquilmetoxi, heterocicloalquilmetoxi, amino, aminoalquila, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila;

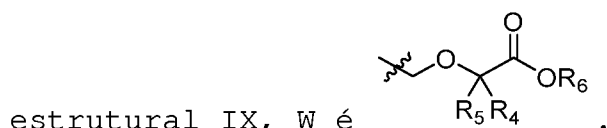
[0223] R^4 e R^5 são, independentemente, escolhidos dentre C_1 - C_3 alquila; e

[0224] R^6 é escolhido dentre H e C_1 - C_4 alquila.

[0225] Em certas modalidades da Fórmula estrutural IX, Y é escolhido dentre arila e heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por um a três grupos R^2 .

[0226] Em certas modalidades da Fórmula estrutural IX, cada R^2 é independentemente escolhido dentre alcóxi, cicloalcóxi, haloalcóxi, alquila, halo e haloalquila.

[0227] Em certas modalidades da Fórmula

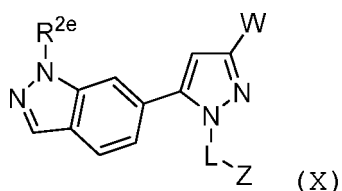


[0228] Em certas modalidades da Fórmula estrutural IX, L é uma ligação.

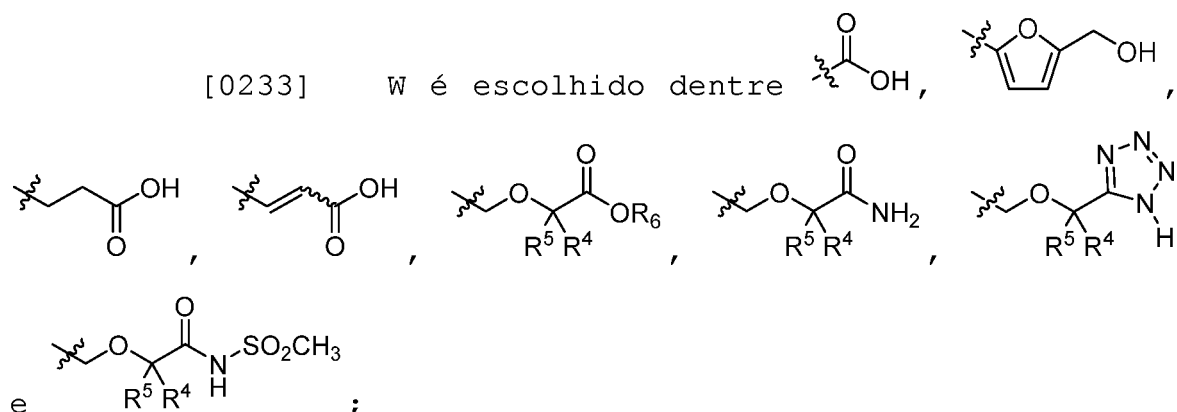
[0229] Em certas modalidades da Fórmula estrutural IX, Y é fenila substituída por um ou dois grupos R^2 independentemente escolhidos dentre alcóxi, cicloalcóxi, haloalcóxi, alquila, halo e haloalquila.

[0230] Em certas modalidades da Fórmula estrutural IX, cada R^2 é independentemente escolhido dentre C_1 - C_4 alcóxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi e C_1 - C_3 alquila.

[0231] Em certas modalidades, os compostos têm a Fórmula estrutural X:



[0232] ou um sal do mesmo, em que:



[0234] R^{2e} é C_1 - C_4 alquila;

[0235] L é escolhido dentre uma ligação e metileno;

[0236] Z é escolhido dentre arila e heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R^3 ;

[0237] cada R^3 é independentemente escolhido dentre alquila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, cicloalcóxi, amino, aminoalquila, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e é opcionalmente substituído por um a três grupos R^8 , ou

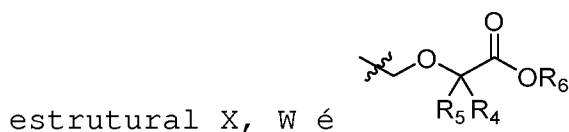
[0238] dois R^3 , juntamente com os átomos intervenientes, formam um anel cicloalquila ou heterocicloalquila com 5 a 7 membros;

[0239] R^4 e R^5 são, independentemente, escolhidos dentre C_1 - C_3 alquila;

[0240] R^6 é escolhido dentre H e C_1 - C_4 alquila; e

[0241] cada R^8 é independentemente escolhido dentre ciano, halo, hidroxí e oxo.

[0242] Em certas modalidades da Fórmula



[0243] Em certas modalidades da Fórmula

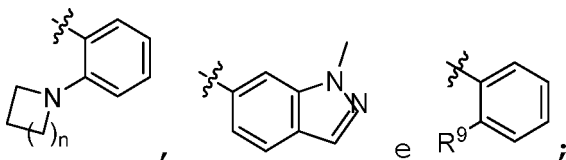
estrutural X, L é uma ligação.

[0244] Em certas modalidades da Fórmula

estrutural X, Z é escolhido dentre fenila e indazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por um a três grupos R³.

[0245] Em certas modalidades da Fórmula

estrutural X, Z é escolhido dentre:



[0246] n é 1 ou 2 (formando uma azetidin-1-ila ou pirrolidin-1-ila);

[0247] R⁴ e R⁵ são, independentemente, escolhidos dentre C₁-C₃alquila;

[0248] R⁶ é escolhido dentre H e C₁-C₄alquila; e

[0249] R⁹ é escolhido dentre halo, amino e C₁-C₄alcóxi.

[0250] Em certas modalidades da Fórmula

estrutural X, R⁹ é escolhido dentre cloro, dimetilamino e etóxi.

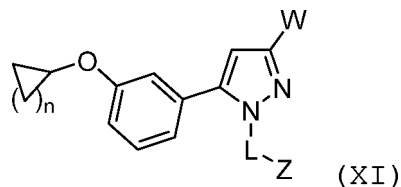
[0251] Em certas modalidades da Fórmula

estrutural X, R⁹ é escolhido dentre cloro e etóxi.

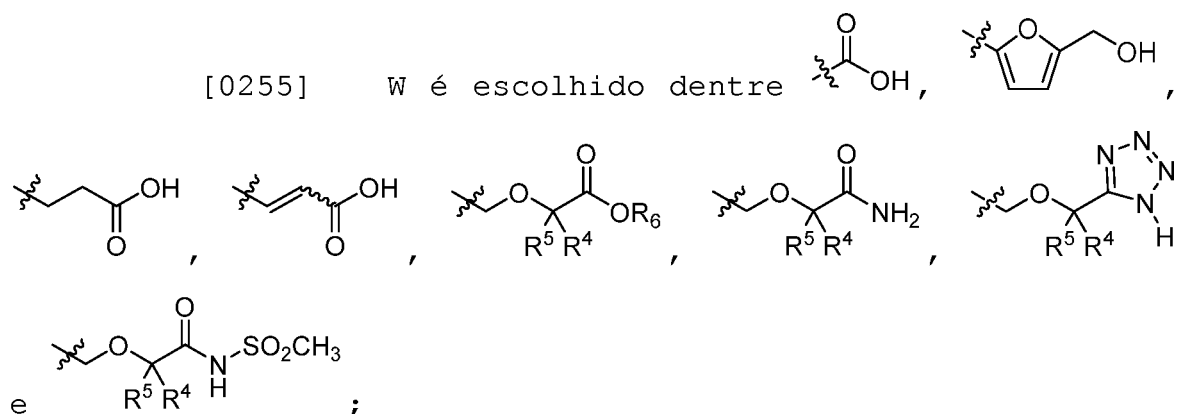
[0252] Em certas modalidades da Fórmula

estrutural X, n é 1, formando azetidin-1-ila.

[0253] Em certas modalidades, os compostos têm a Fórmula estrutural XI:



[0254] ou um sal do mesmo, em que:



[0256] n é 1, 2 ou 3 (formando uma ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila);

[0257] L é escolhido dentre uma ligação e metileno;

[0258] Z é escolhido dentre arila e heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R^3 ;

[0259] cada R^3 é independentemente escolhido dentre alquila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, cicloalcóxi, amino, aminoalquila, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e é opcionalmente substituído por um a três grupos R^8 , ou

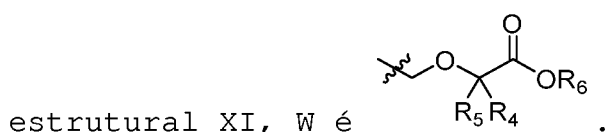
[0260] dois R^3 , juntamente com os átomos intervenientes, formam um anel cicloalquila ou heterocicloalquila com 5 a 7 membros;

[0261] R^4 e R^5 são, independentemente, escolhidos dentre C_1 - C_3 alquila;

[0262] R^6 é escolhido dentre H e C_1 - C_4 alquila; e

[0263] cada R^8 é independentemente escolhido dentre ciano, halo, hidroxí e oxo.

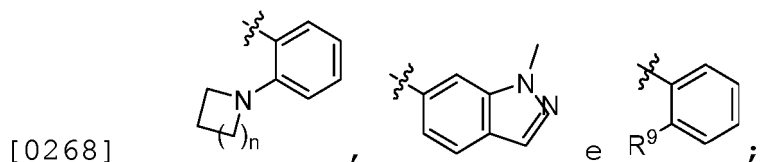
[0264] Em certas modalidades da Fórmula



[0265] Em certas modalidades da Fórmula estrutural XI, L é uma ligação.

[0266] Em certas modalidades da Fórmula estrutural XI, Z é escolhido dentre fenila e indazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por um a três grupos R^3 .

[0267] Em certas modalidades da Fórmula estrutural XI, Z é escolhido dentre:



[0269] n é 1 ou 2 (formando uma azetidín-1-ila ou pirrolidín-1-ila);

[0270] R^4 e R^5 são, independentemente, escolhidos dentre C_1 - C_3 alquila;

[0271] R^6 é escolhido dentre H e C_1 - C_4 alquila; e

[0272] R^9 é escolhido dentre halo, amino e C_1 - C_4 alcóxi.

[0273] Em certas modalidades da Fórmula estrutural XI, R^9 é escolhido dentre cloro, dimetilamino e etóxi.

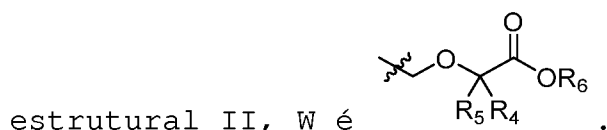
[0283] n é 1 ou 2 (formando uma azetidin-1-ila ou pirrolidin-1-ila);

[0284] R⁴ e R⁵ são, independentemente, escolhidos dentre C₁-C₃alquila;

[0285] R⁶ é escolhido dentre H e C₁-C₄alquila; e

[0286] R⁹ é escolhido dentre halo e C₁-C₄alcóxi.

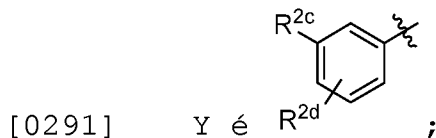
[0287] Em certas modalidades da Fórmula



[0288] Em certas modalidades da Fórmula estrutural II, R⁹ é escolhido dentre cloro e etóxi.

[0289] Em certas modalidades da Fórmula estrutural II, L é uma ligação.

[0290] Em certas modalidades da Fórmula estrutural II:



[0292] R^{2c} é escolhido dentre C₁-C₄alcóxi e C₁-C₄cicloalcóxi; e

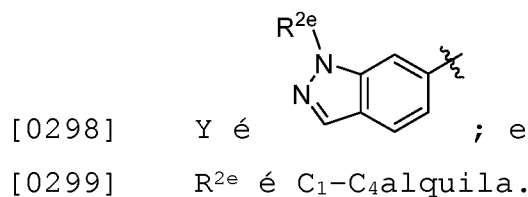
[0293] R^{2d} é escolhido dentre nulo e C₁-C₄alcóxi.

[0294] Em certas modalidades da Fórmula estrutural II:

[0295] R^{2c} é escolhido dentre metoxi, metilpropoxi, ciclopropoxi e ciclobutoxi; e

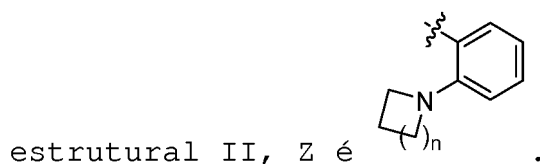
[0296] R^{2d} é escolhido dentre nulo e metóxi.

[0297] Em certas modalidades da Fórmula estrutural II:



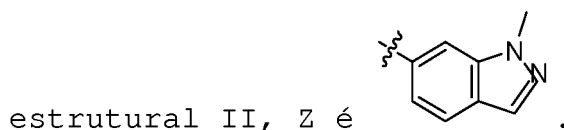
[0300] Em certas modalidades da Fórmula estrutural II, R^{2e} é escolhido dentre etila e propila.

[0301] Em certas modalidades da Fórmula

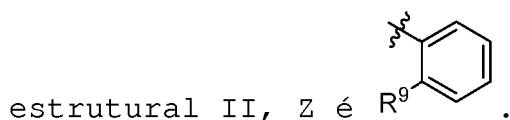


[0302] Em certas modalidades da Fórmula estrutural II, n é 1, formando azetidin-1-ila.

[0303] Em certas modalidades da Fórmula



[0304] Em certas modalidades da Fórmula



[0305] Em certas modalidades da Fórmula estrutural II, R₉ é escolhido dentre cloro e etóxi.

[0306] São também fornecidas modalidades em que qualquer modalidade acima pode ser combinada com qualquer uma ou mais dessas modalidades, desde que a combinação não seja mutuamente exclusiva.

[0307] Conforme usado no presente documento, duas modalidades são "mutualmente exclusivas" quando uma é definida como tendo algo que é diferente da outra. Por exemplo, uma modalidade em que dois grupos se combinam para formar uma

cicloalquila é mutualmente exclusiva em relação a uma modalidade em que um grupo é etila e o outro grupo é hidrogênio. De modo similar, uma modalidade em que um grupo é CH₂ é mutualmente exclusivo em relação a uma modalidade em que o mesmo grupo é NH.

[0308] É também fornecido um composto escolhido dentre os Exemplos revelados no presente documento.

[0309] A presente invenção também se refere a um método para inibir pelo menos uma função de MCT4 que compreende a etapa de colocar MCT4 em contato com um composto, conforme descrito no presente documento. O fenótipo celular, a proliferação celular, a atividade de MCT4, a alteração em resultado bioquímico produzido por MCT4 ativa, a expressão de MCT4 ou a ligação de MCT4 com um parceiro de ligação natural podem ser monitorados. Tais métodos podem ser modos de tratamento de doença, ensaios biológicos, ensaios celulares, ensaios bioquímicos ou similares.

[0310] É também fornecido no presente documento um método de tratamento de uma doença mediada por MCT4 que compreendem a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto conforme revelado no presente documento, ou sal do mesmo, a um paciente que precisa do mesmo.

[0311] Em certas modalidades, a doença é escolhida dentre doenças inflamatórias proliferativas.

[0312] Em certas modalidades, a doença é uma doença metabólica.

[0313] Em certas modalidades, a dita doença metabólica é escolhida dentre síndrome metabólica, diabetes, dislipidemia, doença de fígado gorduroso, esteato-hepatite não alcoólica, obesidade e resistência à insulina.

[0314] Em certas modalidades, a dita diabetes é diabetes tipo II.

[0315] Em certas modalidades, a dita dislipidemia é hiperlipidemia.

[0316] É adicionalmente fornecido um método para obter um efeito em um paciente que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, conforme revelado acima, a um paciente, em que o efeito é selecionado dentre o grupo que consiste em redução de triglicerídeos, redução de colesterol e redução de hemoglobina Alc.

[0317] É adicionalmente fornecido é o método, conforme revelado acima, em que o dito colesterol é escolhido dentre colesterol LDL e VLDL.

[0318] É adicionalmente fornecido o método, conforme revelado acima, em que os ditos triglicerídeos são escolhidos dentre triglicerídeos de plasma e triglicerídeos de fígado.

[0319] É também fornecido um composto conforme revelado no presente documento para uso como um medicamento.

[0320] É também fornecido no presente documento um composto conforme revelado no presente documento para uso como um medicamento para o tratamento de uma doença mediada por MCT4.

[0321] É também fornecido o uso de um composto conforme revelado no presente documento como um medicamento.

[0322] É também fornecido o uso de um composto conforme revelado no presente documento como um medicamento para o tratamento de uma doença mediada por MCT4.

[0323] É também fornecido um composto conforme revelado no presente documento para uso na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença mediada por MCT4.

[0324] É também fornecido o uso de um composto conforme revelado no presente documento para o tratamento de uma doença mediada por MCT4.

[0325] É também fornecido no presente documento um método de inibição de MCT4 que compreende colocar MCT4 em contato com um composto conforme revelado no presente documento ou um sal do mesmo.

[0326] É também fornecido no presente documento um método para atingir um efeito em um paciente que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto conforme revelado no presente documento, ou um sal do mesmo, a um paciente, em que o efeito é escolhido dentre melhora de cognição.

[0327] Em certas modalidades, a doença mediada por MCT4 é escolhida dentre doenças inflamatórias proliferativas.

[0328] É também fornecido um método para modulação de uma função mediada por MCT4 em um indivíduo que compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto conforme revelado no presente documento.

[0329] É também fornecida uma composição farmacêutica que compreende um composto conforme revelado no presente documento, juntamente com um carreador farmacêuticamente aceitável.

[0330] Em certas modalidades, a composição farmacêutica é formulada para administração oral.

[0331] Em certas modalidades, a composição farmacêutica oral é escolhida dentre um tablete e uma cápsula.

Abreviações e Definições

[0332] Para facilitar o entendimento da revelação, vários termos e abreviações, como usado aqui, são definidos abaixo conforme exposto a seguir:

[0333] Mediante a introdução de elementos da presente revelação ou da modalidade preferencial (ou modalidades preferenciais) da mesma, os artigos "um/uma", "um/uma", "o/a" e "referido/referida" são destinados a significar que existe um ou mais dentre os elementos. Os termos "compreender", "incluir" e "ter" são destinados a serem inclusivos e significam que pode haver elementos adicionais além dos elementos mencionados.

[0334] O termo "e/ou", quando usado em uma lista de dois ou mais itens, significa que qualquer um dentre os itens listados pode ser empregado sozinho ou em combinação com qualquer um ou mais dentre os itens listados. Por exemplo, a expressão "A e/ou B" destina-se a significar qualquer um ou ambos dentre A e B, isto é, A sozinho, B sozinho ou A e B em combinação. A expressão "A, B e/ou C" destina-se a significar A sozinho, B sozinho, C sozinho, A e B em combinação, A e C em combinação, B e C em combinação ou A, B e C em combinação.

[0335] Quando faixas de valores são reveladas, e a notação "de n1 ... a n2" ou "entre n1 ... e n2" é usada, em que n1 e n2 são os números, então, a não ser que especificado de outro modo, essa notação destina-se a incluir os próprios números e a faixa entre os mesmos. Essa faixa pode ser integral ou contínua entre e incluindo os valores terminais. A título

de exemplo, a faixa "de 2 a 6 carbonos" destina-se a incluir dois, três, quatro, cinco e seis carbonos, já que os carbonos se apresentam em unidades inteiras. Compara-se, a título de exemplo, a faixa "de 1 a 3 μM (micromolar)", que se destina a incluir 1 μM , 3 μM e tudo que entre os mesmos, a qualquer número de figuras significativas (por exemplo, 1,255 μM , 2,1 μM , 2,9999 μM , etc.).

[0336] O termo "cerca de", conforme usado no presente documento, destina-se a qualificar os valores numéricos que o mesmo modifica, denotando tal valor como uma variável dentro de uma margem de erro. Quando nenhuma margem de erro particular, tal como um desvio-padrão a um valor médio dado em um gráfico ou tabela de dados, é citada, o termo "cerca de" deve ser entendido como significando que a faixa que abrangeria o valor citado e a faixa que seria incluída por arredondamento para cima ou para baixo a essa figura também, levando em consideração s figuras significativas.

[0337] O termo "acila", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a uma carbonila ligada a uma alquenila, alquila, arila, cicloalquila, heteroarila, heterociclo ou qualquer outra porção química em que o átomo ligado à carbonila é carbono. Um grupo "acetila" refere-se a um grupo $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$. Um grupo "alquilcarbonila" ou "alcanoíla" refere-se a um grupo alquila ligado à porção química molecular original através de um grupo carbonila. Os exemplos de tais grupos incluem metilcarbonila e etilcarbonila. Os exemplos de grupos acila incluem formila, alcanoíla e aroíla.

[0338] O termo "alquenila", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um

radical hidrocarboneto de cadeia reta ou cadeia ramificada que tem uma ou mais ligações duplas e que contém de 2 a 20 átomos de carbono. Em algumas modalidades, a dita alquenila compreenderá de 2 a 6 átomos de carbono. O termo "alquenileno" refere-se a um sistema de ligação dupla de carbono-carbono ligado em duas ou mais posições, tal como etenileno $[(-CH=CH-), (-C::C-)]$. Os exemplos de radicais alquenila adequados incluem etenila, propenila, 2-metilpropenila, 1,4-butadienila e semelhantes. A não ser que especificado de outro modo, o termo "alquenila" pode incluir grupos "alquenileno".

[0339] O termo "alcóxi", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um radical éter alquílico, em que o termo alquila é conforme definido abaixo. Os exemplos de radicais éter alquílico adequados incluem metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-butóxi, terc-butóxi e semelhantes.

[0340] O termo "alquila", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um radical alquila de cadeia reta ou cadeia ramificada que contém de 1 a 20 átomos de carbono. Em certas modalidades, a dita alquila compreenderá de 1 a 10 átomos de carbono. Em outras modalidades, a dita alquila compreenderá de 1 a 8 átomos de carbono. Os grupos alquila podem estar opcionalmente substituídos conforme definido no presente documento. Os exemplos de radicais alquila incluem metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, iso-amila, hexila, octila, nonila e similares. O termo "alquileno", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo alifático saturado derivado de um hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada ligado em

duas ou mais posições, tal como metileno ($-\text{CH}_2-$) e etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$). A não ser que especificado de outro modo, o termo "alquila" pode incluir grupos "alquileno".

[0341] O termo "alquilamino," conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo alquila ligado à porção química molecular original através de um grupo amino. Os grupos alquilamino adequados podem ser mono ou dialquilados, formando grupos, tais como, por exemplo, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-etilmetilamino e semelhantes.

[0342] O termo "alquilideno", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo alquenila em que um átomo de carbono da ligação dupla de carbono-carbono pertence à porção química a qual o grupo alquenila é ligado.

[0343] O termo "alquiltio", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um radical tioéter alquílico (R-S-) em que o termo alquila é conforme definido acima e em que o enxofre pode ser único ou duplamente oxidado. Os exemplos de radicais tioéter alquílico adequados incluem metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, metanossulfonila, etanossulfinila e semelhantes.

[0344] O termo "alquinila", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um radical hidrocarboneto de cadeia reta ou cadeia ramificada que tem uma ou mais ligações triplas e que contém de 2 a 20 átomos de carbono. Em certas modalidades, a dita alquinila compreende de 2 a 6 átomos de carbono. Em modalidades adicionais, a dita alquinila compreende de 2 a 4 átomos de carbono. O termo

"alquinileno" refere-se a uma ligação tripla de carbono-carbono ligada em duas posições, tal como etinileno ($-C:::C-$, $-C\equiv C-$). Os exemplos de radicais alquinila incluem etinila, propinila, hidroxipropinila, butin-1-ila, butin-2-ila, pentin-1-ila, 3-metilbutin-1-ila, hexin-2-ila e semelhantes. A não ser que especificado de outro modo, o termo "alquinila" pode incluir grupos "alquinileno".

[0345] Os termos "amido", "carboxamido" e "carbamoíla", conforme usados no presente documento, sozinhos ou em combinação, referem-se a um grupo amino conforme descrito abaixo ligado à porção química molecular original através de um grupo carbonila ou vice-versa. O termo "C-amido", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo $-C(O)N(RR')$ com R e R' conforme definido no presente documento ou conforme definido pelos grupos "R" especificamente numerados designados. O termo "N-amido", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo $RC(O)N(R')$ com R e R' conforme definido no presente documento ou conforme definido pelos grupos "R" especificamente numerados designados. O termo "acilamino", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, abrange um grupo acila ligado à porção química original através de um grupo amino. Um exemplo de um grupo "acilamino" é acetilamino ($CH_3C(O)NH-$).

[0346] O termo "amino", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a $-NRR'$, em que R e R' são independentemente escolhidos dentre hidrogênio, alquila, acila, heteroalquila, arila, cicloalquila, heteroarila e heterocicloalquila, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído. Adicionalmente,

R e R' podem se combinar para formar heterocicloalquila, qualquer um dos quais pode estar opcionalmente substituído.

[0347] O termo "arila", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, significa um sistema aromático carbocíclico que contém um, dois ou três anéis, em que tais sistemas de anéis policíclicos são fundidos em conjunto. O termo "arila" abrange grupos aromáticos, tais como fenila, naftila, antracenila e fenantrila.

[0348] O termo "arilalquenila" ou "aralquenila", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo arila ligado à porção química molecular original através de um grupo alquenila.

[0349] O termo "arilalcóxi" ou "aralcóxi", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo arila ligado à porção química molecular original através de um grupo alcóxi.

[0350] O termo "arilalquila" ou "aralquila", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo arila ligado à porção química molecular original através de um grupo alquila.

[0351] O termo "arilalquinila" ou "aralquinila" conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo arila ligado à porção química molecular original através de um grupo alquinila.

[0352] O termo "arilalcanoíla" ou "aralcanoíla" ou "aroíla", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um radical acila derivado de um ácido alcanocarboxílico substituído com arila, tal como benzoíla, naftoíla, fenilacetila, 3-fenilpropionila

(hidrocinamoíla), 4-fenilbutirila, (2-naftil)acetila, 4-cloro-hidrocinamoíla e semelhantes.

[0353] O termo "arilóxi", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo arila ligado à porção química molecular original através de um óxi.

[0354] Os termos "benzo" e "benz", conforme usado no presente documento, sozinhos ou em combinação, se referem ao radical bivalente $C_6H_4=$ derivado de benzeno. Os exemplos incluem benzotiofeno e benzimidazol.

[0355] O termo "carbamato", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um éster de ácido carbâmico ($-NHCOO-$) que pode estar ligado à porção química molecular original da extremidade de nitrogênio ou ácido e que pode estar opcionalmente substituído conforme definido no presente documento.

[0356] O termo "O-carbamila", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo $-OC(O)NRR'$, com R e R' conforme definido no presente documento.

[0357] O termo "N-carbamila", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo $ROC(O)NR'-$, com R e R' conforme definido no presente documento.

[0358] O termo "carbonila", conforme usado no presente documento, quando sozinho, inclui formil $[-C(O)H]$ e, em combinação, é um grupo $-C(O)-$.

[0359] O termo "carboxila" ou "carbóxi", conforme usado no presente documento, refere-se a $-C(O)OH$ ou ao ânion de "carboxilato" correspondente, tal como é em um sal de ácido

carboxílico. Um grupo "O-carbóxi" refere-se a um grupo $RC(O)O-$, em que R é conforme definido no presente documento. Um grupo "C-carbóxi" refere-se a um grupo $-C(O)OR$, em que R é conforme definido no presente documento.

[0360] O termo "ciano", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a $-CN$.

[0361] O termo "cicloalquila" ou, alternativamente, "carbociclo", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo alquila saturado ou parcialmente saturado monocíclico, bicíclico ou tricíclico em que cada porção química cíclica contém de 3 a 12 membros de anel de átomo de carbono e que pode ser, opcionalmente, um sistema de anéis fundidos benzo que é opcionalmente substituído conforme definido no presente documento. Em algumas modalidades, a dita cicloalquila compreenderá de 5 a 7 átomos de carbono. Os exemplos de tais grupos cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, tetra-hidronaftila, indanila, octa-hidronaftila, 2,3-di-hidro-1H-indenila, adamantila e semelhantes. É pretendido que "bicíclico" e "tricíclico", conforme usados no presente documento, incluam tanto sistemas de anéis fundidos, como deca-hidronaftaleno, octa-hidronaftaleno, bem como o tipo saturado ou parcialmente insaturado multicíclico (com múltiplos centros). O último tipo de isômero é exemplificado em geral por biciclo[1,1,1]pentano, cânfora, adamantano, e biciclo[3,2,1]octano.

[0362] O termo "éster", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um

grupo carbóxi que liga em ponte duas porções químicas ligadas em átomos de carbono.

[0363] O termo "éter", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo óxi que liga em ponte duas porções químicas ligadas em átomos de carbono.

[0364] O termo "halo" ou "halogênio", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se um flúor, cloro, bromo ou iodo.

[0365] O termo "haloalcóxi", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo haloalquila ligado à porção química molecular original através de um átomo de oxigênio.

[0366] O termo "haloalquila", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um radical alquila que tem o significado conforme definido acima em que um ou mais hidrogênios são substituídos por um halogênio. Os radicais mono-haloalquila, di-haloalquila e poli-haloalquila são especificamente abrangidos. Um radical mono-haloalquila, por exemplo, pode ter um átomo de iodo, bromo, cloro ou flúor dentro do radical. Os radicais di-halo e poli-haloalquila podem ter dois ou mais dos mesmos átomos de halo ou uma combinação de diferentes radicais halo. Os exemplos de radicais haloalquila incluem fluorometila, difluorometila, trifluorometila, clorometila, diclorometila, triclorometila, pentafluoroetila, heptafluoropropila, difluoroclorometila, diclorofluorometila, difluoroetila, difluoropropila, dicloroetila e dicloropropila. "Haloalquilenos" refere-se a um grupo haloalquila ligado em duas ou mais posições. Os exemplos

incluem fluorometileno (-CFH-), difluorometileno (-CF₂ -), clorometileno (-CHCl-) e similares.

[0367] O termo "heteroalquila", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a uma cadeia reta ou ramificada ou combinações dos mesmos, totalmente saturado ou contendo de 1 a 3 graus de insaturação, consistindo no número determinado de átomos de carbono e de um a três heteroátomos escolhidos dentre N, O e S, e em que os átomos de N e S podem ser opcionalmente oxidados e o heteroátomo de N pode ser opcionalmente quaternizado. O heteroátomo (ou heteroátomos) pode ser colocado em qualquer posição interior do grupo heteroalquila. Até dois heteroátomos podem ser consecutivos, tais como, por exemplo, -CH₂-NH-OCH₃.

[0368] O termo "heteroarila", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um anel heteromonocíclico insaturado com 3 a 15 membros ou um sistema de anéis monocíclico, bicíclico ou tricíclico fundido, em que pelo menos um dos anéis fundidos é aromático, o qual contém pelo menos um átomo escolhido dentre O, S e N. Em determinadas modalidades, a dita heteroarila compreenderá de 1 a 4 heteroátomos como membros de anel. Em modalidades adicionais, a dita heteroarila compreenderá de 1 a 2 heteroátomos como membros de anel. Em certas modalidades, a dita heteroarila compreenderá de 5 a 7 átomos. O termo também abrange grupos policíclicos fundidos, em que os anéis heterocíclicos são fundidos a anéis arila, em que os anéis heteroarila são fundidos a outros anéis heteroarila, em que os anéis heteroarila são fundidos a anéis heterocicloalquila, ou em que os anéis heteroarila são fundidos a anéis cicloalquila. Os exemplos de grupos heteroarila incluem pirrolila,

pirrolinila, imidazolila, pirazolila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazolila, piranila, furila, tienila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiazolila, tiadiazolila, isotiazolila, indolila, isoindolila, indolizinila, benzimidazolila, quinolila, isoquinolila, quinoxalinila, quinazolinila, indazolila, benzotriazolila, benzodioxolila, benzopiranila, benzoxazolila, benzoxadiazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzofurila, benzotienila, cromonila, cumarinila, benzopiranila, tetra-hidroquinolinila, tetrazolopiridazinila, tetra-hidroisoquinolinila, tienopiridinila, furopiridinila, pirrolopiridinila e semelhantes. Os exemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos incluem carbazolila, benzidolila, fenantrolinila, dibenzofuranila, acridinila, fenantridinila, xantenila e semelhantes.

[0369] Os termos "heterocicloalquila" e, de forma intercambiável, "heterociclo", conforme usado no presente documento, sozinhos ou em combinação, referem-se, cada um, a um grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico ou tricíclico saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado (mas não aromático) que contém pelo menos um heteroátomo como um membro de anel, em que cada dito heteroátomo pode ser independentemente escolhido dentre o grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre. Em certas modalidades, a dita heterocicloarila compreenderá de 1 a 4 heteroátomos como membros de anel. Em modalidades adicionais, a dita heterocicloarila compreenderá de 1 a 2 heteroátomos como membros de anel. Em certas modalidades, a dita heterocicloalquila compreenderá de 3 a 8 membros do anel em cada anel. Em modalidades adicionais, a dita

heterocicloalquila compreenderá de 3 a 7 membros do anel em cada anel. Ainda em outras modalidades, a dita heterocicloalquila compreenderá de 5 a 6 membros do anel em cada anel. "Heterocicloalquila" e "heterociclo" destinam-se a incluir sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de membros de anel nitrogênio terciário e sistemas de anéis fundidos carbocíclicos e fundidos benzo; adicionalmente, ambos os termos também incluem sistemas em que um anel heterociclo é fundido a um grupo arila, conforme definido no presente documento, ou um grupo heterociclo adicional. Os exemplos de grupos heterociclo incluem aziridinila, azetidinila, 1,3-benzodioxolila, di-hidroisoindolila, di-hidroisoquinolinila, di-hidrocinolinila, di-hidrobenzodioxinila, di-hidro[1,3]oxazolo[4,5b]piridinila, benzotiazolila, di-hidroindolila, di-hidropiridinila, 1,3-dioxanila, 1,4-dioxanila, 1,3-dioxolanila, isoindolinila, morfolinila, piperazinila, pirrolidinila, tetra-hidropiridinila, piperidinila, tiomorfolinila e semelhantes. Os grupos heterociclo podem estar opcionalmente substituídos a menos que especificamente proibido.

[0370] O termo "hidrazinila", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a dois grupos amino unidos por uma ligação simples, isto é, -N-N-.

[0371] O termo "hidróxi", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a -OH.

[0372] O termo "hidroxialquila", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo hidróxi ligado à porção química molecular original através de um grupo alquila.

[0373] O termo "imino", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a $=N-$.

[0374] O termo "imino-hidróxi", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a $=N(OH)$ e $=N-O-$.

[0375] O sintagma "na cadeia principal" refere-se à cadeia contígua ou adjacente mais longa de átomos de carbono começando no ponto de ligação de um grupo para os compostos de qualquer uma das fórmulas reveladas no presente documento.

[0376] O termo "isocianato" refere-se a um grupo $-NCO$.

[0377] O termo "isotiocianato" refere-se a um grupo $-NCS$.

[0378] O sintagma "cadeia linear de átomos" refere-se à cadeia reta mais longa de átomos independentemente selecionados dentre carbono, nitrogênio, oxigênio e enxofre.

[0379] O termo "inferior", conforme usado no presente documento, sozinho ou em uma combinação, quando não especificamente definido de outro modo, significa que contém de 1 a e incluindo 6 átomos de carbono (isto é, C1-C6 alquila).

[0380] O termo "arila inferior", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, significa fenila ou naftila, qualquer uma das quais pode estar opcionalmente substituída conforme fornecido.

[0381] O termo "heteroarila inferior", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, significa ou 1) heteroarila monocíclica que compreende cinco ou seis membros de anel, dos quais, entre um e quatro ditos

membros podem ser heteroátomos escolhidos dentre N, O e S ou 2) heteroarila bicíclica, em que cada um dos anéis fundidos compreende cinco ou seis membros de anel que compreendem entre os mesmos um a quatro heteroátomos escolhidos dentre N, O e S.

[0382] O "cicloalquila inferior", como usado aqui, sozinho ou em combinação, significa uma cicloalquila monocíclica que tem entre três e seis membros de anel (isto é, C3-C6 cicloalquila). As cicloalquilas inferiores podem ser insaturadas. Os exemplos de cicloalquilas inferiores incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila.

[0383] O termo "heterocicloalquila inferior", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, significa uma heterocicloalquila monocíclica que tem entre três e seis membros de anel, dos quais, entre um e quatro podem ser heteroátomos escolhidos de N, O e S (isto é, C3-C6 heterocicloalquila). Os exemplos de heterocicloalquilas incluem pirrolidinila, imidazolidinila, pirazolidinila, piperidinila, piperazinila e morfolinila. As heterocicloalquilas inferiores podem ser insaturadas.

[0384] O termo "amino inferior", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a -NRR', em que R e R' são, independentemente, escolhidos dentre hidrogênio e alquila inferior, cada um dos quais pode ser opcionalmente substituído.

[0385] O termo "mercaptila", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo RS-, em que R é conforme definido no presente documento.

[0386] O termo "nitro", como usado aqui, sozinho ou em combinação se refere a -NO₂.

[0387] Os termos "óxi" ou "oxa", conforme usado no presente documento, sozinhos ou em combinação, referem-se a -O-.

[0388] O termo "oxo", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a =O.

[0389] O termo "per-haloalcóxi" refere-se a um grupo alcóxi em que todos os átomos de hidrogênio sejam substituídos por átomos de halogênio.

[0390] O termo "per-haloalquila", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo alquila em que todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio.

[0391] Os termos "sulfonato", "ácido sulfônico" e "sulfônico", conforme usado no presente documento, sozinhos ou em combinação, se referem ao grupo -SO₃H, e seu ânion quando o ácido sulfônico é usado na formação de sal.

[0392] O termo "sulfanila", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a -S-.

[0393] O termo "sulfinila", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a -S(O)-.

[0394] O termo "sulfonila", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, se refere a -S(O)₂-.

[0395] O termo "N-sulfonamido" se refere a um grupo RS(O)₂NR'- com R e R' conforme definido aqui.

[0396] O termo "S-sulfonamido" se refere a um grupo -S(O)₂NR'R', com R e R' conforme definido aqui.

[0397] O termo "sulfonamido" abrange tanto grupos N-sulfonamido como S-sulfonamido.

[0398] Os termos "tia" e "tio", conforme usado no presente documento, sozinhos ou em combinação, referem-se a um grupo -S- ou um éter em que o oxigênio é substituído por enxofre. Os derivados oxidados do grupo tio, a saber sulfinila e sulfonila, estão incluídos na definição de tia e tio.

[0399] O termo "tiol", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, se refere a um grupo -SH.

[0400] O termo "tiocarbonila", conforme usado no presente documento, quando sozinho, inclui tioformil -C(S)H e, em combinação, é um grupo -C(S)-.

[0401] O termo "N-tiocarbamila" se refere a um grupo ROC(S)NR'-, com R e R' conforme definido no presente documento.

[0402] O termo "O-tiocarbamila" refere-se a um grupo -OC(S)NRR', com R e R' conforme definidos no presente documento.

[0403] O termo "tiocianato" refere-se a um grupo -CNS.

[0404] O termo "tri-halometanossulfonamido" se refere a um grupo X₃CS(O)₂NR- com X sendo um halogênio e R conforme definido aqui.

[0405] O termo "tri-halometanossulfonila" se refere a um grupo X₃CS(O)₂- em que X é um halogênio.

[0406] O termo "tri-halometoxi" se refere a um grupo X₃CO- em que X é um halogênio.

[0407] O termo "silila trissubstituída", conforme usado no presente documento, sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo silicone substituído em suas três valências

livres com grupos conforme listado no presente documento sob a definição do amino substituído. Os exemplos incluem trimetilsilila, terc-butildimetilsilila, trifenilsilila e semelhantes.

[0408] Qualquer definição no presente documento pode ser usada em combinação com qualquer outra definição para descrever um grupo estrutural composto. Por convenção, o último elemento de qualquer tal definição é este que se liga à porção química original. Por exemplo, o grupo composto alquilamido representaria um grupo alquila ligado à molécula original através de um grupo amido, e o termo alcóxialquila representaria um grupo alcóxi ligado à molécula original através de um grupo alquila.

[0409] Quando um grupo é definido como sendo "nulo", o que se entende é que o dito grupo está ausente.

[0410] O termo "opcionalmente substituído" significa que o grupo antecedente pode ser substituído ou não substituído. Quando substituído, os substituintes de um grupo "opcionalmente substituído" podem incluir, sem limitação, um ou mais substituintes independentemente selecionados de os grupos a seguir ou um conjunto de grupos designado particular, sozinhos ou em combinação: alquila de cadeia curta, alquenila de cadeia curta, alquinila de cadeia curta, alcanoíla de cadeia curta, heteroalquila de cadeia curta, heterocicloalquila de cadeia curta, haloalquila de cadeia curta, haloalquenila de cadeia curta, haloalquinila de cadeia curta, per-haloalquila de cadeia curta, per-haloalcóxi de cadeia curta, cicloalquila de cadeia curta, fenila, arila, arilóxi, alcóxi de cadeia curta, haloalcóxi de cadeia curta, óxo, acilóxi de cadeia curta, carbonila, carboxila, alquilcarbonila de cadeia curta,

carboxiéster de cadeia curta, carboxamido de cadeia curta, ciano, hidrogênio, halogênio, hidróxi, amino, alquilamino de cadeia curta, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio de cadeia curta, haloalquiltio de cadeia curta, per-haloalquiltio de cadeia curta, ariltio, sulfonato, ácido sulfônico, silila trissubstituída, N3, SH, SCH3, C(O)CH3, CO2CH3, CO2H, piridinila, tiofeno, furanila, carbamato de cadeia curta e ureia de cadeia curta. Quando estruturalmente viável, dois substituintes podem estar ligados em conjunto para formar um anel carbocíclico ou heterocíclico fundido com cinco, seis ou sete membros que consiste em zero a três heteroátomos, por exemplo, formando metilenodióxi ou etilenodióxi. Um grupo opcionalmente substituído pode ser não substituído (por exemplo, -CH2CH3), totalmente substituído (por exemplo, -CF2CF3), monossubstituído (por exemplo, -CH2CH2F) ou substituído a qualquer nível entre totalmente substituído e monossubstituído (por exemplo, -CH2CF3). Quando os substituintes são citados sem qualificação quanto à substituição, são abrangidas ambas as formas substituídas e não substituídas. Quando um substituinte é qualificado como "substituído", a forma substituída é especificamente pretendida. Adicionalmente, diferentes conjuntos de substituições opcionais a uma porção química particular podem ser definidos conforme necessário; nesses casos, a substituição opcional será conforme definido, com frequência imediatamente após o sintagma "opcionalmente substituído por".

[0411] O termo R ou o termo R', aparecendo sozinho e sem uma designação numérica, a não ser que definido de outro modo, refere-se a uma porção química escolhida de hidrogênio, alquila, cicloalquila, heteroalquila, arila, heteroarila e

heterocicloalquila, qualquer um dos quais pode estar opcionalmente substituído. Tais grupos R e R' devem ser entendidos como sendo opcionalmente substituídos conforme definido no presente documento. Quer um grupo R tenha ou não uma designação numérica, cada grupo R, incluindo R, R' e R_n em que n = (1, 2, 3, ... n), cada substituinte e cada termo devem ser entendidos como sendo independentes uns dos outros em termos da seleção de um grupo. Se qualquer variável, substituinte ou termo (por exemplo, arila, heterociclo, R, etc.) ocorrer mais do que uma vez em uma fórmula ou estrutura genérica, sua definição em cada ocorrência é independente da definição em cada outra ocorrência. Aqueles versados na técnica reconhecerão adicionalmente que determinados grupos podem estar ligados a uma molécula original ou podem ocupar uma posição de uma cadeia de elementos de qualquer uma das extremidades conforme escrito. Por exemplo, um grupo assimétrico, tal como -C(O)N(R)-, pode ser ligado à porção química original tanto no carbono como no nitrogênio.

[0412] Existem centros assimétricos nos compostos revelados no presente documento. Esses centros são designados pelos símbolos "R" ou "S", dependendo da configuração de substituintes em torno do átomo de carbono quiral. Deve ser entendido que a invenção engloba todas as formas isoméricas estereoquímicas, incluindo as formas diastereoméricas, enantioméricas e epiméricas, assim como d-isômeros e l-isômeros e misturas dos mesmos. Os estereoisômeros individuais dos compostos podem ser preparados sinteticamente a partir de materiais de partida comercialmente disponíveis que contenham centros quirais ou por preparação de misturas de produtos enantioméricos seguida por separação, tal como a conversão de

uma mistura de diastereômeros seguida por separação ou recristalização, técnicas cromatográficas, separação direta de enantiômeros em colunas cromatográficas quirais ou qualquer outro método adequado conhecido na técnica. Os compostos de partida de estereoquímica particular ou estão comercialmente disponíveis ou podem ser feitos e resolvidos por técnicas conhecidas na técnica. Adicionalmente, os compostos revelados no presente documento podem existir como isômeros geométricos. A presente invenção inclui todos os isômeros *cis*, *trans*, *sin*, *anti*, *entgegen* (E) e *zusamen* (Z) assim como as misturas apropriadas dos mesmos. Adicionalmente, os compostos podem existir como tautômeros; todos os isômeros tautoméricos são fornecidos por esta invenção. Adicionalmente, os compostos revelados no presente documento podem existir em formas não solvatadas assim como solvatadas com solventes farmacologicamente aceitáveis, tais como água, etanol e semelhantes. Em geral, as formas solvatadas são consideradas equivalentes às formas não solvatadas.

[0413] O termo "ligação" refere-se a uma ligação covalente entre dois átomos ou duas porções químicas quando os átomos unidos pela ligação são considerados como sendo parte da subestrutura maior. Uma ligação pode ser simples, dupla ou tripla, a não ser que especificado de outro modo. Uma linha tracejada entre dois átomos em um desenho de uma molécula indica que uma ligação adicional pode estar presente ou ausente nessa posição.

[0414] O termo "doença" conforme usado no presente documento destina-se a ser geralmente sinônimo e é usado de forma intercambiável com os termos "distúrbio", "síndrome" e "afecção" (como em condição médica), em que todos

refletem uma condição anormal do corpo humano ou animal ou de uma de suas partes que prejudica o funcionamento normal, é tipicamente manifestada distinguindo-se sinais e sintomas e faz com que o ser humano ou animal tenha uma duração ou qualidade de vida reduzida.

[0415] O termo "terapia de combinação" significa a administração de dois ou mais agentes terapêuticos para tratar uma afecção ou distúrbio terapêutico descrito na presente revelação. Tal administração abrange a coadministração desses agentes terapêuticos de uma forma substancialmente simultânea, tal como em uma cápsula única tendo uma proporção fixa de ingredientes ativos ou em múltiplas cápsulas separadas para cada ingrediente ativo. Além disso, essa administração também abrange o uso de cada tipo de agente terapêutico de uma forma sequencial. Em ambos os casos, o regime de tratamento fornecerá os efeitos benéficos da combinação de fármaco no tratamento das afecções ou distúrbios descritos no presente documento.

[0416] O termo "inibidor de MCT4" é usado no presente documento para se referir a um composto que exibe uma IC50 em relação à atividade de MCT4 de não mais que cerca de 100 μM e, mais tipicamente, não mais que cerca de 50 μM , conforme medido no ensaio de enzima de MCT4 descrito, em geral, doravante. IC50 é aquela concentração de inibidor que reduz a atividade de uma enzima (por exemplo, MCT4) para metade do nível máximo. Determinados compostos revelados no presente documento foram constatados como exibindo a inibição contra MCT4. Em certas modalidades, os compostos exibirão uma IC50 em relação a MCT4 de não mais que cerca de 10 μM ; em modalidades adicionais, os compostos exibirão uma IC50 em relação a MCT4

de não mais que cerca de 5 μM ; em ainda outras modalidades, os compostos exibirão uma IC50 em relação a MCT4 de não mais que cerca de 1 μM ; em mais outras modalidades, os compostos exibirão uma IC50 em relação a MCT4 de não mais que cerca de 200 nM, conforme medido no ensaio de ligação de MCT4 descrito no presente documento.

[0417] A frase "terapeuticamente eficaz" destina-se a qualificar a quantidade de ingredientes ativos usados no tratamento de uma doença ou distúrbio ou no efeito de um ponto final clínico.

[0418] O termo "terapeuticamente aceitável" refere-se àqueles compostos (ou sais, pró-fármacos, tautômeros, formas zwitteriônicos, etc.) que são adequados para uso em contato com os tecidos de pacientes sem toxicidade indevida, irritação e resposta alérgica, são proporcionais a uma razão de risco/benefício razoável e são eficazes para seu uso pretendido.

[0419] Conforme usado no presente documento, a referência ao "tratamento" de um paciente destina-se a incluir profilaxia. O tratamento também pode ser preemptivo na natureza, isto é, o mesmo pode incluir a prevenção da doença. A prevenção de uma doença pode envolver a proteção completa contra a doença, por exemplo, como no caso da prevenção da infecção com um agente patogênico, ou pode envolver a prevenção da progressão da doença. Por exemplo, a prevenção de uma doença pode não significar a exclusão total de qualquer efeito relacionado com as doenças, em qualquer nível, mas em vez disso pode significar a prevenção dos sintomas de uma doença a um nível clinicamente significativo ou detectável. Prevenção de

doenças também pode significar prevenção da progressão de uma doença para uma fase mais tardia da doença.

[0420] O termo "paciente" é geralmente sinônimo do termo "sujeito" e inclui todos os mamíferos, incluindo seres humanos. Os exemplos de pacientes incluem seres humanos, gado, tais como vacas, cabras, ovelhas, porcos e coelhos, e animais de estimação, tais como cães, gatos, coelhos e cavalos. De preferência, o paciente é um ser humano.

[0421] O termo "pró-fármaco" refere-se a um composto que é tornado mais ativo in vivo. Determinados compostos revelados no presente documento também podem existir como pró-fármacos, conforme descrito em *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism : Chemistry, Biochemistry and Enzymology* (Testa, Bernard e Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurique, Suíça 2003). Os pró-fármacos dos compostos revelados no presente documento são formas estruturalmente modificadas do composto que se submetem facilmente a alterações químicas sob condições fisiológicas de modo a proporcionar o composto. Além disso, os pró-fármacos podem ser convertidos no composto por métodos químicos ou bioquímicos, em um ambiente ex vivo. Por exemplo, os pró-fármacos podem ser lentamente convertidos em um composto quando colocados em um reservatório adesivo transdérmico com uma enzima adequada ou um reagente químico. Os pró-fármacos são muitas vezes úteis uma vez que, em algumas situações, os mesmos podem ser mais fáceis de administrar do que o composto ou o fármaco original. Os mesmos podem, por exemplo, estar biodisponíveis para administração oral enquanto que o fármaco original não está. O pró-fármaco também pode ter solubilidade melhorada em composições farmacêuticas em relação ao fármaco original. Uma ampla variedade de derivados de pró-fármacos é

conhecida na técnica, tais como aqueles que dependem da clivagem hidrolítica ou da ativação oxidativa do pró-fármaco. Um exemplo, sem limitação, de um pró-fármaco seria um composto que é administrado como um éster (o "pró-fármaco"), mas, então, é metabolicamente hidrolisado no ácido carboxílico, a entidade ativa. Os exemplos adicionais incluem os derivados de peptídila de um composto.

[0422] Os compostos revelados no presente documento podem existir como sais terapeuticamente aceitáveis. A presente invenção inclui os compostos acima listados na forma de sais, incluindo sais de adição de ácido. Os sais adequados incluem aqueles formados tanto com ácidos orgânicos como inorgânicos. Tais sais de adição de ácido normalmente serão farmaceuticamente aceitáveis. No entanto, os sais de sais não farmaceuticamente aceitáveis podem ser de utilidade na preparação e purificação do composto em questão. Os sais de adição de base também podem ser formados e serem farmaceuticamente aceitáveis. Para uma discussão mais completa da preparação e seleção de sais, consultar *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Suíça, 2002).

[0423] O termo "sal terapeuticamente aceitável", conforme usado no presente documento, representa sais ou formas zwitteriônicos dos compostos revelados no presente documento que são solúveis em água ou óleo ou dispersíveis e terapeuticamente aceitáveis conforme definido no presente documento. Os sais podem ser preparados durante o isolamento e purificação finais dos compostos ou separadamente fazendo reagir o composto apropriado na forma da base livre com um ácido adequado. Os sais de adição de ácido representativos

incluem acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato (besilato), bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, formato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-hidroxietansulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilenossulfonato, metanossulfonato, naftilenossulfonato, nicotinato, 2-naftalenossulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartarato, L-tartarato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenossulfonato (p-tosilato) e undecanoato. Além disso, os grupos básicos nos compostos revelados no presente documento podem ser quaternizados com cloretos, brometos e iodetos de metila, etila, propila e butila; sulfatos de dimetila, dietila, dibutila e diamila; cloretos, brometos e iodetos de decila, laurila, miristila e esterila; e brometos de benzila e fenetila. Os exemplos de ácidos que podem ser empregados para formar sais de adição terapeuticamente aceitáveis incluem ácidos inorgânicos, tais como clorídrico, bromídrico, sulfúrico, e fosfórico e ácidos orgânicos, tais como oxálico, maleico, succínico e cítrico. Os sais também podem ser formados através da coordenação dos compostos com um íon de metal alcalino ou alcalinoterroso. Portanto, a presente invenção contempla sais de sódio, potássio, magnésio e cálcio dos compostos revelados no presente documento e semelhantes.

[0424] Os sais de adição de base podem ser preparados durante o isolamento e purificação finais dos

compostos por reação de um grupo carbóxi com uma base adequada, tal como o hidróxido, carbonato ou bicarbonato de um cátion metálico, ou com amônia ou uma amina orgânica primária, secundária ou terciária. Os cátions de sais terapeuticamente aceitáveis incluem lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio e alumínio, assim como cátions não tóxicos de amina quaternária, tais como amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N, N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, diciclohexilamina, procaína, dibenzilamina, N,N-dibenzilfenetilamina, 1-efenamina e N,N'-dibenziletilenodiamina. Outras aminas orgânicas representativas úteis para a formação de sais de adição de base incluem etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina e piperazina.

[0425] Embora possa ser possível que os compostos da presente invenção sejam administrados como o produto químico bruto, também é possível apresentá-los como uma formulação farmacêutica. Consequentemente, são fornecidas no presente documento formulações farmacêuticas que compreendem um ou mais de determinados compostos revelados no presente documento, ou um ou mais sais farmaceuticamente aceitáveis, ésteres, pró-fármacos, amidas, ou solvatos dos mesmos, em conjunto com um ou mais carreadores farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos e, opcionalmente, um ou mais de outros ingredientes terapêuticos. O veículo (ou veículos) deve ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não prejudicial para o receptor da mesma. A formulação apropriada é dependente da via de administração escolhida. Qualquer um

dentre técnicas, carreadores e excipientes bem conhecidos pode ser usado conforme adequado e conforme entendido na técnica. As composições farmacêuticas reveladas no presente documento podem ser fabricadas de qualquer forma conhecida na técnica, por exemplo, por meio de processos convencionais de mistura, dissolução, granulação, produção de drágeas, levigação, emulsificação, encapsulação, captura ou compressão.

[0426] As formulações incluem aquelas adequadas para a administração por via oral, parenteral (incluindo subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intra-articular e intramedular), intraperitoneal, transmucosal, transdérmica, retal e tópica (incluindo dérmica, bucal, sublingual e intraocular) embora a via mais adequada possa depender, por exemplo, da afecção e distúrbio do receptor. As formulações podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por qualquer dos métodos bem conhecidos na técnica da farmácia. Tipicamente, esses métodos incluem a etapa de colocar em associação um composto da presente invenção ou um sal, éster, amida, pró-fármaco ou solvato farmaceuticamente aceitável do mesmo ("ingrediente ativo") com o carreador que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas colocando-se uniforme e intimamente em associação o ingrediente ativo com carreadores líquidos ou carreadores sólidos finamente divididos ou ambos e, então, se necessário, moldando o produto na formulação desejada.

[0427] As formulações dos compostos revelados no presente documento adequadas para administração oral podem ser apresentadas como unidades distintas, tais como cápsulas, hóstias ou tabletes, em que cada uma contém uma quantidade

predeterminada do ingrediente ativo; como um pó ou grânulos; como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou um líquido não aquoso; ou como uma emulsão líquida de óleo em água ou uma emulsão líquida de água em óleo. O ingrediente ativo pode também ser apresentado como um bolus, electuário ou pasta.

[0428] As preparações farmacêuticas que podem ser usadas oralmente incluem tabletes, cápsulas duras produzidas a partir de gelatina, assim como cápsulas moles vedadas produzidas a partir de gelatina e um plastificante, tal como glicerol ou sorbitol. Os comprimidos podem ser feitos por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Os comprimidos prensados podem ser preparados através da compressão, em uma máquina adequada, o ingrediente ativo em uma forma de fluxo livre tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturado com agentes aglutinantes, diluentes inertes, ou lubrificantes, agentes ativos de superfície ou dispersantes. Os comprimidos moldados podem ser feitos por moldagem em uma máquina adequada de uma mistura do composto em pó umedecido com um diluente líquido inerte. Os tabletes podem ser opcionalmente revestidos e sulcados e podem ser formulados de modo a fornecer liberação baixa ou controlada do ingrediente ativo nos mesmos. Todas as formulações para administração oral devem estar em dosagens adequadas para tal administração. As cápsulas duras podem conter os ingredientes ativos em mistura por adição com a carga tal como lactose, ligantes tais como amidos e/ou lubrificantes tais como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizantes. Em cápsulas moles, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados, tais como óleos graxos,

parafina líquida ou polietileno glicóis líquidos. Adicionalmente, estabilizantes podem ser adicionados. Os núcleos da drácea são fornecidos com revestimentos adequados. Para esse propósito, soluções de açúcar concentradas podem ser usadas que podem conter opcionalmente goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietileno glicol e/ou dióxido de titânio, soluções de laca e solventes orgânicos adequados ou misturas de solventes. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos tabletes ou revestimentos de drácea para identificação ou para distinguir diferentes combinações de doses de composto ativo.

[0429] Os compostos podem ser formulados para administração parenteral por injeção, por exemplo, por injeção de bolus ou infusão contínua. As formulações para injeção podem ser apresentadas em forma de dosagem unitária, por exemplo, em ampolas ou em recipientes de doses múltiplas, com um conservante adicionado. As composições podem tomar tais formas como suspensões, soluções ou emulsões em veículo oleosos ou aquosos e podem conter agentes formulatórios tais como agentes de suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes. As formulações podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou múltiplas doses, por exemplo, ampolas e frascos vedados e podem ser armazenados em forma de pó ou em uma afecção seca por congelamento (liofilizado) que exige apenas a adição do carreador líquido estéril, por exemplo, solução salina ou água sem pirogênio estéril, imediatamente antes do uso. As soluções e suspensões de injeção extemporâneas podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos ou tabletes do tipo anteriormente descrito.

[0430] As formulações para administração parenteral incluem soluções para injeção estéril aquosa e não aquosa (oleosa) dos compostos ativos que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostáticos e solutos que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor destinado; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas que podem incluir agentes de suspensão e agentes de espessamento. Os veículos ou solventes lipofílicos adequados incluem óleos graxos tais como óleo de gergelim ou ésteres de ácidos graxos sintéticos tais como oleato de etila ou triglicerídeos ou lipossomas. As suspensões de injeção aquosas podem conter substâncias que aumentam a viscosidade da suspensão, tais como carboximetil celulose sódica, sorbitol ou dextrano. Opcionalmente, a suspensão pode também conter estabilizantes adequados ou agentes que aumentam a solubilidade dos compostos para permitir a preparação de soluções altamente concentradas.

[0431] Adicionalmente às formulações descritas anteriormente, os compostos podem também ser formulados como uma preparação de depósito. Tais formulações de ação prolongada podem ser administradas por implantação (por exemplo, subcutânea ou intramuscularmente) ou por injeção intramuscular. Assim, por exemplo, os compostos podem ser formulados com materiais poliméricos ou hidrofóbicos adequados (por exemplo, como uma emulsão em um óleo aceitável) ou resinas de troca de íons ou como derivados moderadamente solúveis, por exemplo, como um sal moderadamente solúvel.

[0432] Para administração bucal ou sublingual, as composições podem tomar a forma de comprimidos, tabletes, pastilhas ou géis formulados de maneira convencional. Tais

composições podem compreender o ingrediente ativo em uma base aromatizada, tal como sacarose e acácia ou tragacanto.

[0433] Os compostos podem também ser formulados em composições retais tais como supositórios ou enemas de retenção, por exemplo, contendo bases de supositório convencionais tais como manteiga de cacau, polietilenoglicol ou outros glicerídeos.

[0434] Determinados compostos revelados no presente documento podem ser administrados por via tópica, ou seja, por administrada não sistêmica. Isso inclui a aplicação de um composto revelado no presente documento externamente à epiderme ou à cavidade bucal e a instilação de tal composto no ouvido, olho e nariz, de modo que o composto não entre significativamente na corrente sanguínea. Em contraste, a administração sistêmica refere-se à administração oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

[0435] As formulações adequadas para administração tópica incluem preparações líquidas e semilíquidas adequadas para a penetração através da pele ao sítio de inflamação, tais como géis, linimentos, loções, cremes, pomadas ou pastas, e colírios adequados para administração ao olho, ouvido ou nariz. O ingrediente ativo para administração tópica pode compreender, por exemplo, de 0,001% a 10% em p/p (em peso) da formulação. Em certas modalidades, o ingrediente ativo compreende tanto quanto 10% em p/p. Em outras modalidades, pode compreender menos de 5% em p/p. Em certas modalidades, o ingrediente ativo pode compreender de 2% em p/p a 5% em p/p. Em outras modalidades, pode compreender de 0,1% a 1% em p/p da formulação.

[0436] Para administração por inalação, os compostos podem ser convenientemente administrados a partir de um insuflador, embalagens pressurizadas de nebulizador ou outros meios convenientes de fornecimento de uma aspersão de aerossol. As embalagens pressurizadas podem compreender um propelente adequado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada proporcionando uma válvula para entregar uma quantidade medida. Alternativamente, para administração por inalação ou insuflação, os compostos de acordo com a invenção podem assumir a forma de uma composição em pó seco, por exemplo, uma mistura em pó do composto e uma base em pó adequada, tal como lactose ou amido. A composição em pó pode ser apresentada em forma de dosagem unitária, por exemplo, cápsulas, cartuchos, gelatina ou embalagens blíster a partir das quais o pó pode ser administrado com a ajuda de um inalador ou insuflador.

[0437] As formulações de dosagem unitária preferenciais são aquelas que contêm uma dose eficaz, conforme mencionado abaixo no presente documento, ou uma fração apropriada da mesma, do ingrediente ativo.

[0438] Deve-se entender que, adicionalmente aos ingredientes particularmente mencionados acima, as formulações descritas acima podem incluir outros agentes convencionais na técnica considerando-se o tipo de formulação em questão, por exemplo, aqueles para administração oral podem incluir agentes flavorizantes.

[0439] Os compostos podem ser administrados por via oral ou por meio de injeção a uma dose de 0,1 a 500 mg/kg

por dia. A faixa de dose para seres humanos adultos é, de modo geral, de 5 mg a 2 g/dia. Os tabletes ou outras formas de apresentação fornecidas em unidades distintas podem conter convenientemente uma quantidade de um ou mais compostos que é efetiva em tal dosagem ou como uma pluralidade da mesma, por exemplo, unidades contendo 5 mg a 500 mg, usualmente em torno de 10 mg a 200 mg.

[0440] A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com os materiais carreadores para produzir uma forma de dosagem única variará dependendo do hospedeiro tratado e do modo de administração particular.

[0441] Os compostos podem ser administrados em vários modos, por exemplo, por via oral, por via tópica ou por injeção. A quantidade precisa de composto administrado a um paciente será da responsabilidade do médico assistente. O nível de dose específico para qualquer paciente em particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregue, a idade, peso corporal, saúde geral, sexo, dieta, momento de administração, via de administração, taxa de excreção, combinação de fármacos, o distúrbio preciso a ser tratado, e a severidade da indicação ou condição a ser tratada. A via de administração pode variar dependendo da afecção e da sua gravidade.

[0442] Em determinados casos, pode ser adequado administrar pelo menos um dos compostos descritos no presente documento (ou um sal farmaceuticamente aceitável, éster ou pró-fármaco do mesmo) em combinação com outro agente terapêutico. A título de exemplo apenas, se um dos efeitos colaterais experimentados por um paciente mediante recebimento de um dos compostos no presente documento for hipertensão,

então, pode ser adequado administrar um agente anti-hipertensivo em combinação com o agente terapêutico inicial. Ou, a título de exemplo apenas, a efetividade terapêutica de um dos compostos descritos no presente documento pode ser aumentada por administração de um adjuvante (isto é, por si o adjuvante pode ter apenas o benefício terapêutico mínimo, mas em combinação com outro agente terapêutico, o benefício terapêutico geral ao paciente é aumentado). Ou, a título de exemplo apenas, o benefício experimentado por um paciente pode ser aumentado administrando-se um dos compostos descritos no presente documento com outro agente terapêutico (que também inclui um regime terapêutico) que também tem benefício terapêutico. A título de exemplo apenas, em um tratamento para diabetes que envolve administração de um dos compostos descritos no presente documento, o benefício terapêutico aumentado pode resultar fornecendo-se também ao paciente outro agente terapêutico para diabetes. Em qualquer caso, a despeito da doença, do distúrbio ou afecção que é tratada, o benefício geral experimentado pelo paciente pode simplesmente ser aditivo dos dois agentes terapêuticos ou o paciente pode experimentar um benefício sinérgico.

[0443] Dessa forma, em outro aspecto, certas modalidades fornecem métodos para tratar distúrbios mediados por MCT4 em um indivíduo humano ou animal que precisa de tal tratamento que compreendem administrar ao referido indivíduo uma quantidade de um composto divulgado no presente documento efetiva para reduzir ou prevenir o referido distúrbio no indivíduo, em combinação com pelo menos um agente adicional para o tratamento do referido distúrbio que é conhecido na técnica. Em um aspecto relacionado, certas modalidades

fornece composições terapêuticas que compreendem pelo menos um composto divulgado no presente documento em combinação com um ou mais agentes adicionais para o tratamento de distúrbios mediados por MCT4.

[0444] Também é fornecido no presente documento um método para tratar um distúrbio mediado por transportador de monocarboxilato MCT4 em um sujeito que necessite do mesmo que compreende a coadministração ou administração sequencial de um composto, conforme revelado no presente documento, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um outro agente terapêutico.

[0445] Em certas modalidades, o agente terapêutico é um inibidor de proteína quinase.

[0446] Em certas modalidades, o inibidor de proteína quinase é escolhido dentre inibidores Aurora B, EGFR, PLK-1, CDKs.

[0447] Em certas modalidades, o agente terapêutico é escolhido dentre um antimetabólito, inibidor de bcr-abl, agente de dano ao DNA, inibidor de EGFR, inibidor estabilizante de microtúbulo, inibidor de captura mitótica, inibidor de fase S e um taxano.

[0448] Em certas modalidades, o agente terapêutico é um agente de dano ao DNA escolhido dentre um agente alquilante, antraciclina, agente antimetabólito, agente de reticulação, inibidor de replicação de DNA, intercalador, disruptor de microtúbulo, inibidor de PARP, agente radiomimético, radiosensibilizante, agente de quebra de fita e inibidor de topoisomerase II.

[0449] Em certas modalidades, o agente terapêutico é escolhido dentre aminoglutetimida, ansacrina,

anastrozol, asparaginase, barasertibe, bcg, bicalutamida, bleomicina, buserelina, busulfano, campotecina, capecitabina, carboplatina, carmustina, clorambucil, cloroquina, cisplatina, cladribina, clodronato, colchicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, demetoxiviridina, dicloroacetato, dienestrol, dietilstilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, estradiol, estramustina, etoposida, everolimus, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracil, fluoximesterona, flutamida, gencitabina, genisteina, goserelina, hidroxiiureia, idarubicina, ifosfamida, imatinibe, interferon, irinotecano, ironotecano, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, lonidamina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mercaptopurina, mesna, metformina, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, nocodazol, olaparibe, octreotida, oxaliplatina, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, perifosina, plicamicina, porfimer, procarbazina, raltitrexed, rituximabe, sorafenibe, estreptozocina, sunitinibe, suramina, tamoxifeno, temozolomida, temsirolimus, teniposida, testosterona, tioguanina, tiotepa, dicloreto de titanoceno, topotecano, trastuzumabe, tretinoína, vinblastina, vincristina, vindesina e vinorelbina.

[0450] Para uso em câncer e doenças neoplásicas, um inibidor de MCT4 pode ser usado de forma ideal juntamente com um ou mais dos seguintes exemplos não limitadores de agentes anticâncer: (1) agentes alquilantes, incluindo, porém sem limitação, cisplatina (PLATIN), carboplatina (PARAPLATIN), oxaliplatina (ELOXATIN), estreptozocina (ZANOSAR), busulfano (MYLERAN) e ciclofosfamida (ENDOXAN); (2) antimetabólitos,

incluindo, porém sem limitação, mercaptopurina (PURINETHOL), tioguanina, pentostatina (NIPENT), citosina arabinosídeo (ARAC), gemcitabina (GEMZAR), fluorouracil (CARAC), leucovorina (FUSILEV) e metotrexato (RHEUMATREX); (3) alcaloides e terpenoides de planta, incluindo, porém sem limitação, vincristina (ONCOVIN), vinblastina e paclitaxel (TAXOL); (4) inibidores de topoisomerase, incluindo, porém sem limitação, irinotecano (CAMPTOSAR), topotecano (HYCAMTIN) e etoposídeo (EPOSIN); (5) antibióticos citotóxicos, incluindo, porém sem limitação, actinomicina D (COSMEGEN), doxorubicina (ADRIAMYCIN), bleomicina (BLENOXANE) e mitomicina (MITOSOL); (6) inibidores de angiogênese, incluindo, porém sem limitação, sunitinibe (SUTENT) e bevacizumabe (AVASTIN); e (7) inibidores de tirosina quinase, incluindo, porém sem limitação, imatinibe (GLEEVEC), erlotinibe (TARCEVA), lapatinibe (TYKERB) e axitinibe (INLYTA).

[0451] Em que um sujeito está sofrendo de ou em risco de sofrer de uma afecção inflamatória, um composto inibidor de MCT4 descrito no presente documento é opcionalmente usado juntamente com um ou mais agentes ou métodos para tratar uma afecção inflamatória em qualquer combinação. Os agentes terapêuticos/tratamentos para tratar uma afecção autoimune e/ou inflamatória incluem, porém sem limitação, qualquer um dos seguintes exemplos: (1) corticosteroides, incluindo, porém sem limitação, cortisona, dexametasona e metilprednisolona; (2) fármacos anti-inflamatórios não esteroides (NSAIDs), incluindo, porém sem limitação, ibuprofeno, naproxeno, acetaminofeno, aspirina, fenoprofeno (NALFON), flurbiprofeno (ANSAID), cetoprofeno, oxaprozina (DAYPRO), diclofenaco de sódio (VOLTAREN), diclofenaco de potássio (CATAFLAM), etodolac

(LODINE), indometacina (INDOCIN), cetorolac (TORADOL), sulindac (CLINORIL), tolmetina (TOLECTIN), meclofenamato (MECLOMEN), ácido mefenâmico (PONSTEL), nabumetona (RELAFEN) e piroxicam (FELDENE); (3) imunossupressores, incluindo, porém sem limitação, metotrexato (RHEUMATREX), leflunomida (ARAVA), azatioprina (IMURAN), ciclosporina (NEORAL, SANDIMMUNE), tacrolimus e ciclofosfamida (CYTOXAN); (4) bloqueadores de CD20, incluindo, porém sem limitação, rituximabe (RITUXAN); (5) bloqueadores de Fator de Necrose Tumoral (TNF), incluindo, porém sem limitação, etanercept (ENBREL), infliximabe (REMICADE) e adalimumabe (HUMIRA); (6) antagonistas do receptor de interleucina-1, incluindo, porém sem limitação, anakinra (KINERET); (7) inibidores de interleucina-6, incluindo, porém sem limitação, tocilizumabe (ACTEMRA); (8) inibidores de interleucina-17, incluindo, porém sem limitação, AIN457; (9) inibidores de Janus quinase, incluindo, porém sem limitação, tasocitinibe; e (10) inibidores de syk, incluindo, porém sem limitação, fostamatinibe.

[0452] Em certas modalidades, o método compreende adicionalmente administrar métodos não químicos de tratamento de câncer.

[0453] Em certas modalidades, o método compreende adicionalmente administrar radioterapia.

[0454] Em certas modalidades, o método compreende adicionalmente administrar cirurgia, termoablação, terapia de ultrassom focalizado, crioterapia ou qualquer combinação das mesmas.

[0455] Em qualquer caso, os múltiplos agentes terapêuticos (pelo menos um dos quais é um composto revelado no presente documento) podem ser administrados em qualquer

ordem ou mesmo simultaneamente. Se forem administrados simultaneamente, os múltiplos agentes terapêuticos podem ser fornecidos em uma forma única, unificada ou em várias formas (apenas a título de exemplo, ou como uma única pílula ou como duas pílulas separadas). Um dos agentes terapêuticos pode ser fornecido em múltiplas doses, ou ambos podem ser fornecidos como múltiplas doses. Se não simultâneo, a temporização entre as múltiplas doses pode ser qualquer duração de tempo na faixa de alguns minutos a quatro semanas.

[0456] Dessa forma, em outro aspecto, certas modalidades fornecem métodos para tratar distúrbios mediados por MCT4 em um indivíduo humano ou animal que precisa de tal tratamento que compreendem administrar ao referido indivíduo uma quantidade de um composto divulgado no presente documento efetiva para reduzir ou prevenir o referido distúrbio no indivíduo, em combinação com pelo menos um agente adicional para o tratamento do referido distúrbio que é conhecido na técnica. Em um aspecto relacionado, certas modalidades fornecem composições terapêuticas que compreendem pelo menos um composto divulgado no presente documento em combinação com um ou mais agentes adicionais para o tratamento de distúrbios mediados por MCT4.

[0457] A presente revelação fornece compostos e composições farmacêuticas que inibem atividade de glutaminase, particularmente atividade de MCT4 e são, dessa forma, úteis no tratamento ou prevenção de distúrbios associados a MCT4. Os compostos e composições farmacêuticas da presente revelação modulam seletivamente MCT4 e são, dessa forma, úteis no tratamento ou prevenção de uma faixa de distúrbios associados

a MCT4 e incluem, porém sem limitação, doenças inflamatórias e proliferativas.

[0458] Consequentemente, é fornecido no presente documento um método para inibir a atividade do transportador de monocarboxilato MCT4, ou um mutante do mesmo, em uma amostra biológica caracterizado por compreender a etapa de colocar a dita amostra biológica em contato com um composto, conforme revelado no presente documento, ou um sal do mesmo.

[0459] Também é fornecido no presente documento um método para inibir a atividade do transportador de monocarboxilato MCT4, ou um mutante do mesmo, em um paciente, que compreende a etapa de administrar ao paciente um composto conforme revelado no presente documento, ou um sal do mesmo.

[0460] Também é fornecido no presente documento um método para inibir seletivamente a atividade do transportador de monocarboxilato MCT4, ou um mutante do mesmo, em relação ao transportador de monocarboxilato MCT1, ou um mutante do mesmo, em um paciente, que compreende a etapa de administrar ao paciente um composto, conforme revelado no presente documento, ou um sal do mesmo.

[0461] Em certas modalidades, a inibição é pelo menos 100 vezes seletiva para MCT4 em relação a MCT1.

[0462] Em certas modalidades, os compostos e composições farmacêuticas da presente revelação podem ser úteis no tratamento ou prevenção de câncer.

[0463] Em certas modalidades, os compostos da presente revelação podem ser usados para prevenir ou tratar câncer, em que o câncer é um ou uma variante de Leucemia Linfoblástica Aguda (ALL), Leucemia Mieloide Aguda (AML), Carcinoma Adrenocortical, Cânceres relacionados a AIDS

(Linfoma e Sarcoma de Kaposi), Câncer Anal, Câncer de Apêndice, Tumor Teratoide/Rabdoide Atípico, Carcinoma de Célula Basal, Câncer de Duto biliar (incluindo Extra-hepático), Câncer de Bexiga, Câncer Ósseo (incluindo Osteossarcoma e Histiocitoma Fibroso Maligno), Tumor de Cérebro (tal como Astrocitomas, Tumores de Cérebro e Medula Espinhal, Glioma de Tronco Cerebral, Tumor Teratoide/Rabdoide Atípico de Sistema Nervoso Central, Tumores Embrionários de Sistema Nervoso Central, Craniofaringioma, Ependimoblastoma, Ependimoma, Meduloblastoma, Meduloepitelioma, Tumores de Parênquima Pineal de Diferenciação Intermediária, Tumores Neuroectodérmicos Primitivos Supratentoriais e Pineoblastoma), Câncer de Mama, Tumores Bronquais, Linfoma de Burkitt, Tumor Carcinoide, Carcinoma de Sistema Nervoso Central Primário Desconhecido (tal como Tumor Teratoide/Rabdoide Atípico, Tumores Embrionários e Linfoma), Câncer Cervical, Cânceres da Infância, Cordoma, Leucemia Linfocítica Crônica (CLL), Leucemia Mieloide Crônica (CML), Distúrbios Mieloproliferativos Crônicos, Câncer de Cólon, Câncer Colorretal, Craniofaringioma, Linfoma de Células T Cutâneas (Micose Fungoide e Síndrome de Sézary), de Duto biliar (Extra-hepático), Carcinoma Ductal In Situ (DCIS), Tumores Embrionários (Sistema Nervoso Central), Câncer do Endométrio, Ependimoblastoma, Ependimoma, Câncer Esofágico, Estesioneuroblastoma, Família de Sarcoma de Ewing de tumores, Tumor de Célula Germinativa Extracraniana, Tumor de Célula Germinativa Extragonadal, Câncer de Duto biliar Extra-hepático, Câncer de Olho (como Melanoma Intraocula, Retinoblastoma), Histiocitoma Fibroso de Osso (incluindo Maligno e Osteossarcoma), Câncer de Vesícula Biliar, Câncer

Gástrico (Estômago), Tumor Carcinoide Gastrointestinal, Tumores Estromais Gastrointestinais (GIST), Tumor de Célula Germinativa (Extracraniana, Extragonadal, de Ovário), Tumor Trofoblástico Gestacional, Glioma, Leucemia de Célula Capilar, Câncer de Cabeça e Pescoço, Câncer de Coração, Câncer Hepatocelular (Fígado), Histiocitose, Célula de Langerhans, Linfoma de Hodgkin, Câncer Hipofaríngeo, Melanoma Intraocular, Tumores de Células da Ilhota (Endócrinos, Pâncreas), Sarcoma de Kaposi, Rim (incluindo Célula Renal), Histiocitose de Célula de Langerhans, Câncer Laríngeo, Leucemia (incluindo Linfoblástica Aguda (ALL), Mieloide Aguda (AML), Linfocítica Crônica (CLL), Mieloide Crônica (CML), Célula Capilar), Câncer de Cavidade Oral e Lábios, Câncer de Fígado (Primário), Carcinoma Lobular In Situ (LCIS), Câncer de Pulmão (Células Não Pequenas e Células Pequenas), Linfoma (Relacionado a AIDS, Burkitt, Células T Cutâneas (Micose Fungoide e Síndrome de Sézary), Hodgkin, Não Hodgkin, Sistema Nervoso Central Primário (SNC), Macroglobulinemia, Waldenström, Câncer de Mama Masculino, Histiocitoma Fibroso Maligno de Osso e Osteossarcoma, Meduloblastoma, Meduloepitelioma, Melanoma (incluindo Intraocular (Olhos)), Carcinoma de Células de Merkel, Mesotelioma (Maligno), Câncer de Pescoço Escamoso Metastático com Primário Oculto, Carcinoma de Trato de Linha Média que envolve Gene NUT, Câncer de Boca, Síndromes de Neoplasia Endócrina Múltipla, Mieloma Múltiplo/Neoplasma de Célula Plasmática, Micose Fungoide, Síndromes Mielodisplásicas, Neoplasmas Mielodisplásicos/Mieloproliferativos, Leucemia Mieloide, Leucemia Mieloide Crônica (CML), Aguda (AML), Mieloma e Mieloma Múltiplo, Distúrbios Mieloproliferativos (Crônicos), Câncer de

Seio Paranasal e Cavidade Nasal, Câncer Nasofaríngeo, Neuroblastoma, Linfoma Não Hodgkin, Câncer de Pulmão de Células Não Pequenas, Câncer Oral, Câncer de Cavidade Oral, Câncer Orofaríngeo e de lábios, Osteossarcoma e Histiocitoma Fibroso Maligno de Osso, Câncer de Ovário (tal como Epitelial, Tumor de Célula Germinativa e Tumor de Baixo Potencial Maligno), Câncer Pancreático (incluindo Tumores de Célula da Ilhota), Papilomatose, Paraganglioma, Câncer de Cavidade Nasal e Seio Paranasal, Câncer de Paratiroide, Câncer Peniano, Câncer Faríngeo, Feocromocitoma, Tumores de Parênquima Pineal de Diferenciação intermediária, Pineoblastoma e Tumores Neuroectodérmicos Primitivos Supratentoriais, Tumor Pituitário, Neoplasma de Célula Plasmática/Mieloma Múltiplo, Blastoma Pleuropulmonar, Câncer de Mama e Gravidez, Linfoma de Sistema Nervoso Central (CNS), Câncer de Próstata, Câncer Retal, Câncer de Célula Renal (Rim), Câncer de Célula Transicional de Ureter e Pélvis Renal, Retinoblastoma, Rabdomyosarcoma, Câncer de Glândula Salivar, Sarcoma (como Família Sarcoma de Ewing de Tumores, Kaposi, Tecido Mole, Uterino), Síndrome de Sézary, Câncer de Pele (tal como Melanoma, Carcinoma de Célula de Merkel, Não melanoma), Câncer de Pulmão de Células Pequenas, Câncer de Intestino Delgado, Sarcoma de Tecido Mole, Carcinoma de Células Escamosas, Câncer de Pescoço Escamoso com Primário Oculto, Câncer de Estômago Metastático (Gástrico), Tumores Neuroectodérmicos Primitivos Supratentoriais, Linfoma de Células T (Cutâneo, Micose Fungoide e Síndrome de Sézary), Câncer Testicular, Câncer de Garganta, Timoma e Carcinoma Tímico, Câncer de Tireoide, Câncer de Célula transicional da Pélvis Renal e Ureter, Tumor Trofoblástico (Gestacional), Primário Desconhecido, Cânceres

incomuns da Infância, Câncer de Célula transicional da Pélvis Renal e Ureter, Câncer Uretral, Câncer Uterino, Endométrico, Sarcoma Uterino, Macroglobulinemia de Waldenström ou Tumor de Wilms.

[0464] Em certas modalidades, o câncer a ser tratado é um específico para células T, tais como linfoma de células T e leucemia de células T linfoblástico.

[0465] Em certas modalidades, os métodos descritos no presente documento são usados para tratar uma condição de doença que compreende administrar a um sujeito que precisa do mesmo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da Fórmula I ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que a condição é câncer que tem desenvolvido resistência a fármacos quimioterápicos e/ou radiação ionizante.

[0466] Em certas modalidades, os compostos e composições farmacêuticas da presente revelação podem ser úteis no tratamento ou prevenção de uma doença inflamatória.

[0467] Em certas modalidades, os compostos da presente revelação podem ser usados para prevenir ou tratar doença inflamatória, em que a doença inflamatória é uma ou uma variante de lesão pulmonar induzida por ácido, acne (PAPA), síndrome de desconforto respiratório agudo, doença de Addison, hiperplasia adrenal, insuficiência adrenocortical, envelhecimento, AIDS, hepatite alcoólica, doença de fígado alcoólica, asma induzida por alérgico, aspergilose broncopulmonar alérgica, conjuntivite alérgica, alopecia, doença de Alzheimer, amiloidose, esclerose lateral amiotrófica, angina pectoris, angioedema, displasia ectodérmica anidrótica (por exemplo com deficiência imune),

espondilite anquilosante, inflamação de segmento anterior, síndrome de antifosfolipídeo, estomatite aftosa, apendicite, asma, aterosclerose, dermatite atópica, doenças autoimunes, hepatite autoimune, inflamação induzida por picada de abelha, doença de Behcet, paralisia de Bell, beriliose, síndrome de Blau, dor óssea, bronquiolite, queimaduras, bursite, hipertrofia cardíaca, síndrome de túnel do carpo, distúrbios catabólicos, cataratas, aneurisma cerebral, inflamação induzida por irritante químico, corioretinite, insuficiência cardíaca crônica, doença de pulmão crônica de prematuridade, doença pulmonar obstrutiva crônica, colite, síndrome de dor regional complexa, doença de tecido conjuntivo, úlcera de córnea, doença de Crohn, síndromes periódicas associadas a criopirina, criptococose, fibrose cística, deficiência do antagonista do receptor de interleucina-1, dermatite, endotoxemia de dermatite, dermatomiosite, endometriose, endotoxemia, epicondilite, eritroblastopenia, polineuropatia amiloidótica familiar, urticaria a frio familiar, febre familiar do mediterrâneo, retardo de crescimento fetal, glaucoma, doença glomerular, nefrite glomerular, gota, artrite gotosa, doença de enxerto versus hospedeiro, doenças intestinais, lesão de cabeça, dor de cabeça, perda auditiva, doença cardíaca, anemia hemolítica, purpura de Henoch-Scholein, hepatite, síndrome de febre periódica hereditária, herpes zoster e simplex, HIV-1, doença de Huntington, doença de membrana hialina, hiperamonemia, hipercalcemia, hipercolesterolemia, hiperimunoglobulinemia D com febre recorrente, anemia hipoplásica e outras anemias, fibrose pulmonar idiopática, purpura trombocitopênica idiopática, incontinência pigmentar, mononucleose infecciosa, doença

intestinal inflamatória, doença pulmonar inflamatória, neuropatia inflamatória, dor inflamatória, inflamação induzida por picada de inseto, irite, isquemia/reperfusão, artrite reumatoide juvenil, ceratite, doença de rim, lesão de rim causada por infecções parasíticas, profilaxia de rejeição de transplante de rim, leptospirose, síndrome de Loeffler, lesão pulmonar, lúpus, nefrite lúpica, meningite, mesotelioma, doença de tecido conjuntivo misto, síndrome de Muckle-Wells (urticaria, surdez, amiloidose), esclerose múltipla, desgaste dos músculos, distrofia muscular, miastenia grave, miocardite, micose fungoide, síndrome mielodisplásica, miosite, sinusite nasal, enterocolite necrosante, doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID), síndrome nefrótica, neurite, doenças neuropatológicas, asma induzida por não alergênico, obesidade, alergia ocular, neurite ótica, transplante de órgão, osteoartrite, otite média, doença de Paget, dor, pancreatite, doença de Parkinson, pênfigo, pericardite, febre periódica, periodontite, tosse convulsa, endometriose perineal ou peritoneal, faringite e adenite (síndrome de PFAPA), inflamação induzida por irritante vegetal, infecção pneumocistose, pneumonia, pneumonite, inflamação induzida por hera venenosa/óleo de urushiol, poliarterite nodosa, policondrite, doença renal policística, polimiosite, psoríase, doença de estresse psicossocial, doença pulmonar, fibrose pulmonar, hipertensão pulmonar, pioderma gangrenoso, artrite estéril piogênica, doença renal, doença de retina, doença reumática, artrite reumatoide, cardite reumática, sarcoidose, seborreia, sepse, dor severa, anemia falciforme, doenças induzidas por sílica, síndrome de Sjogren, doenças de pele, apneia do sono, lesão da medula espinhal,

síndrome de Stevens-Johnson, acidente vascular cerebral, hemorragia subaracnoide, queimadura solar, esclerose sistêmica (escleroderma), arterite temporal, tenosinovite, trombocitopenia, tiroidite, transplante de tecido, síndrome periódica associada a receptor de TNF (TRAPS), Toxoplasmose, transplante, lesão cerebral traumática, tuberculose, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, colite ulcerativa, urticaria, uveíte, granulomatose de Wegener e perda de peso.

[0468] Dessa forma, em um outro aspecto, certas modalidades fornecem métodos para tratar um distúrbio mediado por transportador de monocarboxilato MCT4 em um sujeito que necessite do mesmo caracterizado por compreender a etapa de administrar ao dito paciente um composto, conforme revelado no presente documento, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0469] Em certas modalidades, o sujeito é um ser humano.

[0470] Em certas modalidades, o distúrbio mediado por transportador de monocarboxilato MCT4 é escolhido dentre um distúrbio inflamatório e um distúrbio proliferativo.

[0471] Em certas modalidades, o distúrbio mediado por transportador de monocarboxilato MCT4 é um distúrbio proliferativo.

[0472] Em certas modalidades, o distúrbio proliferativo é câncer.

[0473] Em certas modalidades, o câncer é escolhido dentre adenocarcinoma, leucemia/linfoma de células T adultas, câncer de bexiga, blastoma, câncer de osso, câncer de mama, câncer de cérebro, carcinoma, sarcoma mielóide, câncer cervical, câncer colorretal, câncer esofágico, câncer

gastrointestinal, glioblastoma multiforme, glioma, câncer de vesícula biliar, câncer gástrico, câncer de cabeça e pescoço, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, câncer intestinal, câncer de rim, câncer laríngeo, leucemia, câncer de pulmão, linfoma, câncer de fígado, câncer de pulmão de células pequenas, câncer de pulmão de células não pequenas, mesotelioma, mieloma múltiplo, câncer ocular, tumor de nervo óptico, câncer oral, câncer de ovário, tumor pituitário, linfoma de sistema nervoso central primário, câncer de próstata, câncer pancreático, câncer faríngeo, carcinoma de célula renal, câncer retal, sarcoma, câncer de pele, tumor espinhal, câncer de intestino delgado, câncer de estômago, linfoma de células T, câncer testicular, câncer da tireoide, câncer de garganta, câncer urogenital, carcinoma urotelial, câncer uterino, câncer vaginal e tumor de Wilms.

[0474] Em certas modalidades, o distúrbio mediado por transportador de monocarboxilato MCT4 é um distúrbio inflamatório.

[0475] Em certas modalidades, o distúrbio inflamatório é escolhido dentre doença de Crohn, colite ulcerativa, fibrose pulmonar idiopática, distrofia muscular, artrite reumatoide e esclerose sistêmica (escleroderma).

[0476] Também é fornecido no presente documento um composto, conforme revelado no presente documento, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso em terapia humana.

[0477] Também é fornecido um composto, conforme revelado no presente documento, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso no tratamento de um distúrbio mediado por transportador de monocarboxilato MCT4, por

exemplo, conforme revelado em qualquer uma das modalidades e parágrafos acima que pertencem a métodos de tratamento.

[0478] Também é fornecido no presente documento o uso de um composto, conforme revelado no presente documento, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, para a fabricação de um medicamento para tratar um distúrbio mediado por transportador de monocarboxilato MCT4, por exemplo, conforme revelado em qualquer uma das modalidades e parágrafos acima que pertencem a métodos de tratamento.

[0479] A síndrome metabólica (também conhecida como síndrome metabólica X) é caracterizada por ter pelo menos três dos seguintes sintomas: resistência à insulina; gordura abdominal - em homens isso é definido como uma cintura de 101,6 centímetros (40 polegadas) ou maior, em mulheres 88,9 centímetros (35 polegadas) ou maior; altos níveis de açúcar sanguíneo - pelo menos 110 miligramas por decilitro (mg/dl) após jejum; triglicerídeos altos - pelo menos 150 mg/dl na corrente sanguínea; baixo HDL- menos que 40 mg/dl; estado pró-trombótico (por exemplo, alto teor de inibidor de ativador de plasminogênio ou fibrinogênio no sangue); ou pressão sanguínea de 130/85 mmHg ou mais alta. Foi encontrada uma conexão entre a síndrome metabólica e outras condições como obesidade, pressão sanguínea alta e altos níveis de LDL colesterol, todos os quais são fatores de risco para doenças cardiovasculares. Por exemplo, foi mostrada uma ligação aumentada entre síndrome metabólica e aterosclerose. As pessoas com síndrome metabólica também são mais propensas a desenvolverem diabetes tipo 2, bem como PCOS (síndrome de ovário policístico) em mulheres e câncer de próstata em homens.

[0480] Conforme descrito acima, a resistência à insulina pode ser manifestada de várias maneiras, incluindo diabetes tipo 2. A diabetes tipo 2 é a condição mais obviamente ligada à resistência à insulina. A hiperinsulinemia compensatória ajuda a manter os níveis normais de glicose - muitas vezes por décadas, antes da diabetes explícita de desenvolver. Eventualmente, as células beta do pâncreas são incapazes de superar a resistência à insulina através da hipersecreção. Os níveis de glicose se elevam e um diagnóstico de diabetes pode ser feito. Os pacientes com diabetes tipo 2 permanecem hiperinsulinêmicos até que estejam em um estágio avançado da doença. Conforme descrito acima, a resistência à insulina também pode se correlacionar com hipertensão. Metade dos pacientes com hipertensão essencial são resistentes à insulina e hiperinsulinêmicos e há evidência que a pressão sanguínea esteja ligada ao grau de resistência à insulina. A hiperlipidemia também está associada à resistência à insulina. O perfil lipídico de pacientes com diabetes tipo 2 inclui níveis séricos aumentados de triglicerídeo e colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa e, às vezes, um nível de colesterol de lipoproteína de baixa densidade diminuído. A resistência à insulina foi encontrada em pessoas com baixos níveis de lipoproteína de alta densidade. Os níveis de insulina também foram ligados à síntese de lipoproteína de densidade muito baixa e níveis plasmáticos de triglicerídeos.

[0481] Consequentemente, também são revelados métodos para tratar resistência à insulina em um sujeito que compreende selecionar um sujeito que necessita de tratamento para resistência à insulina; e administrar ao sujeito uma quantidade eficaz de um composto que inibe MCT4.

[0482] As doenças específicas a serem tratadas pelos compostos, composições e métodos revelados no presente documento são aquelas mediadas, pelo menos em parte, por MCT4. Consequentemente, são revelados no presente documento métodos: para reduzir o acúmulo de glicogênio em um sujeito; para elevar HDL ou HDLc, abaixar LDL ou LDLc, deslocar tamanho de partícula de LDL de LDL denso pequeno a normal, abaixar VLDL, abaixar triglicerídeos ou inibir absorção de colesterol em um sujeito; para reduzir resistência à insulina, intensificar uso de glicose ou abaixar pressão sanguínea em um sujeito; para reduzir gordura visceral em um sujeito; para reduzir transaminases séricas em um sujeito; ou para tratar doença; em que todos compreendem a administração de uma quantidade terapêutica de um composto conforme descrito aqui, a um paciente que necessite do mesmo. Em modalidades adicionais, a doença a ser tratada pode ser uma doença metabólica. Em modalidade adicional, a doença metabólica pode ser selecionada do grupo que consiste em: obesidade, diabetes melitus, especialmente diabetes tipo 2, hiperinsulinemia, intolerância à glicose, síndrome metabólica X, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e esteatose hepática. Em outras modalidades, a doença a ser tratada pode ser selecionada do grupo que consiste em: doenças cardiovasculares que incluem doença vascular, aterosclerose, doença cardíaca coronariana, doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca e doença de vasos periféricos. Em modalidades preferenciais, os métodos acima não resultam na indução ou manutenção de um estado hipoglicêmico.

[0483] Além de serem úteis para tratamento humano, determinados compostos e formulações revelados no

presente documento podem ser também úteis para tratamento veterinário de animais de companhia, animais exóticos e animais de fazenda, incluindo mamíferos, roedores e similares. Os animais mais preferenciais incluem cavalos, cães e gatos.

[0484] Lista de Abreviações

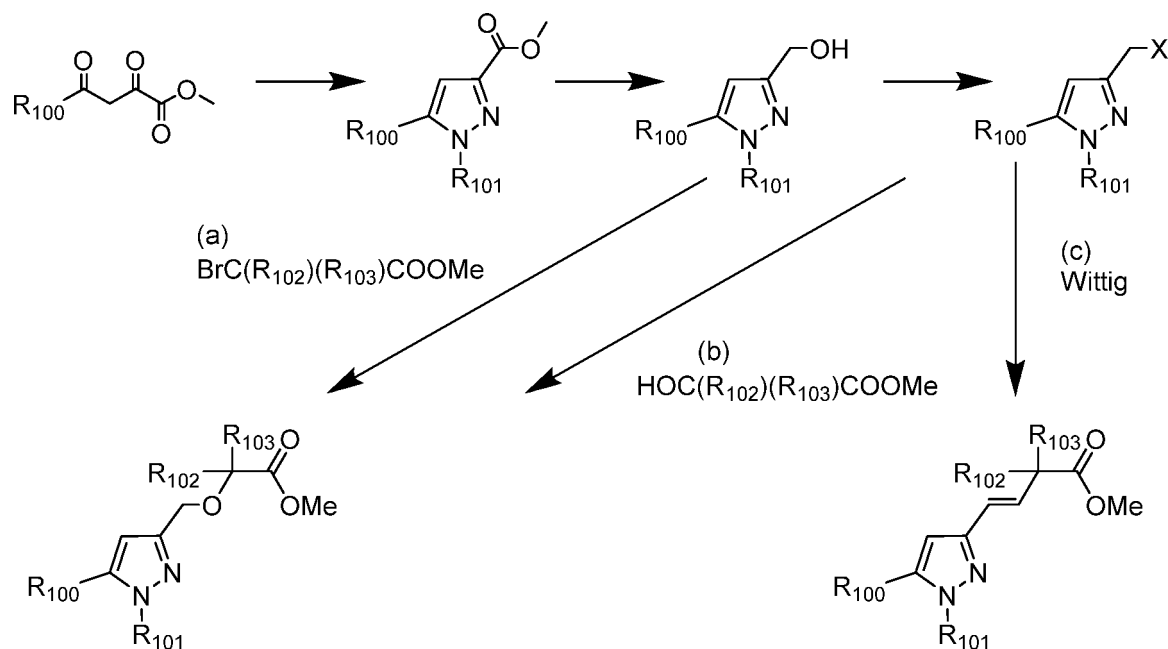
[0485] Ac₂O = anidrido acético; AcCl = cloreto de acetila; AcOH = ácido acético; AIBN = azobisisobutironitrila; aq. = aquoso; BAST = trifluoreto de bis(2-metoxietil)aminoxofre; BCECF = 2',7'-bis-(carboxietil)-5(6)-carboxifluoresceína; Bu = butila; Bu₃SnH = hidreto de tributilestano; CD₃OD = MeOH deuterado; CDCl₃ = clorofórmio deuterado; CDI = 1,1'-carbonildi-imidazol; DAST = trifluoreto de (dietilamino)enxofre; dba = dibenzilidenoacetona; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM = diclorometano; DEAD = azodicarboxilato de dietila; DIAD = azodicarboxilato de diisopropila; DIBAL-H = hidreto de di-iso-butilalumínio; DIEA = DIPEA = N,N-di-isopropiletilamina; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO-d₆ = dimetilsulfóxido deuterado; DMSO = dimetilsulfóxido; DPPA = difenilfosforilazida; dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; EDC•HCl = EDCI•HCl = cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida; Et = etila; Et₂O = éter dietílico; EtOAc = acetato de etila; EtOH = etanol; h = hora; HATU=hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio metanamínio; HMDS = hexametildissilazano; HOBT = 1-hidroxibenzotriazol; i-Pr = isopropila = 2-propila; i-PrOH = isopropanol; LAH = hidreto de lítio e alumínio; LDA =di-isopropilamida de lítio; LiHMDS = Bis(trimetilsilil)amida de lítio; MeCN = acetonitrila; MeI = iodeto de metila; MeOH = MeOH; resina de MP-carbonato = resina

de carbonato de metilpoliestireno de trietilamônio macroporosa; MsCl = cloreto de mesila; MTBE = éter de metil-(butila terciário); n-BuLi = n-butil-lítio; NaHMDS = Bis(trimetilsilil)amida de sódio; NaOEt = etóxido de sódio; NaOMe = metóxido de sódio; NaOtBu = t-butóxido de sódio; NBS = N-bromossuccinimida; NCS = N-clorossuccinimida; NIS = N-iodossuccinimida; NMP = N-Metil-2-pirrolidona; Pd(PPh₃)₄ = tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0); Pd₂(dba)₃ = tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0); PdCl₂(PPh₃)₂ = dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II); PG = grupo protetor; Ph = fenila; prep-HPLC = cromatografia líquida de alto desempenho preparativa; PMBCl = para-metoxibenzila; PMBCl = cloreto de para-metoxibenzila; PMBOH = álcool para-metoxibenzílico; PyBop = hexafluorofosfao de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfônio ; Pyr = piridina; TA = temperatura ambiente; RuPhos = 2-diciclo-hexilfosfino-2',6'-di-isopropoxibifenila; sat. = saturado; ss = solução saturada; tBu = t-Bu = terc-butila = 1,1-dimetiletila; TBAF = fluoreto de tetrabutylamônio; TBDPS = t-butildifenilsilila; t-BuOH = terc-butanol; T3P = Anidrido propilfosfônico; TEA = Et₃N = trietilamina; TFA = ácido trifluoroacético; TFAA = anidrido trifluoroacético; THF = tetra-hidrofurano; TIPS = tri-isopropilsilila; Tol = tolueno; TsCl = cloreto de tosila; Trt = tritila = (trifenil)metila; Xantphos = 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; XPhos = 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropilbifenila.

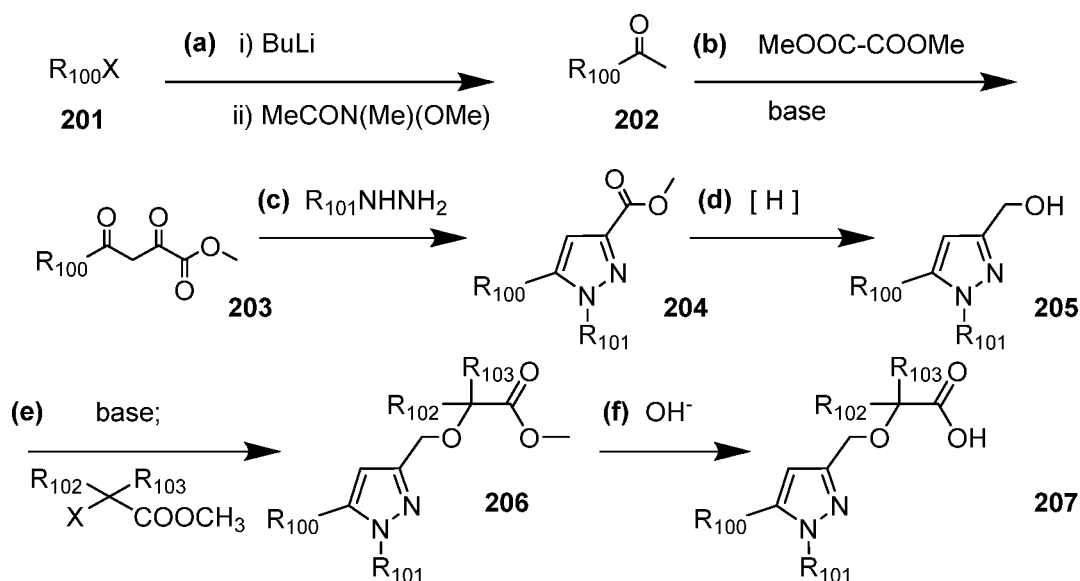
[0487] Métodos sintéticos gerais para preparar compostos

[0488] Os esquemas a seguir podem ser usados para praticar a presente invenção.

Esquema I



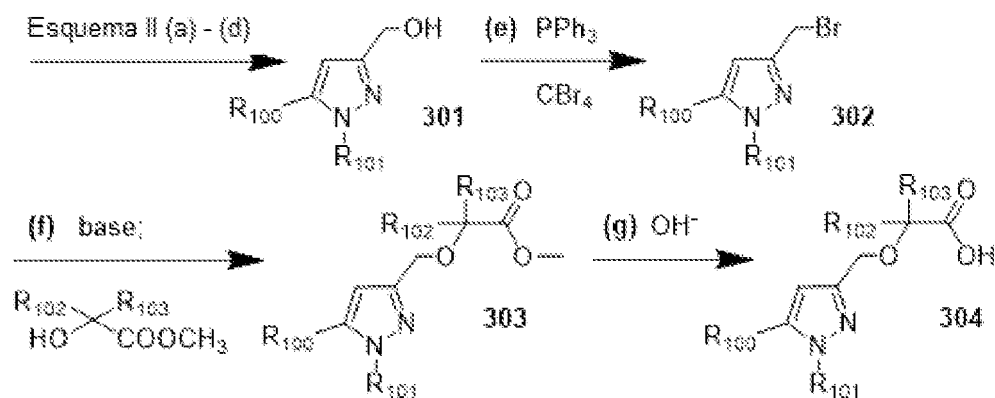
[0489] Um esquema sintético geral, porém não destinado a limitar, para os exemplos nesta revelação é representado no Esquema I. Um éster 2,4-dicetobutanoico adequadamente substituído é reagido com uma hidrazina substituída para formar o núcleo de pirazol. A redução do éster gera um composto de hidróxi metila. A cadeia lateral pode ser completa por meio de alquilação direta com um 2-haloéster, conforme mostrado na via (a). Alternativamente, a funcionalidade de hidróxi metila é convertida em um grupo halometila, que pode se submeter ao deslocamento com um 2-hidróxi éster, conforme mostrado na via (b), ou ser transformada através de química de Wittig, conforme mostrado na via (c) para gerar um alceno.

Esquema II

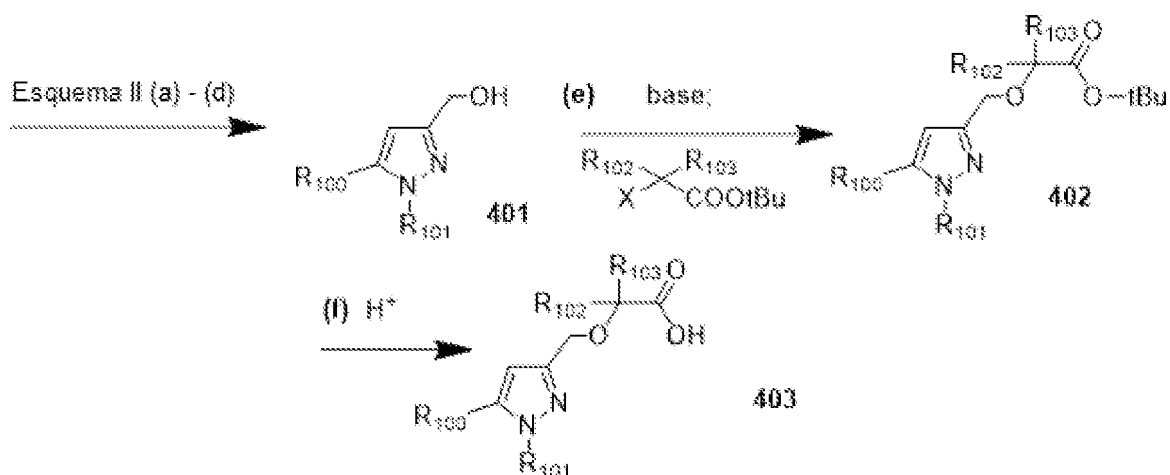
[0490] O Esquema II, representado acima, pode ser usado para preparar determinados exemplos revelados no presente documento. Na etapa (a), o organo-haleto **201** é convertido em um organolítio, seguido da condensação com a acetamida substituída para gerar composto funcionalizado com acetila **202**. Esse composto é reagido na etapa (b) sob condições de Claisen com um éster de oxalato para gerar 2,4-dicetoéster **203**, que é, então, reagido com uma hidrazina substituída na etapa (c) para construir o núcleo de pirazol de **204**. A funcionalidade éster é reduzida na etapa (d) e na etapa (e) o álcool resultante **205** é alquilado com um éster de haloacetato adequado, produzindo éter **206**. Finalmente, o éster é hidrolisado na etapa (f) sob condições básicas para gerar ácido carboxílico **207**. No esquema conforme representado, R_{100} a R_{103} serão compreendidos por um profissional versado na técnica como sendo qualquer grupo adequado. Por exemplo, em certas modalidades, R_{100} e R_{101} podem ser independentemente escolhidos dentre arila, cicloalquila, heterocicloalquila e heteroarila,

qualquer um dos quais é opcionalmente substituído. De modo semelhante, em certas modalidades, R_{102} e R_{103} podem ser independentemente escolhidos dentre hidrogênio, alquila e halogênio. R_{100} a R_{103} também podem corresponder aos grupos definidos na Fórmula I, II ou qualquer outra fórmula revelada no presente documento. Finalmente, esse esquema pode ser unido em qualquer ponto empregando-se um intermediário adequado mostrado no presente documento que está disponível junto a fontes comerciais ou métodos sintéticos alternativos.

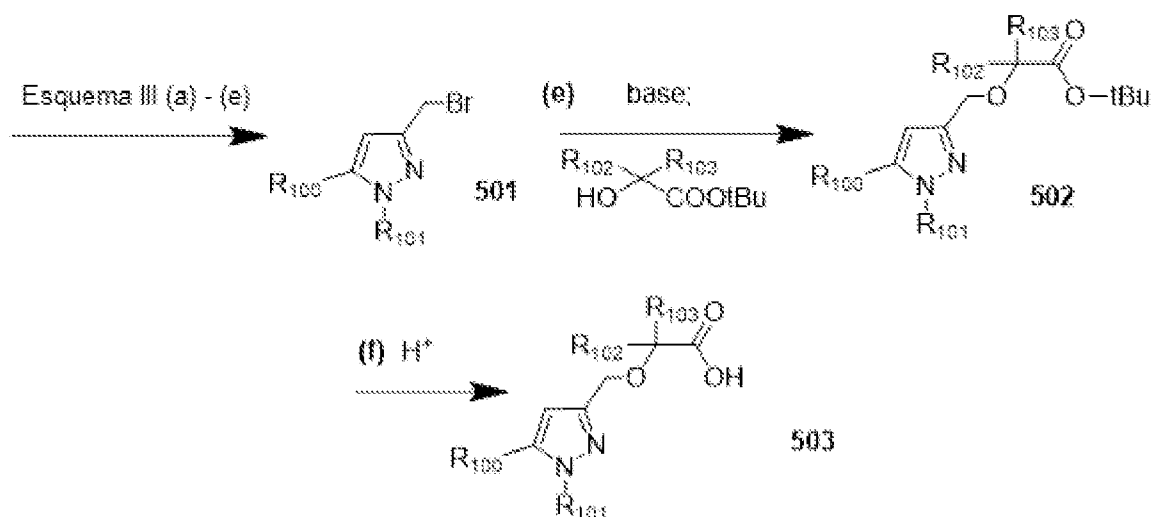
Esquema III



[0491] O Esquema III, representado acima, pode ser usado para sintetizar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. As etapas (a) a (d) do Esquema I são usados para obter pirazolmetanol **301**, que é, então, convertido em composto de bromometila **302** na etapa (e), com o uso de uma das diversas técnicas disponíveis para essa transformação. O haleto de alquila **302** é, então, reagido sob condições de éter de Williamson com um hidróxi éster na etapa (f), para gerar **303**. A síntese é então concluída na etapa (g) por hidrólise de éster para **304**.

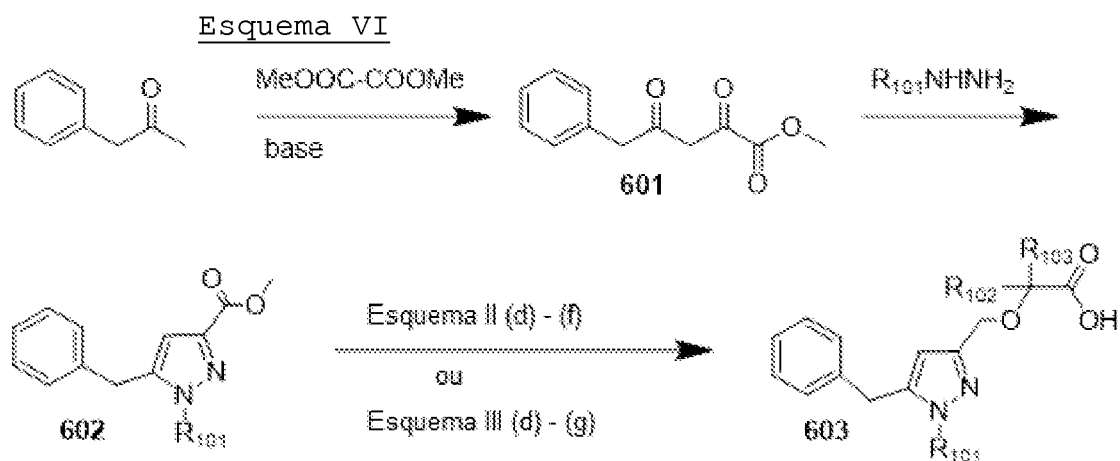
Esquema IV

[0492] O Esquema IV, representado acima, pode ser usado para determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. As etapas (a) a (d) do Esquema I são usados para obter pirazolmetanol **401**, que é alquilado para gerar éster de tBu **402**. A clivagem do éster é realizada sob condições ácidas, para gerar ácido **403**.

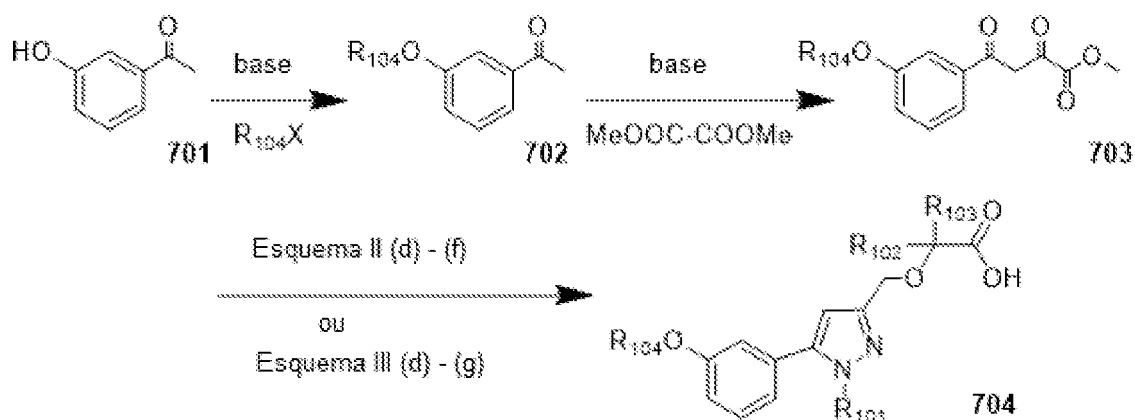
Esquema V

[0493] O Esquema V, representado acima, pode ser usado para determinados compostos exemplificativos revelados

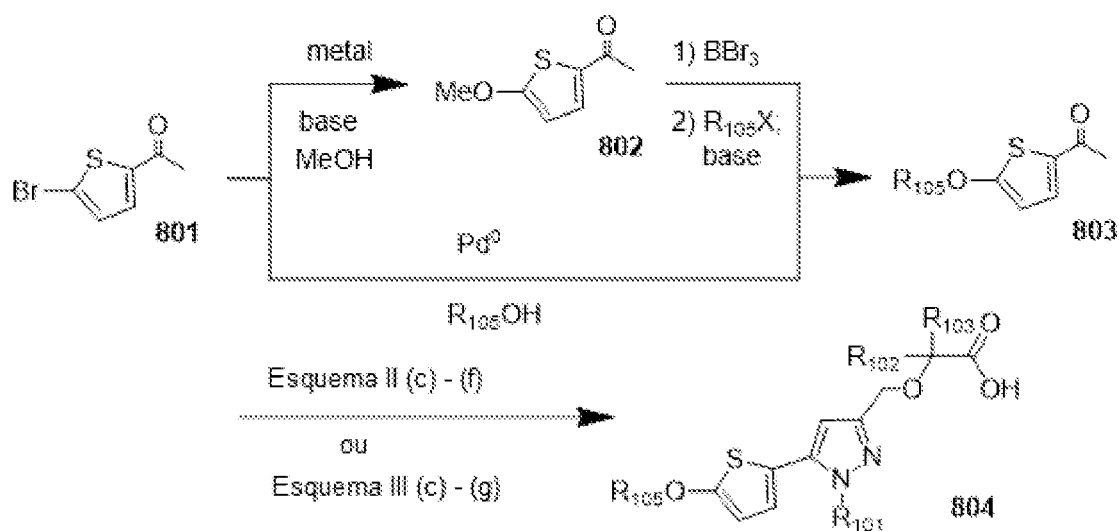
no presente documento. As etapas (a) a (e) do Esquema III são usadas para obter (bromometil)pirazol **501**. A reação com um hidróxi éster sob condições básicas gera éster de tBu **502**. A clivagem do éster é realizada sob condições ácidas, para gerar ácido **503**.



[0494] O Esquema VI, representado acima, pode ser usado para preparar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. Fenilacetona é condensada com éster de oxalato para gerar o éster de 5-fenilpentanoato **601**. A condensação com hidrazina substituída forma o núcleo de pirazol de **602**. A redução de éster, alquilação de álcool e hidrólise de éster procedem como antes. A síntese de ácido **603** é completada por uso das etapas (d) a (f) do Esquema II, ou etapas (d) a (g) do Esquema III.

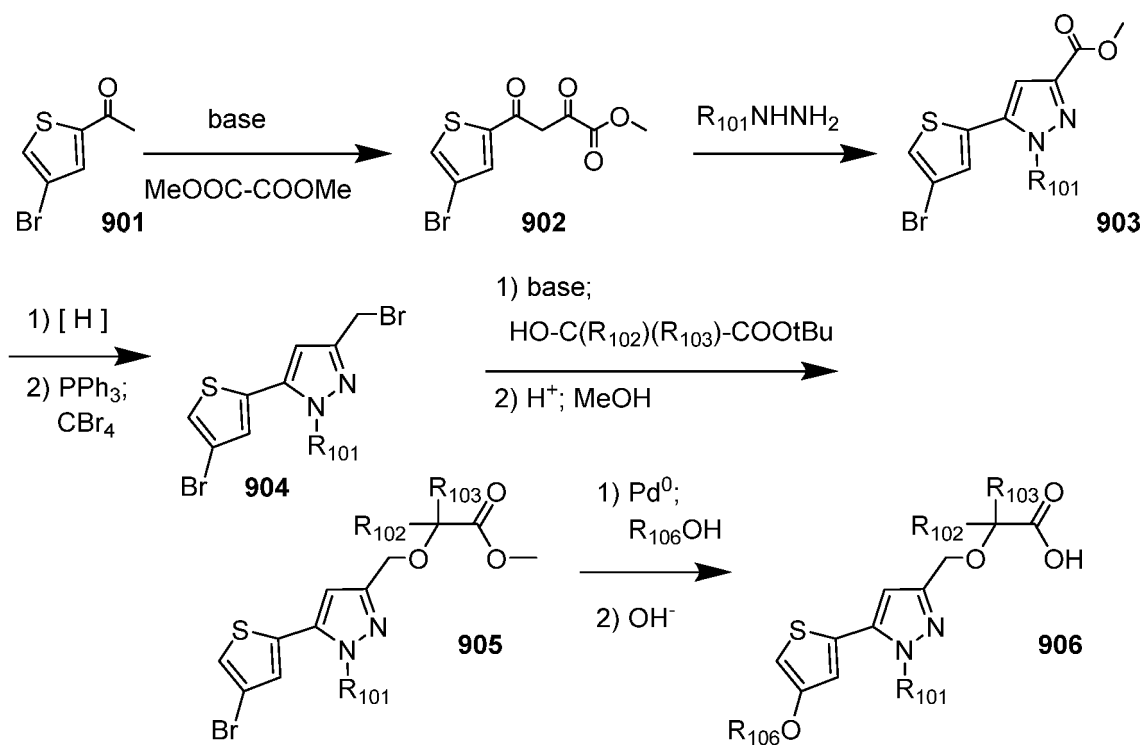
Esquema VII

[0495] O Esquema VII, representado acima, pode ser usado para sintetizar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. O composto de hidroxiarila acetilada **701** reage sob condições de éter de Williamson com um haleto de alquila ou composto similar, gerando composto de alcoxiarila **702**. A condensação com éster de oxalato gera um 2,4-dicetoéster **703**, como no Esquema II. A síntese é concluída com o uso das etapas (d) a (f) do Esquema II, ou etapas (d) a (g) do Esquema III.

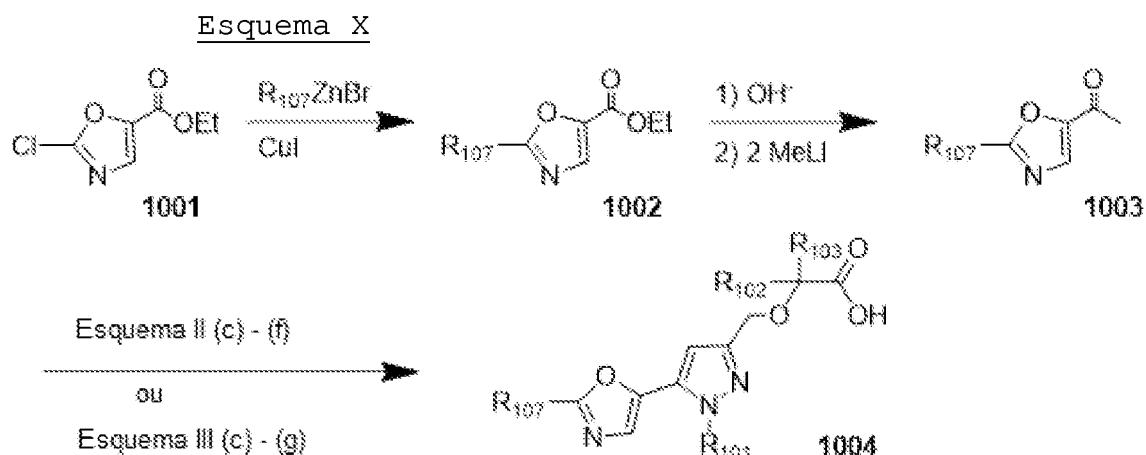
Esquema VIII

[0496] O Esquema VIII, representado acima, pode ser usado para sintetizar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. O composto de bromoarila **801** é convertido em composto de metoxiarila **802** na presença de um catalisador metálico adequado na presença de base. O éter metílico é clivado com um ácido de Lewis. O composto de hidroxila resultante é reagido sob condições de éter de Williamson para gerar composto de alcoxiarila **803**. Alternativamente, o composto de bromoarila é reagido diretamente com um álcool de interesse para produzir o éter desejado **803** diretamente. No esquema conforme representado, R_{100} a R_{106} serão compreendidos por um profissional versado na técnica como sendo qualquer grupo adequado. A síntese de **804** é concluída com o uso das etapas (c) a (f) do Esquema II, ou etapas (c) a (g) do Esquema III.

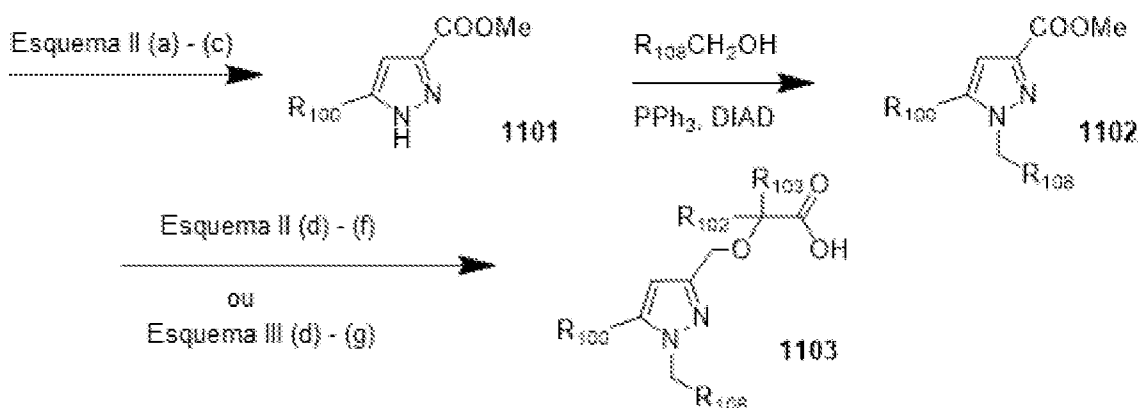
Esquema IX



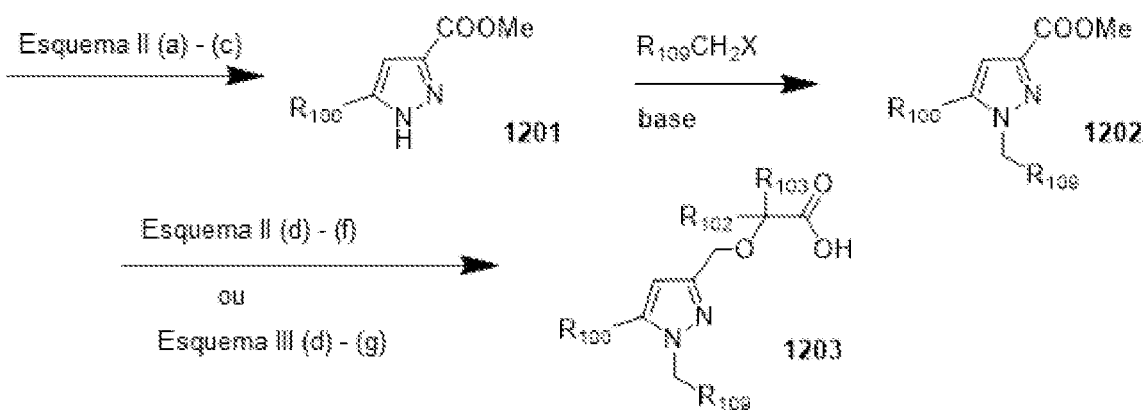
[0497] O Esquema IX, representado acima, pode ser usado para sintetizar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. O composto de bromoarila **901** é convertido no (bromometil) pirazol **904**. O composto é reagido sob condições de éter de Williamson com um éster glicólico adequado para gerar éter **905**. A transesterificação para o éster metílico **905** é seguido do deslocamento do brometo de arila com o uso de um catalisador de Pd^0 adequado. A síntese é concluída por hidrólise básica do éster metílico, produzindo o ácido **906**.



[0498] O Esquema X, representado acima, pode ser usado para sintetizar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. O éster cloroaril carboxílico **1001** é acoplado com um reagente de organozinco na presença de iodeto de cobre(I) para gerar **1002**. A funcionalidade éster é convertida em metil cetona **1003**. A condensação com oxalato de dietila gera o composto de β -dicetona. A síntese de **1004** é concluída com o uso das etapas (c) a (f) do Esquema II, ou etapas (c) a (g) do Esquema III.

Esquema XI

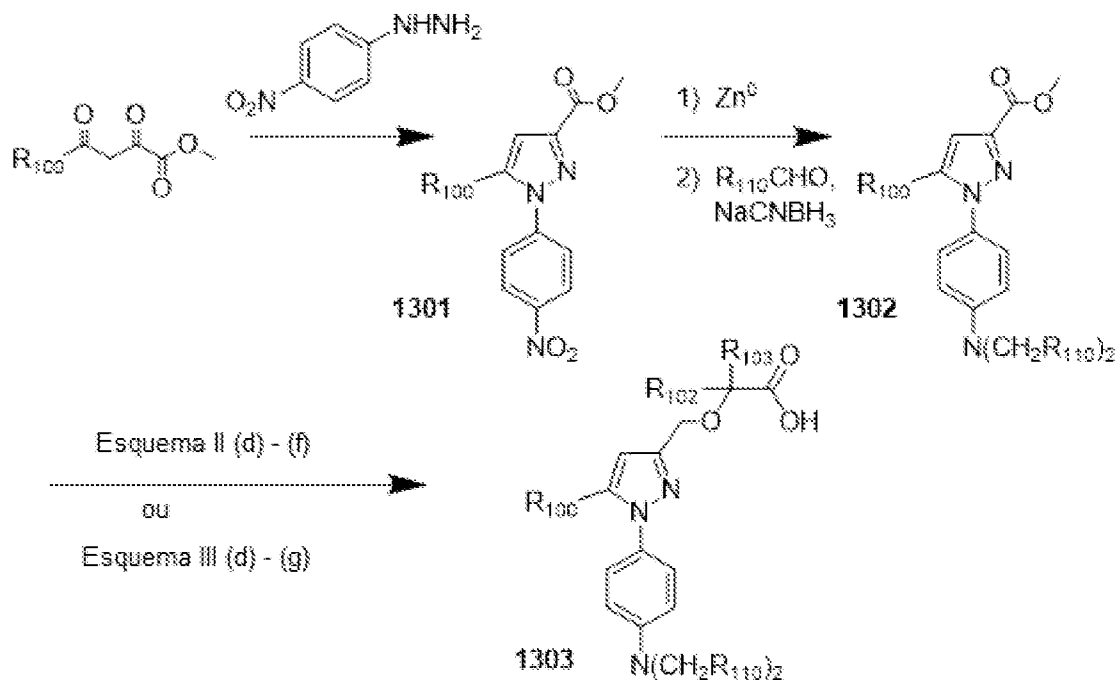
[0499] O Esquema XI, representado acima, pode ser usado para sintetizar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. O éster de pirazol **1101** é obtido através das etapas (a) a (c) do Esquema II. O composto é acoplado sob condições Mitsunobu com um álcool adequado para gerar o produto alquilado **1102**. A síntese de ácido **1103** é concluída com o uso das etapas (d) a (f) do Esquema II, ou etapas (d) a (g) do Esquema III.

Esquema XII

[0500] O Esquema XII, representado acima, pode ser usado para sintetizar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. O éster de pirazol **1201** é obtido através das etapas (a) a (c) do Esquema

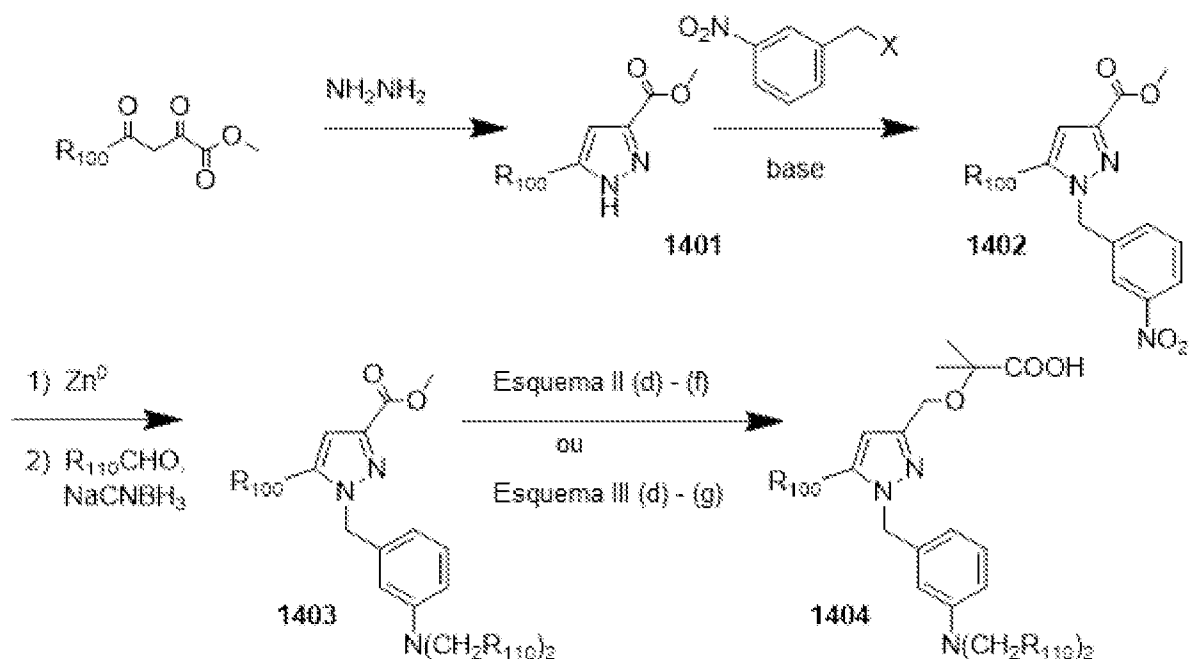
II. O composto é acoplado com um haleto de alquila na presença de base para gerar **1202**. A síntese de ácido **1203** é concluída com o uso das etapas (d) a (f) do Esquema II, ou etapas (d) a (g) do Esquema III.

Esquema XIII



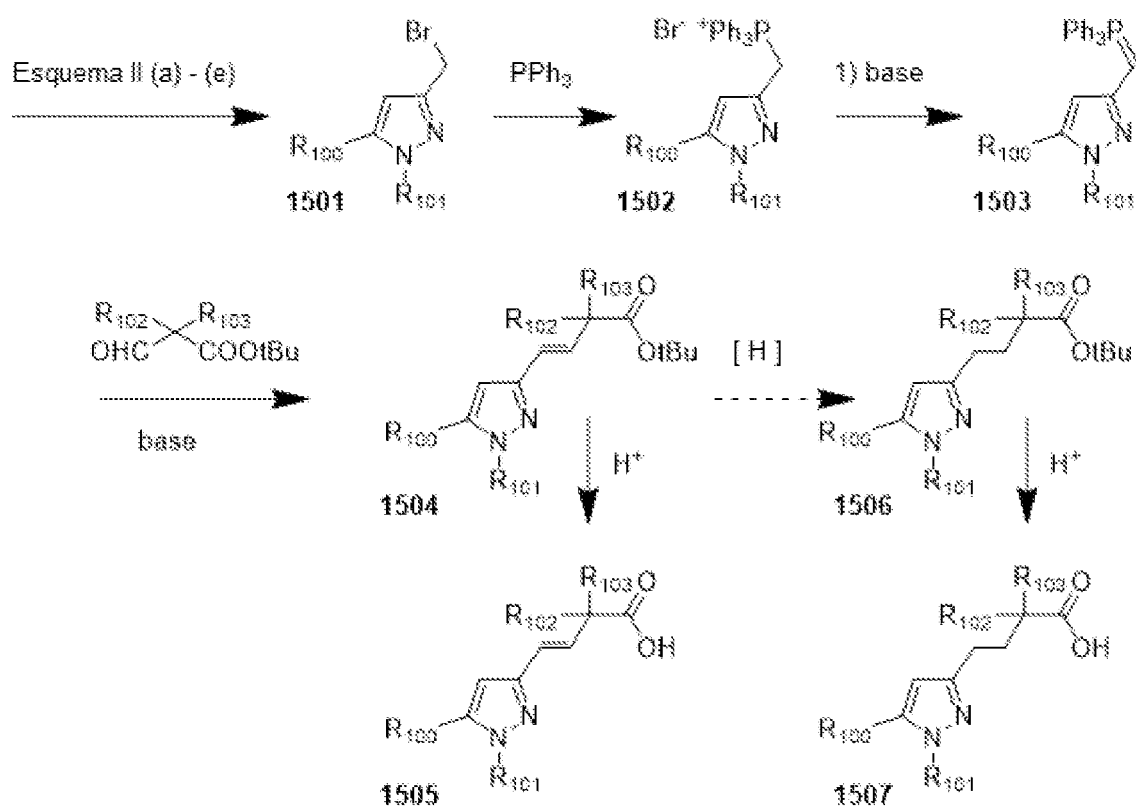
[0501] O Esquema XIII, representado acima, pode ser usado para preparar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. Um 2,4-dicetoéster é condensado com um composto nitroaromático, como 4-nitroanilina, para gerar porção química de pirazol **1301**. A redução do grupo nitro é seguida de aminação redutora para gerar um composto de (dialquil)amino **1302**. A síntese de ácido **1303** é concluída com o uso das etapas (d) a (f) do Esquema II, ou etapas (d) a (g) do Esquema III.

Esquema XIV



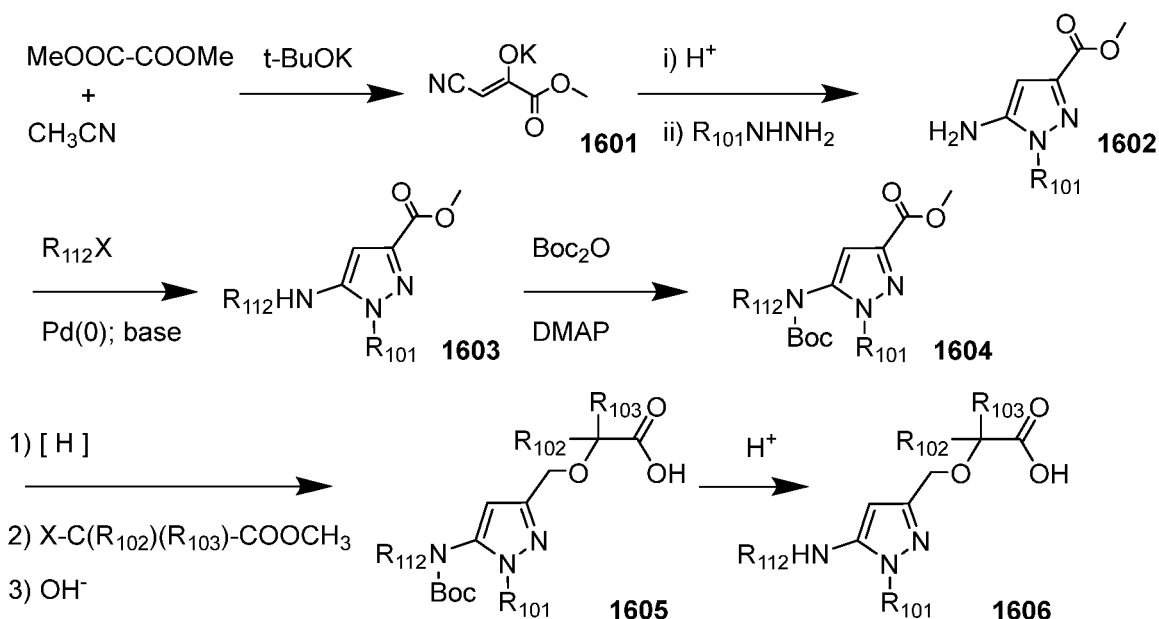
[0502] O Esquema XIV, representado acima, pode ser usado para sintetizar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. Um 2,4-dicetoéster é condensado com hidrazina para formar pirazol **1401**, que é, então, alquilado com um brometo de benzila substituído para proporcionar **1402**. A redução para a amina é seguida por alquilação redutora para gerar amina substituída **1403**. A síntese de ácido **1404** é completada por uso das etapas (d) a (f) do Esquema II, ou etapas (d) a (g) do Esquema III.

Esquema XV



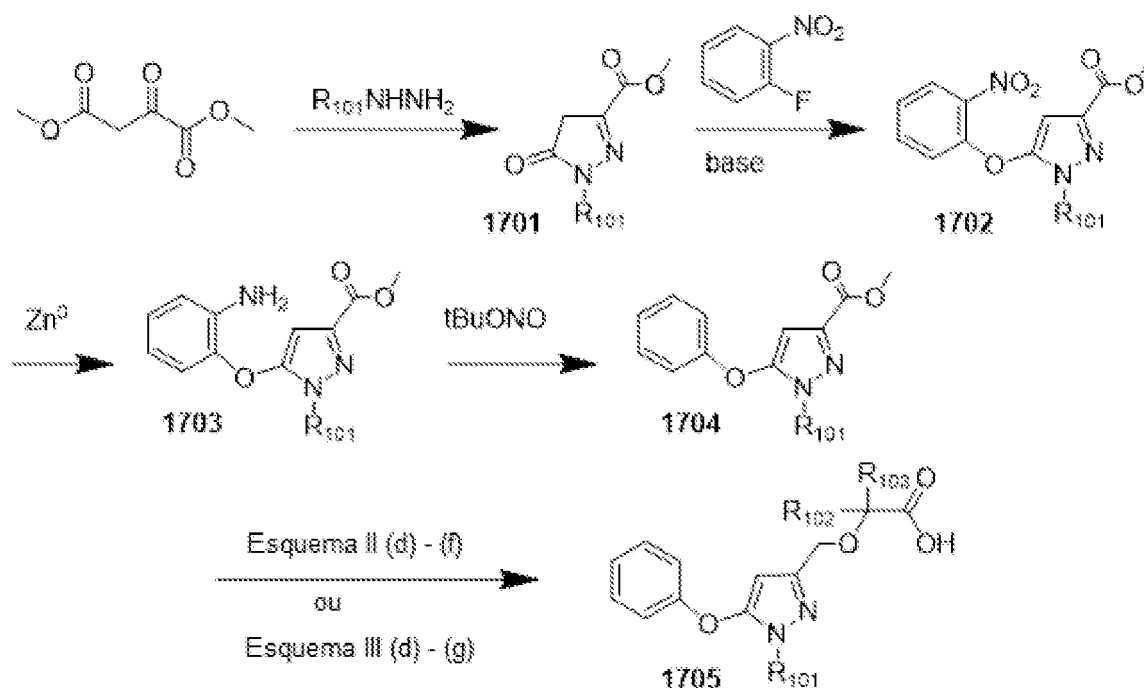
[0503] O Esquema XV, representado acima, pode ser usado para sintetizar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. (Bromometil) pirazol **1501**, obtido por meio das etapas (a) a (e) do Esquema II, é convertido em sal de fosfônio **1502**. O tratamento com base forma ilídio de fosforano **1503**; reação de Wittig com um aldeído gera alqueno **1504**. O alqueno pode ser opcionalmente hidrogenado para gerar alceno **1506**. A síntese é completada por hidrólise de éster que gera alqueno **1505** ou alceno **1507**, respectivamente.

Esquema XVI



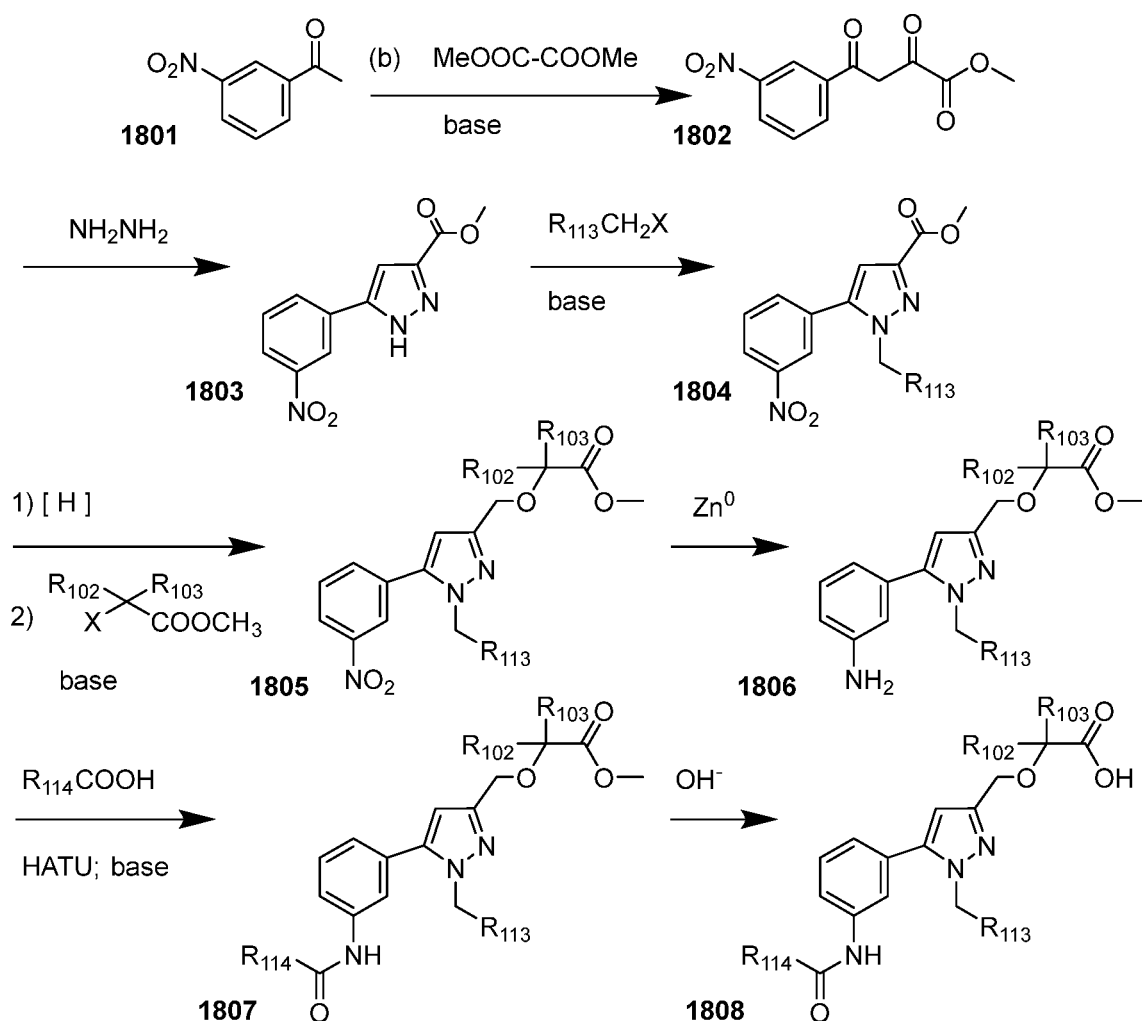
[0504] O Esquema XVI, representado acima, pode ser usado para preparar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. A acetonitrila é condensada com um éster de oxalato para gerar um produto de cetoéster, o qual pode ser isolado como seu sal **1601**. A neutralização do sal é seguida por condensação com uma hidrazina substituída para gerar um composto de 5-aminopirazol **1602**. A funcionalidade amino é, então, substituída por reação com um organo-haleta em uma reação mediada por paládio (0), proporcionando **1603**, e então, protegida como seu Boc carbamato **1604**. A redução de éster, alquilação de álcool, e hidrólise de éster procedem como antes para gerar ácido **1605**. O grupo de proteção Boc é removido sob condições ácidas, proporcionando **1606**.

Esquema XVII



[0505] O Esquema XVII, representado acima, pode ser usado para preparar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. O éster de 2-cetosuccinato é condensado com uma hidrazina substituída para gerar o composto de 5-hidroxipirazol **1701**, mostrado aqui como seu tautômero ceto. O grupo hidróxi é alquilado com um areno eletrofílico, como 2-fluoronitrobenzeno, gerando éter **1702**. A funcionalidade nitro é removida por redução em etapas com zinco (0) a amina **1703**, seguido por desaminação com alquil nitrito, rendendo **1704**. A síntese de ácido **1705** é concluída com o uso das etapas (d) a (f) do Esquema II, ou etapas (d) a (g) do Esquema III.

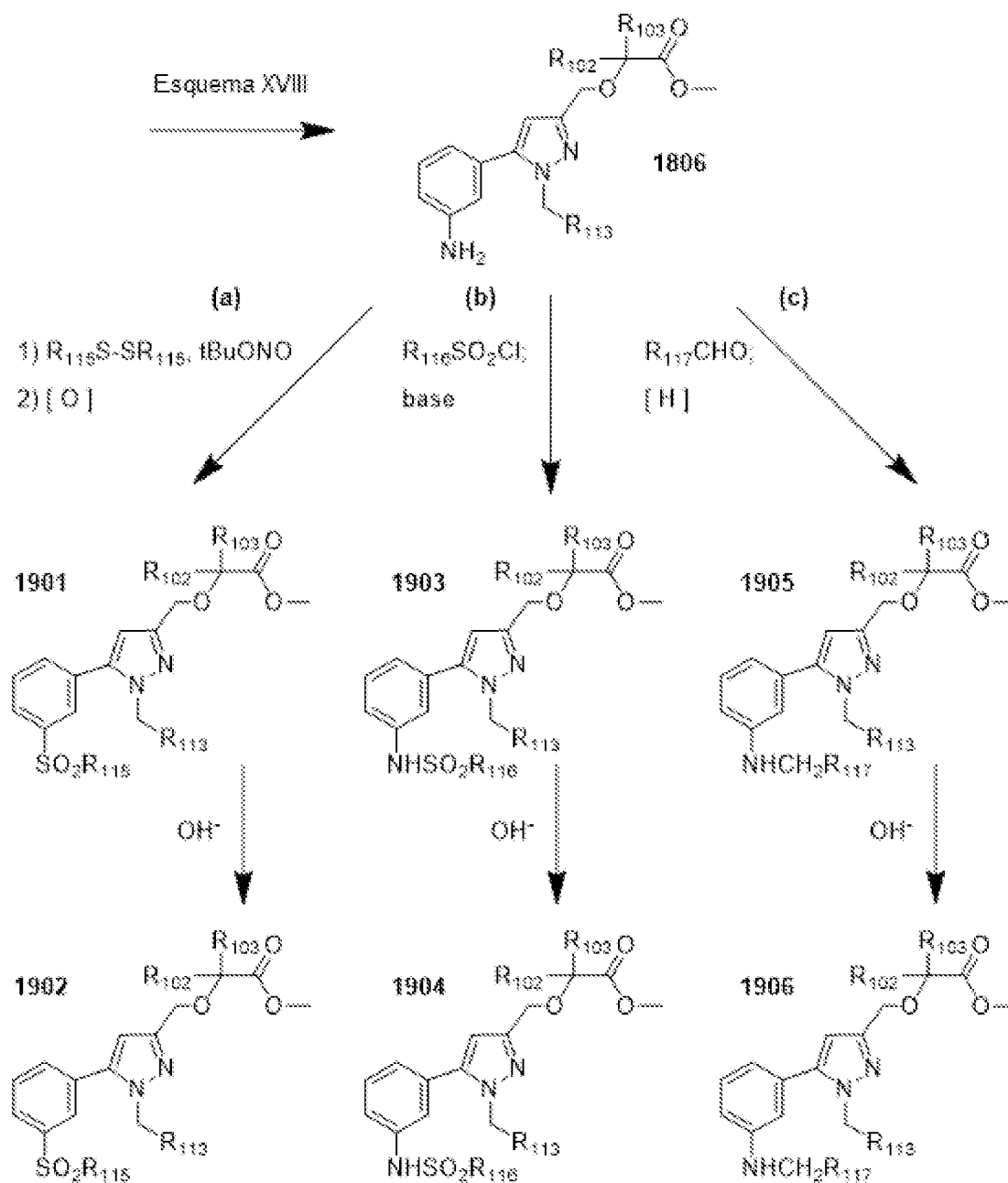
Esquema XVIII



[0506] O Esquema XVIII, representado acima, pode ser usado para preparar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. Nitro acetofenona **1801** é reagida sob condições de Claisen com um éster de oxalato para gerar 2,4-dicetoéster **1802**, que é, então, reagido com uma hidrazina substituída na etapa (c) para construir o núcleo de pirazol de **1803**, que é alquilado para fornecer **1804**. A funcionalidade de éster é reduzida para o álcool (não mostrado) e alquilado para gerar éster **1805**. Nesse ponto, o grupo nitro é reduzido com zinco para gerar amina

1806, e acilado com o uso de reagentes de acoplamento padrão para gerar amida **1807**. A síntese é completada com hidrólise básica do éster, proporcionando ácido carboxílico **1808**.

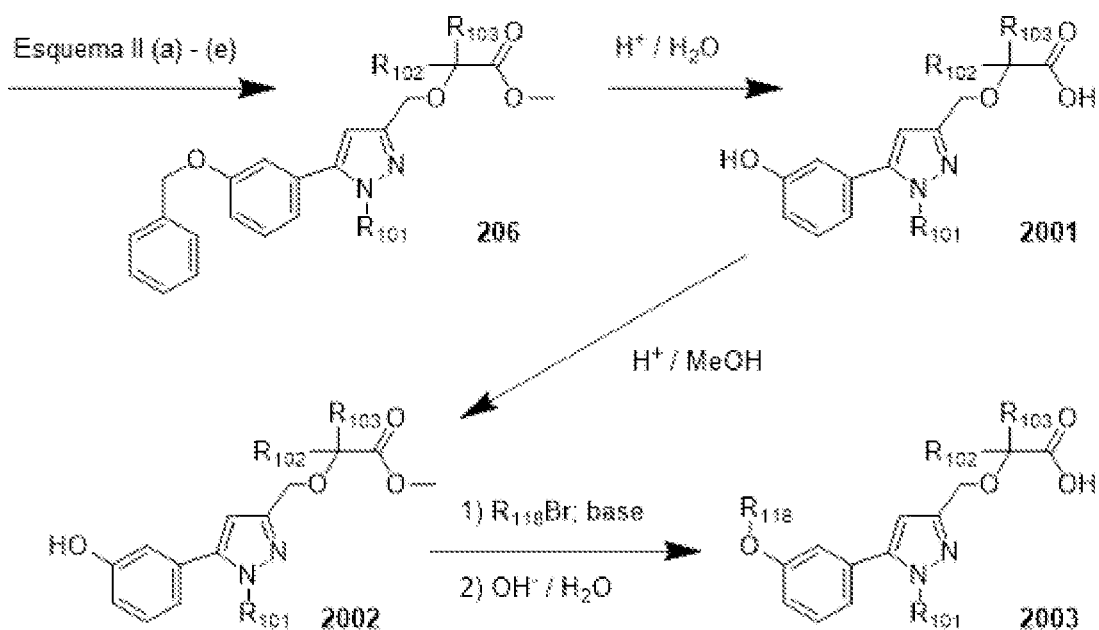
Esquema XIX



[0507] O Esquema XIX, representado acima, pode ser usado para preparar determinados compostos

exemplificativos revelados no presente documento. Na via (a), a amina **1806**, preparada com o uso do método do Esquema XVIII, é tratada com um organonitrito na presença de um dissulfeto para proporcionar um tioéter, o qual é oxidado para sulfona **1901**. Na via (b), a amina **1806** é reagida com um cloreto de sulfonila para gerar sulfonamida **1903**. Na via (c), a amina **1806** é tratada com um aldeído sob condições de aminação redutivas para gerar amina **1905**. Nas vias (a), (b), e (c), a síntese é completada com hidrólise básica do éster, proporcionando ácido carboxílico **1902**, **1904**, e **1906**, respectivamente.

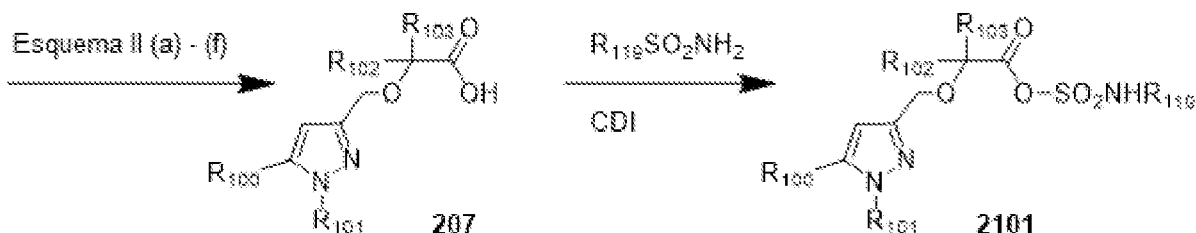
Esquema XX



[0508] O Esquema XX, representado acima, pode ser usado para preparar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. O éter benzílico **206** é preparado usando-se as etapas (a) a (e) do Esquema II. O tratamento com ácido cliva tanto o grupo éter quanto o éster

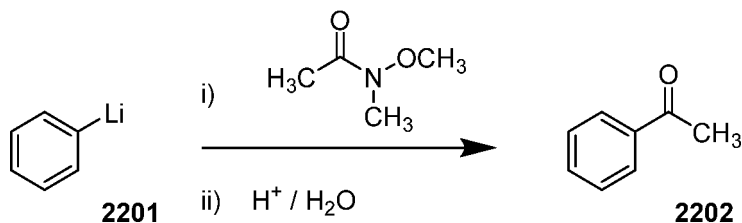
metílico para gerar ácido **2001**. Se desejável, a síntese pode ser continuada por esterificação de Fischer para **2002**, alquilação do fenol sob condições básicas, e hidrólise do éster metílico para gerar ácido **2003**.

Esquema XXI



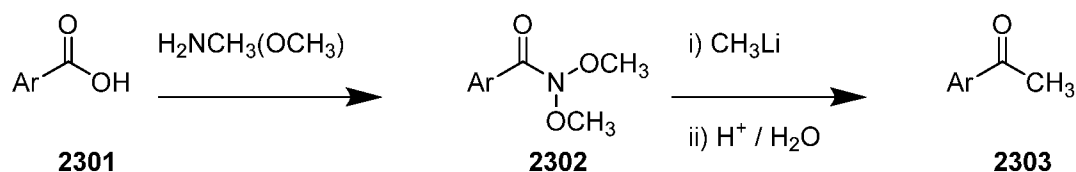
[0509] O Esquema XXI, representado acima, pode ser usado para preparar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. Ácido carboxílico **207** é preparado usando-se as etapas (a) a (f) do Esquema II. O tratamento do ácido com uma alquilsulfonamida gerou éster **2101**.

Esquema XXII



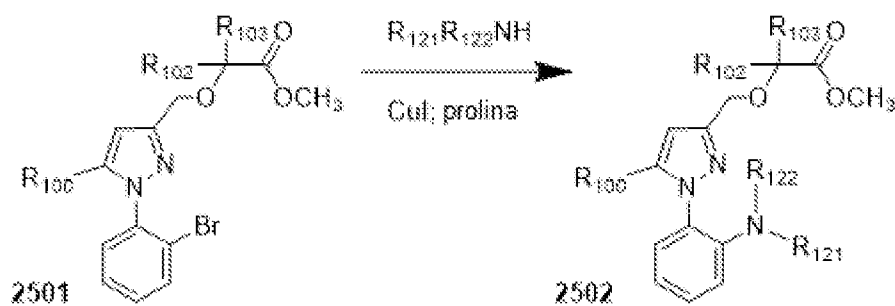
[0510] O Esquema XXII, representado acima, pode ser usado para preparar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. Aril-lítio **2201**, preparado por litiação, troca de halogênio-metal, ou outros métodos que estão disponíveis na técnica, é reagido com N-metil-N-metoxiacetamida, que proporciona o composto de acetila **2202**, que pode ser transformado no produto desejável através de qualquer um dos esquemas anteriores.

Esquema XXIII

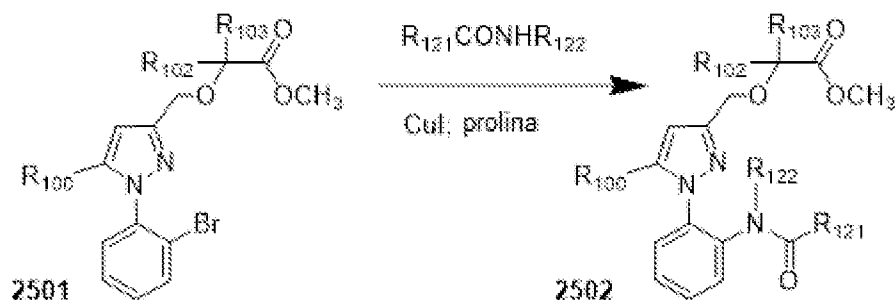


[0511] O Esquema XXIII, representado acima, pode ser usado para preparar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. O ácido carboxílico **2301** é convertido à alcóxiâmida correspondente **2302** com o uso de procedimentos de formação de amida padrão. A alcóxiâmida é, então, reagida com um reagente de organolítio apropriado, o qual proporciona o composto de cetona **2303**, o qual pode ser transformado no produto desejável através de qualquer um dos esquemas anteriores.

Esquema XXIV



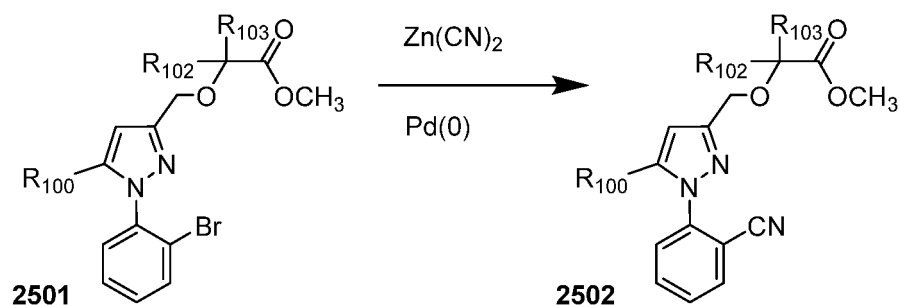
[0512] O Esquema XXIV, representado acima, pode ser usado para preparar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. Haletos de arila **2401**, preparado com o uso de qualquer um dos métodos revelados no presente documento, é convertido na arilamina correspondente **2402**. Esta transformação pode ser alcançada com um catalisador à base de cobre, ou outras técnicas conhecidas na arte. A síntese pode, então, ser completada com o uso de métodos revelados no presente documento.



Esquema XXV

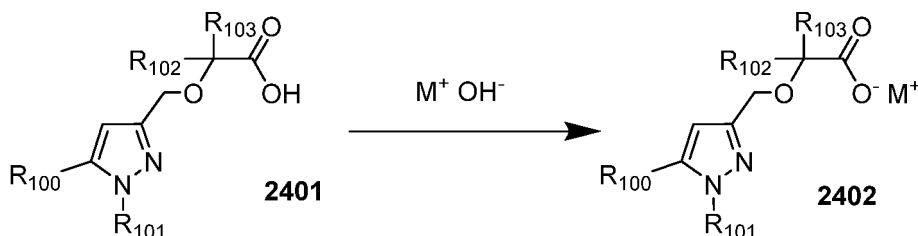
[0513] O Esquema XXV, representado acima, pode ser usado para preparar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. Haleto de arila **2501**, preparado com o uso de qualquer um dos métodos revelados no presente documento, é convertido na arilamida correspondente **2502**. Esta transformação pode ser alcançada com um catalisador à base de cobre, ou outras técnicas conhecidas na arte. A síntese pode, então, ser completada com o uso de métodos revelados no presente documento.

Esquema XXVI



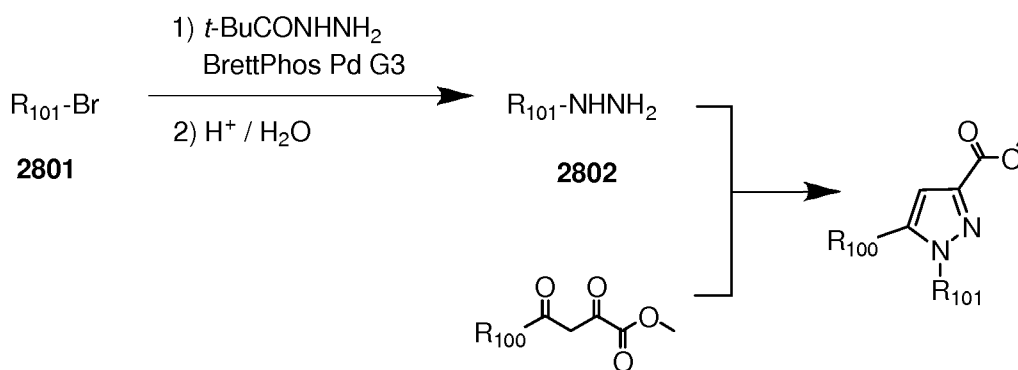
[0514] O Esquema XXVI, representado acima, pode ser usado para preparar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. Haleto de arila **2601**, preparado com o uso de qualquer um dos métodos revelados no presente documento, é convertido na arilnitrila correspondente **2602**. Esta transformação pode ser alcançada com

um catalisador à base de Pd, ou outras técnicas conhecidas na arte. A síntese pode, então, ser completada com o uso de métodos revelados no presente documento.



Esquema XXVII

[0515] O Esquema XXVII, representado acima, pode ser usado para preparar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. Ácido carboxílico **2701**, preparado com o uso de qualquer um dos métodos revelados no presente documento, é convertido no sal de carboxilato correspondente **2702**. Esta transformação pode ser alcançada com um hidróxido de metal ou óxido de metal. O metal pode ser escolhido dos metais de álcali, metais alcalinoterrosos, ou outros metais.



Esquema XXVIII

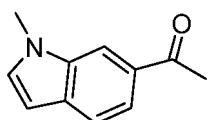
[0516] O Esquema XXVIII, representado acima, pode ser usado para preparar determinados compostos exemplificativos revelados no presente documento. Um haleto de arila ou heteroarila **2801** é convertido na hidrazina

correspondente **2802**. A síntese do núcleo de pirazol é alcançada por meio de condensação com um composto de carbonila apropriado, conforme revelado no presente documento. A funcionalidade de amina na porção química arila ou heteroarila de **2801** pode ser protegida por ligação de um grupo de proteção adequado, como o grupo de proteção SEM. O grupo de proteção pode ser removido em um ponto conveniente em síntese usando-se métodos conhecidos na técnica.

Intermediários

[0517] Os intermediários a seguir foram sintetizados para uso na preparação dos compostos desta revelação.

Intermediário A-1: 1-(1-metil-1H-indol-6-il)etan-1-ona

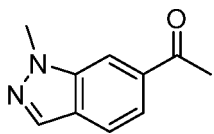


[0518] **6-bromo-1-metil-1H-indol** Uma mistura de 6-bromo-1H-indol (5 g, 25,50 mmol, 1,00 equiv), K₂CO₃ (7 g, 50,65 mmol, 2,00 equiv), e CH₃I (7,3 g, 51,43 mmol, 2,00 equiv) em acetona (100 mL) foi agitada por 16 h a 55 °C, então, resfriada à rt, diluída com 100 mL de H₂O, e extraída com 2x200 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 100 mL de salmoura, secadas com Na₂SO₄, concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:10) para proporcionar 3,4 g (63%) do composto de título como um óleo amarelo. LC-MS: (ES, m/z): 208. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,69 (dt, J = 1,6, 0,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,4, 0,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H).

[0519] **1-(1-metil-1H-indol-6-il)etan-1-ona** A uma solução de 6-bromo-1-metil-1H-indol (3,4 g, 16,19 mmol, 1,00 equiv) em THF (100 mL) foi adicionado BuLi (12 mL, 2,00 equiv, 2,5 M) por gotejamento com agitação a -78 °C. A solução foi agitada por 1 h, então, N-metoxi-N-metilacetamida (4,1 g, 39,76 mmol, 2,50 equiv) foi adicionada por gotejamento com agitação a -78 °C. A solução foi agitada por 30 min, então,

aquecida à rt e agitada por 2 h adicionais. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C, então, bruscamente arrefecida pela adição de HCl 1 M e extraída com 2x200 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 100 mL de salmoura, secadas com Na₂SO₄, concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:5) para proporcionar 1,9 g (68%) do composto de título como um sólido amarelo. LC-MS: (ES, *m/z*): 173. ¹H RMN: (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,12 (dt, *J* = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,59 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 3,0, 0,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

Intermediário A-2: 1-(1-metil-1H-indazol-6-il)etan-1-ona



[0520] **1-(1-metil-1H-indazol-6-il)etan-1-ona** A

uma solução de 6-bromo-1-metil-1H-indazol (2,5 g, 11,85 mmol, 1,00 equiv) em THF (50 mL) sob N₂ a -78 °C foi adicionado *n*-BuLi (10 mL, 2,00 equiv) por gotejamento com agitação. A solução foi agitada por 60 min nesta temperatura, então, *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (3 g, 29,09 mmol, 2,50 equiv) foi adicionada, e a solução foi agitada por 60 min adicionais nesta temperatura. A solução resultante foi agitada por 1 h à rt, resfriada a 0 °C, bruscamente arrefecida pela adição de HCl (1M), e extraída com 2x100 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 50 mL de salmoura, secadas com Na₂SO₄, concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:10) para proporcionar 1,5 g (73%) do composto de título como um

óleo amarelo. LC-MS: (ES, m/z): 174. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,36 (q, $J = 1,1$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 8,5, 0,8$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 4,16 (s, 3H), 2,70 (s, 3H).

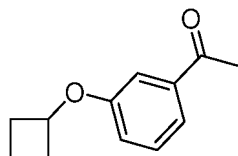
[0521] Os acetil arenos a seguir foram obtidos a partir de rotas similares.

Tabela 1: Síntese de acetil arenos a partir de brometos de arila.

Brometo de arila	Produto		Espectral
1-bromo-3-(propan-2-il)benzeno	1-[3-(propan-2-il)fenil]etan-1-ona	A-3	
6-bromo-1-etil-1H-indazol	1-(1-etil-1H-indazol-6-il)etan-1-ona	A-4	LC-MS: (ES, m/z): 189.
1-bromo-3-cloro-5-metoxibenzeno	1-(3-cloro-5-metoxifenil)etan-1-ona	A-5	LC-MS: (ES, m/z): 182.
5-bromo-1-metil-1H-indazol	1-(1-metil-1H-indazol-5-il)etan-1-ona	A-6	LC-MS: (ES, m/z): 174.
4-bromo-1-metil-1H-indazol	1-(1-metil-1H-indazol-4-il)etan-1-ona	A-7	LC-MS: (ES, m/z): 174.
6-bromo-1-etil-1H-1,2,3-benzotriazol	1-(1-etil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)etan-1-ona	A-8	LC-MS: (ES, m/z) 189.

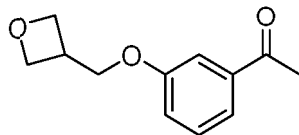
[0522] Os intermediários de acetil areno a seguir foram preparados por meio do Esquema XXII.

Intermediário A-9: 1-(3-ciclobutoxifenil)etan-1-ona



[0523] A uma mistura de 1-(3-hidroxifenil)etan-1-ona (4,5 g, 33,05 mmol, 1,00 equiv) e Cs_2CO_3 (10,78 g, 33,09 mmol, 1,00 equiv) em DMA (50 mL) foi adicionado por gotejamento bromociclobutano (9,0 g, 66,67 mmol, 2,00 equiv) com agitação à rt. A mistura resultante foi agitada por 16 h a 130 °C, então, resfriada e diluída com 200 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2x200 mL de H_2O e 2x200 mL de salmoura, então, secadas com Na_2SO_4 , concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:10) para proporcionar 5,0 g (80%) do composto de título como óleo incolor. ^1H RMN: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,53 (ddd, $J = 7,6, 1,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,41 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 2,6, 1,6$ Hz, 1H), 7,10 (ddd, $J = 8,1, 2,7, 1,0$ Hz, 1H), 4,83 - 4,67 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,47 - 2,31 (m, 2H), 2,14 - 1,94 (m, 2H), 1,88 - 1,72 (m, 1H), 1,72 - 1,56 (m, 1H).

Intermediário A-10: 1-[3-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]etan-1-ona



[0524] A um frasco sob N_2 foram combinados uma solução de oxetan-3-ilmetanol (3,24 g, 36,77 mmol, 1,00 equiv) em THF (100 mL), 1-(3-hidroxifenil)etan-1-ona (5 g, 36,72 mmol,

1,00 equiv), e PPh_3 (14,5 g, 1,50 equiv), seguida pela adição de DEAD (8,3 g, 47,66 mmol, 1,30 equiv) por gotejamento com agitação a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 12 h à rt, então, extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na_2SO_4 , concentradas sob vácuo, e purificadas por cromatografia de gel de sílica com EtOAc /éter de petróleo (0 a 20%) para proporcionar 4,4 g (58%) do composto de título como óleo amarelo claro. LC-MS: (ES, m/z): 206,90. H-RMN: δ_{H} (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7,56 (1 H, ddd, $J = 7,6, 1,6, 1,0$ Hz), 7,45 (2 H, m), 7,23 (1 H, ddd, $J = 8,2, 2,7, 1,1$ Hz), 4,71 (2 H, dd, $J = 7,9, 6,0$ Hz), 4,44 (2 H, t, $J = 6,0, 6,0$ Hz), 4,26 (2 H, d, $J = 6,7$ Hz), 3,39 (1 H, m), 2,57 (3 H, s).

[0525] Os compostos alquilados a seguir foram obtidos a partir de síntese de Williamson de 3-hidroxiacetofenona.

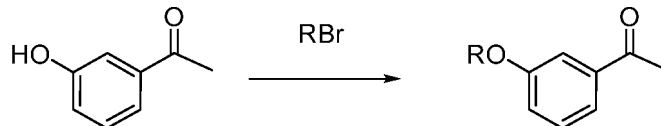
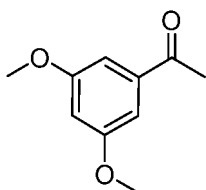


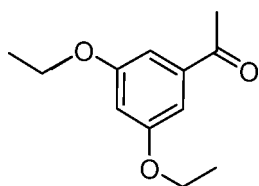
Tabela 2: Síntese de Williamson de alcoxi acetofenonas.

Haleto de alquila	Base / solvente	Temperatura	Produto	Espectral
3-bromo-oxetano	Cs_2CO_3 / DMA	130 °C	1-[3-(oxetan-3-iloxi)fenil]etan-1-ona	A-11 LC-MS: (ES, m/z): 193.
Bromociclopropano	Cs_2CO_3 / DMA	150 °C	1-(3-ciclopropoxif	A-12

			enil)etan-1-ona		
1-bromo-2,2-dimetilpropano	K ₂ CO ₃ / DMF	110 °C	1-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]etan-1-ona	A-13	LC-MS: (ES, m/z): 206,9.
(Bromometil)ciclobutano	K ₂ CO ₃ / DMF	110 °C	1-[3-(ciclobutilmetoxi)fenil]etan-1-ona	A-14	LC-MS: (ES, m/z): 291,25.
(Bromometil)ciclopropano	K ₂ CO ₃ / DMF	80 °C	1-[3-(ciclopropilmetoxi)fenil]etan-1-ona	A-15	LC-MS: (ES, m/z): 191.
Iodoetano	K ₂ CO ₃ / DMF	90 °C	1-(3-etoxifenil)etan-1-ona	A-16	LC-MS: (ES, m/z): 165.
Brometo de benzila	K ₂ CO ₃ / DMF	80 °C	1-[3-(benziloxi)fenil]etan-1-ona	A-17	LC-MS: (ES, m/z): 226,95.
1-bromo-2-metilpropano	K ₃ PO ₄ / DMSO	60 °C	1-[3-(2-metilpropoxi)fenil]etan-1-ona	A-18	

Intermediário A-19: 1-(3,5-dimetoxifenil)etan-1-ona

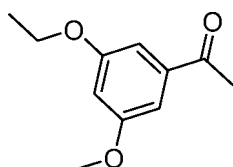
[0526] Em um frasco, foram combinados 1-(3,5-di-hidroxifenil)etan-1-ona (2 g, 13,15 mmol, 1,00 equiv) iodometano (6,5 g, 45,79 mmol, 4,00 equiv), K_2CO_3 (3,6 g, 25,86 mmol, 2,00 equiv) e acetona (40 mL). A mistura resultante foi agitada por 16 h a 56 °C, então, resfriada à rt, diluída com 100 mL de água, e extraída com 2x50 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 20 mL de salmoura, secadas com Na_2SO_4 , concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:10) para proporcionar 2 g (84%) do produto de título como óleo incolor. LC-MS: (ES, m/z): 181. 1H RMN: (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,07 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 6,77 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,89 – 3,71 (m, 6H), 2,56 (s, 3H).

Intermediário A-20: 1-(3,5-di-etoxifenil)etan-1-ona

[0527] Em um frasco, foram combinados 1-(3,5-di-hidroxifenil)etan-1-ona (5 g, 32,86 mmol, 1,00 equiv) iodoetano (20 g, 128,23 mmol, 4,00 equiv), K_2CO_3 (18 g, 130,43 mmol, 4,00 equiv) e acetona (100 mL). A mistura resultante foi aquecida até refluxo de um dia para o outro, então resfriada à rt e extraída com 3x100 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na_2SO_4 e concentradas sob vácuo

para proporcionar 6 g (88%) do composto de título como um sólido marrom. LC-MS: (ES, m/z): 208,95.

Intermediário A-21: 1-(3-etoxi-5-metoxifenil)etan-1-ona

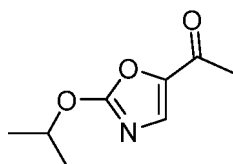


[0528] **1-(3-hidroxi-5-metoxifenil)etan-1-ona** A uma mistura de 1-(3,5-di-hidroxifenil)etan-1-ona (5,0 g, 32,86 mmol, 1,00 equiv), K_2CO_3 (6,85 g, 49,56 mmol, 1,50 equiv), e acetona (100 mL) foi adicionado MeI (4,67 g, 32,89 mmol, 1,00 equiv) por gotejamento com agitação à rt. A solução resultante foi aquecida até refluxo por 2 h, concentrada sob vácuo, e purificada com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc /éter de petróleo (1:3) para proporcionar 2 g (37%) do composto de título como um sólido branco. LC-MS: (ES, m/z): 167.

[0529] **1-(3-etoxi-5-metoxifenil)etan-1-ona** A uma mistura de 1-(3-hidroxi-5-metoxifenil)etan-1-ona (2 g, 12,04 mmol, 1,00 equiv), K_2CO_3 (2,5 g, 18,09 mmol, 1,50 equiv), e DMF (50 mL) foi adicionado EtI (2,8 g, 17,95 mmol, 1,00 equiv) por gotejamento com agitação à rt. A solução resultante foi agitada por 16 h a 90 °C, diluída com 100 mL de EtOAc, lavada com 1x100 mL de água e 1x100 mL de salmoura, secada com Na_2SO_4 , concentrada sob vácuo, e purificada com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc /éter de petróleo (1:5) para proporcionar 950 mg (41%) do composto de título como um óleo incolor. LC-MS: (ES, m/z): 195. 1H -RMN: (DMSO, ppm): δ :

7,06 (dq, $J = 2,9, 1,4$ Hz, 2H), 6,75 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,07 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 1,34 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Intermediário A-22: 1-[2-(propan-2-iloxi)-1,3-oxazol-5-il]etan-1-ona



[0530] **Ácido 2-hidroxi-1,3-oxazol-5-carboxílico**

Uma solução de 2-cloro-1,3-oxazol-5-carboxilato de etila (3 g, 17,09 mmol, 1,00 equiv) e LiOH (1,7 g, 70,98 mmol, 4,00 equiv) em THF/H₂O (60/15 mL) foi agitada por 16 h a 30 °C. O pH foi, então, ajustado para 4 com HCl 1 M, e a solução resultante foi extraída com 4x50 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo para proporcionar 2 g (91%) do composto de título como um sólido amarelo. LC-MS: (ES, m/z): 129.

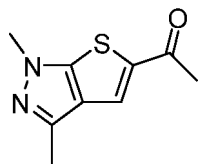
[0531] **2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida** Uma solução de cloridrato de N-metoxi-N-metilamina (1,8 g, 18,45 mmol, 1,20 equiv), HATU (7,6 g, 20,54 mmol, 1,30 equiv), DIEA (6 g, 46,43 mmol, 3,00 equiv), e ácido 2-hidroxi-1,3-oxazol-5-carboxílico (2 g, 15,50 mmol, 1,00 equiv) em DMF (60 mL) foi agitada por 5 h à temperatura ambiente. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo e purificada com cromatografia de gel de sílica com o uso de CH₂Cl₂ / MeOH (50:1) para proporcionar 1,3 g (49%) do composto de título como um sólido amarelo. LC-MS: (ES, m/z): 173.

[0532] **N-metoxi-N-metil-2-(propan-2-iloxi)-1,3-oxazol-5-carboxamida** Uma mistura de 2-hidroxi-N-metoxi-N-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida (1,8 g, 10,46 mmol, 1,00 equiv), 2-iodopropano (3,6 g, 2,00 equiv), K₂CO₃ (2,9 g, 2,00

equiv) e DMF (15 mL) em um tubo vedado de 20 mL foi agitada por 16 h a 90 °C. A mistura de reação foi resfriada à rt, diluída com 20 mL de H₂O, e extraída com 4x20 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄, concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de CH₂Cl₂ / MeOH (100:1) para proporcionar 1,5 g (67%) do composto de título como um sólido amarelo. LC-MS: (ES, m/z): 214.

[0533] 1-[2-(propan-2-iloxi)-1,3-oxazol-5-il]etan-1-ona A uma solução de N-metoxi-N-metil-2-(propan-2-iloxi)-1,3-oxazol-5-carboxamida (1,5 g, 7,00 mmol, 1,00 equiv) em THF (40 mL) sob N₂ a -78 °C foi adicionado em porções MeMgBr (21 mL, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 2 h à rt, resfriada a 0 °C, bruscamente arrefecida pela adição de HCl (1M), e extraída com 2x50 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 30 mL de salmoura, secadas com Na₂SO₄, concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:10) para proporcionar 670 mg (57%) do composto de título como um sólido amarelo. LC-MS: (ES, m/z): 169.

Intermediário A-23:1-[1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-il]etan-1-ona



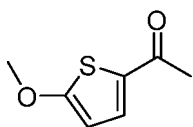
[0534] N-metoxi-N,1,3-trimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxamida Uma solução de ácido 1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-carboxílico (2 g, 10,19 mmol, 1,00 equiv), cloridrato de metoxi(metil)amina (1,06 g, 10,87 mmol,

1,10 equiv), DIEA (4 g, 30,95 mmol, 3,00 equiv), e HATU (5,8 g, 15,26 mmol, 1,50 equiv) em DMF (30 mL) foi agitada por 2 h à rt, diluída com 100 mL de água, e extraída com 2x100 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 100 mL salmoura, secadas com Na₂SO₄, concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:3) para proporcionar 2,2 g (90%) do composto de título como um sólido amarelo. LC-MS: (ES, *m/z*): 240.

[0535] **1-[1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-il]etan-1-ona** A uma solução do produto da etapa anterior (2,2 g, 9,19 mmol, 1,00 equiv) em THF (50 mL) a -78 °C sob N₂ foi adicionado brometo de metilmagnésio (1,0 M em THF, 29 mL, 3,00 equiv) por gotejamento com agitação. A solução resultante foi agitada por 2 h à temperatura ambiente, então, resfriada a 0 °C e, então, bruscamente arrefecida pela adição de HCl aq. A solução resultante foi diluída com 100 mL de H₂O e extraída com 2x200 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 50 mL de salmoura, secadas com Na₂SO₄, concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de coluna de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:3) para proporcionar 1,4 g (78%) do composto de título como um sólido branco.

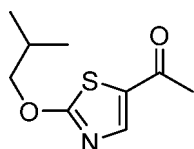
[0536] LC-MS: (ES, *m/z*): 195. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,04 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,52 (s, 4H), 2,39 (s, 3H).

Intermediário A-24: 1-(5-metoxitien-2-il)etan-1-ona



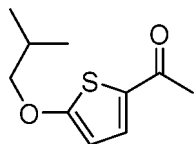
[0537] Uma mistura de 1-(5-clorotien-2-il)-1-etanona (11 g, 96,35 mmol, 1,00 equiv), Cs_2CO_3 (22 g, 1,20 equiv), e Brettphos Pd G3 (550 mg) em MeOH (60 mL) foi aquecida em um tubo vedado por 1 h a 100 °C com radiação de micro-ondas. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo, então, extraída com 3x100 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com MgSO_4 , concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1/50) para proporcionar 5 g (33%) do produto de título como um sólido amarelo.

Intermediário A-25: 1-[2-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-il]etan-1-ona



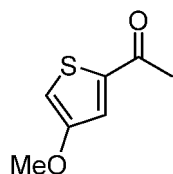
[0538] A uma solução de 1-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)etan-1-ona (2 g, 9,71 mmol, 1,00 equiv) em 2-metilpropan-1-ol (15 mL) em um tubo vedado de 40 mL sob N_2 foi adicionado sequencialmente Cs_2CO_3 (6,4 g, 19,64 mmol, 2,00 equiv) e Brettphos Pd G3 (440 mg, 0,49 mmol, 0,05 equiv). A solução resultante foi agitada por 1 h a 90 °C. A solução foi resfriada, diluída com 50 mL de H_2O , e extraída com 2x100 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 50 mL de aq NaCl, secadas com Na_2SO_4 anidro, concentradas sob vácuo, e purificadas com coluna de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:10) para proporcionar 550 mg (28%) do composto de título como um óleo amarelo.

Intermediário A-26: 1-[5-(2-metilpropoxi)tien-2-il]etan-1-ona

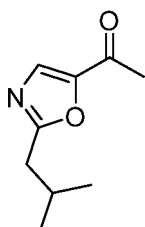


[0539] **1-(5-hidroxitien-2-il)etan-1-ona** A uma solução de 1-(5-metoxi-tien-2-il)etan-1-ona foi adicionado BBr_3 (180 mL) por gotejamento com agitação à rt. A solução resultante foi agitada por 2 dias a 35 °C. A mistura de reação foi resfriada com um banho de água/gelo. A reação foi, então, bruscamente arrefecida pela adição de 500 mL de água/gelo. A solução resultante foi diluída com 500 mL de CH_2Cl_2 . O valor de pH da solução foi ajustado para 7 a 8 com (sat) NaHCO_3 (aq) (500 mol/L). A mistura foi secada com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado a uma coluna de gel de sílica com EtOAc / éter de petróleo (1:10). Isso resultou no composto de título como um óleo vermelho (5,0 g, 61%).

[0540] **1-[5-(2-metilpropoxi)tien-2-il]etan-1-ona**
A uma solução do produto da etapa anterior (800 mg, 5,63 mmol, 1,00 equiv) em DMF (20 mL) foi adicionado Cs_2CO_3 (3,67 g, 11,26 mmol, 2,00 equiv), seguido pela adição de 1-iodo-2-metilpropano (2,07 g, 11,25 mmol, 2,00 equiv) por gotejamento com agitação à rt. A solução resultante foi agitada por 16 h a 90 °C. A solução resultante foi diluída com 100 mL de EtOAc, então, lavada com 2x100 mL de água e 2x100 mL de salmoura. A mistura foi secada com Na_2SO_4 anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado a uma coluna de gel de sílica com EtOAc / éter de petróleo (1:10). Isso resultou no composto de título como um óleo amarelo (600 mg, 54%).

Intermediário A-27: 1-(4-metoxitien-2-il)etan-1-ona

[0541] A uma solução de 1-(4-bromotien-2-il)etan-1-ona (3,0 g, 14,63 mmol, 1,00 equiv) em MeOH (25 mL) foi adicionado NaOMe (5,4 mL, 2,00 equiv, 5,4M) à temperatura ambiente, seguido por CuBr (627 mg, 4,38 mmol, 0,30 equiv) à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada por 16 h a 100 °C, então, diluída com 100 mL de EtOAc, lavada com 2x100 mL de salmoura, secada com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:20) para proporcionar 700 mg (31%) do produto de título como um óleo amarelo.

Intermediário A-28: 1-[2-(2-metilpropil)-1,3-oxazol-5-il]etan-1-ona

[0542] **2-(2-metilpropil)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etila** A uma solução de 2-cloro-1,3-oxazol-5-carboxilato de etila (3 g, 17,09 mmol, 1,00 equiv) em THF (45 mL), sob N₂, foi adicionado iodeto de cobre (I) (1,5 g, 7,88 mmol, 0,50 equiv). Isso foi seguido pela adição de bromo(2-metilpropil)zinco (15 mL, 2,00 equiv) a -5 °C. A solução resultante foi agitada por 3 h à temperatura ambiente. A reação foi, então, bruscamente arrefecida pela adição de HCl 1 M aq.

A solução resultante foi extraída com 2x100 mL de EtOAc, e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado a uma coluna de gel de sílica com EtOAc / éter de petróleo (1:5). Isso resultou no composto de título como um óleo vermelho (1,3g, 39%).

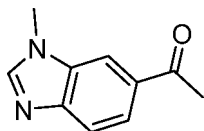
[0543] **Ácido 2-(2-metilpropil)-1,3-oxazol-5-carboxílico**

A uma solução do produto da etapa anterior (1,3 g, 6,59 mmol, 1,00 equiv) em THF / H₂O (20/5 mL) foi adicionado LiOH (600 mg, 25,05 mmol, 4,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 3 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi resfriada com um banho de água/gelo. O valor de pH da solução foi ajustado para 1 com HCl 1 M aq. A solução resultante foi extraída com 2x50 mL de EtOAc, e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo. Isto resultou no composto de título como um sólido vermelho (1 g, 90%).

[0544] **1-[2-(2-metilpropil)-1,3-oxazol-5-il]etan-1-ona**

A uma solução do produto da etapa anterior (1 g, 5,91 mmol, 1,00 equiv) em Et₂O (30 mL), sob N₂, foi adicionado MeLi (7,4 mL, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 3 h a 0 °C em um banho de água/gelo. A reação foi, então, bruscamente arrefecida pela adição de HCl aq (1M). A solução resultante foi extraída com 2x50 mL de EtOAc, e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado a uma coluna de gel de sílica com EtOAc / éter de petróleo (1:5). Isso resultou no composto de título como um óleo vermelho (800 mg, 81%).

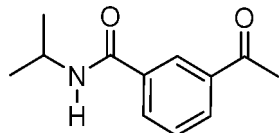
Intermediário A-29: 1-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)etan-1-ona



[0545] **N-metoxi-N,1-dimetil-1H-1,3-benzodiazol-6-carboxamida** A uma solução de ácido 1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-carboxílico (5,0 g, 28,38 mmol, 1,00 equiv) em CH₂Cl₂ (100 mL) foi adicionado cloridrato de metoxi(metil)amina (2,78 g, 28,50 mmol, 1,00 equiv), EDC (6,54 g, 42,13 mmol, 1,20 equiv), seguido pela adição de DMAP (3,46 g, 28,32 mmol, 1,00 equiv), em porções à rt. A solução resultante foi agitada por 16 h, concentrada sob vácuo, e purificada com cromatografia de gel de sílica com o uso de CH₂Cl₂ / MeOH (100:1) para proporcionar 4,0 g (64%) do composto de título como um sólido amarelo. LC-MS: (ES, m/z): [M+1] = 220.

[0546] **1-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)etan-1-ona** A uma solução do produto da etapa anterior (2,0 g, 9,12 mmol, 1,00 equiv) em THF (60 mL) sob N₂ foi adicionado MeMgBr (9,1 mL, 3,00 equiv) por gotejamento com agitação a -60 °C. A mistura resultante foi agitada nesta temperatura por 30 min, permitiu-se aquecer à rt, então, agitada por 2 h à rt. A reação foi então bruscamente arrefecida pela adição de água/gelo. A solução resultante foi extraída com 100 mL de EtOAc, secadas com Na₂SO₄, concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de com CH₂Cl₂ / MeOH (50:1) para proporcionar 1,3 g (82%) do composto de título como um sólido amarelo.

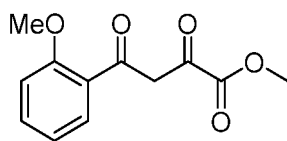
Intermediário A-30: 3-acetil-N-(propan-2-il)benzamida



[0547] A uma suspensão de ácido 3-acetilbenzoico (10 g, 60,92 mmol), HATU (20 g, 52,60 mmol,) e propan-2-amina (4 g, 67,67 mmol) em DMF (180 mL) a -5 °C foi adicionado DIEA por gotejamento. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 2 h sob N₂, então, vertida em 100 mL de H₂O, e extraída com EtOAc (3 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 300 mL de salmoura, secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas sob vácuo. Isso resultou em 11 g (88%) do produto de título como um sólido amarelo.

[0548] Os ésteres de 2,4-dioxobutanoato a seguir foram sintetizados para uso no preparo dos compostos desta revelação, incluindo, mas sem limitação, o uso no Esquema I.

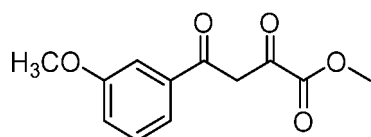
Intermediário B-1: 4-(2-metoxifenil)-2,4-dioxobutanoato de metila



[0549] A uma solução de 1-(2-metoxifenil)etan-1-ona (1 g, 6,66 mmol, 1,00 equiv) em MeOH (20 mL) foi adicionada sequencialmente **oxalato** de dimetila (2,36 g, 19,99 mmol, 3,00 equiv), então, MeONa (3,7 mL, 3,00 equiv, 5,4 M). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 30 °C, então, bruscamente arrefecida pela adição de água/gelo. O valor de pH da solução foi ajustado a 5 com HCl 1 M aq. A solução resultante

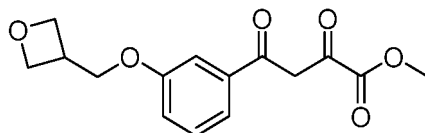
foi extraída com 3x50 mL de EtOAc, e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado a uma coluna de gel de sílica com EtOAc / hexano (1/4). Isso resultou no composto de título como um sólido amarelo (1,2 g, 76%).

Intermediário B-2: 4-(3-metoxifenil)-2,4-dioxobutanoato de metila



[0550] A uma solução de 1-(3-metoxifenil)etan-1-ona (10 g, 66,59 mmol, 1,00 equiv) em MeOH (200 mL) foi adicionado sequencialmente NaOMe (30 mL), e oxalato de dimetila (10,2 g, 86,38 mmol, 1,3 equiv). A solução resultante foi agitada por 8 h à temperatura ambiente. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C com um banho de água/gelo. A solução resultante foi diluída com 200 mL de EtOAc. O valor de pH da solução foi ajustado a 3 com HCl aq (3 mol/L). A solução resultante foi extraída com 2x300 mL de EtOAc, e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo. Isso resultou no composto de título como um sólido amarelo (11 g, 70%).

Intermediário B-3: 4-[3-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]-2,4-dioxobutanoato de metila



[0551] Em um frasco de 100 mL, foram combinados uma solução de 1-[3-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]etan-1-ona (Int. A-10, 3 g, 14,55 mmol, 1,00 equiv) em MeOH (40 mL), oxalato de

dimetila (3,42 g, 28,96 mmol, 2,00 equiv), e uma solução de MeONa (2,36 g, 43,70 mmol, 3,00 equiv) em MeOH (8 mL). A solução resultante foi agitada por 12 h à rt, então, vertida em gelo/água. O pH foi ajustado para 3 com HCl. Os sólidos que foram formados **foram** coletados por filtração, proporcionando 3,2 g (75%) do composto de título como um sólido amarelo claro. LC-MS: (ES, m/z): 293,0. ^1H -RMN: δ_{H} (300 MHz, DMSO- d_6) 7,68 (1 H, d, $J=7,7$ Hz), 7,53 (2 H, m), 7,30 (1 H, m), 7,14 (1 H, s), 4,72 (2 H, dd, $J=7,9, 6,0$ Hz), 4,45 (2 H, t, $J=6,0, 6,0$ Hz), 4,30 (2 H, d, $J=6,7$ Hz), 3,86 (3 H, s), 3,40 (1H, tt, $J=8,0, 8,0, 6,3, 6,3$ Hz).

[0552] Os ésteres de 4-aril-2,4-dioxobutanoato substituídos a seguir foram obtidos a partir de condensação de Claisen de uma 1-ariletanona com um éster oxálico.

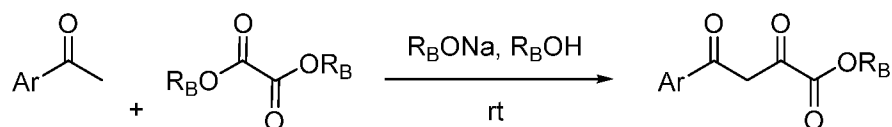


Tabela 3: Síntese de Claisen de ésteres de 4-aril-2,4-dioxobutanoato.

R _B OH / tempo / temperatura	Etanona de arila	Produto Éster de 4-aril-2,4-dioxobutanoato		Espectral
MeOH / 12 h / rt	1-(3-nitrofenil)etan-1-ona	4-(3-nitrofenil)-2,4-dioxobutanoato de metila	B-4	
MeOH / 12 h / rt	1-(piridin-2-il)etan-1-ona	2,4-dioxo-4-(piridin-2-	B-5	LC-MS: (ES,

		il)butanoato de metila		m/z : 291, 25.
MeOH / 12 h / 30 °C	1-(2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-il)etan-1-ona	4-(2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2,4-dioxobutanoato de metila	B-6	LC-MS : (ES, m/z : 265.
MeOH / 16 h / rt	1-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)etan-1-ona	4-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-2,4-dioxobutanoato de metila	B-7	LC-MS : (ES, m/z : 251.
MeOH / 16 h / 40 °C	1-(1-metil-1H-pirazol-4-il)etan-1-ona	4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,4-dioxobutanoato de metila	B-8	LC-MS : (ES, m/z : 211
EtOH / 5 h / rt	1-(1-benzotiofen-2-il)etan-1-ona	4-(1-benzotiofen-2-il)-2,4-dioxobutanoato de etila	B-9	LC-MS : (ES, m/z : 277
MeOH / 2 h / 60 °C	1-(4-bromotien-2-il)etanona	4-(4-bromotien-2-il)-2,4-dioxobutanoato de metila	B-10	
EtOH / 16 h / rt	A-1	4-(1-metil-1H-indol-6-il)-2,4-dioxobutanoato de etila	B-11	LC-MS : (ES, m/z : 273.
EtOH / 16 h / rt	A-2	4-(1-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-	B-12	LC-MS : (ES,

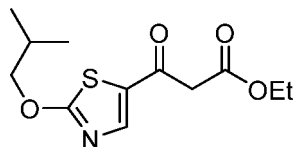
		dioxobutanoato de etila		m/z : 274.
MeOH / 16 h / rt	A-3	4-[3-(propan-2-il)fenil]2,4-dioxobutanoato de metila	B-13	
MeOH / 16 h / rt	A-4	4-(1-etil-1H-indazol-6-il)-2,4-dioxobutanoato de metila	B-14	LC-MS : (ES, m/z) : 275.
EtOH / 16 h / rt	A-4	4-(1-etil-1H-indazol-6-il)-2,4-dioxobutanoato de etila	B-15	LC-MS : (ES, m/z) : 288.
MeOH / 16 h / rt	A-5	4-(3-cloro-5-metoxifenil)-2,4-dioxobutanoato de metila	B-16	LC-MS : (ES, m/z) : 271
EtOH / 16 h / rt	A-6	4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-2,4-dioxobutanoato de etila	B-17	LC-MS : (ES, m/z) : 274.
EtOH / 16 h / rt	A-7	4-(1-metil-1H-indazol-4-il)-2,4-dioxobutanoato de etila	B-18	LC-MS : (ES, m/z) : 274.
MeOH / 16 h / rt	A-8	4-(1-etil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)-	B-19	LC-MS : (ES, m/z) : 275

		2,4-dioxobutanoato de metila		
EtOH / 16 h / rt	A-9	4-(3-ciclobutoxifenil)-2,4-dioxobutanoato de etila	B-20	LC-MS : (ES, m/z) : 291.
EtOH / 12 h / rt	A-11	4-[3-(oxetan-3-iloxi)fenil]-2,4-dioxobutanoato de etila	B-21	LC-MS : (ES, m/z) : 293.
MeOH / 12 h / rt	A-12	4-(3-ciclopropoxifenil)-2,4-dioxobutanoato de metila	B-22	LC-MS : (ES, m/z) : 262, 85.
MeOH / 12 h / rt	A-13	4-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-2,4-dioxobutanoato de metila	B-23	LC-MS : (ES, m/z) : 292, 95.
MeOH / 12 h / rt	A-14	4-[3-(ciclobutilmetoxi)fenil]-2,4-dioxobutanoato de metila	B-24	LC-MS : (ES, m/z) : 290, 95.
MeOH / 16 h / rt	A-15	4-[3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-2,4-dioxobutanoato de metila	B-25	LC-MS : (ES, m/z) : 276.

EtOH / 16 h / rt	A-16	4-(3-etoxifenil)-2,4-dioxobutanoato de etila	B-26	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 264.
MeOH / 12 h / rt	A-17	4-[3-(benziloxi)fenil]-2,4-dioxobutanoato de metila	B-27	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 313,1.
MeOH / 16 h / rt	A-18	4-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-2,4-dioxobutanoato de metila	B-28	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 279.
MeOH/ 16 h / rt	A-19	4-(3,5-dimetoxifenil)-2,4-dioxobutanoato de metila	B-29	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 267.
MeOH / 12 h / rt	A-20	4-(3,5-dietoxifenil)-2,4-dioxobutanoato de metila	B-30	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 295,2.
MeOH / 16 h / rt	A-21	4-(3-etoxi-5-metoxifenil)-2,4-dioxobutanoato de metila	B-31	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 281
EtOH / 5 h / rt	A-22	2,4-dioxo-4-[2-(propan-2-iloxi)-1,3-oxazol-5-il]butanoato de etila	B-32	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 270

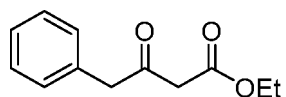
MeOH / 16 h / rt	A-23	4-[1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-il]-2,4-dioxobutanoato de metila	B-33	LC-MS : (ES, m/z) : 281
MeOH / 16 h / rt	A-24	4-(5-2-metoxitien-2-il)-2,4-dioxobutanoato de metila	B-34	
MeOH / 16 h / rt	A-26	4-(5-(2-metilpropoxi)tien-2-il)-2,4-dioxobutanoato de metila	B-35	
EtOH / 5 h / rt	A-28	4-[2-(2-metilpropil)-1,3-oxazol-5-il]-2,4-dioxobutanoato	B-36	
MeOH / 16 h / rt	A-29	4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-2,4-dioxobutanoato de metila	B-37	LC-MS : (ES, m/z) : [M+1] = 261
MeOH / 16 h / rt	A-30	4-[3-[(propan-2-il)carbamoil]fenil]-2,4-butanodioato de metila	B-38	

Intermediário B-39: 4-[2-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-il]-2,4-dioxobutanoato de etila



[0553] A uma solução de Int. **A-25** (500 mg, 2,51 mmol, 1,00 equiv) em THF (10 mL) foi adicionado sequencialmente oxalato de dietila (1.100 mg, 7,53 mmol, 2,00 equiv), e t-BuOK (850 mg, 7,58 mmol, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 4 h à temperatura ambiente seguida por diluição com 20 mL de H₂O, extração com 2x30 mL de EtOAc e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado a uma coluna de gel de sílica com EtOAc / éter de petróleo (1:4). Isso resultou no composto de título como um sólido amarelo (400 mg, 53%).

Intermediário B-40: 2,4-dioxo-5-fenilpentanoato de etila



[0554] A uma solução de 1-fenil-2-propanona (1 g, 8,32 mmol, 1,00 equiv) em THF (25 mL) foi adicionado NaH (269 mg, 11,21 mmol, 1,50 equiv), em porções a 0 °C em 30 min, seguido pela adição de oxalato de dietila (1,64 g, 11,22 mmol, 1,50 equiv). A solução resultante foi agitada por 1 h à temperatura ambiente, então resfriada a 0 °C. A reação foi então bruscamente arrefecida pela adição de 20 mL de água. A solução resultante foi extraída com 3x50 mL de EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄ anidro, concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:40) para

proporcionar 700 mg (36%) do produto de título como um líquido amarelo.

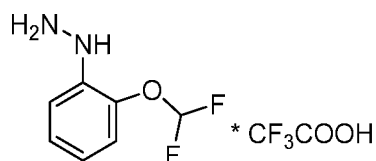
[0555] Os cetoésteres substituídos a seguir também foram usados na síntese de pirazóis.

Intermediário **B-41**: 2,4-dioxo-4-(1-propil-1H-indazol-6-il)butanoato de metila

Intermediário **B-42**: 4-(3-ciclobutoxifenil)-2,4-dioxobutanoato de metila

[0556] Os intermediários de aril-hidrazina a seguir foram sintetizados para uso na preparação dos compostos dessa revelação, incluindo, mas sem limitação, o uso no Esquema I.

Intermediário C-1: Trifluoroacetato de 2-(difluorometoxi)fenil]hidrazina



[0557] **2-(difluorometoxi)fenil]hidrazina**

protegida por Boc A uma solução de 1-bromo-2-(difluorometoxi)benzeno (8,0 g, 35,87 mmol, 1,00 equiv), (terc-butoxi)carbo-hidrazida (5,68 g, 42,98 mmol, 1,20 equiv), e BrettPhos Pd G3 (1,74 g, 1,92 mmol, 0,05 equiv) em dioxano (60 mL) sob N₂ foi adicionado Cs₂CO₃ (11,70 g, 35,91 mmol, 1,00 equiv), em porções à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada por 16 h a 100 °C, então resfriada, diluída com 200 mL de EtOAc, lavada com 200 mL de salmoura, secadas com Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc /éter de petróleo (1:5) para proporcionar 8,0 g (81%) do composto de

título como um sólido laranja. LC-MS: (ES, m/z): 275. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,83 (s, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,07 (q, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,80 – 6,68 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

[0558] **Trifluoroacetato de 2-(difluorometoxi)fenil]hidrazina** Uma solução do produto da etapa anterior (2,0 g, 7,29 mmol, 1,00 equiv) e TFA (10 mL) in CH_2Cl_2 (20 mL) foi agitada por 2 h à temperatura ambiente, então, concentrada sob vácuo, para proporcionar 1,0 g (48%) do composto de título como um óleo marrom. LC-MS: (ES, m/z): 175.

[0559] As aril-hidrazinas a seguir foram sintetizadas a partir dos haletos de arila correspondentes com o uso de procedimentos similares.

Tabela 4: Síntese de aril hidrazinas de brometos de arila.

[0560] Os compostos foram isolados como sais de trifluoroacetato.

Brometo de arila	Produto		Espectral
1-bromo-2-etoxibenzeno	(2-etoxifenil)hidrazina	C-2	LC-MS: (ES, m/z): 152.
7-bromo-1-metil-1H-indazol	7-hidrazinil-1-metil-1H-indazol	C-3	LC-MS: (ES, m/z): 163.
4-bromo-1-metil-1H-indazol	4-hidrazinil-1-metil-1H-indazol	C-4	LC-MS: (ES, m/z): 162.

7-bromo-1-etil-1 <i>H</i> -indazol	1-etil-7-hidrazinil-1 <i>H</i> -indazol	C-5	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 277.
1-bromo-2-(propan-2-iloxi)benzeno	[2-(propan-2-iloxi)fenil]hidrazina	C-6	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 274.

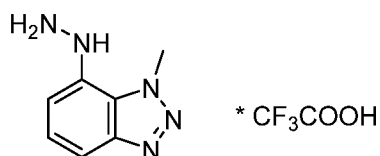
[0561] Os grupos amino livres dos reatantes a seguir foram protegidos, primeiro, com grupos SEM (NaH; SEM-Cl). O tratamento do produto de acoplamento com TFA para remoção dos grupos Boc também alcançou a remoção dos grupos de proteção SEM.

Tabela 5: Síntese de aril hidrazinas de brometos de arila.

Brometo de arila	Produto		Espectral
4-bromo-1 <i>H</i> -indazol	4-hidrazinil-1 <i>H</i> -indazol	C-7	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 148,9.
7-bromo-1 <i>H</i> -indazol	7-hidrazinil-1 <i>H</i> -indazol	C-8	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 379.
4-bromo-3-metil-1 <i>H</i> -indazol	4-hidrazinil-3-metil-1 <i>H</i> -indazol	C-9	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 163,2.

7-bromo-1-metil-1H-1,3-benzodiazol	trifluoroacetato de 7-hidrazinil-1-metil-1H-1,3-benzodiazol	C-10	
7-bromo-1,3-dimetil-1H-indazol	7-hidrazinil-1,3-dimetil-1H-indazol	C-11	LC-MS: (ES, m/z): 177,1.

Intermediário C-12: Trifluoroacetato de 7-hidrazinil-1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol



[0562] **2-bromo-N-metil-6-nitroanilina** Uma mistura de 1-bromo-2-fluoro-3-nitrobenzeno (7 g, 31,82 mmol, 1,00 equiv), K₂CO₃ (8,8 g, 63,21 mmol, 2,00 equiv), e CH₃NH₂ (10 mL, 33%) em CH₂Cl₂ (50 mL) foi agitada 16 h à rt, então, diluída com 100 mL de água. A solução resultante foi extraída com 2x200 mL de CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 50 mL de salmoura, secadas com Na₂SO₄, e concentradas sob vácuo para proporcionar 7 g (95%) do composto de título como um óleo vermelho. LC-MS: (ES, m/z): 230. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,77 (ddd, *J* = 9,8, 8,0, 1,6 Hz, 2H), 6,70 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,43 – 6,19 (m, 1H), 2,71 (d, *J* = 5,3 Hz, 3H).

[0563] **6-bromo-1-N-metilbenzeno-1,2-diamina**

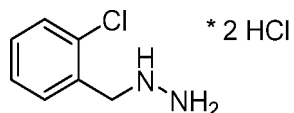
Uma mistura do produto da etapa anterior (8 g, 34,62 mmol, 1,00 equiv) e Zn (4 g, 62,50 mmol, 2,00 equiv) em AcOH (120 mL) foi agitada por 16 h à rt. **Os sólidos foram removidos**

por filtração, e o filtrado foi concentrado sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em 300 mL de CH₂Cl₂, lavado com 100 mL de NaHCO₃, secado com Na₂SO₄, e concentrado sob vácuo, para proporcionar 4 g (57%) do composto de título como um óleo preto. LC-MS: (ES, m/z): 201.

[0564] 7-bromo-1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol A uma solução do produto da etapa anterior (4 g, 19,89 mmol, 1,00 equiv) em HBr / H₂O (60 mL) a 5 °C foi adicionada uma solução de NaNO₂ (2,07 g, 1,50 equiv) em H₂O (10 mL) por gotejamento com agitação. A solução foi agitada por 4 h a 15 a 20 °C. O pH foi ajustado a 8 com NaHCO₃ (3 mol/L). A solução resultante foi extraída com 2x200 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 100 mL de salmoura, secadas com Na₂SO₄ anidro, concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:5) para proporcionar 4 g (95%) do composto de título como um sólido preto. LC-MS: (ES, m/z): 212. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 8,4, 7,5 Hz, 1H), 4,51 (s, 3H).

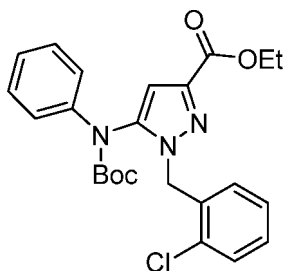
[0565] Trifluoroacetato de 7-hidrazinil-1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol foi preparado a partir do composto anterior usando-se o procedimento de C-1. LC-MS: (ES, m/z): 163.

Intermediário C-13: Di-cloridrato de [(2-clorofenil)metil]hidrazina



[0566] A uma solução de hidrato de hidrazina (85%) (31 g, 8,50 equiv) em EtOH (100 mL) foi adicionada por gotejamento uma **solução** de 1-cloro-2-(clorometil)benzeno (10 g, 62,10 mmol, 1,00 equiv) em EtOH (50 mL) por 1 h a 70 °C. A solução resultante foi agitada por 1 h a 70 °C, concentrada sob vácuo diluída com água, e extraída com EtOAc três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram resfriadas a 0 °C, então, uma solução de HCl 4N em dioxano foi adicionada. Os sólidos que foram formados foram coletados por filtração, proporcionando 6,1 g (63%) do produto de título como um sólido branco.

Intermediário D-1: 5-[[(terc-butoxi) carbonil] (fenil) amino]-1-[(2-clorofenil) metil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etila



[0567] **3-ciano-2-(potassiooxi)prop-2-enoato de etila** A uma solução de oxalato de dietila (5,06 g, 34,62 mmol, 1,00 equiv) em CH₃CN (20 mL) foi adicionado t-BuOK (3,90 g, 34,76 mmol, 1,12 equiv), em porções à rt. A solução resultante foi agitada por 1,5 h à rt. Os sólidos que foram formados foram coletados por filtração. Isso resultou em 5,09 g (82%) do produto de título como um sólido amarelo.

[0568] **5-amino-1-[(2-clorofenil) metil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etila** A uma solução do produto da etapa anterior (2,0 g, 11,16 mmol, 1,00 equiv) em 1,4-dioxano

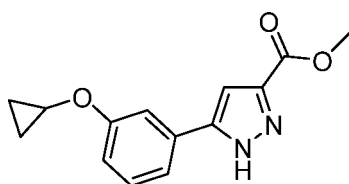
(20 mL) foi adicionado TFA (2 mL) por gotejamento com agitação à rt. A mistura resultante foi agitada à rt por 30 min. À mesma, foi adicionado Int. **C-13** (2,0 g, 12,77 mmol, 1,15 equiv), em porções à rt. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à rt, então, diluída com 200 mL de EtOAc, lavada com 2x200 mL de salmoura, secada com Na₂SO₄ anidro, concentrada sob vácuo, e purificada com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:3) para proporcionar 1,8 g (58%) do composto de título como um óleo amarelo.

[0569] **1-[(2-clorofenil)metil]-5-(fenilamino)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila** Uma solução do produto da etapa anterior (1,0 g, 3,57 mmol, 1,00 equiv), iodobenzeno (768 mg, 3,76 mmol, 1,05 equiv), pré-catalisador de Brettphos Pd G3 (326 mg, 0,36 mmol, 0,10 equiv), e Cs₂CO₃ (1,4 g, 4,30 mmol, 1,20 equiv) em 1,4-dioxano (20 mL). A solução resultante foi agitada em um tubo vedado sob N₂ a 90 °C por 3 h. A solução resultante foi diluída com 200 mL de EtOAc, lavada com 2x200 mL de salmoura, secada com Na₂SO₄, concentrada sob vácuo, e purificada com cromatografia de gel de sílica com o uso de éter de petróleo : EtOAc:DCM (3:1:0,1) para proporcionar 1,3 g (102%) do produto de título como um sólido amarelo.

[0570] **5-[[(terc-butoxi) carbonil] (fenil) amino]-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etila** A uma solução do produto da etapa anterior (800 mg, 2,25 mmol, 1,00 equiv) e DMAP (548 mg, 4,49 mmol, 2,00 equiv) em tolueno (20 mL) foi adicionado bicarbonato de di-terc-butila (980 mg, 4,49 mmol, 2,00 equiv), em porções à rt. A solução resultante foi aquecida em refluxo de um dia para o outro. A solução resultante foi diluída com 200 mL de EtOAc, lavada com 2x100

mL de salmoura, secada com Na_2SO_4 anidro, concentrada sob vácuo, e purificada com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:3) para proporcionar 1,0 g (101%) do produto de título como um óleo incolor.

Intermediário D-2: 5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila



[0571] Uma solução de Int. B-22 (2 g, 7,63 mmol, 1,00 equiv) e hidrato de hidrazina (540 mg, 10,00 mmol, 1,30 equiv) em AcOH (20 mL) foi agitada por 2 h a 100 °C, então, resfriada. O pH foi ajustado para 7 com NaHCO_3 saturado, e a solução resultante foi extraída com 3x100 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na_2SO_4 , concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / hexano (1/1) para proporcionar 1,5 g (76%) do composto de título como um sólido amarelo claro. LC-MS: (ES, m/z): 259. ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 7,35 (m, 3H), 7,13 (d, J = 21,3 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (dp, J = 6,4, 3,0, 3,0, 2,9, 2,9 Hz, 1H), 0,82 (m, 2H), 0,72 (m, 2H).

[0572] Os ésteres 3-pirazolcarboxílicos substituídos a seguir **foram** obtidos a partir da condensação de 4-(aril)-2,4-dioxobutanoato de metila com hidrazina:

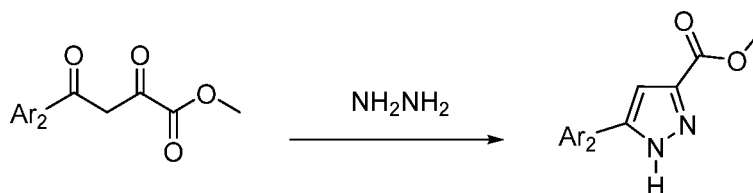


Tabela 6: Síntese de pirazol com hidrazina.

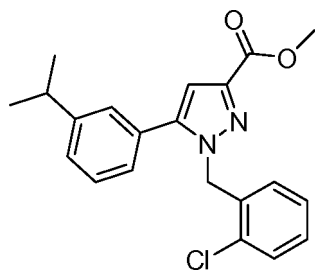
Dicetona	Produto		Espectral
B-2	5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-3	
B-4	5-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-4	
B-6	5-(2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-5	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 261.
B-7	5-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-6	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 247.
B-8	5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-7	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 207.
B-9	5-(1-benzotiofen-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila	D-8	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 272.
B-11	5-(1-metil-1H-indol-6-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila	D-9	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 269.
B-12	5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila	D-10	LC-MS: (ES,

			m/z : 271.
B-14	5-(1-etil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-11	LC-MS : (ES, m/z : 271.
B-16	5-(3-cloro-5-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-12	LC-MS : (ES, m/z : 252.
B-17	5-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila	D-13	LC-MS : (ES, m/z : 270.
B-18	5-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila	D-14	LC-MS : (ES, m/z : 270.
B-19	5-(1-etil-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-15	LC-MS : (ES, m/z : 271.
B-20	5-(3-ciclobutoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila	D-16	LC-MS : (ES, m/z : 286.
B-23	5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-17	LC-MS : (ES,

			<i>m/z</i>) : 289,1.
B-26	5-(3-etoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila	D-18	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 260.
B-27	5-[3-(benziloxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-19	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 309,1.
B-28	5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-20	
B-29	5-(3,5-dimetoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-21	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 263.
B-30	5-(3,5-dietoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-22	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 290,95.
B-31	5-(3-etoxi-5-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-23	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 277.
B-32	5-[2-(propan-2-iloxi)-1,3-oxazol-5-il]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila	D-24	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 266.

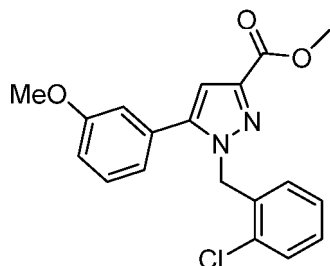
B-33	5-[1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-il]-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-25	LC-MS: (ES, m/z): 277.
B-38	5-[3-[(propan-2-il)carbamoil]fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-26	

Intermediário D-27: 1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-(propan-2-il)fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila



[0573] Uma solução de Int. **B-13** (1,0 g, 4,03 mmol, 1,00 equiv) e Int. **C-13** (1,38 g, 6,01 mmol, 1,50 equiv) em AcOH (20 mL) foi agitada por 2 h a 100 °C, então, concentrada sob vácuo, diluída com 200 mL de EtOAc, lavada com 2x100 mL de NaHCO₃ saturado, secadas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo. O produto bruto foi purificado com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:5) para proporcionar 1,05 g (71%) do produto de título como um sólido amarelo.

Intermediário D-28: 1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila



[0574] A uma solução de Int. **B-2** (3,8 g, 16,09 mmol, 1,00 equiv) em MeOH (80 mL) foi adicionado Int. **C-13** (4,8 g, 20,91 mmol, 1,30 equiv). A solução resultante foi agitada por 3 h a 65 °C, então, concentrada sob vácuo, e purificada com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:2), para proporcionar o composto de título como um sólido branco (5,5 g, 96%).

[0575] Os ésteres 3-pirazolcarboxílicos substituídos a seguir foram obtidos a partir da condensação de 4-(aril)-2,4-dioxobutanoato de metila com várias hidrazinas substituídas:

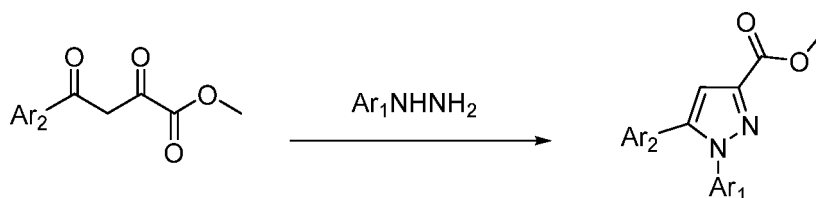


Tabela 7: Síntese de pirazol com hidrazinas substituídas.

Ar_1NHNH_2	Diceto na	Produto		Espectr al
Fenil-hidrazina	B-28	5-[3-(2-metilpropoxi) fenil]-1-	D -	LC-MS: (ES,

		fenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	29	<i>m/z</i> : 357.
(2-bromofenil)hidrazina	B-14	1-(2-bromofenil)-5-(1-etil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-30	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 425,1.
(2-bromofenil)hidrazina	B-18	1-(2-bromofenil)-5-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila	D-31	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 425.
(2-bromofenil)hidrazina	B-23	1-(2-bromofenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-32	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 443,1.
(2-bromofenil)hidrazina	B-29	1-(2-bromofenil)-5-(3,5-dimtoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-33	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 417.
(2-bromofenil)hidrazina	B-41	1-(2-bromofenil)-5-(1-propil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-34	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 439,1.
(2-bromofenil)hidrazina	B-42	1-(2-bromofenil)-5-(3-ciclobutoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-35	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 441,2.

(2-fluorofenil)hidrazina	B-3	1-(2-fluorofenil)-5-[3-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D - 3 6	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 383,1.
(2-fluorofenil)hidrazina	B-20	5-(3-ciclobutoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila	D - 3 7	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 381.
(2-fluorofenil)hidrazina	B-21	1-(2-fluorofenil)-5-[3-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etila	D - 3 8	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 383.
(2-fluorofenil)hidrazina	B-28	1-(2-fluorofenil)-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D - 3 9	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 369.
(2-metilfenil)hidrazina	B-20	5-(3-ciclobutoxifenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila	D - 4 0	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 376.
(2-metilfenil)hidrazina	B-30	5-(3,5-dietoxifenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D - 4 1	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 381,05.

(2-nitrofenil)hidrazina	B-14	5-(1-etil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1-(2-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D - 4 2	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 392,30.
Quinolin-8-il-hidrazina	B-23	5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-(quinolin-8-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D - 4 3	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): [M+1] = 416.
C-2	B-29	5-(3,5-dimetoxifenil)-1-(2-etoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D - 4 4	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 383.
C-3	B-15	5-(1-etil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila	D - 4 5	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 414.
C-3	B-20	5-(3-ciclobutoxifenil)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila	D - 4 6	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 416.
C-3	B-23	5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D - 4 7	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 419,10.

C-3	B-24	5-[3-(ciclobutilmetoxi)fenil]-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D - 4 8	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 417.
C-3	B-25	5-[3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D - 4 9	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 402.
C-3	B-28	1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D - 5 0	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 405.
C-3	B-29	5-(3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D - 5 1	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 393.
C-3	B-30	5-(3,5-dietoxifenil)-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D - 5 2	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 421,05.
C-5	B-23	5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-(1-etil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D - 5 3	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 432.

C-6	B-2	5-(3-metoxifenil)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D - 5 4	LC-MS: (ES, m/z): 367.
C-11	B-23	1-(1,3-dimetil-1H-indazol-7-il)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D - 5 5	LC-MS: (ES, m/z): 433,3.
C-12	B-23	5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-7-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D - 5 6	LC-MS: (ES, m/z): 420.
C-13	B-37	1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D - 5 7	LC-MS: (ES, m/z): [M+1] = 381.

Ar₁NHNH₂	Dicetona	Produto	
(4-nitrofenil)hidrazina	B-28	metil-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1-[(4-nitrofenil)metil]-1H-pirazol-3-carboxilato	D-58
(piridin-3-il)hidrazina	B-2	5-(3-metoxifenil)-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-59
C-13	B-1	1-[(2-clorofenil)metil]-5-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-60
C-13	B-10	5-(4-bromotien-2-il)-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-61
C-13	B-35	1-[(2-clorofenil)metil]-5-[5-(2-metilpropoxi)tien-2-il]1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-62
C-13	B-36	1-[(2-clorofenil)-5-[2-(2-metilpropil)-1,3-oxazol-5-il]-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-63
C-13	B-39	1-[(2-clorofenil)metil]-5-[2-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-64

[0576] Os ésteres 3-pirazolcarboxílicos substituídos foram obtidos a partir da condensação de vários 4-aril-2,4-dioxobutanoatos de metila com (2-clorofenil)hidrazina:

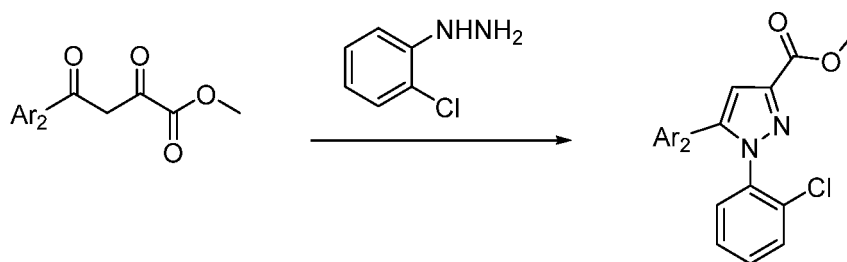


Tabela 8: Síntese de pirazol com 2-clorofenil hidrazina.

Dicetona	Produto		Espectral
B-2	5-(3-metoxifenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila (Esse produto da reação com 2-metil hidrazina)	D-65	LC-MS: (ES, m/z): 322.
B-3	1-(2-clorofenil)-5-[3-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-66	LC-MS: (ES, m/z): 399,0
B-5	1-(2-clorofenil)-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-67	LC-MS: (ES, m/z): 314,20.
B-12	1-(2-clorofenil)-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila	D-68	LC-MS: (ES, m/z): 381.
B-14	1-(2-clorofenil)-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-69	LC-MS: (ES,

			<i>m/z</i> : 381.
B-20	1-(2-clorofenil)-5-(3-ciclobutoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila	D-70	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 396.
B-21	1-(2-clorofenil)-5-[3-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila	D-71	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 398, 95.
B-22	1-(2-clorofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-72	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 369, 25.
B-23	1-(2-clorofenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-73	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 398, 95.
B-24	1-(2-clorofenil)-5-[3-(ciclobutilmetoxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-74	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 396, 95.
B-28	1-(2-clorofenil)-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-75	
B-29	1-(2-clorofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-76	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 373.

B-30	1-(2-clorofenil)-5-(3,5-dietoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-77	LC-MS: (ES, m/z): 401,3.
B-40	[5-benzil-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etila	D-78	

[0577] Os ésteres 3-pirazolcarboxílicos substituídos a seguir obtidos a partir da condensação de Int. **B-22** com várias hidrazinas substituídas:

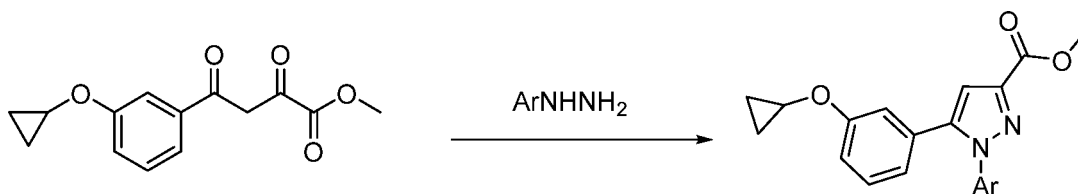


Tabela 9: Síntese de pirazol com 4-(3-ciclopropoxifenil)-2,4-dioxobutanoato de metila (Int. B-22).

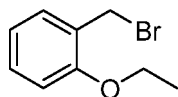
ArNHNH₂, solvente	Produto		Espectral
Cloridrato de (2-fluoro-fenil)hidrazina , EtOH	5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-79	LC-MS: (ES, m/z): 353,0.
(2-bromofenil)hidrazina, MeOH	1-(2-bromofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-80	LC-MS: (ES, m/z): 413.

(2-bromo-4-fluorofenil)hidrazina, MeOH	1-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-81	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 430, 90.
(2,4-diclorofenil)hidrazina, MeOH	5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-82	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 402, 95.
(2,5-diclorofenil)hidrazina, MeOH	5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2,5-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-83	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 402, 90.
[2-(difluorometoxi)fenil]hidrazina, CF ₃ COOH / MeOH	5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-84	LC-MS (ES, <i>m/z</i>): 401
(2-etoxifenil)hidrazina, MeOH	5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2-etoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-85	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 378.
(2-metoxifenil)hidrazina	5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-86	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 364, 9.
Di-cloridrato de (2-metilfenil)hidrazina, MeOH	5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-87	LC-MS (ES, <i>m/z</i>): 349.

(2-nitrofenil)hidrazina, EtOH	5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-88	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 380.
(2-(propan-2-il)fenil)hidrazina HCl, MeOH	5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(propan-2-il)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-89	
[2-(trifluorometil)fenil]hidrazina (HCl) ₂ , MeOH	5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-90	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 403.
C-3 , MeOH	5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-91	LC-MS (ES, <i>m/z</i>): 389
C-4 , MeOH	5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-92	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 388.
C-5 , MeOH	5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-etil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-93	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 402.
C-7 , MeOH	5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-94	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 375, 1.

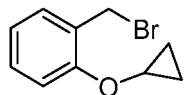
C-8 , MeOH	5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-95	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 375.
C-9 , MeOH	5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(3-metil-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-96	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 388, 95.
C-10 , MeOH	5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -1,3-benzodiazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-97	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 389, 0.

Intermediário E-1: 1-(bromometil)-2-etoxibenzeno



[0578] A uma solução de (2-etoxifenil)metanol (15,2 g, 99,87 mmol, 1,00 equiv) e CBr₄ (50,1 g, 150,00 mmol, 1,50 equiv) em CH₂Cl₂ (200 mL), foi adicionado PPh₃ (39,45 g, 150,41 mmol, 1,50 equiv), em porções a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 16 h à rt, concentrada sob vácuo, e purificada com cromatografia de gel de sílica com o uso de com EtOAc /éter de petróleo (1:10) para proporcionar 14 g (65%) do composto de título como um óleo incolor. ¹H-RMN: (CDCl₃, ppm): δ: 7,51 - 7,25 (m, 1H), 7,06 - 6,86 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,16 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 1,53 (t, J = 7,0 Hz, 1H).

Intermediário E-2: 1-(bromometil)-2-ciclopropoxibenzeno



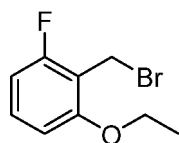
[0579] **2-ciclopropoxibenzoato de metila** A uma mistura de 2-hidroxibenzoato de metila (5,0 g, 32,86 mmol, 1,00 equiv) Cs_2CO_3 (32 g, 98,21 mmol, 3,00 equiv) em DMA (100 mL) foi adicionado bromociclopropano por gotejamento (39,8 g, 328,99 mmol, 10,00 equiv) com agitação à rt. A solução resultante foi agitada por 16 h a 130 °C, resfriada, diluída com 200 mL de EtOAc, lavada com 2x200 mL de água e 2x200 mL de salmoura, secada com Na_2SO_4 , e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc /éter de petróleo (1:6) para proporcionar 1,6 g (25%) do composto de título como um óleo amarelo. LC-MS: (ES, m/z): 193. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 8,9, 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,01 (td, J = 7,5, 7,5, 1,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (tt, J = 5,9, 5,9, 3,2, 3,2 Hz, 1H), 0,86 (m, 4H).

[0580] **(2-ciclopropoxifenil)metanol** A uma solução de 2-ciclopropoxibenzoato de metila (1,5 g, 7,80 mmol, 1,00 equiv) em THF (100 mL) foi adicionado LiAlH_4 (594 mg, 15,65 mmol, 2,00 equiv), em porções a 0 °C. A mistura resultante foi agitada por 2 h a 0 °C em um banho de gelo/sal, então, bruscamente arrefecido pela adição de Na_2SO_4 / 10 H_2O . Os sólidos foram removidos por filtração. A solução resultante foi concentrada sob vácuo e purificada com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc /éter de petróleo (1:5) para proporcionar 750 mg (59%) do composto de título como um óleo amarelo. LC-MS: (ES, m/z): 187. ^1H RMN: (400 MHz, CDCl_3) δ

7,30 (m, 3H), 6,98 (tdd, $J = 7,5, 7,5, 3,7, 1,5$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,80 (m, 1H), 0,82 (m, 4H).

[0581] **1-(bromometil)-2-ciclopropoxibenzeno** A uma solução de (2-ciclopropoxifenil)metanol (750 mg, 4,57 mmol, 1,00 equiv) e CBr₄ (3,06 g, 9,16 mmol, 2,00 equiv) em CH₂Cl₂ (30 mL) foi adicionado PPh₃ (2,40 g, 9,15 mmol, 2,00 equiv) em porções a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 2 h à temperatura ambiente, concentrada sob vácuo, e purificada com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc /éter de petróleo (1:5) para proporcionar 1,0 g (96%) do composto de título como óleo incolor. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (m, 3H), 6,96 (dt, $J = 7,6, 1,8, 1,8$ Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,84 (m, 1H), 0,83 (m, 4H).

Intermediário E-3 2-(bromometil)-1-etoxi-3-fluorobenzeno



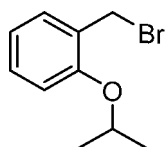
[0582] **2-etoxi-6-fluorobenzoato de metila** Uma mistura de 2-fluoro-6-hidroxibenzoato de metila (500 mg, 2,94 mmol, 1,00 equiv), K₂CO₃ (811 mg, 5,87 mmol, 2,00 equiv), EtI (911 mg, 5,84 mmol, 2,00 equiv) em DMF (15 mL) foi agitada de um dia para o outro a 80 °C, resfriada à rt, e extraída com 3x20 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄ e concentradas sob vácuo para proporcionar 500 mg (86%) do composto de título como óleo amarelo claro.

[0583] LC-MS: (ES, m/z): 199,3. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 4,08 (q, $J = 7,0, 7,0, 7,0$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 1,40 (t, $J = 7,0, 7,0$ Hz, 3H).

e CBr_4 (2,7 g, 2,00 equiv) em CH_2Cl_2 (30 mL) foi agitada por 2 h à rt. A solução resultante foi extraída com 3x30 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na_2SO_4 , concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (5/1) para proporcionar 0,4 g (42%) do composto de título como um óleo amarelo claro.

[0589] ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (m, 1H), 6,69 (m, 2H), 4,67 (dd, $J = 32,8, 1,5$ Hz, 2H), 4,13 (qd, $J = 7,0, 7,0, 7,0, 2,5$ Hz, 2H), 1,48 (td, $J = 7,0, 6,9, 3,2$ Hz, 3H).

Intermediário E-4 1-(bromometil)-2-(propan-2-iloxi)benzeno



[0590] **[2-(propan-2-iloxi)fenil]metanol** A uma solução de 2-(hidroximetil)fenol (2 g, 16,11 mmol, 1,00 equiv) em DMF (10 mL) foi adicionado sequencialmente 2-iodopropano (5,48 g, 32,24 mmol, 2,00 equiv) então Cs_2CO_3 (10,5 g, 32,23 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 85 °C. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente. A solução resultante foi extraída com 3x50 mL de EtOAc, as camadas orgânicas foram combinadas e secadas com Na_2SO_4 anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado a uma coluna de gel de sílica com EtOAc / hexano (1/4). Isso resultou no composto de título como um óleo amarelo claro (2,1 g, 78%).

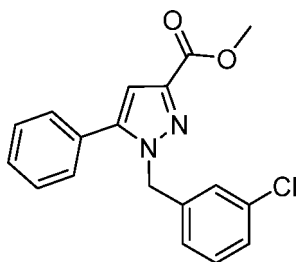
[0591] **1-(bromometil)-2-(propan-2-iloxi)benzeno**

A uma solução do produto da etapa anterior (3 g,

18,05 mmol, 1,00 equiv) em CH₂Cl₂ (50 mL) foram adicionados sequencialmente CBr₄ (12,84 g, 36,17 mmol, 2,00 equiv) e PPh₃ (9,48 g, 36,14 mmol, 2,00 equiv) em um banho de gelo. A solução resultante foi agitada por 5 h à temperatura ambiente. A solução resultante foi extraída com 3x100 mL de CH₂Cl₂, e as camadas orgânicas foram combinadas, secadas com Na₂SO₄ anidro, e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado a uma coluna de gel de sílica com EtOAc / hexano (1/4). Isso resultou no composto de título como um óleo amarelo claro (1,6 g, 39%).

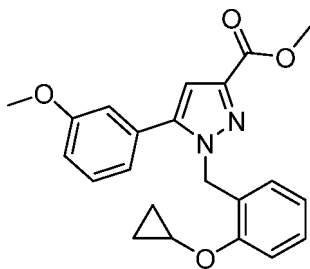
[0592] Os agentes alquilantes a seguir foram reagidos com pirazóis conforme revelado abaixo:

Intermediário E-5	1-(clorometil)-2-nitrobenzeno
Intermediário E-6	1-bromo-2-(bromometil)-benzeno
Intermediário E-7	1-(bromometil)-2-clorobenzeno
Intermediário E-8	2-(bromometil)-1-fluoro-3-nitrobenzeno
Intermediário E-9	(2-bromoetil)benzeno
Intermediário E-10	1-(clorometil)-2-clorobenzeno
Intermediário E-11	2-(bromometil)piridina
Intermediário E-12	7-(bromometil)-1-metil-1H-indazol
Intermediário E-13	1-bromo-2-metilpropano
Intermediário E-14	4-(bromometil)tetra-hidropirano
Intermediário D-98: 1-[(3-clorofenil)metil]-5-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	



[0593] A uma suspensão de 5-fenil-1H-pirazol-3-carboxilato de metila (1) (1,0 g, 4,94 mmol) em tolueno foi adicionado NaH (60%) (0,394 g, 9,88 mmol) em porções sob N₂ à temperatura ambiente, e a agitação foi continuada por 30 min. À mistura acima, uma solução de brometo de 3-clorobenzila (0,96 ml, 7,42 mmol) em tolueno (3 mL) foi adicionada por gotejamento a 60 °C. A mistura de reação foi agitada a 110 °C por 16 h. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e bruscamente arrefecida com solução de NH₄Cl aquosa. A mistura foi particionada com EtOAc (100 mL) e a camada orgânica foi separada. A camada de EtOAc foi lavada com salmoura (2x25 mL) e secada com Na₂SO₄, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi submetido à cromatografia por SiO₂ (ISCO CombiFlash® Rf 200) com o uso de 0 a 50% de gradiente de EtOAc em hexano para proporcionar o composto de título (1,2 g, 75%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,95 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,85-6,92 (m, 2H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,17-7,29 (m, 4H), 7,35-7,48 (m, 3H).

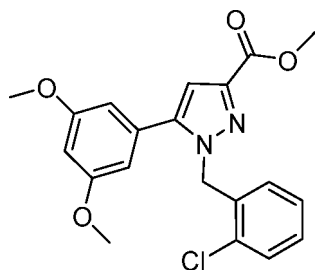
Intermediário D-99: 1-[(2-ciclopropoxifenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila



[0594] A uma solução de Int. **D-3** (793 mg, 3,41 mmol, 1,00 equiv) em tolueno (10 mL) foi adicionado NaH (164 mg, 6,83 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada à rt por 30 min, então, aquecida a 60 °C. A isso, foi adicionada uma solução de Int. **E-2** (1 g, 4,40 mmol, 1,30 equiv) em tolueno (10 mL). A solução resultante foi agitada a 60 °C por 1 h,

então, a solução foi aquecida a 110 °C e agitada por 6 h nesta temperatura. A mistura de reação foi então resfriada à rt, bruscamente arrefecida pela adição de 10 mL de água/gelo, e extraída com 3x100 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄, e concentradas sob vácuo, e purificadas com coluna de gel de sílica com o uso de EtOAc / hexano (1/3) para proporcionar 1 g (77%) do composto de título como um óleo amarelo. LC-MS: (ES, *m/z*): 379.

Intermediário D-100: 1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila



[0595] A uma solução de metil Int. D-21 (1,0 g, 3,81 mmol, 1,00 equiv) em tolueno (50 mL) foi adicionado NaH (304 mg, 7,60 mmol, 2,00 equiv) em porções à rt. A mistura foi agitada à rt por 30 min, então, Int. E-7 (1,56 g, 7,59 mmol, 2,00 equiv) foi adicionado por gotejamento com agitação a 60 °C. A solução resultante foi agitada por 1 h a 60 °C, então, aquecida a 110 °C e agitada por 3 h adicionais. A reação foi, então, bruscamente arrefecida pela adição de água/gelo. A solução resultante foi extraída com 200 mL de EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 2x100 mL de salmoura, secadas com Na₂SO₄, concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:3) para proporcionar 800 mg (54%) do composto de título como um óleo incolor. LC-MS: (ES, *m/z*): 387. ¹H-RMN: (CDCl₃, ppm): δ: 7,42 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,13

(m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,77 - 6,67 (m, 1H), 6,42 (dd, J = 30,5, 2,3 Hz, 3H), 5,55 (s, 2H), 3,97 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 3,69 - 3,60 (m, 6H).

[0596] Os pirazóis substituídos a seguir foram obtidos a partir da alquilação com um haleto de alquila:

Tabela 10: Alquilação de pirazol.

Pirazol	Haleto de alquila	Produto		Espectral
D-2	E-1	5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-101	LC-MS: (ES, m/z): 393.
D-2	E-2	5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[(2-nitrofenil)metil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-102	LC-MS: (ES, m/z): 394.
D-2	E-6	1-[(2-bromofenil)metil]-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-103	LC-MS: (ES, m/z): 429,2.
D-5	E-7	1-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-104	LC-MS: (ES, m/z): 385.
D-6	E-7	5-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-105	LC-MS: (ES, m/z): 371.
D-7	E-7	1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-	D-106	LC-MS: (ES,

		pirazol-3-carboxilato de metila		m/z : 331.
D-8	E-7	5-(1-benzotiofen-2-il)-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etila	D-107	LC-MS : (ES, m/z) : 397.
D-9	E-7	1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1H-indol-6-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila	D-108	LC-MS : (ES, m/z) : 393.
D-10	E-1	1-[(2-etoxifenil)metil]-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila	D-109	LC-MS : (ES, m/z) : 404.
D-10	E-7	1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila	D-110	LC-MS : (ES, m/z) : 394.
D-11	E-7	1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-111	LC-MS : (ES, m/z) : 395.
D-11	E-11	5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1-([piridin-2-il]metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-112	LC-MS : (ES, m/z) : 362,3.
D-12	E-1	5-(3-cloro-5-metoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metila	D-113	LC-MS : (ES, m/z) : 401.

D-13	E-7	1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila	D-114	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 394.
D-11	E-1	1-[(2-etoxifenil)metil]-5-(1-etil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-115	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 404.
D-14	E-7	1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila	D-116	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 381.
D-15	E-7	1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-etil-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-117	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 396.
D-16	E-1	5-(3-ciclobutoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila	D-118	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 421.
D-16	E-6	1-[(2-bromofenil)metil]-5-(3-ciclobutoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila	D-119	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 454.
D-17	E-12	5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-[(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-120	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 433,3.
D-18	E-1	5-(3-etoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-121	LC-MS: (ES,

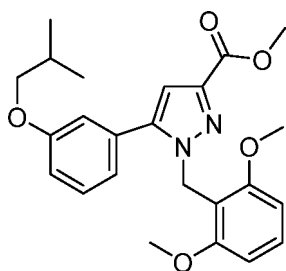
				<i>m/z</i> :
				394.
D-19	E-7	5-[3-(benziloxi)fenil]-1-[(2-clorofenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-122	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 433,05.
D-20	E-11	5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1-([piridin-2-il]metil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-123	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 366.
D-21	E-1	5-(3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-124	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 397
D-21	E-9	5-(3,5-dimetoxifenil)-1-(2-feniletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato	D-125	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 366.
D-21	E-3	5-(3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-etoxi-6-fluorofenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-126	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 415,10.
D-21	E-11	5-(3,5-dimetoxifenil)-1-([piridin-2-il]metil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-127	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 354.
D-22	E-1	5-(3,5-dietoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-128	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 425,1.
D-22	E-7	1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3,5-dietoxifenil)-1 <i>H</i> -	D-129	LC-MS: (ES,

		pirazol-3-carboxilato de metila		<i>m/z</i> : 415,15.
D-23	E-1	5-(3-etoxi-5-metoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-130	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 411.
D-24	E-10	1-[(2-clorofenil)metil]-5-[2-(propan-2-iloxi)-1,3-oxazol-5-il]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de etila	D-131	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 389.
D-25	E-7	1-[(2-clorofenil)metil]-5-[1,3-dimetil-1 <i>H</i> -tieno[2,3- <i>c</i>]pirazol-5-il]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-132	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 401

Pirazol	Haleto de Alquila	Produto	
D-3	E-8	1-[(2-fluoro-6-nitrofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-133
D-3	E-4	5-(3-metoxifenil)-1-[[2-(propan-2-iloxi)fenil]metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-134
D-3	E-13	5-(3-metoxifenil)-1-(2-metilpropil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-135
D-3	E-14	5-(3-metoxifenil)-1-([oxan-4-il]metil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-136
D-4	E-7	1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-carboxilato de metila	D-137

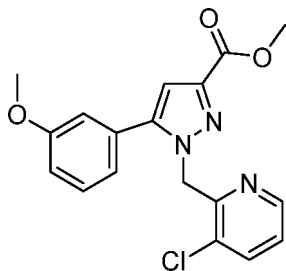
D-26	E-7	1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3- [(propan-2-il)carbamoil]fenil]-1H- pirazol-3-carboxilato de metila	D-138
-------------	------------	--	--------------

Intermediário D-139: 1-[(2,6-dimetoxifenil)metil]-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metila



[0597] A uma solução de Int. **D-20** (1,37 g, 4,99 mmol, 1,00 equiv) em THF (50 mL) sob N₂ a 0 °C foi adicionado (2,6-dimetoxifenil)metanol (1,26 g, 7,49 mmol, 1,50 equiv) seguido por PPh₃ (1,81 g, 6,90 mmol, 1,30 equiv). Subsequentemente, DIAD (1,75 g, 8,65 mmol, 1,50 equiv) foi adicionado por gotejamento e a solução resultante foi agitada por 16 h a 25 °C. O resíduo foi aplicado a uma coluna de gel de sílica com EtOAc / éter de petróleo (1:19). Isso resultou no composto de título como um sólido amarelo (890 mg, 42%).

Intermediário D-140: 1-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila

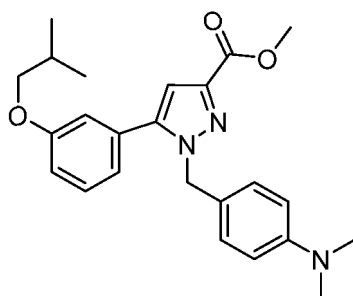


[0598] **(3-cloropiridin-2-il)metanol** A uma solução de ácido 3-cloropiridina-2-carboxílico (2,1 g, 13,33 mmol, 1,00 equiv) em THF (40 mL) foi adicionado Et₃N (2,7 g, 26,68 mmol, 2,00 equiv), seguido pela adição de cloro(propan-2-iloxi)metanona (2,45 g, 19,99 mmol, 1,50 equiv) por gotejamento com agitação a 0 °C. A solução foi agitada por 1 h à temperatura ambiente. O sólido foi removido por filtração. Ao filtrado foi adicionado NaBH₄ (1,53 g, 40,44 mmol, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 2 h à rt, então, diluída com 50 mL de H₂O e extraída com 2x100 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 50 mL de NaCl saturado, secadas com Na₂SO₄, concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de com EtOAc / éter de petróleo (1:6) para proporcionar 0,9 g (47%) do composto de título como um óleo incolor.

[0599] 1-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila A uma solução do produto da etapa anterior (850 mg, 5,92 mmol, 1,00 equiv) em THF (8,5 mL), sob N₂, foi adicionado Int. D-3 (1,4 g, 6,03 mmol, 1,00 equiv) e Ph₃P (3,1 g, 11,82 mmol, 2,00 equiv), seguido pela adição de DIAD (1,8 g, 8,91 mmol, 1,50 equiv) por gotejamento com agitação a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 5 h à rt, diluída com 30 mL de H₂O, e extraída com 2x50 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 20 mL de NaCl saturado, secadas com Na₂SO₄, concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:10) para proporcionar 1,7 g (80%) do composto de título como um sólido branco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,35 (dd, *J* = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,1,

1,5 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (dt, $J = 7,7, 1,2$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 2,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 6,91 (ddd, $J = 8,2, 2,7, 1,0$ Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,77 (s, 3H).

Intermediário D-141: 1-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metila

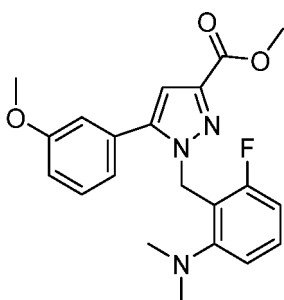


[0600] **1-[(4-aminofenil)metil]-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol- 3-carboxilato de metila** A uma solução de Int. **D-58** (2 g, 4,88 mmol, 1,00 equiv) em AcOH / H₂O (100/40 mL) foi adicionado Zn (1 g, 15,29 mmol, 3,00 equiv), e a solução resultante foi agitada por 5 h a 25 °C. Os sólidos foram coletados por filtração. O valor de pH da solução foi ajustado para 7 com (sat) NaHCO₃ (aq) e a solução resultante foi extraída com 200 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob vácuo para proporcionar 1,5 g (81%) do composto de título como um óleo amarelo.

[0601] **1-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metila** A uma solução do produto da etapa anterior (1,35 g, 3,56 mmol, 1,00 equiv) em MeOH (50 mL) foi adicionado formaldeído (5 mL, 1,50 equiv) em 30 min. A isso, foi adicionado NaCNBH₃ (800 mg, 12,73 mmol, 3,00 equiv), e a solução resultante foi agitada

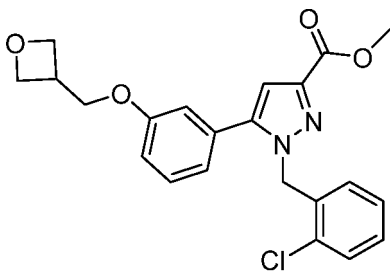
por 5 min a 25 °C. A solução resultante foi extraída com 200 mL de EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:7) para proporcionar 810 mg (56%) do composto de título como um líquido amarelo.

Intermediário D-142: **1-[[2-(dimetilamino)-6-fluorofenil]metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila**



[0602] O Intermediário **D-142** foi obtido a partir de Int. **D-133** por uma redução de zinco / sequência de aminação de redução similar àquela usada para preparar Int. **D-141**.

Intermediário D-143: **1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metila**



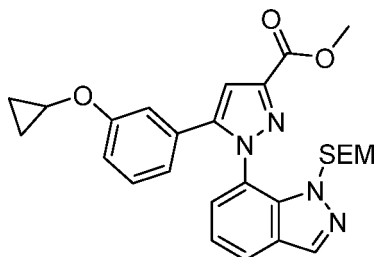
[0603] **Ácido** **1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-carboxílico** Uma solução de Int. **D-122** (3,2 g, 7,39 mmol, 1,00 equiv) em AcOH/HCl (15/5 mL) foi agitada por 2 h a 90 °C, então, resfriada, concentrada sob vácuo, e purificada com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc /éter de petróleo (2/1) para proporcionar 2 g

(82%) do composto de título como um óleo amarelo claro. LC-MS: (ES, m/z): 329,0. ^1H RMN: (300 MHz, DMSO) δ 12,83 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,29 (m, 3H), 6,81 (m, 5H), 5,48 (s, 2H).

[0604] **1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila** Uma solução do produto da etapa anterior (2 g, 6,08 mmol, 1,00 equiv) e H_2SO_4 (1 mL) em MeOH (20 mL) foi agitada por 2 h a 65 °C. O pH foi ajustado para 7 com NaHCO_3 saturado. A solução resultante foi extraída com 3x30 mL de EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na_2SO_4 , concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc /éter de petróleo (2/1) para proporcionar 1,7 g (82%) do composto de título como um sólido branco. LC-MS: (ES, m/z): 343,1. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO) δ 9,74 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 6,83 (m, 4H), 5,50 (s, 2H), 3,82 (s, 3H).

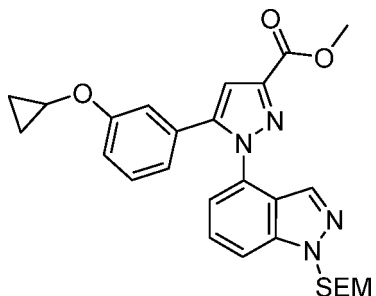
[0605] **1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]-1H-pirazol-3-carboxilato de metila** A uma solução do produto da etapa anterior (1,7 g, 4,96 mmol, 1,00 equiv), PPh_3 (2,62 g, 9,99 mmol, 2,00 equiv), e (oxetan-3-il)metanol (870 mg, 9,87 mmol, 2,00 equiv) em THF (30 mL) a -10 °C sob uma atmosfera de N_2 foi adicionado DTAD (1,82 g, 9,01 mmol, 1,80 equiv). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à rt e extraída com 3x30 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na_2SO_4 , concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc /éter de petróleo (1/3) para proporcionar 1,1 g (54%) do composto de título como um sólido branco. LC-MS: (ES, m/z): 413,1.

Intermediário D-144: 5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila



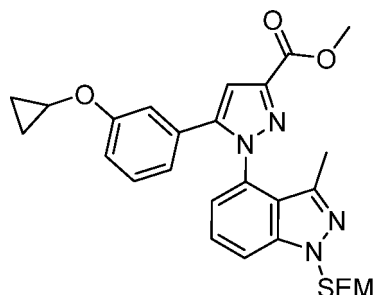
[0606] A uma solução de Int. **D-95** (600 mg, 1,60 mmol, 1,00 equiv) em CH₂Cl₂ (15 mL) foi adicionado NaH (128 mg, 5,33 mmol, 2,00 equiv). A solução foi agitada por 10 min, então, SEMCl (664 mg, 2,50 equiv) foi adicionado. A solução resultante foi agitada por 16 h à rt, então, bruscamente arrefecida pela adição de água, e extraída com 2x100 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 100 mL de salmoura, secadas com Na₂SO₄, concentradas sob vácuo, e purificadas com coluna de gel de sílica com o uso de EtOAc /éter de petróleo (1:2) para proporcionar 300 mg (37%) do composto de título como um óleo amarelo. LC-MS: (ES, *m/z*): 504.

Intermediário D-145: 5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-4-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila



[0607] A uma solução de Int. **D-94** (460 mg, 1,23 mmol, 1,00 equiv) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionado NaH (57,5 mg, 2,40 mmol, 2,00 equiv) a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 30 min, então, SEMCl (253 mg, 0,69 mmol, 1,30 equiv) foi adicionado. A solução resultante foi agitada por 5 h à rt, então, bruscamente arrefecida com H₂O e extraída com 3x20 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄, concentradas sob vácuo, e purificadas com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1/3) para proporcionar 300 mg (48%) do composto de título como um óleo incolor. LC-MS: (ES, m/z): 505,1.

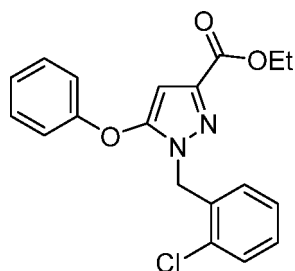
Intermediário D-146: 5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(3-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-4-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de metila



[0608] A uma solução de Int. **D-96** (500 mg, 1,29 mmol, 1,00 equiv) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionado NaH (62 mg, 2,58 mmol, 2,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 30 min a 0 °C, então, [2-(clorometoxi)etil]trimetilsilano (278 mg, 1,67 mmol, 1,30 equiv) foi adicionado. A solução resultante foi agitada por 5 h à rt, então, bruscamente arrefecida com H₂O e extraída com 3x20 mL de CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄, concentradas sob vácuo, e purificadas com prep-TLC com o uso de EtOAc /éter de petróleo

(1/3) para proporcionar 250 mg (36%) do composto de título como um óleo incolor. LC-MS: (ES, m/z): 519,40.

Intermediário D-147: 1-[(2-clorofenil)metil]-5-fenoxi-1H-pirazol-3-carboxilato de etila



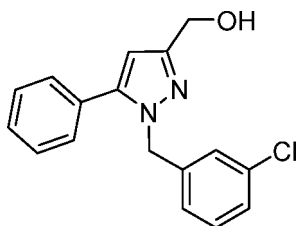
[0609] **1-[(2-clorofenil)metil]-5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-carboxilato de etila** Uma solução de Int. C-13 (4 g, 17,54 mmol, 1,00 equiv) e 2-oxobutanodioato de 1,4-dietila (0 mg, 1,30 equiv) em EtOH (120 mL) foi aquecida até refluxo de um dia para o outro, então, concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado com o uso de cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:20~1:5), para proporcionar 2,8 g (57%) do produto de título como um xarope amarelo.

[0610] **1-[(2-clorofenil)metil]-5-(2-nitrofenoxi)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila** Uma solução do produto da etapa anterior (2,8 g, 9,97 mmol, 1,00 equiv), 1-fluoro-2-nitrobenzeno (2,8 g, 19,84 mmol, 2,00 equiv), e K₂CO₃ (2,7 g, 19,57 mmol, 2,00 equiv) em DMF (20 mL) foi agitado de um dia para o outro a 90 °C. A solução resultante foi diluída com EtOAc, lavada com água e salmoura, secada com Na₂SO₄ anidro, e concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado com cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:50 a 1:10) para proporcionar 0,8 g (20%) do produto de título como um óleo amarelo.

[0611] **5-(2-aminofenoxi)-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-3-carboxilato de etila** Uma solução do produto da etapa anterior (800 mg, 1,99 mmol, 1,00 equiv) em AcOH / H₂O(3:1) (8 mL) foi agitado com Zn (600 mg, 9,38 mmol, 5,00 equiv) por 3 h a 60 °C. Os sólidos foram removidos por filtração, e o filtrado foi concentrado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de gel de sílica com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:30~1:5) para proporcionar 540 mg (73%) do produto de título como um sólido amarelo.

[0612] **1-[(2-clorofenil)metil]-5-fenoxi-1H-pirazol-3-carboxilato de etila** A uma solução do produto da etapa anterior (540 mg, 1,45 mmol, 1,00 equiv) em THF (15 mL) foi adicionado *terc*-butil nitrito (450 mg, 4,36 mmol, 3,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 30 min a 60 °C, então, concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado com Prep-TLC (EtOAc:PE=1:3) para proporcionar 220 mg (42%) do produto de título como um sólido.

Intermediário F-1: [1-[(3-clorofenil)metil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]metanol



[0613] Uma solução de Int. **D-98** (0,80 g, 2,45 mmol) em THF anidro foi resfriada a 0 °C. À mistura acima, LiAlH₄ (0,14g, 3,67 mmol) foi adicionado em porções, e a agitação foi continuada a 0 °C por 1,30 h. A mistura foi bruscamente arrefecida com água (0,15 mL) e 30% de solução de

NaOH aq. (0,3 mL) a 0°C, e a agitação foi continuada por 30 min. A mistura de reação foi filtrada, o bolo de filtro foi lavado com THF (2x 10 mL), e os filtrados foram combinados e evaporados até a secura. O resíduo foi submetido à cromatografia com SiO₂ (ISCO CombiFlash® Rf 200) com o uso de 0 a 40% de gradiente de EtOAc in DCM para proporcionar o produto de título (0,58 g 79%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,64-4,81 (d, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,86-6,94 (m, 1H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,39-7,46 (m 3H).

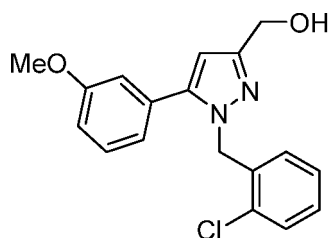
[0614] Os 3-(hidroximetil)pirazóis substituídos a seguir foram obtidos a partir da redução de LiAlH₄ dos ésteres metílicos correspondentes:

Tabela 11: Redução de LiAlH₄ de ésteres carboxílicos de pirazol.

Éster	Produto		Espectral
D-57	[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-2	LC-MS: (ES, m/z): [M+1] = 353.
D-59	[5-(3-metoxifenil)-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-3	
D-65	[5-(3-metoxifenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-4	
D-117	[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-etil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-5	LC-MS: (ES, m/z): 368.

D-132	[1-[(2-clorofenil)metil]-5-[1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-il]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-6	LC-MS: (ES, m/z): 373.
D-137	[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-7	

Intermediário F-8: [1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metanol



[0615] (iii) A uma solução de Int. **D-28** (5,5 g, 15,41 mmol, 1,00 equiv) em THF (100 mL) foi adicionado LiBH₄ (20 mL) por gotejamento com agitação a 0 °C em 5 min. A solução resultante foi agitada por 16 h à temperatura ambiente. A reação foi então bruscamente arrefecida pela adição de 5 mL de água, diluída com 200 mL de H₂O, extraída com 2x200 mL de EtOAc, e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 1x100 mL de salmoura, então, secada com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado a uma coluna de gel de sílica com EtOAc / éter de petróleo (1:8). Isso resultou no composto de título como um sólido branco (4,3 g, 85%).

[0616] Os 3-(hidroximetil)pirazóis substituídos a seguir foram obtidos a partir da redução de LiBH₄ dos ésteres metílicos correspondentes:

Tabela 12: Redução de LiBH_4 de ésteres carboxílicos de pirazol.

Éster	Produto	Espectral
D-29	[5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-9 LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 323.
D-30	[1-(2-bromofenil)-5-(1-etil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-10 LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 398,9.
D-31	[1-(2-bromofenil)-5-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-11 LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 383.
D-32	[1-(2-bromofenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-12 LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 417,00.
D-33	[1-(2-bromofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-13 LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 389.
D-34	[1-(2-bromofenil)-5-(1-propil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-14 LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 413,0.

D-35	[1-(2-bromofenil)-5-(3-ciclobutoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-15	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 399, 2.
D-36	[1-(2-fluorofenil)-5-[3-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-16	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 355, 2.
D-37	[5-(3-ciclobutoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-17	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 339.
D-38	[1-(2-fluorofenil)-5-[3-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-18	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 341.
D-39	[1-(2-fluorofenil)-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-19	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 341.
D-40	[5-(3-ciclobutoxifenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-20	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 334.
D-41	[5-(3,5-dietoxifenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-21	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 353, 00.

D-42	[5-(1-etil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1-(2-nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-22	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 364, 3.
D-43	[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-(quinolin-8-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-23	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : [M+1] = 388.
D-44	[5-(3,5-dimetoxifenil)-1-(2-etoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-24	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 355.
D-45	[5-(1-etil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-25	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 372.
D-46	[5-(3-ciclobutoxifenil)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-26	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 375.
D-47	[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-27	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 391, 10.
D-48	[5-[3-(ciclobutilmetoxi)fenil]-1-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-28	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 389.

D-49	[5-[3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-29	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 375.
D-50	[1-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-30	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 377.
D-51	[5-(3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-31	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 365.
D-52	[5-(3,5-dietoxifenil)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-32	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 393,05.
D-53	[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-(1-etil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-33	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 404.
D-54	[5-(3-metoxifenil)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-34	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 339.
D-55	[1-(1,3-dimetil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-35	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 405,35.

D-56	[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-36	
D-66	[1-(2-clorofenil)-5-[3-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-37	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 371,0.
D-67	[1-(2-clorofenil)-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-38	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 285,85.
D-68	[1-(2-clorofenil)-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-39	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 339.
D-69	[1-(2-clorofenil)-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-40	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 353.
D-70	[1-(2-clorofenil)-5-(3-ciclobutoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-41	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 355.
D-71	[1-(2-clorofenil)-5-[3-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-42	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 357.

D-72	[1-(2-clorofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-43	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 369,25.
D-73	[1-(2-clorofenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-44	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 371,00.
D-74	[1-(2-clorofenil)-5-[3-(ciclobutilmetoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-45	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 368,95.
D-76	[1-(2-clorofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-46	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 345.
D-77	[1-(2-clorofenil)-5-(3,5-dietoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-47	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 373,1.
D-79	[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-48	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 325,25.
D-80	[1-(2-bromofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-49	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>) : 387.

D-81	[1-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-50	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 405,0.
D-82	[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-51	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 375,00.
D-83	[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2,5-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-52	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 375,05.
D-84	[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-53	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 373.
D-85	[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2-etoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-54	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 350.
D-86	[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-55	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 337.
D-87	[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-56	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 321.

D-88	[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2-nitrofenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-57	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 352.
D-89	[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(propan-2-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-58	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 349.
D-90	[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-59	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 375.
D-91	[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-60	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 361.
D-92	[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-61	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 361.
D-93	[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-etil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-62	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 375.
D-97	[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-63	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 361, 2.

D-99	[1-[(2-ciclopropoxifenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-64	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 351.
D-100	[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-65	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 359.
D-107	[5-(1-benzotiofen-2-il)-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-66	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 354.
D-110	[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-67	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 353.
D-113	[5-(3-cloro-5-metoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-68	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 373.
D-116	[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-69	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 353.
D-115	[1-[(2-etoxifenil)metil]-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-70	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 377.

D- 121	[5-(3-etoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-71	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 352.
D- 130	[5-(3-etoxi-5-metoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-72	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 383.
D- 101	[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-73	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 364.
D- 102	[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[(2-nitrofenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-74	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 366.
D- 103	[1-[(2-bromofenil)metil]-5-(3-ciclopropoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-75	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 399.
D- 104	[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-76	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 357.
D- 105	[5-(2 <i>H</i> -1,3-benzodioxol-5-il)-1-[(2-clorofenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metanol	F-77	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 343.

D- 106	[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-78	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 303.
D- 108	[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1H-indol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-79	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 351.
D- 109	[1-[(2-etoxifenil)metil]-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-80	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 363.
D- 128	[5-(3,5-dietoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-81	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 397,05.
D- 111	[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-82	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 367.
D- 112	[5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1-([piridin-2-il]metil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-83	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 334.
D- 114	[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-84	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 352.

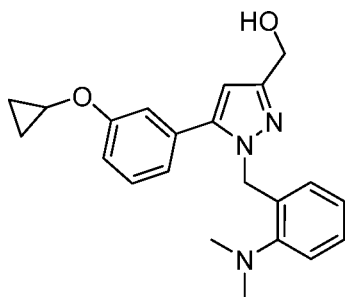
D-118	[5-(3-ciclobutoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-85	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 379.
D-119	[1-[(2-bromofenil)metil]-5-(3-ciclobutoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-86	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 412.
D-120	[5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-[(1-metil-1H-indazol-7-il)metil]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-87	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 405,3.
D-123	[5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1-([piridin-2-il]metil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-88	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 338.
D-124	[5-(3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-89	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 369.
D-125	[5-(3,5-dimetoxifenil)-1-(2-feniletil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-90	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 339.
D-126	[5-(3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-etoxi-6-fluorofenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-91	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 387,1.

D- 127	[5-(3,5-dimetoxifenil)-1-([piridin-2-il]metil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-92	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 326.
D- 129	[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3,5-dietoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-93	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 387,00.
D- 131	[1-[(2-clorofenil)metil]-5-[2-(propan-2-iloxi)-1,3-oxazol-5-il]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-94	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 348.
D- 143	[1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-95	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 385,1.
D- 144	[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-96	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 477.
D- 145	[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-indazol-4-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-97	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 477,2.
D- 146	[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(3-metil-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-1H-indazol-4-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-98	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 491,4.

Éster	Produto	
D-60	[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-99
D-61	[5-(4-bromotien-2-il)-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-100
D-62	[1-[(2-clorofenil)metil]-5-[5-(2-metilpropoxi)tien-2-il]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-101
D-63	1-[(2-clorofenil)-5-[2-(2-metilpropil)-1,3-oxazol-5-il]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-102
D-64	[1-[(2-clorofenil)metil]-5-[2-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-103
D-75	[1-(2-clorofenil)-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-104
D-78	(5-benzil-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-3-il)-metanol	F-105
D-134	(5-(3-metoxifenil)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]metil)-1H-pirazol-3-il)-metanol	F-106
D-135	(5-(3-metoxifenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il)metanol	F-107
D-136	(5-(3-metoxifenil)-1-([oxan-4-il]metil)-1H-pirazol-3-il)metanol	F-108
D-138	(1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-[(propan-2-il)carbamoil]fenil]-1H-pirazol-3-il)-metanol	F-109

D-139	(1-[(2,6-dimetoxifenil)metil]-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il)metanol	F-110
D-141	(1-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il)metanol	F-111
D-142	(1-[[2-(dimetilamino)-6-fluorofenil]metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)metanol	F-112
D-147	(1-[(2-clorofenil)metil]-5-fenoxi-1H-pirazol-3-il)metanol	F-113
D-1	(5-[(terc-butoxi)carbonil](fenil)amino)-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-3-il)metanol	F-114
D-140	(1-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)metanol	F-115

Intermediário F-116: [5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[[2-(dimetilamino)fenil]metil]-1H-pirazol-3-il]metanol



[0617] **[1-[(2-aminofenil)metil]-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metanol** Em um frasco de 25 mL, foram combinados Int. **F-74** [5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[(2-nitrofenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metanol (350 mg, 0,96 mmol, 1,00 equiv), AcOH (7,5 mL), H₂O (2,5 mL), e Zn (350 mg,

5,38 mmol, 5,60 equiv). A mistura resultante foi agitada por 3 h à rt. Os sólidos foram removidos. A solução resultante foi extraída com 3x30 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄ e concentradas sob vácuo para proporcionar 300 mg (93%) do composto de título como um óleo amarelo. LC-MS (ES, m/z): 336.

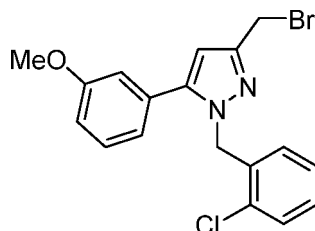
[0618] **[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[[2-(dimetilamino)fenil]metil]-1H-pirazol-3-il]metanol** Em um frasco de 15 mL, foram combinados o produto da etapa anterior (300 mg, 0,89 mmol, 1,00 equiv) MeOH (5 mL), AcOH (0,25 mL), HCHO (358 mg, 11,92 mmol, 4,00 equiv), e NaCNBH₃ (225 mg, 3,57 mmol, 4,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 2 h a 40 °C, bruscamente arrefecida pela adição de 5 mL de água / gelo, e extraída com 3x30 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄, concentradas sob vácuo, e purificadas por prep-TLC com EtOAc / hexano (1/1) para proporcionar 300 mg (92%) do composto de título como um óleo amarelo. LC-MS: (ES, m/z): 365. ¹H RMN: (300 MHz, DMSO) δ 7,30 (dd, J = 8,8, 7,6 Hz, 1H), 7,22 (td, J = 7,6, 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 6,9, 1,5 Hz, 2H), 6,73 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,67 (dt, J = 5,9, 3,1, 3,1 Hz, 1H), 2,55 (s, 6H), 0,62 (ddd, J = 5,9, 3,5, 1,3 Hz, 2H), 0,57 (m, 2H).

[0619] **Os compostos a seguir foram obtidos por meio de uma sequência de redução** de zinco / alquilação similar.

Tabela 13: Redução de Zn / alquilação de (nitroaril) pirazóis

Cpd de Nitro	Produto		Espectral
F-22	[1-[2-(dimetilamino)fenil]-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metanol	F-117	LC-MS: (ES, m/z): 362,40.
F-57	[5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(dimetilamino)fenil]-1H-pirazol-3-il]metanol	F-118	LC-MS: (ES, m/z): 350.

Intermediário G-1: 3-(bromometil)-1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol



[0620] A uma solução de Int. **F-8** (4,3 g, 13,08 mmol, 1,00 equiv) em CH₂Cl₂ (100 mL) foi adicionado CBr₄ (6,5 g, 1,50 equiv). Isso foi seguido pela adição de uma solução de PPh₃ (7 g, 26,69 mmol, 2,00 equiv) em CH₂Cl₂ (10 mL) por gotejamento com agitação a 0 °C em 5 min. A solução resultante foi agitada por 4 h à rt. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado a uma coluna de gel de sílica com EtOAc / éter de petróleo (1:5). Isso resultou no composto de título como um óleo amarelo (3,5 g, 68%).

[0621] Os 3-(bromometil)pirazóis substituídos a seguir foram obtidos a partir da reação do (hidroximetil)pirazol correspondente com PPh_3 / CBr_4 :

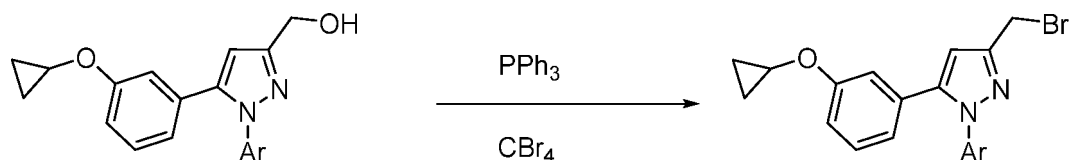


Tabela 14: Bromação de CBr_4 de (hidroximetil) pirazóis.

Álcool	Cpd de bromo		Espectral
F-6	3-(bromometil)-1-[(2-clorofenil)metil]-5-[1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-il]-1H-pirazol	G-2	LC-MS: (ES, m/z) 435.
F-9	3-(bromometil)-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1-fenil-1H-pirazol	G-3	LC-MS: (ES, m/z): 385.
F-10	6-[3-(bromometil)-1-(2-bromofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-etil-1H-indazol	G-4	LC-MS: (ES, m/z): 459.
F-14	6-[3-(bromometil)-1-(2-bromofenil)-1H-pirazol-5-il]-1-propil-1H-indazol	G-5	LC-MS: (ES, m/z): 475, 2.
F-19	3-(bromometil)-1-(2-fluorofenil)-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol	G-6	LC-MS: (ES, m/z): 403.
F-27	7-[3-(bromometil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1H-	G-7	LC-MS: (ES, m/z): 453.

	pirazol-1-il]-1-metil-1H-indazol		
F-30	7-[3-(bromometil)-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-1-il]-1-metil-1H-indazol	G-8	LC-MS: (ES, m/z): 441,3.
F-34	3-(bromometil)-5-(3-metoxifenil)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-1H-pirazol	G-9	LC-MS: (ES, m/z): 401.
F-43	3-(bromometil)-1-(2-clorofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol	G-10	LC-MS: (ES, m/z): 405,15.
F-46	3-(bromometil)-1-(2-clorofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol	G-11	LC-MS: (ES, m/z): 406. ¹ H-RMN: (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,63 (dt, J = 7,5, 2,0 Hz, 2H), 7,59 - 7,41 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,44 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,61 (s, 6H).
F-49	3-(bromometil)-1-(2-bromofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol	G-12	LC-MS: (ES, m/z): 447. ¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,50 (dddd, J = 29,7, 15,0, 7,5, 1,9 Hz, 3H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 - 6,85 (m, 2H),

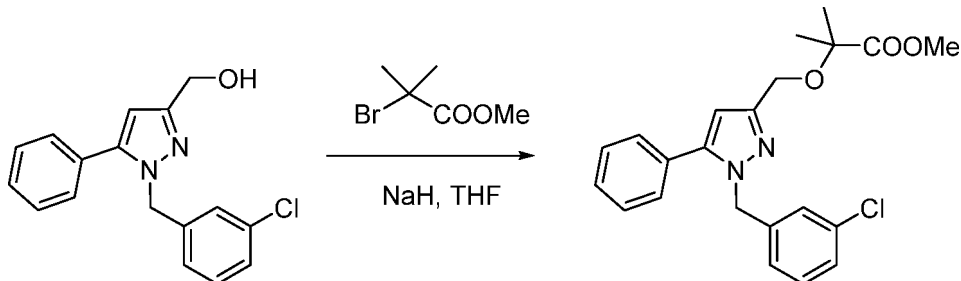
			6,85 – 6,75 (m, 2H), 4,78 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,55 (tt, J = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 0,69 – 0,58 (m, 2H), 0,49 (q, J = 2,7, 2,2 Hz, 2H).
F-55	3-(bromometil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol	G-13	LC-MS: (ES, m/z): 399
F-60	7-[3-(bromometil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-1-metil-1H-indazol	G-14	LC-MS: (ES, m/z): 425.
F-64	3-(bromometil)-1-[(2-ciclopropoxifenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol	G-15	LC-MS: (ES, m/z): 414.
F-65	3-(bromometil)-1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol	G-16	LC-MS: (ES, m/z): 423. ¹ H-RMN: (CDCl ₃ , ppm): δ: 7,42 – 7,30 (m, 2H), 7,29 – 7,16 (m, 4H), 6,83 – 6,71 (m, 2H), 6,52 – 6,36 (m, 8H), 5,45 (d, J = 1,0 Hz, 4H), 5,31 (s, 1H), 4,57 (s, 4H), 3,66 (s, 12H).
F-67	6-[3-(bromometil)-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-5-il]-1-metil-1H-indazol	G-17	LC-MS: (ES, m/z): 417. ¹ H RMN: (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,01 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,3,

			0,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,26 (dd, $J = 3,8, 1,5$ Hz, 2H), 7,10 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1H), 6,95 - 6,84 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,48 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,99 (s, 3H).
F-82	6-[3-(bromometil)-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-5-il]-1-etil-1H-indazol	G-18	LC-MS: (ES, m/z): 431.
F-89	3-(bromometil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1H-pirazol	G-19	LC-MS: (ES, m/z): 431,0.
F-94	5-[3-(bromometil)-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-5-il]-2-(propan-2-iloxi)-1,3-oxazol	G-20	LC-MS: (ES, m/z): 411.
F-118	2-[3-(bromometil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-1-il]-N,N-dimetilanilina	G-21	LC-MS: (ES, m/z): 413.

Álcool	Cpd de bromo	
F-99	3-(bromometil)-1-[(2-clorofenil)metil]-5-(2-metoxifenil)-1H-pirazol	G-22

F-100	3-(bromometil)-5-(4-bromotien-2-il)-[1- [(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol	G-23
F-106	3-(bromometil)-(5-(3-metoxifenil)-1-[[2- (propan-2-iloxi)fenil]metil]-1H-pirazol	G-24
F-107	3-(bromometil)-(5-(3-metoxifenil)-1-(2- metilpropil)-1H-pirazol	G-25
F-108	3-(bromometil)-(5-(3-metoxifenil)-1- ([oxan-4-il]metil)-1H-pirazol	G-26
F-116	2-([3-(bromometil)-5-(3- ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-1- il]metil)-N,N-dimetilanilina	G-27

Intermediário H-1: 2-([1-[(3-clorofenil)metil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila



[0622] A uma solução de Int. **F-1** (0,288 g, 0,964 mmol) DMF foi adicionado NaH (60%) (0,077 g, 1,93 mmol) em porções sob N₂ à temperatura ambiente, e a agitação foi continuada por 30 min. A mistura foi resfriada a 0 °C e 2-bromo-2-metil-propanoato de metila (0,16 mL, 1,25 mmol) foi adicionado por gotejamento seguido por NaI (0,143 g, 0,964 mmol). A mistura de reação foi aquecida à temperatura ambiente gradualmente e agitada de um dia para o outro. No fim desse período, a solução de NH₄Cl aq. foi adicionada, e a mistura

foi particionada com EtOAc (40 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2x 20 mL). As camadas de EtOAc combinadas foram lavadas com salmoura e secadas com Na₂SO₄, e o solvente foi evaporado. O resíduo foi submetido à cromatografia com SiO₂ (ISCO CombiFlash® Rf 200) com o uso de 0 a 50% de gradiente de EtOAc em hexanos para proporcionar o produto de título como um óleo (0,068 g, 38%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,56 (s, 6H). 3,68 (s, 3H), 4,58 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,87–6,93 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,16–7,22 (m, 2H), 7,26–7,34 (m, 2H), 7,34–7,42 (m, 3H).

[0623] Os ésteres carboxílicos de pirazol foram obtidos a partir da síntese de éter de Williamson do (hidroximetil)pirazol correspondente com BrC(CH₃)₂COOMe:

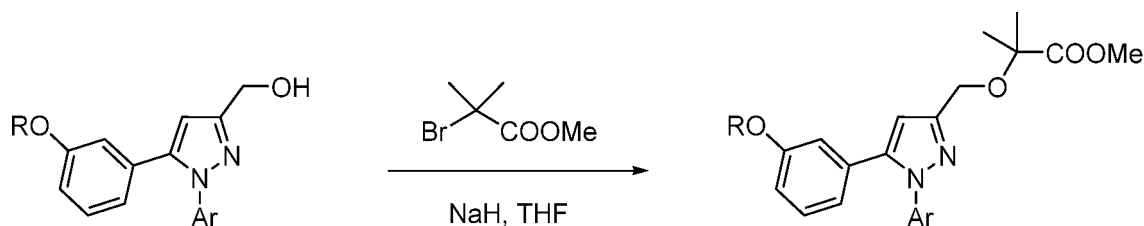


Tabela 15: Síntese de éter de (hidroximetil)pirazóis.

Álcool	Produto	Espectral
F-10	2-([1-(2-bromofenil)-5-(1-etil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-2 LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 499,1. ¹ H RMN: (300 MHz, DMSO) δ 8,01 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (dd,

			$J = 8,4, 0,8$ $\text{Hz, } 1\text{H}), 7,62$ $(\text{dd, } J = 7,8,$ $1,8 \text{ Hz, } 1\text{H}),$ $7,53 (\text{td, } J =$ $7,7, 7,6, 1,5$ $\text{Hz, } 1\text{H}), 7,48$ $(\text{dd, } J = 1,5,$ $0,8 \text{ Hz, } 1\text{H}),$ $7,44 (\text{m, } 1\text{H}),$ $6,96 (\text{dd, } J =$ $8,4, 1,4 \text{ Hz,}$ $1\text{H}), 6,79 (\text{s,}$ $1\text{H}), 4,50 (\text{s,}$ $2\text{H}), 4,32 (\text{q,}$ $J = 7,2, 7,2,$ $7,2 \text{ Hz, } 2\text{H}),$ $3,72 (\text{s, } 3\text{H}),$ $1,47 (\text{s, } 6\text{H}),$ $1,24 (\text{t, } J =$ $7,2, 7,2 \text{ Hz,}$ $3\text{H}).$
F-11	2-([1-(2-bromofenil)-5-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-3	LC-MS: (ES, m/z): 483. ^1H RMN: (300 MHz, DMSO- d_6) δ $7,99 (\text{d, } J =$ $1,0 \text{ Hz, } 1\text{H}),$ $7,73 (\text{dd, } J =$ $7,9, 1,5 \text{ Hz,}$ $1\text{H}), 7,67 -$

			7,47 (m, 4H), 7,42 (td, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,46 (s, 6H).
F-12	2-([1-(2-bromofenil)-5- [3-(2,2- dimetilpropoxi)fenil]-1H- pirazol-3-il]metoxi)-2- metilpropanoato de metila	H-4	LC-MS: (ES, m/z): 517,05. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,76 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,44 (ddd, J = 7,8, 6,6, 2,6 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,0, 8,0 Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 1,45 (s,

			6H), 0,93 (s, 9H).
F-20	2-([5-(3-ciclobutoxifenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-5	LC-MS: (ES, m/z): 434. ¹ H RMN: (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,68 (s, 1H), 7,38 – 7,20 (m, 2H), 7,05 – 6,94 (m, 2H), 6,92 – 6,82 (m, 2H), 6,75 – 6,62 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,50 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,02 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,30 – 2,15 (m, 2H), 2,03 – 1,86 (m, 2H), 1,79 – 1,65 (m, 1H), 1,63 – 1,47 (m, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

F-25	2-([5-(1-etil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-6 LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 472. ¹ H RMN: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,18 (s, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, <i>J</i> = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,54 (q, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 8,1, 7,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,26 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 1,48 (s, 6H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H).
-------------	---	--

F-26	2-([5-(3-ciclobutoxifenil)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-7	LC: (ES, <i>m/z</i>): 475. ¹H RMN: (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,21 (s, 1H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 7,28 – 7,09 (m, 2H), 6,94 – 6,86 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,75 – 6,66 (m, 1H), 6,45 (dd, <i>J</i> = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,19 – 4,05 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,89 – 1,74 (m, 2H), 1,67 (dd, <i>J</i> = 11,6, 8,3 Hz, 1H), 1,52 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 1,45 (s, 6H).
-------------	--	------------	---

F-27	2-([5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-8	LC-MS: (ES, m/z): 491,3. ^1H RMN: (300 MHz, DMSO) δ 8,19 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,81 (m, 3H), 6,62 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,17 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,46 (s, 6H), 0,87 (s, 9H).
F-28	2-([5-[3-(ciclobutilmetoxi)fenil]-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-9	LC-MS: (ES, m/z): 489. ^1H RMN: (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,02 (m,

			2H), 6,94 – 6,71 (m, 3H), 6,65 (dd, J = 2,6, 1,6 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,56 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,16 (s, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 2H), 1,89 – 1,77 (m, 2H), 1,66 (dt, J = 11,0, 7,6 Hz, 2H), 1,45 (s, 6H).
F-30	2-metil-2-([1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxil]propanoato de metila	H-10	LC-MS: (ES, m/z): 477. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,20 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,26 – 7,08 (m, 2H), 6,91 – 6,74 (m, 3H), 6,64 (dd,

			$J = 2,5, 1,5$ $\text{Hz}, 1\text{H}), 4,52$ $(s, 2\text{H}), 3,71$ $(s, 3\text{H}), 3,44$ $(s, 3\text{H}), 3,35$ $(d, J = 6,6 \text{ Hz},$ $2\text{H}), 1,81 \text{ (dh,}$ $J = 13,4, 6,8$ $\text{Hz}, 1\text{H}), 1,47$ $(s, 6\text{H}), 0,85$ $(d, J = 6,6 \text{ Hz},$ $6\text{H}) .$
F-33	2-([5-[3-(2,2- dimetilpropoxi)fenil]-1- (1-etil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)- 1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)- 2-metilpropanoato de metila	H-11	LC-MS: (ES, m/z): 504. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (s, 1H), 7,93 (dd, $J =$ 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 7,3, 1,0$ Hz, 1H), 7,27 - 7,07 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,84 - 6,72 (m, 2H), 6,61 (dd, $J =$ 2,5, 1,6 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,18 (s,

			3H), 3,16 (s, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,10 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,87 (s, 9H).
F-47	2-([1-(2-clorofenil)-5-(3,5-dietoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-12	LC-MS: (ES, m/z): 473,05. ^1H RMN: (300 MHz, DMSO) δ 7,57 (m, 4H), 6,70 (s, 1H), 6,38 (t, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,85 (q, $J = 7,0$, 7,0, 7,0 Hz, 4H), 3,71 (s, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,22 (t, $J = 7,0$, 7,0 Hz, 6H).
F-48	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-13	LC-MS: (ES, m/z): 425,2. ^1H -RMN: δ (300 MHz, DMSO- d_6) 7,54 (2 H, m), 7,31

			(3 H, m), 6,90 (3 H, m), 6,67 (1 H, s), 4,45 (2 H, s), 3,69 (3 H, s), 3,61 (1 H, dp, J =6,1, 3,1, 3,1, 3,0, 3,0 Hz), 1,44 (6 H, s), 0,54 (4 H, m).
F-61	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-14	LC-MS: (ES, m/z): 461. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 - 7,62 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,6, 7,3 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,01 - 6,84 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (tt, J = 6,2, 3,0 Hz, 1H), 1,48 (s, 6H), 0,60 - 0,46

			(m, 2H), 0,40 (dq, $J = 6,8, 3,4$ Hz, 2H).
F-62	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-etil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-15	LC-MS: (ES, m/z): 475. ¹ H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (s, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 7,3, 1,0$ Hz, 1H), 7,27 - 7,05 (m, 2H), 6,93 (dt, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 2H), 6,76 (dd, $J = 2,5, 1,6$ Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,35 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,33 - 3,29 (m, 1H), 1,45 (s, 6H), 1,10 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,52 - 0,28 (m, 4H).

F-66	2-([5-(1-benzotiofen-2-il)-1-[(2-clorofenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-16	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 454. ¹ H RMN: (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,04 - 7,96 (m, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,32 (tt, <i>J</i> = 7,4, 5,5 Hz, 2H), 6,78 - 6,70 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,44 (s, 6H).
F-69	2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-17	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 453. ¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,94 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,79 - 7,65 (m, 1H), 7,45 (dd, <i>J</i> = 8,5,

			7,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 7,10 (dd, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 1H), 6,85 - 6,73 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 1,44 (s, 6H).
F-70	2-([1-[(2-eto xifenil)metil]-5-(1-etil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-18	LC-MS: (ES, m/z): 477. ¹ H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 7,68 (q, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 8,2, 1,1$

			Hz, 1H), 6,86 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,40 – 4,35 (m, 2H), 3,93 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,12 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
F-71	2-([5-(3-etoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-19	LC-MS: (ES, m/z): 452. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 8,2, 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,04 – 6,91 (m, 3H), 6,90 – 6,79 (m, 2H), 6,69 (dd, J =

			7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,96 (dq, $J = 26,5, 6,9$ Hz, 4H), 3,69 (s, 3H), 1,42 (s, 6H), 1,25 (dt, $J = 18,7, 7,0$ Hz, 6H).
F-75	2-([1-[(2-bromofenil)metil]-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-20	LC-MS: (ES, m/z): 499,3. ^1H RMN: (300 MHz, DMSO) δ 7,62 (dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,35 (tdd, $J = 7,5, 7,5, 2,6, 1,0$ Hz, 2H), 7,23 (td, $J = 7,6, 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,69 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,68

			(s, 4H), 1,42 (s, 6H), 0,59 (tt, $J = 5,8$, 5,8, 2,4, 2,4 Hz, 4H).
F-79	2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1 <i>H</i> -indol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-21	LC-MS: (ES, m/z): 451. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,59 (d, $J =$ 8,1 Hz, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,41 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,03 (dd, $J =$ 8,2, 1,5 Hz, 1H), 6,84 – 6,76 (m, 1H), 6,49 – 6,42 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 1,44 (s, 6H).
F-80	2-([1-[(2-etoxifenil)metil]-5-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-	H-22	LC-MS: (ES, m/z): 463. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6) δ

	2-metilpropanoato de metila		8,09 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,3, 0,8$ Hz, 1H), 7,69 (q, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 8,4, 1,1$ Hz, 1H), 6,86 (td, $J = 7,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J = 7,5, 1,7$ Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,93 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 1,12 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).
F-90	2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-(2-feniletil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-	H-23	LC-MS: (ES, m/z): 439.

	il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila		¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,29 – 7,11 (m, 3H), 7,04 – 6,94 (m, 2H), 6,54 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 6,37 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,25 (dd, <i>J</i> = 8,1, 6,6 Hz, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,05 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 1,43 (s, 6H).
--	--	--	--

Álcool	Produto		Espectral
1			
F-13	2-([1-(2-bromofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-24	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 489.
F-14	2-([1-(2-bromofenil)-5-(1-propil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-25	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 535,1.

F-15	2-([1-(2-bromofenil)-5-(3-ciclobutoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-26	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 499, 3.
F-16	2-([1-(2-fluorofenil)-5-[3-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-27	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 455, 3.
F-17	2-([5-(3-ciclobutoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-28	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 439.
F-18	2-([1-(2-fluorofenil)-5-[3-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-29	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 440.
F-21	2-([5-(3,5-dietoxifenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-30	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 453, 25.
F-24	2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-(2-etoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-31	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 455.
F-29	2-([5-[3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-32	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 475.

F-31	2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-33	LC-MS: (ES, m/z): 465.
F-32	2-([5-(3,5-dietoxifenil)-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-34	LC-MS: (ES, m/z): 493,15.
F-35	2-([1-(1,3-dimetil-1H-indazol-7-il)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-35	LC-MS: (ES, m/z): 505,3.
F-36	2-([5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-36	LC-MS: (ES, m/z): 492
F-37	2-([1-(2-clorofenil)-5-[3-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-37	LC-MS: (ES, m/z): 471,3.
F-38	2-([1-(2-clorofenil)-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-38	LC-MS: (ES, m/z): 386,00.
F-39	2-([1-(2-clorofenil)-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-39	LC-MS: (ES, m/z): 455.

F-40	2-([1-(2-clorofenil)-5-(1-etil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-40	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 453.
F-41	2-([1-(2-clorofenil)-5-(3-ciclobutoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-41	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 455.
F-42	2-([1-(2-clorofenil)-5-[3-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-42	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 457.
F-44	2-([1-(2-clorofenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-43	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 471, 10.
F-45	2-([1-(2-clorofenil)-5-[3-(ciclobutilmetoxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-44	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 469, 15.
F-46	2-([1-(2-clorofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-45	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 445.
F-49	2-([1-(2-bromofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-46	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 486, 95

F-50	2-([1-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-47	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 503,1.
F-51	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-48	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 475,05.
F-52	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2,5-diclorofenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-49	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 475,1.
F-53	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-50	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 473.
F-54	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2-etoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-51	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 450.
F-56	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-52	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 421.
F-58	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(propan-2-il)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-53	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 449.

F-59	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-54	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 475.
F-60	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-55	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 461.
F-63	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-metil-1 <i>H</i> -1,3-benzodiazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-56	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 461,1.
F-68	2-([5-(3-cloro-5-metoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-57	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 473
F-72	2-([5-(3-etoxi-5-metoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-58	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 483.
F-73	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-59	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 465.
F-76	2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-60	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 457.

F-77	2-([5-(2 <i>H</i> -1,3-benzodioxol-5-il)-1-[(2-clorofenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-61	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 443.
F-78	2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-62	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 403.
F-81	2-([5-(3,5-dietoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-63	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 497, 25.
F-82	2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-etil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-64	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 467.
F-83	2-([5-(1-etil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1-([piridin-2-il]metil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-65	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 434.
F-84	2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-5-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-66	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 452.
F-85	2-([5-(3-ciclobutoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-67	LC-MS : (ES, <i>m/z</i>) : 479.

F-86	2-([1-[(2-bromofenil)metil]-5-(3-ciclobutoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-68	LC-MS : (ES, m/z) : 512.
F-87	2-([5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-[(1-metil-1H-indazol-7-il)metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-69	LC-MS : (ES, m/z) : 505.
F-88	2-metil-2-([5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1-([piridin-2-il]metil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)propanoato de metila	H-70	LC-MS : (ES, m/z) : 438.
F-89	2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-71	LC-MS : (ES, m/z) : 469.
F-91	2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-etoxi-6-fluorofenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-72	LC-MS : (ES, m/z) : 487, 2.
F-92	2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-([piridin-2-il]metil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-73	LC-MS : (ES, m/z) : 426.
F-93	2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3,5-dietoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-74	LC-MS : (ES, m/z) : 487, 2.

F-95	2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-75	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 485, 2.
F-96	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-76	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 577.
F-97	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-77	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 577, 3.
F-98	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(3-metil-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1 <i>H</i> -indazol-4-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-78	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 591, 3.
F-4	2-([5-(3-metoxifenil)-1-(2-metilfenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-79	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 394.
F-2	2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1 <i>H</i> -1,3-benzodiazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-80	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 453.
F-5	2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-etil-1 <i>H</i> -1,2,3-benzotriazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-81	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 468.

F-117	2-([1-[2-(dimetilamino)fenil]-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-82	LC-MS : (ES, m/z) : 478, 3.
--------------	--	-------------	--------------------------------------

Álcool	Produto	
F-23	2-([5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-(quinolin-8-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-83
F-101	2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[5-(2-metilpropoxi)tien-2-il]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-84
F-102	2-(1-[(2-clorofenil)-5-[2-(2-metilpropil)-1,3-oxazol-5-il]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-85
F-103	2-(1-[(2-clorofenil)metil]-5-[2-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-86
F-104	2-([1-(2-clorofenil)-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-87
F-105	Ácido 2-([5-benzil-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico	H-88
F-110	2-[1-[(2,6-dimetoxifenil)metil]-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-89
F-111	2-[(1-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-90

F-112	2-(1-[[2-(dimetilamino)-6-fluorofenil]metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2-metil propanoato de metila	H-91
F-113	(1-[(2-clorofenil)metil]-5-fenoxi-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2-metil-propanoato de metila	H-92
F-114	2-[(5-[(terc-butoxi)carbonil](fenil)amino)-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-93
F-115	2-[(1-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-94
F-7	2-[(1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-nitrofenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-95

[0624] Os ésteres a seguir de ácido 2-hidroxi-2-metilbutanoico foram preparados.

[0625] **2-hidroxi-2-metilbutanoato de metila** A uma solução de ácido 2-hidroxi-2-metilbutanoico (3,0 g, 25,40 mmol, 1,00 equiv) em MeOH (100 mL) foi adicionado H₂SO₄ (3 mL) por gotejamento com agitação a 0 °C. A solução resultante foi aquecida até refluxo por 16 h, resfriada, concentrada sob vácuo, diluída com 200 mL de EtOAc, lavada com 1x100 mL de (sat)NaHCO₃(aq), secada com Na₂SO₄, e concentrada sob vácuo para proporcionar 780 mg (23%) do composto de título como um óleo incolor.

[0626] (2R)-2-hidroxi-2-metilbutanoato de metila
A uma solução de ácido (2R)-2-hidroxi-2-

metilbutanoico (1,0 g, 8,47 mmol, 1,00 equiv) em MeOH (50 mL) foi adicionado SOCl_2 (2,0 g, 2,00 equiv) por gotejamento com agitação a 0 °C. A solução resultante foi aquecida até refluxo por 16 h, então, concentrada sob vácuo, diluída com 100 mL de CH_2Cl_2 . A mistura foi secada com Na_2SO_4 e concentrada sob vácuo, proporcionando 700 mg (63%) do composto de título como um óleo incolor. ^1H -RMN: (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,79 (s, 3H), 3,04 (s, 1H), 1,89 – 1,61 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

[0627] **(2S)-2-hidroxi-2-metilbutanoato de metila**

A uma solução de ácido (2S)-2-hidroxi-2-metilbutanoico (500 mg, 4,23 mmol, 1,00 equiv) em MeOH (30 mL) foi adicionado SOCl_2 (1,03 mg, 0,01 mmol, 2,00 equiv) por gotejamento com agitação a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 16 h a 60 °C, então, concentrada sob vácuo, diluída com 200 mL de CH_2Cl_2 , lavada com 1x100 mL de (sat) $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$, e evaporada sob pressão reduzida. O sólido que foi formado foi secado em um forno sob pressão reduzida, proporcionando 400 mg (72%) do composto de título como óleo incolor. LC-MS: (ES, m/z): 132. ^1H RMN (DMSO) δ : 5,10 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,73 – 1,44 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 0,78 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

[0628] Os ésteres carboxílicos de pirazol substituídos a seguir foram obtidos a partir de síntese de éter de Williamson do (bromometil)pirazol correspondente com $\text{HO}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOMe}$:

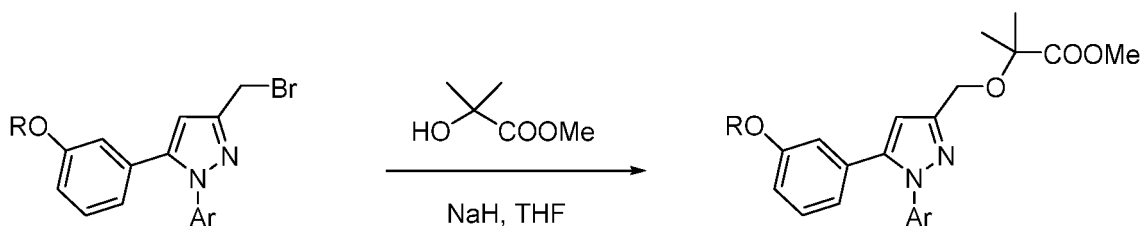


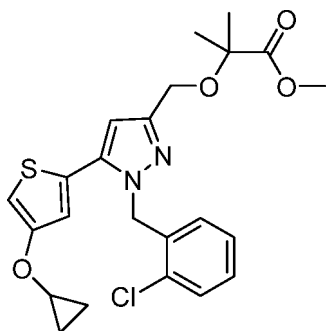
Tabela 16: Síntese de éter de (bromometil) pirazóis.

Cpd de bromo	Produto	Espectral
G-3	2-metil-2-([5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-il]metoxi)propanoato de metila	H-96 LC-MS: (ES, m/z): 423.
G-5	(2R)-2-([1-(2-bromofenil)-5-(1-propil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de etila (Essa reação foi realizada com (2R)-2-hidroxi-2-metilbutanoato de metila)	H-97 LC-MS: (ES, m/z): 541,1.
G-6	2-([1-(2-fluorofenil)-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-98 LC-MS: (ES, m/z): 441.
G-9	2-([5-(3-metoxifenil)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-99 LC-MS: (ES, m/z): 439.
G-22	2-[3-(bromometil)-1-[(2-clorofenil)metil]-5-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-100
G-10	2-([1-(2-clorofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-101

G-12	(2R)-2-([1-(2-bromofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de metila	H-102	LC-MS: (ES, m/z): 499,3.
G-13	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-103	LC-MS: (ES, m/z): 437.
G-25	2-([5-(3-metoxifenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-104	
G-26	2-([5-(3-metoxifenil)-1-([oxan-4-il]metil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-105	
G-15	2-([1-[(2-ciclopropoxifenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-106	LC-MS: (ES, m/z):451.
G-16	2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-107	LC-MS: (ES, m/z): 459.
G-17	2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-108	LC-MS: (ES, m/z): 453.

G-20	2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[2-(propan-2-iloxi)-1,3-oxazol-5-il]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-109	LC-MS: (ES, m/z): 448.
G-2	2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-il]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-110	LC-MS: (ES, m/z): 473.
G-27	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(dimetilamino)fenil]metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-111	LC-MS: (ES, m/z): 464.
G-21	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(dimetilamino)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-112	LC-MS: (ES, m/z): 450
G-24	2-([5-(3-metoxifenil)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]metil]-1H-pirazol-3-il]-metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-113	

Intermediário H-114: 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-ciclopropoxitien-2-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila



[0629] 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-bromotien-2-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de terc-butila

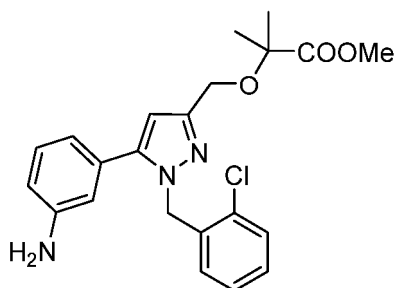
A uma solução de 2-hidroxi-2-metilpropanoato de terc-butila (2,14 g, 13,36 mmol, 3,00 equiv) em THF (50 mL) foi adicionado NaH (535 mg, 13,38 mmol, 3,00 equiv), em porções a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C por 20 min. A isso, foi adicionado Int **G-23** (2 g, 4,48 mmol, 1,00 equiv) a 0 °C e Bu₄NI (1,0 g, 2,72 mmol, 0,50 equiv). A solução resultante foi agitada por 16 h à rt, então, bruscamente arrefecida pela adição de água/gelo. A solução resultante foi extraída com 500 mL de EtOAc, e as camadas orgânicas foram combinadas e secadas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi aplicado a uma coluna de gel de sílica com EtOAc / éter de petróleo (1:2). Isso resultou no composto de título como um óleo amarelo (400 mg, 17%).

[0630] 2-([5-(4-bromotien-2-il)-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila. A uma solução do produto da etapa anterior (400 mg, 0,76 mmol, 1,00 equiv) em MeOH (20 mL) foi adicionado HCl aq (1 mL) por gotejamento com agitação à rt. A solução resultante

foi agitada por 3 h a 65 °C, concentrada sob vácuo, e diluída com 100 mL de EtOAc. O valor de pH da solução foi ajustado para 7 a 8 com (sat) NaHCO₃ (aq). A mistura foi secada com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. Isso resultou no composto de título como um óleo amarelo (350 mg, 95%).

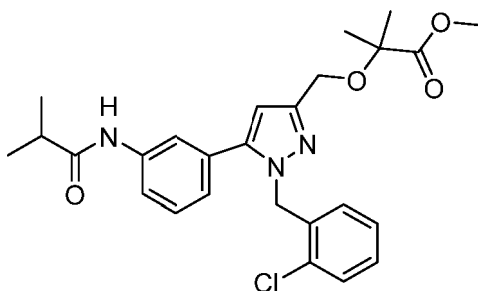
[0631] **2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-ciclopropoxitien-2-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila** A uma solução do produto da etapa anterior (350 mg, 0,72 mmol, 1,00 equiv) em dioxano (10 mL) foi adicionado por etapas Cs₂CO₃ (473 mg, 1,45 mmol, 2,00 equiv), pré-catalisador XantPhos de 2^a Geração (322 mg, 0,36 mmol, 0,50 equiv), e ciclopropanol (168 mg, 2,89 mmol, 4,00 equiv). A mistura de reação final foi irradiada com **radiação de micro-ondas por 1 h a 85 °C. A solução resultante foi diluída com 100 mL de EtOAc. A mistura resultante foi lavada com 2x100 mL de salmoura. A mistura foi secada com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado a uma coluna de gel de sílica com EtOAc / éter de petróleo (1:2). Isso resultou no composto de título como um óleo amarelo (150 mg, 45%).**

Intermediário H-115: 2-([5-(3-aminofenil)-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila



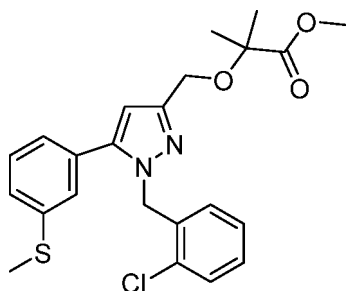
[0632] A uma solução de Int. **H-95** (400 mg, 0,90 mmol, 1,00 equiv) em AcOH / H₂O (10/1 mL) foi adicionado Zn (400 mg, 6,15 mmol), em porções à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada por 2 h à temperatura ambiente. Os sólidos foram removidos por filtração. O valor de pH da solução foi ajustado para 7 a 8 com sat NaHCO₃. A solução resultante foi extraída com 100 mL de EtOAc, e as camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com 2 x 200 mL de salmoura, secadas com Na₂SO₄ anidro e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por Prep-TLC com DCM/MeOH (30:1), proporcionando 230 mg (62%) do produto de título como um óleo amarelo.

Intermediário H-116: 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(2-metilpropanamido)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila



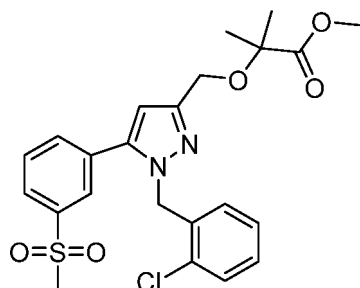
[0633] Uma solução de Int. **H-115** (200 mg, 0,48 mmol, 1,00 equiv), HATU (276 mg, 0,73 mmol, 1,50 equiv), ácido 2-metilpropanoico (130 mg, 1,48 mmol, 3,00 equiv) e DIEA (187 mg, 1,45 mmol, 3,00 equiv) em DMF (20 mL) foi agitada de um dia para o outro à rt, então diluída com 200 mL de EtOAc, lavada com 2x100 mL de salmoura, secada com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por Prep-TLC com DCM/MeOH (30:1), para proporcionar 155 mg (66%) do produto de título como um sólido amarelo.

Intermediário H-117: 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(metilsulfanil)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila



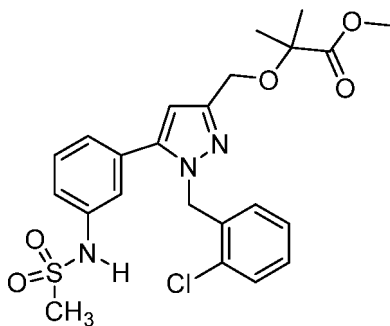
[0634] A uma solução de Int. **H-115** (700 mg, 1,69 mmol, 1,00 equiv) em MeCN (10 mL). foi adicionado dissulfeto de dimetila (319 mg, 3,39 mmol, 2,00 equiv). A mistura resultante foi aquecida 60 °C por 1 h, então, resfriada à rt. Terc-butil nitrito (350 mg, 3,40 mmol, 2,00 equiv) foi, então, adicionado por gotejamento com agitação, e a solução resultante foi agitada por 3 h a 60 °C, então, diluída com 200 mL de EtOAc, lavada com 2x100 mL de salmoura, secada com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em Prep-TLC com EtOAc / éter de petróleo (1:2). Isso resultou em 300 mg (40%) do produto de título como um óleo amarelo.

Intermediário H-118: 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metanossulfonilfenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila



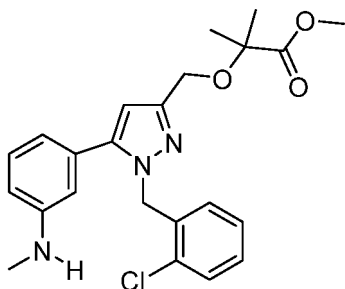
[0635] A uma solução de Int. **H-117** (300 mg, 0,67 mmol, 1,00 equiv) em MeOH / H₂O (10/5 mL) foi adicionado K₂S₂O₈ (233 mg, 1,53 mmol, 1,00 equiv), em porções à rt. A solução resultante foi agitada por 2 h, então diluída com 200 mL de EtOAc, lavada com 2x100 mL de salmoura, secada com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em Prep-TLC com EtOAc / éter de petróleo (1:3). Isso resultou em 180 mg (58%) do produto de título como um sólido amarelo.

Intermediário H-119: 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metanossulfonamidofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila



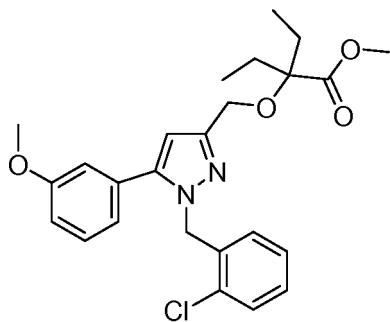
[0636] A uma solução de Int. **H-115** (200 mg, 0,48 mmol, 1,00 equiv), piridina (75 mg, 0,95 mmol, 2,00 equiv), e DMAP (6 mg, 0,05 mmol, 0,10 equiv) em DCM (10 mL). Foi adicionado cloreto de metanossulfonila (83 mg, 0,72 mmol, 1,50 equiv) por gotejamento com agitação a 0 °C. A solução resultante foi agitada de um dia para o outro à rt, então, diluída com 100 mL de DCM, lavada com 2x100 mL de salmoura, secada com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em Prep-TLC com EtOAc / éter de petróleo (1:4). Isso resultou em 100 mg (42%) do produto de título como um óleo amarelo.

Intermediário H-120: 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(metilamino)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila



[0637] A uma solução de Int. **H-115** (200 mg, 0,48 mmol, 1,00 equiv) em MeOH (10 mL) foi adicionado paraformaldeído (107 mg, 2,43 mmol, 5,00 equiv), seguido pela adição de MeONa (0,45 mL, 5,00 equiv, 5,4M) por gotejamento com agitação à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada por 2 h a 60 °C, então, resfriada a 0 °C. NaBH₄ (92 mg, 2,43 mmol, 5,00 equiv) foi adicionado, e a solução foi agitada por 1 h a 60 °C, então, resfriada, diluída com 100 mL de EtOAc, lavada com 2x50 mL de salmoura, secada com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em Prep-TLC com EtOAc /éter de petróleo (1:4). Isso resultou em 100 mg (48%) do produto de título como um óleo amarelo.

Intermediário H-121: 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-etilbutanoato de metila



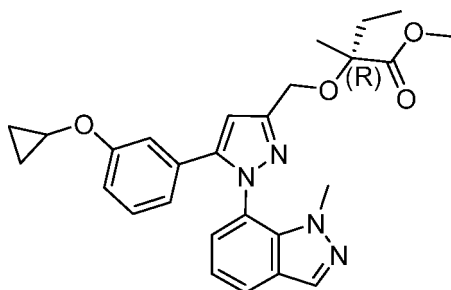
[0638] **2-etil-2-hidroxibutanoato de metila** A

uma solução de ácido 2-etil-2-hidroxibutanoico (2,0 g, 15,13 mmol, 1,00 equiv) em MeOH (100 mL) foi adicionado H₂SO₄ (3 mL) por gotejamento com agitação à rt. A solução resultante foi aquecida até refluxo por 16 h, então, concentrada sob vácuo, diluída com 200 mL de EtOAc, lavada com 2x100 mL de sat NaHCO₃, secada com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob vácuo, proporcionando 800 mg (36%) do produto de título como um óleo incolor.

[0639] 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-

metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-etilbutanoato de metila A uma solução de 2-etil-2-hidroxibutanoato de metila (371 mg, 2,54 mmol, 2,00 equiv) em DMF/THF (7/7 mL) foi adicionado NaH (100 mg, 4,17 mmol, 2,00 equiv) a 0 °C em 30 min. A isso, foi adicionado NaI (140 mg) e Int. **G-1** (500 mg, 1,28 mmol, 1,00 equiv). A solução resultante foi agitada por 16 h à rt. O resíduo foi aplicado a uma Prep-TLC com EtOAc /éter de petróleo (1:10). As frações coletadas foram combinadas e concentradas sob vácuo. Isso resultou em 210 mg (38%) do produto de título como um líquido branco.

Intermediário H-122: (2R)-2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de metila



[0640] (2R)-2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-

metilbutanoato de metila A uma solução de (2R)-2-hidroxi-2-metilbutanoato de metila (250 mg, 1,89 mmol, 2,00 equiv) em THF (20 mL) foi adicionado NaH (76 mg, 1,90 mmol, 2,00 equiv), em porções a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C por 20 min, então, Int. F-10 (400 mg, 0,94 mmol, 1,00 equiv) a 0 °C, Bu₄NI (200 mg, 0,54 mmol, 0,50 equiv) foi adicionado. A solução resultante foi agitada por 16 h à rt, então, bruscamente arrefecida pela adição de água/gelo. A solução resultante foi extraída com 100 mL de acetato de etila, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄, concentradas sob vácuo, e purificadas com Prep-TLC com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:1) para proporcionar 160 mg (36%) do composto de título como um sólido amarelo. LC-MS: (ES, m/z): 475.

[0641] Os ésteres carboxílicos de pirazol substituídos a seguir foram obtidos a partir de síntese de éter de Williamson do (bromometil)pirazol correspondente com HO-C(CH₃)(Et)COOMe:

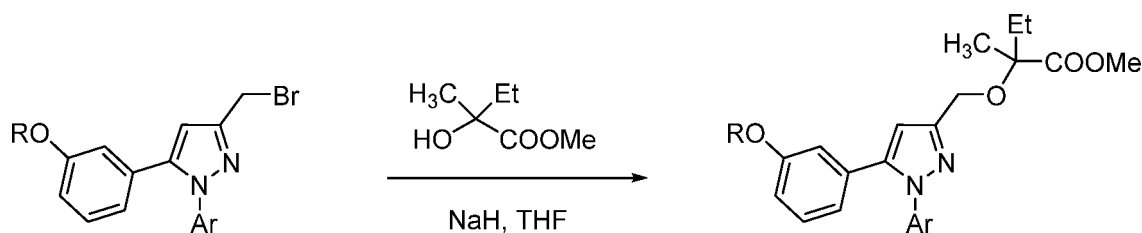


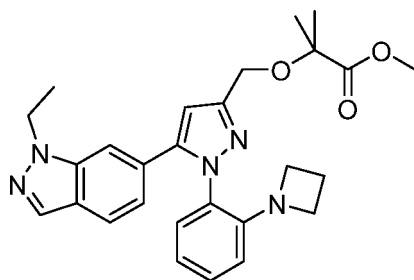
Tabela 17: Síntese de éter de (bromometil) pirazóis.

Cpd de bromo	Produto		Espectral

G-1	(2 <i>S</i>)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de metila	H-123	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 443.
G-1	(2 <i>R</i>)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de metila	H-124	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 443.
G-4	(2 <i>R</i>)-2-([1-(2-bromofenil)-5-(1-etil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de etila	H-125	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 525.
G-7	(2 <i>R</i>)-2-([5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de metila	H-126	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 505.
G-8	(2 <i>R</i>)-2-metil-2-([1-(1-metil-1 <i>H</i> -indazol-7-il)-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)butanoato de etila	H-127	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 505, 15.
G-10	(2 <i>R</i>)-2-([1-(2-clorofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de etila	H-128	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 469, 1.
G-11	(2 <i>R</i>)-2-([1-(2-clorofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de metila	H-129	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 459.
G-18	(2 <i>R</i>)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-etil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de metila	H-130	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 481.
G-18	(2 <i>S</i>)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-etil-1 <i>H</i> -indazol-6-il)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de metila	H-131	

G-19	(2 <i>R</i>)-2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de etila	H-132	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 497,5.
-------------	--	--------------	----------------------------------

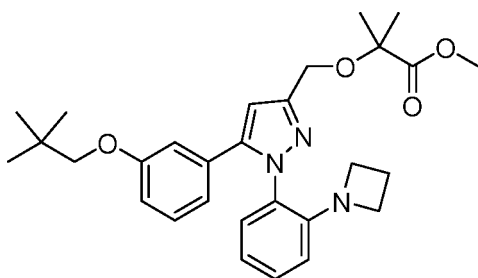
Intermediário H-133: 2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(1-etil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila



[0642] Em um tubo vedado de 20 mL foram combinados 2-([1-(2-bromofenil)-5-(1-etil-1*H*-indazol-6-il)-1*H*-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila (200 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv), L-prolina (46 mg, 0,40 mmol, 1,00 equiv), CuI (38 mg, 0,20 mmol, 0,50 equiv), K₂CO₃ (166 mg, 1,20 mmol, 3,00 equiv), azetidina (69 mg, 1,21 mmol, 3,00 equiv), e DMSO (10 mL). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 70 °C. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente. A solução resultante foi extraída com 3x20 mL de EtOAc e as camadas orgânicas combinadas e secadas com Na₂SO₄ e concentradas sob vácuo. O resíduo foi purificado por prep-TLC com EtOAc /éter de petróleo (1/3). Isso resultou em 50 mg (26%) do composto de título como óleo amarelo claro. LC-MS: (ES, *m/z*): 474. ¹H RMN: (300 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,69 (td, *J* = 7,6, 7,5, 1,3 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,25 (q, *J*

= 7,3, 7,3, 7,3 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,58 (dq, J = 24,9, 7,4, 7,3, 7,3 Hz, 4H), 2,10 (p, J = 7,3, 7,3, 7,3, 7,3 Hz, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,34 (q, J = 8,2, 8,2, 7,2 Hz, 3H).

Intermediário H-134: 2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila



[0643] Em um tubo vedado de 30 mL, foram combinados Int. **H-4** (200 mg, 0,39 mmol, 1,00 equiv), L-prolina (44 mg, 0,38 mmol, 1,00 equiv), CuI (40 mg, 0,21 mmol, 0,50 equiv), K_2CO_3 (160 mg, 1,16 mmol, 3,00 equiv), azetidina (66 mg, 1,16 mmol, 3,00 equiv), e DMSO (10 mL). A solução resultante foi agitada de um dia para o outro a 70 °C, resfriada, e extraída com 3x15 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na_2SO_4 , concentradas sob vácuo, e purificadas com por prep-TLC com o uso de EtOAc /éter de petróleo (1/3) para proporcionar 70 mg (37%) do composto de título como um óleo amarelo claro. LC-MS: (ES, m/z): 492,30. 1H RMN: (300 MHz, DMSO) δ 7,28 (ddd, J = 8,5, 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,20 (t, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J = 9,9, 7,2, 1,5 Hz, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,69 (m, 2H), 6,51 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,45 (s, 6H), 0,94 (s, 9H).

[0644] Os compostos de arila substituídos por amino foram obtidos através do uso de procedimentos de acoplamento mediados por cobre (I) similares.

Tabela 18: Síntese de arilamina de (bromoaril) pirazóis.

Halet o de arila	Amina	Produto		Espectra 1
H-2	Pirrolidina	2-([5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-135	LC-MS: (ES, m/z): 488,15.
H-3	Pirrolidina	2-metil-2-([5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi]propanoato de metila	H-136	LC-MS: (ES, m/z): 474.
H-24	Pirrolidina	2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(pirrolidin-1-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-137	LC-MS: (ES, m/z): 480.
H-24	Azetidina	2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-	H-138	LC-MS: (ES, m/z): 466.

		2-metilpropanoato de metila		
H-25	Azetidina	2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(1-propil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-139	LC-MS: (ES, m/z): 488,1.
H-25	Pirrolidina	2-metil-2-([5-(1-propil-1H-indazol-6-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]methmoxi]propanoato de metila	H-140	LC-MS: (ES, m/z): 502,2.
H-26	Azetidina	2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(3-ciclobutoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-141	LC-MS: (ES, m/z): 476,5.
H-46	Pirrolidina	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(pirrolidin-1-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-142	LC-MS: (ES, m/z): 476,4.

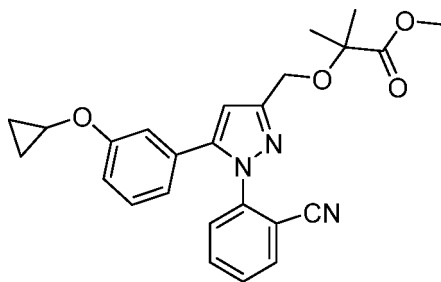
H-46	Azetidina	2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-143	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 462, 15.
H-46	(3 <i>S</i>)-3-hidroxi-pirrolidina	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-[(3 <i>S</i>)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-144	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 492.
H-46	Morfolina	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(morfolin-4-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-145	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 492, 5.
H-46	2-oxopirrolidina	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-146	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 490, 1.

H-46	Pirazol	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-147	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 473, 25.
H-46	(3R)-3-hidroxi-pirrolidina	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-148	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 492.
H-47	Azetidina	2-([1-[2-(azetidin-1-il)-4-fluorofenil]-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-149	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 480, 40.
H-20	Pirrolidina	2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[[2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-150	LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 490, 15.

H-68	Pirrolidina	2-([5-(3-ciclobutoxifenil)-1-[[2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila	H-151	LC-MS: (ES, m/z): 504.
H-97	Azetidina	(2R)-2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(1-propil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de etila	H-152	LC-MS: (ES, m/z): 516, 5.
H-102	Azetidina	(2R)-2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de metila	H-153	LC-MS: (ES, m/z): 476, 2.
H-125	Pirrolidina	(2R)-2-([5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de etila	H-154	LC-MS: (ES, m/z): 516.

H-125	Azetidina	(2R)-2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de etila	H-155	LC-MS: (ES, m/z): 502.
--------------	-----------	--	--------------	------------------------

Intermediário H-156: 2-([1-(2-cianofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de metila



[0645] A uma solução de Int. **H-46** (150 g, 309,04 mmol, 1,00 equiv) e $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (72 mg, 0,62 mmol, 2,00 equiv) em DMF (15 mL) foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (36 mg, 0,03 mmol, 0,10 equiv), em porções à rt. A solução resultante foi agitada por 16 h a 100 °C, diluída com 100 mL de EtOAc, lavada com 2x50 mL de (sat) $\text{FeSO}_4(\text{aq})$, secada com Na_2SO_4 e concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em um Prep-TLC com EtOAc /éter de petróleo (1:2). Isso resultou em 100 mg do composto de título como óleo incolor. LC-MS: (ES, m/z): 432.

Procedimentos Cromatográficos

[0646] Toda a cromatografia foi realizada em um instrumento 2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10), com detecção a 254/220 nm. As colunas usadas para purificação incluem:

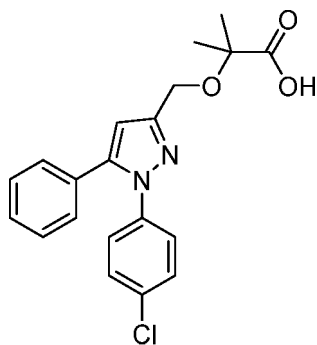
[0647] "Xselect": Coluna XSelect CSH Prep C18 OBD,, 19*250mm, 5um.

[0648] "XBridge": Coluna XBridge Prep C18 OBD, 19*150mm 5um.

Exemplos

[0649] A invenção é adicionalmente ilustrada pelos exemplos a seguir.

Exemplo 1: Ácido 2-([1-[(3-clorofenil)metil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico.

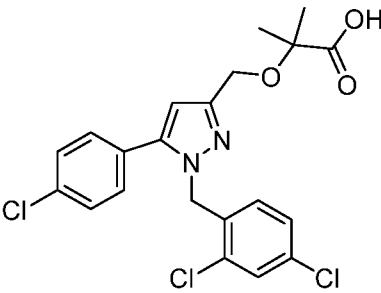
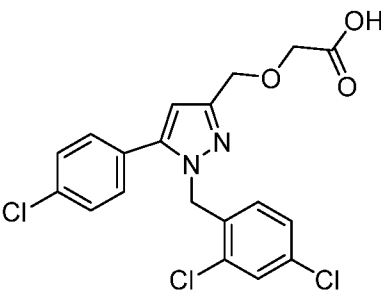
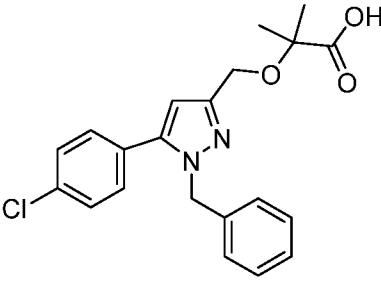
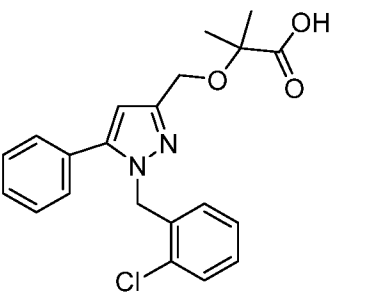


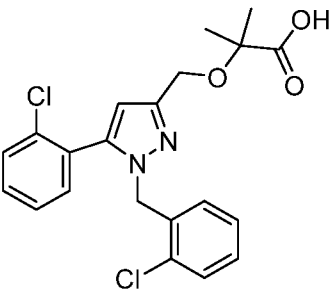
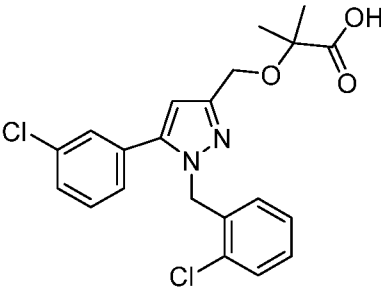
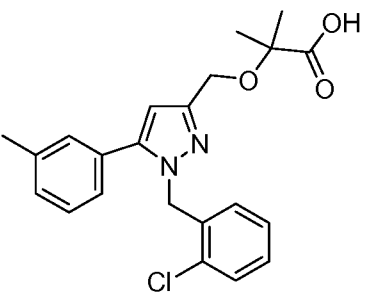
[0650] A uma solução de Int. **H-1** (0,068 g, 0,170 mmol) em THF : MeOH : H₂O (2:1:1) (8 mL) foi adicionado LiOH * H₂O (0,035 g, 0,85 mmol) à RT e a agitação foi continuada por 3 h adicionais. O solvente foi, então, evaporado e, ao resíduo, água (2mL) foi adicionada e acidificada com ácido cítrico 1M. A mistura foi extraída com EtOAc (25 mL) e lavada com água (10 mL) seguido por salmoura (10 mL). A camada de EtOAc foi secada com Na₂SO₄, e o solvente foi removido por evaporação. O produto bruto foi submetido à cromatografia com SiO₂ (ISCO CombiFlash® Rf 200) com o uso de 0 a 30% de gradiente de MeOH em DCM para proporcionar o produto de título como sólido branco (0,032 g). ¹H RMN(CDCl₃): δ 1,56(s, 6H), 4,61 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,38(s, 1H), 6,87-6,97(m, 1H), 7,04(s, 1H), 7,18-7,24(m, 2H), 7,26-7,35(m, 2H), 7,35-7,45(m, 3H).

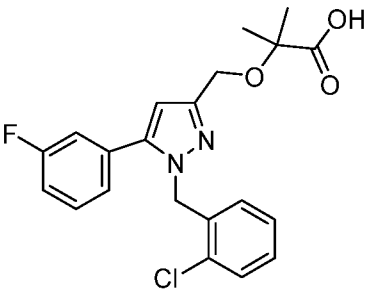
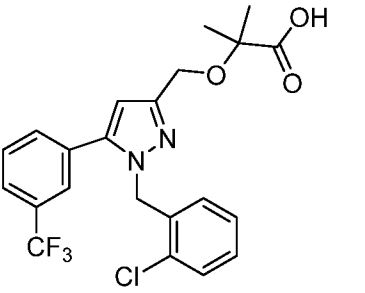
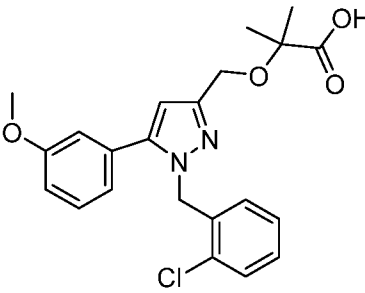
[0651] Os Exemplos 2 a 50 foram preparados de modo análogo, conforme descrito no Exemplo 1.

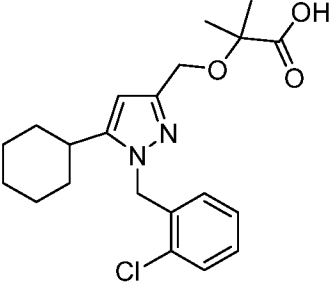
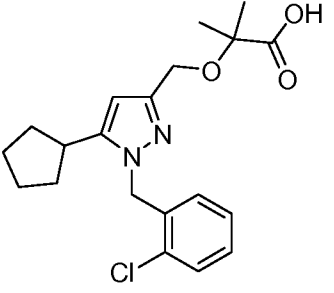
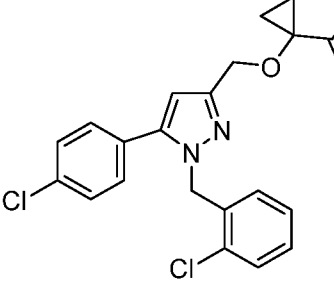
Tabela 19: Exemplos 2 a 50.

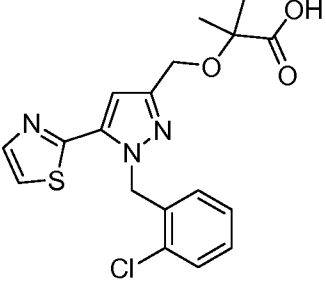
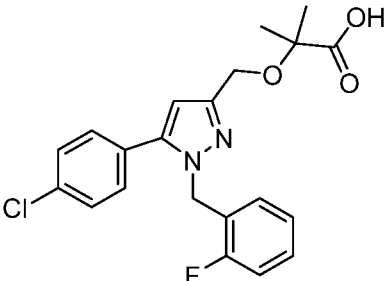
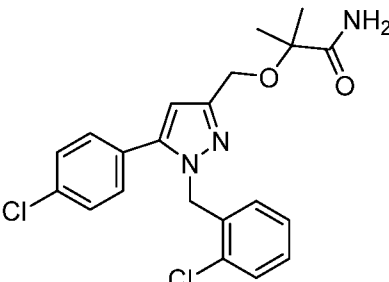
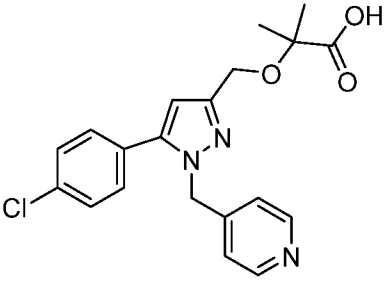
Ex.	Estrutura	Nome IUPAC Dados analíticos
2		Ácido 2-([5-(4-clorofenil)-1-[(4-clorofenil)metil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1,52 (s, 6H), 4,54 (s, 2H), 5,329 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,91-7,00 (m, 1H), 7,21-7,30 (m, 2H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,40-7,48 (m, 3H).
3		Ácido 2-([5-(4-clorofenil)-1-[(2-clorofenil)metil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1,50 (s, 6H), 4,58 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,72-6,80 (m, 1H), 7,20-7,34 (m, 2H), 7,34-50 (m, 5H).
4		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-fluorofenil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1,51 (s, 6H), 4,58 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,70-6,78 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,20-7,29 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 3H).

5		Ácido 2-([5-(4-clorofenil)-1-[(2,4-diclorofenil)metil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1,48 (s, 6H), 4,58 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,20-7,38 (m, 3H), 7,40-48 (m, 3H).
6		Ácido 2-([5-(4-clorofenil)-1-[(2,4-diclorofenil)metil]1H-pirazol-3-il]metoxi)acético ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 3,80 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,60-80 (m, 1H), 7,20-70 (m, 6H).
7		Ácido 2-([1-benzil-5-(4-clorofenil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ¹ H RMN (CD ₃ OD, 400 MHz) δ 1,53 (s, 6H), 4,58 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,18-7,50 (m, 7H).
8		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-fenil-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ 1,56 (s, 6H), 4,58 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,75-6,78 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 4H), 7,32-7,43 (m, 4H).

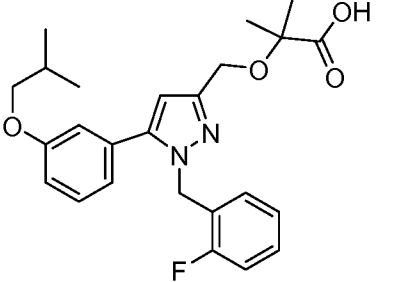
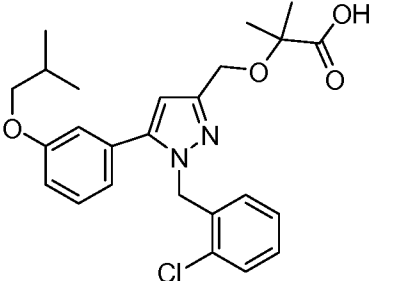
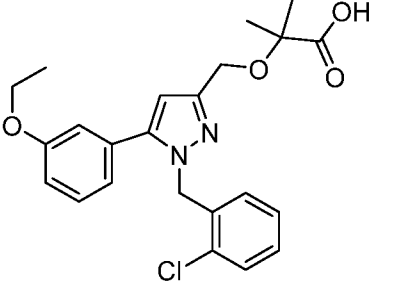
		^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 1,54 (s, 6H), 4,58 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,68–6,74 (m, 1H), 7,20–7,42 (m, 8H).
9		Ácido 2-([5-(2-clorofenil)-1-[(2-clorofenil)metil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 1,53 (s, 6H), 4,58 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,78–7,81 (m, 1H), 7,16–7,34 (m, 5H), 7,38–7,42 (m, 1H), 7,50–7,56 (m, 1H).
10		Ácido 2-([5-(3-clorofenil)-1-[(2-clorofenil)metil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 1,32 (s, 6H), 4,58 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,67–6,80 (m, 1H), 7,22–7,30 (m, 3H), 7,32–7,42 (m, 4H).
11		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(m-tolil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,58 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 4,61 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,75–6,84 (m, 1H), 7,00–7,12 (m, 2H), 7,18–7,29 (4H), 7,29–7,38 (m, 1H).

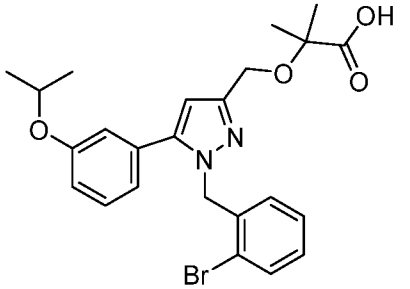
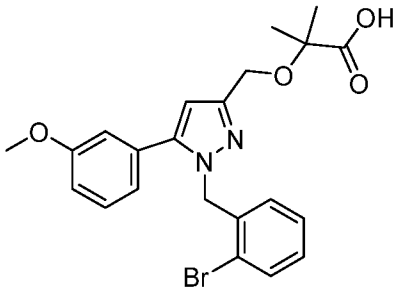
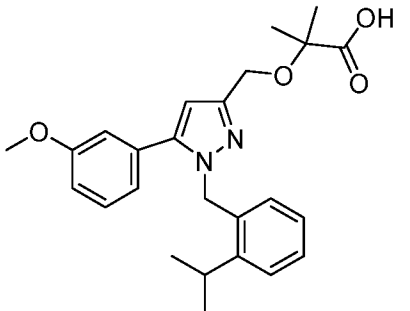
12		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-fluorofenil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H RMN (CDCl_3, 400 MHz) δ 1,58 (s, 6H), 4,64 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,72-6,85 (m, 1H), 6,88-7,14 (m, 3H), 7,14-7,40 (m, 4H).
13		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(trifluorometil)fenil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H RMN (CDCl_3, 400 MHz) δ 1,58 (s, 6H), 4,62 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,80-6,88 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 1H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,59-7,68 (m, 1H).
14		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H RMN (CDCl_3, 400 MHz) δ 1,58 (s, 6H), 3,68 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,74-6,81 (m, 2H), 6,82-6,88 (m, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,26-7,37 (m, 2H).

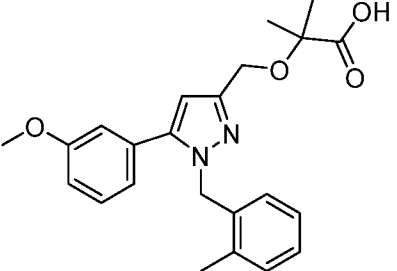
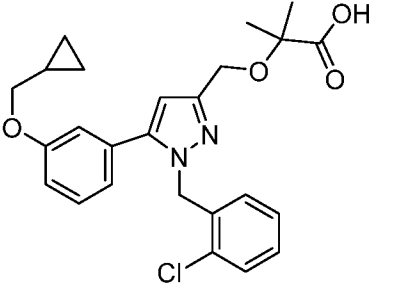
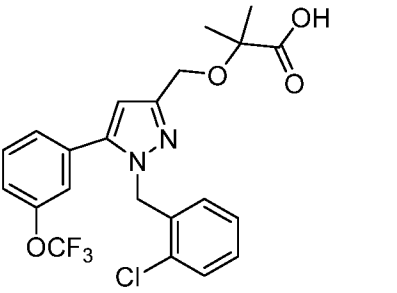
15		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-ciclo-hexil-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H RMN (CDCl_3, 400 MHz) δ 1,16-1,42 (m, 4H), 1,54 (s, 6H), 1,57-1,81 (m, 5H), 2,36-2,051 (m, 1H), 2,76-2,91 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,54-6,68 (m, 1H), 7,08-7,25 (m, 2H), 7,31-7,44 (m, 1H).
16		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-ciclopentil-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H RMN (CDCl_3, 400 MHz) δ 1,22-1,64 (m, 10H), 1,64-1,80 (m, 2H), 1,82-2,00 (m, 2H), 2,80-2,92 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 6,58-6,62 (m, 1H), 7,10-7,22 (m, 2H), 7,38 (d, 1H).
17		Ácido 1-[[5-(4-clorofenil)-1-[(2-clorofenil)metil]1H-pirazol-3-il]metoxi]ciclopropanocarboxílico ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz) δ 1,18-1,32 (m, 3H), 1,64-1,80 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,60-6,80 (m, 1H), 7,20-7,52 (m, 7H).

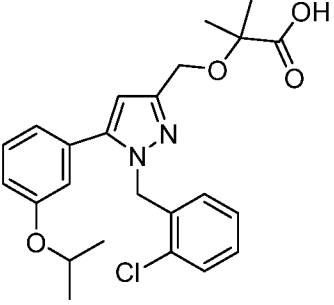
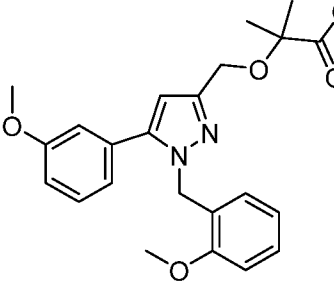
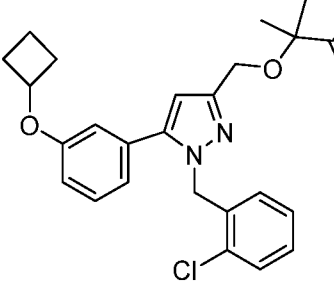
18		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-tiazol-2-il-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,38 (m, 6H), 4,48 (s, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,55-6,65 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,09-7,16 (m, 1H), 7,17-7,23 (m, 1H), 7,27-7,33 (d, 1H), 7,34-7,42 (m, 1H), 7,88-7,96 (d, 1H).
19		Ácido 2-([5-(4-clorofenil)-1-[(2-fluorofenil)metil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 1,48 (s, 6H), 4,53 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,81-6,92 (m, 1H), 7,00-7,13 (m, 2H), 7,21-7,31 (m, 1H), 7,34-7,48 (m, 4H)
20		Ácido 2-([5-(4-clorofenil)-1-[(2-clorofenil)metil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanamida ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 1,46 (s, 6H), 4,58 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,71-6,76 (m, 1H), 7,20-7,58 (m, 6H)
21		Ácido 2-([5-(4-clorofenil)-1-([piridin-4-il]metil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 1,52 (s, 6H), 4,58 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,21-7,52 (m, 6H), 8,50 (s, 1, 2H)

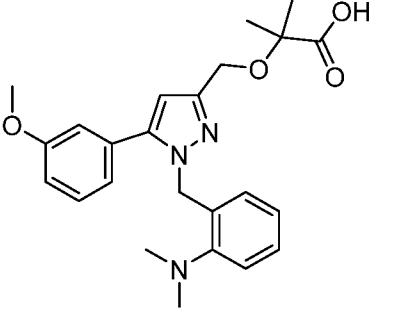
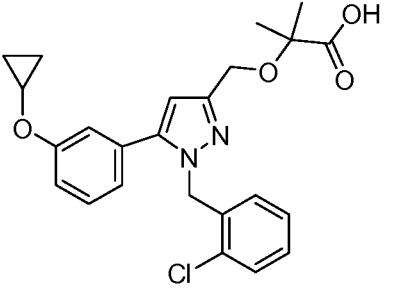
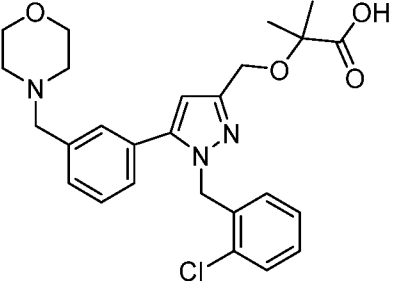
22		Ácido 2-([5-(4-clorofenil)-1-([piridin-2-il]metil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 1,38(s, 6H), 4,40(s, 2H), 5,38(s, 2H), 6,41(s, 1H), 6,90-7,10(m, 1H), 7,20-7,85(m, 6H), 8,51(s, 1H)
23		Ácido 2-([5-(4-clorofenil)-1-([piridin-3-il]metil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H RMN (CD $_3$ OD 400 MHz) δ 1,52(s, 6H), 4,58(s, 2H), 5,10(s, 2H), 6,55(s, 1H), 7,30-7,41(m, 3H), 7,42-7,51(m, 3H), 8,19(s, 1H), 8,41(d, 1H).
24		Ácido 2-([1-((2-clorofenil)metil]-5-(tien-3-il)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. ^1H RMN(CDCl $_3$): δ 1,37(s, 6H), 4,38(s, 2H), 5,43(s, 2H), 6,48(s, 1H), 6,62-6,64(m, 1H), 7,17-7,31(m, 3H), 7,44-7,46(m, 1H), 7,57-7,64(m, 2H).
25		Ácido 2-([1-((2-clorofenil)metil]-5-(tien-2-il)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. ^1H RMN (CDCl $_3$): δ 1,37(s, 6H), 4,39(s, 2H), 5,47(s, 2H), 6,53(s, 1H), 6,59-6,61(m, 1H), 7,09-7,14(m, 2H), 7,24-7,31(m, 2H), 7,45-7,47(m, 1H), 7,62-7,64(m, 1H).

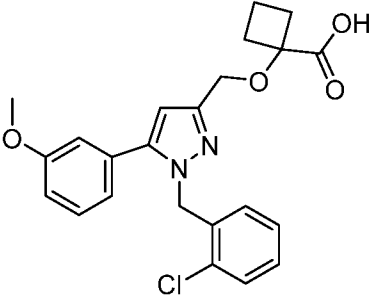
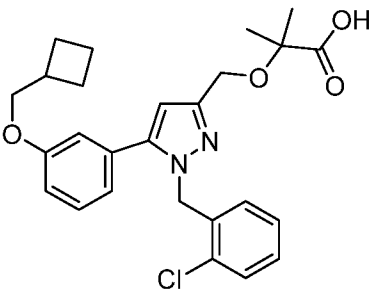
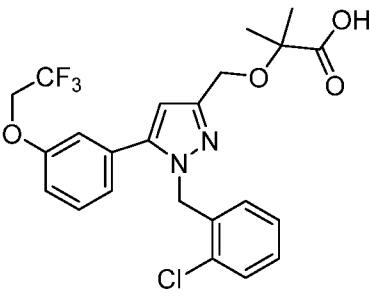
26		Ácido 2-([1-[(2-fluorofenil)metil]-5-(3-(2-metilpropoxi)fenil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ¹HRMN(CDCl₃): δ 0,97 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 2,00-2,06 (m, 1H), 3,70 (d, 2H), 4,62 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,79-6,80 (m, 1H), 6,87-7,09 (M, 5H), 7,22-7,30 (m, 2H)
27		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-(2-metilpropoxi)fenil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. ¹HRMN (CDCl₃): δ 0,95 (s, 3H), 0,96 (s, 3H), 1,56 (s, 6H), 1,97-2,03 (m, 1H), 3,49 (d, 2H), 4,63 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,73-6,80 (m, 2H), 6,84-6,92 (m, 2H), 7,19-7,28 (m, 3H), 7,33-7,35 (m, 1H).
28		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-etoxifenil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. ¹HRMN (CDCl₃): δ 1,34 (t, 3H), 1,56 (s, 6H), 3,86 (q, 2H), 4,62 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,76-6,78 (m, 2H), 6,83-6,85 (m, 1H), 6,89-6,91 (m, 1H), 7,19-7,28 (m, 3H), 7,33-7,35 (m, 1H).

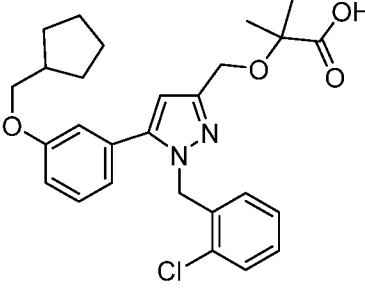
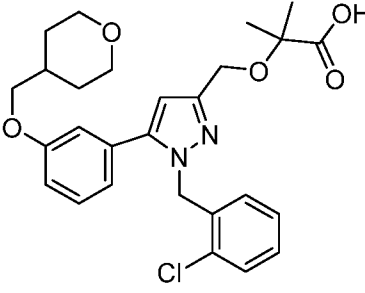
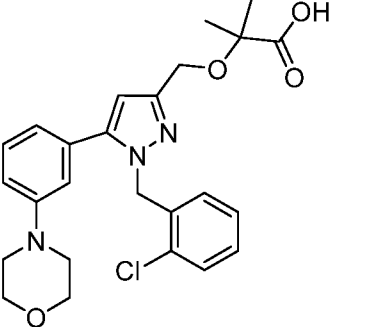
29		Ácido 2-([1-[(2-bromofenil)metil]-5-(3-isopropoxifenil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. ¹HRMN (CDCl₃): δ 1,21(s, 3H), 1,23(s, 3H), 4,28-4,32(m, 1H), 4,62(s, 2H), 5,39(s, 2H). 6,42(s, 1H), 6,71-6,74(m, 2H), 6,82-6,89(m, 2H), 7,11-7,15(m, 1H), 7,22-7,27(m, 2H), 7,51-7,54(m, 1H).
30		Ácido 2-([1-[(2-bromofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ¹HRMN (CDCl₃): δ 1,56(s, 6H), 3,65(s, 3H), 4,62(s, 2H), 5,39(s, 2H), 6,41(s, 1H), 6,73-6,76(m, 2H), 6,84-6,92(m, 2H), 7,15(t, 1H), 7,13-7,29(m, 2H), 7,52-7,54(m, 1H).
31		Ácido 2-([1-[(2-Isopropilfenil)metil]-5-(3-metoxifenil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. ¹HRMN (CDCl₃): δ 1,13(s, 3H), 1,15(s, 3H), 1,55(s, 6H), 2,94-2,97(m, 1H), 3,62(s, 3H), 4,63(s, 2H), 5,42(s, 2H), 6,39(s, 1H), 6,65-6,67(m, 1H), 6,75-6,76(m, 1H), 6,85-6,91(m, 2H), 7,07-7,11(m, 1H), 7,21-7,28(m, 3H)

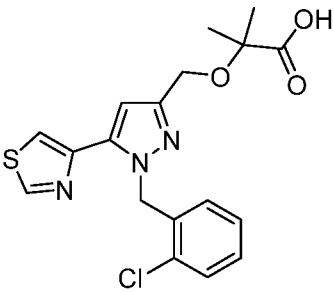
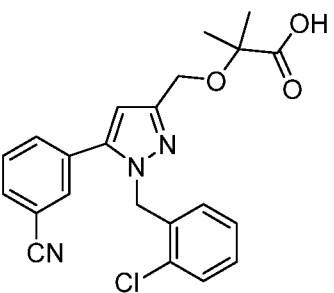
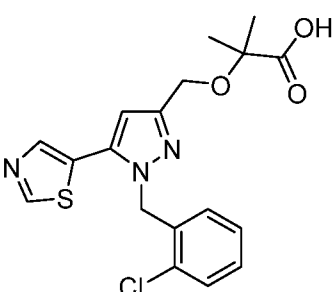
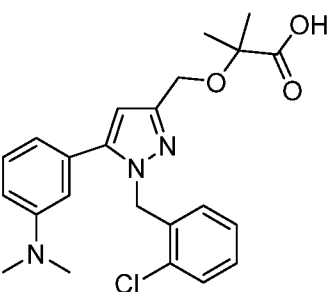
32		Ácido 2-([5-(3-metoxifenil)-1-(o-tolilmetil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3): δ 1,55 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,62 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,69-6,31 (m, 1H), 6,77-6,78 (m, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 3H), 7,25-7,29 (m, 1H).
33		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(ciclopropilmetoxi)fenil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3): δ 0,25-0,29 (m, 2H), 0,58-0,63 (m, 2H), 1,16-1,20 (m, 1H), 1,55 (s, 6H), 5,58 (d, 2H), 4,63 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,37-6,78 (m, 2H), 6,84-6,93 (m, 2H), 7,18-7,28 (m, 3H), 7,33-7,35 (m, 1H).
34		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(trifluorometoxi)fenil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3): δ 1,56 (6H), 4,63 (s, 2H), 5,41 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,77-6,79 (m, 1H), 7,12-7,25 (m, 5H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H).

35		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-isopropoxifenil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. ¹HRMN (CDCl₃): δ 1,22(s, 3H) (, 1,23(s, 3H), 1,55(s, 6H), 4,30-4,33(m, 1H), 4,62(s, 2H), 5,43(s, 2H), 6,41(s, 1H), 6,75-6,90(4H), 7,19-7,35(m, 4H).
36		Ácido 2-([5-(3-metoxifenil)-1-[(2-metoxifenil)metil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. ¹HRMN (CDCl₃): δ 1,55(s, 6H), 3,70(s, 3H), 3,73(s, 3H), 4,62(s, 2H), 5,34(s, 2H), 6,35(s, 1H), 6,77-6,392(m, 6H), 7,22-7,29(m, 2H).
37		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(ciclobutoxi)fenil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. ¹HRMN (CDCl₃): δ 1,49-1,61 (m, 7H), m1,75-1,82(m 1H), 2,01-2,11(m 2H), 2,17-2,24(m 2H), 4,37-4,45(m 1H), 4,62(s, 2H), 5,42(s, 2H), 6,39(s, 1H), 6,64(s, 1H), 6,75-6,86(m, 3H), 7,19-7,35(m 4H).

38		Ácido 2-([1-([2-(dimetilamino)fenil]metil]-5-(3-metoxifenil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. ¹HRMN (CDCl₃): δ 1,56(s, 6H), 2,60(s, 6H), 6,64(s, 3H), 4,63(s, 2H), 5,44(s, 2H). 6,30(s, 1H), 6,71-7,11(m 6H), 7,20-7,25(m, 2H).
39		Ácido 2-([1-([2-clorofenil]metil]-5-[3-(ciclopropoxi)fenil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. ¹HRMN (CDCl₃): δ 0,55-0,68(m 4H), 1,55(s, 6H), 3,50-3,54(m 1H), 4,63(s, 2H), 5,44(s, 2H), 6,42(s, 1H), 6,76-7,02(m, 4H), 7,17-7,35(m, 4H).
40		Ácido 2-([1-([2-clorofenil]metil]-5-[3-(morfolinometil)fenil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. ¹HRMN (CD₃OD): δ 1,50(s, 6H), 3,15-3,23(s 1, 4H), 3,60-3,81(s 1, 2H), 3,85-4,16(s 1, 2H), 4,35(s, 2H), 4,57(s, 2H), 5,45(s, 2H), 6,60(s, 1H), 6,75(d, 1H), 7,20-7,55(m, 7H).

41		Ácido 1-[[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)1H-pirazol-3-il]metoxi]ciclobutanocarboxílico. ¹HRMN (CDCl₃): δ 1,78-1,85 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 2H), 2,18-2,25 (m, 1H), 3,09-3,14 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 4,27-4,32 (m, 1H), 4,55-4,65 (dd, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,73-6,91 (m, 4H), 7,17-7,34 (m, 4).
42		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(ciclobutilmetoxi)fenil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. ¹HRMN (CDCl₃): δ 1,55 (s, 6H), 1,75-1,82 (m, 2H), 1,85-1,98 (m, 2H), 2,06-2,14 (m, 2H), 2,64-2,70 (m, 1H), 3,71 (d, 2H), 4,63 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,75-6,92 (m, 4H), 7,20-7,36 (m, 4).
43		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. ¹HRMN (CDCl₃): δ 1,55 (s, 6H), 4,16 (q, 2H), 4,63 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,77-6,81 (m, 2H), 6,96-6,98 (m, 2H), 7,19-7,36 (m, 4H).

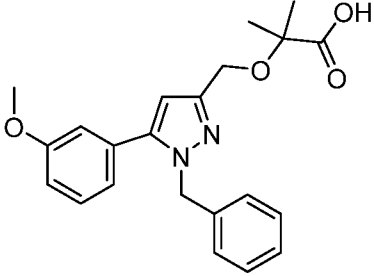
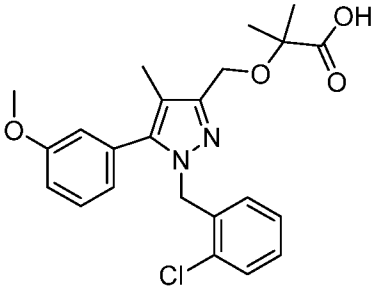
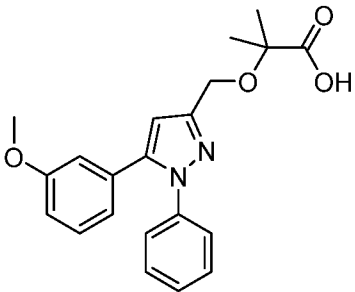
44		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(ciclopentilmetoxi)fenil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. ¹HRMN (CDCl₃): δ 1,25-1,29(m, 2H), 1,55-1,61(m, 10H), 1,76-1,79(m, 2H), 2,24-2,31(m, 1H), 3,59(d, 2H), 4,62(s, 2H), 5,43(s, 2H), 6,41(s, 1H), 6,73-6,91(m, 4H), 7,19-7,35(m, 4H).
45		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(tetra-hidropiran-4-ilmetoxi)fenil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. ¹HRMN (CDCl₃): δ 1,34-1,41(m, 2H), 1,55(s, 6H), 1,66-1,69(m, 2H), 1,97-1,99(m, 1H), 3,38-3,46(m, 2H), 3,56(d, 2H), 3,98-4,01(m, 2H), 4,62(s, 2H), 5,42(s, 2H), 6,42(s, 1H), 6,71(s, 1H), 6,77-6,95(m, 3H), 7,19-7,35(m, 4H).
46		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-morfolinofenil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. ¹HRMN (CDCl₃): δ 1,55(s, 6H), 2,96(t, 4H), 3,76(t, 4H), 4,62(s, 2H), 5,41(s, 2H), 6,41(s, 1H), 6,68(s, 1H), 6,78-6,80(m, 2H), 6,88-6,91(m, 1H), 7,19-7,35(m, 4H).

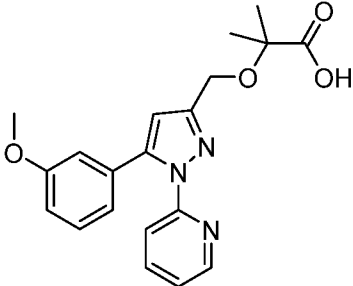
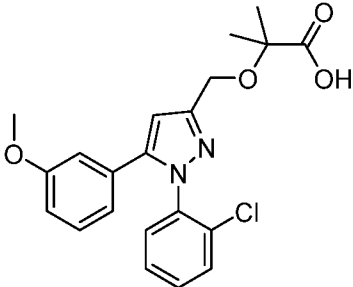
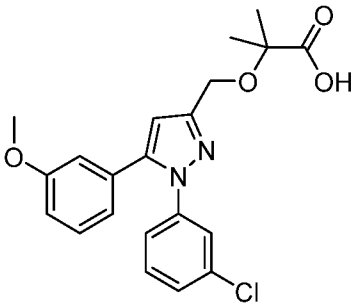
47		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1,3-tiazol-4-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropiônico $^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,56(s, 6H), 4,63(s, 2H), 5,84(s, 2H), 6,62-6,67(m, 2H), 7,10-7,19(m 2H), 7,33-7,35(m, 1H), 7,39(d, 1H), 8,83(d, 1H).
48		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-cianofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropiônico $^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,56(s, 6H), 4,62(s, 2H), 5,39(s, 2H), 6,46(s, 1H), 6,82-6,84(m, 1H), 7,18-7,24(m, 2H), 7,33-7,35(m 1H), 7,46-7,55(m, 3H), 7,65-7,68(m, 1H).
49		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1,3-tiazol-5-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropiônico $^1\text{HRMN}(\text{CDCl}_3)$: δ 1,56(s, 6H), 4,62(s, 2H), 5,50(s, 2H), 6,60-6,6(m, 2H), 7,14-7,24(m, 2H), 7,36-7,38(m, 1H), 7,76(s, 1H), 8,84(s, 1H).
50		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(dimetilamino)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropiônico MS: Calculado: 427,92; Encontrado: 428,9 [M+H].

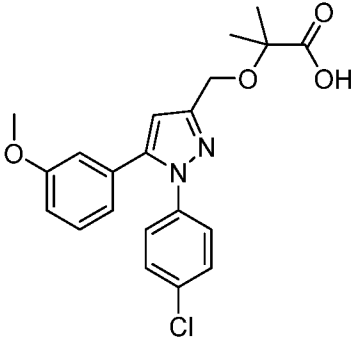
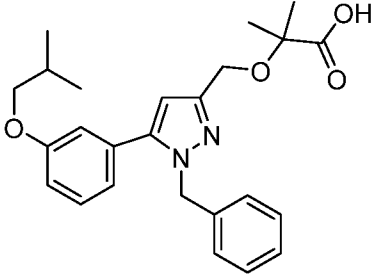
[0652] Os Exemplos 51 a 74 foram preparados com o uso dos métodos revelados nos Esquemas indicados.

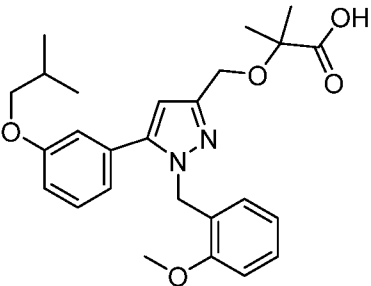
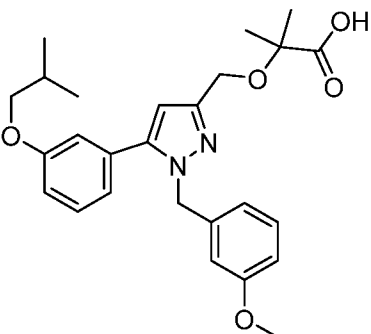
Tabela 20: Exemplos 51 a 74.

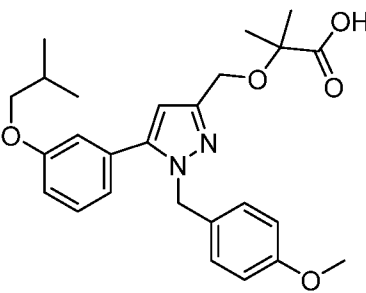
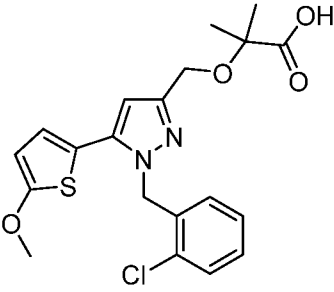
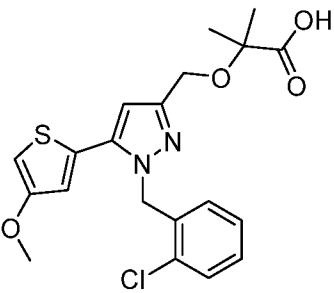
Ex.	Esquema	Estrutura	Nome IUPAC Dados analíticos
51	II		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(propan-2-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. ¹ H-RMN (300 MHz, MeOD): δ 1,12 (6 H, d), 1,53 (6 H, s), 2,83 (1 H, p), 4,60 (2 H, s), 5,40 (2 H, s), 6,54 (1 H, s), 6,72 - 6,81 (1 H, m), 7,05 - 7,45 (7 H, m).
52	II		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(metoximetil)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ¹ H-RMN (300 MHz, MeOD): δ 1,52 (6 H, s), 4,42 (2 H, s), 4,59 (2 H, s), 5,42 (2 H, s), 6,56 (1 H, s), 6,70 - 6,80 (1 H, m), 7,17 - 7,33 (4 H, m), 7,32 - 7,45 (3 H, m).

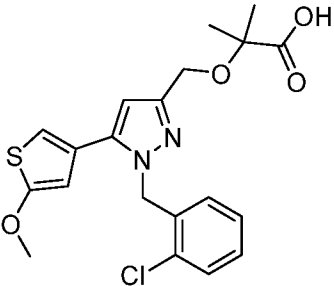
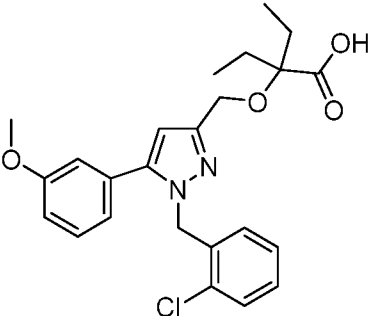
53	II		Ácido 2-([1-benzil-5-(3-metoxifenil)-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ¹H-RMN (300 MHz, MeOD) δ 1,51 (6 H, s), 3,68 (3 H, s), 4,57 (2 H, s), 5,35 (2 H, s), 6,48 (1 H, s), 6,84 (1 H, dd), 6,89 – 7,06 (4 H, m), 7,17 – 7,38 (4 H, m).
54	II		Ácido 2-([1-(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-4-metil-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropionico ¹H-RMN: (300 MHz, MeOD) δ 1,53 (6 H, s), 2,09 (3 H, s), 3,67 (3 H, s), 4,60 (2 H, s), 5,31 (2 H, s), 6,67 – 6,86 (3 H, m), 6,97 (1 H, ddd), 7,17 – 7,40 (4 H, m).
55	II		Ácido 2-([5-(3-metoxifenil)-1-fenil-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ¹H-RMN (300 MHz, MeOD) δ 1,53 (6 H, s), 3,64 (3 H, s), 4,61 (2 H, s), 6,63 – 6,77 (2 H, m), 6,77 – 6,93 (2 H, m), 7,16 – 7,36 (3 H, m), 7,40 (3 H, dddd).

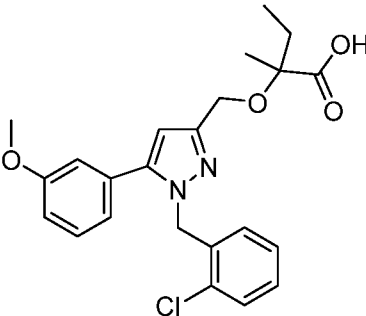
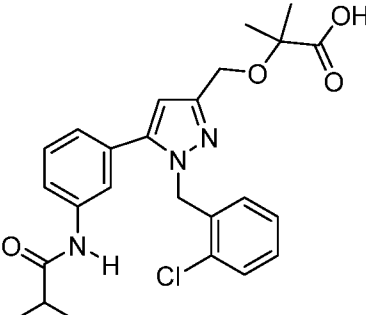
56	II		Ácido 2-([5-(3-metoxifenil)-1-(piridin-2-il)-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico LC-MS (ES, <i>m/z</i>): 367 ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,54 (6 H, s), 3,69 (3 H, s), 4,65 (2 H, s), 6,70 (1 H, s), 6,76 - 6,78 (2 H, m), 6,89 (1 H, ddd), 7,20 - 7,25 (1H, d), 7,41-7,45 (2H, m), 7,91 (1 H, dt), 8,41 (1 H, t).
57	II		Ácido 2-([1-(2-clorofenil)-5-(3-metoxifenil)-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico LC-MS (ES, <i>m/z</i>): 401 ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,55 (6 H, s), 3,64 (3 H, s), 4,63 (2 H, s), 6,73 (2 H, d), 6,86 (2 H, dd), 7,20 (1 H, dd), 7,42 - 7,60 (4 H, m).
58	II		Ácido 2-([1-(3-clorofenil)-5-(3-metoxifenil)-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,54 (6 H, s), 3,71 (3 H, s), 4,62 (2 H, s), 6,68 (1 H, s), 6,77 - 6,87 (2 H, m), 6,94 (1 H,

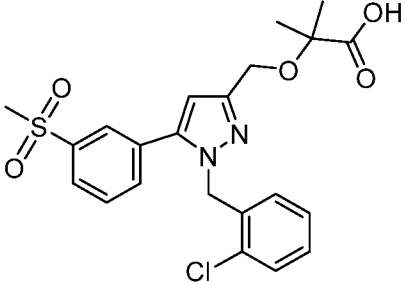
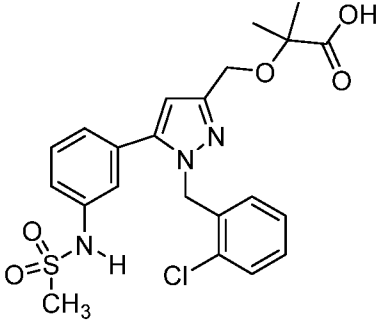
			ddd), 7,19 (1 H, dt), 7,27 (1 H, t), 7,32 - 7,44 (3 H, m).
59	II		Ácido 2-([1-(4-clorofenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico LC-MS (ES, m/z): 401 ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,54 (6 H, s), 3,71 (3 H, s), 4,62 (2 H, s), 6,67 (1 H, s), 6,75 - 6,85 (2 H, m), 6,92 (1 H, ddd), 7,21 - 7,32 (3 H, m), 7,37 - 7,46 (2 H, m).
60	VII		Ácido 2-([1-benzil-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 0,97 (6 H, d), 1,53 (6 H, s), 1,97 (1 H, dp), 3,48 (2 H, d), 3,78 (3 H, s), 4,58 (2 H, s), 5,31 (2 H, s), 6,52 (1 H, s), 6,67 - 6,74 (1 H, m), 6,76 - 6,82 (1 H, m), 6,85 - 7,00 (4 H, m), 7,22 - 7,33 (2 H, m)

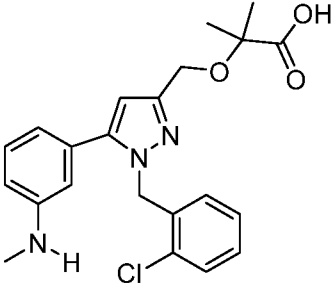
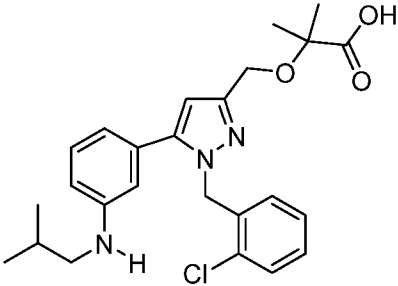
61	VII		Ácido 2-([1-[(2-metoxifenil)metil]-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico LC-MS (ES, m/z): 453 ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 0,97 (6 H, d), 1,53 (6 H, s), 1,97 (1 H, dp), 3,48 (2 H, d), 3,78 (3 H, s), 4,58 (2 H, s), 5,31 (2 H, s), 6,52 (1 H, s), 6,67 – 6,74 (1 H, m), 6,76 – 6,82 (1 H, m), 6,85 – 7,00 (4 H, m), 7,22 – 7,33 (2 H, m).
62	VII		Ácido 2-([1-[(3-metoxifenil)metil]-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico LC-MS (ES, m/z): 453 ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 0,99 (6 H, d), 1,53 (6 H, s), 1,99 (1 H, dq), 3,55 (2 H, d), 3,73 (3 H, s), 4,59 (2 H, s), 5,33 (2 H, s), 6,50 (1 H, s), 6,56 – 6,65 (2 H, m), 6,78 – 6,86 (2 H, m), 6,92 – 7,00 (2 H, m), 7,22 (1 H, t), 7,33 (1 H, t).

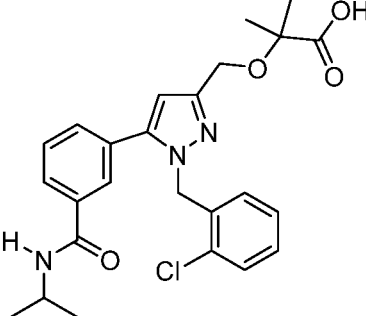
63	VII		Ácido 2-([1-[(4-metoxifenil)metil]-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico LC-MS (ES, m/z): 453 ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,00 (6 H, d), 1,53 (6 H, s), 2,01 (1 H, dp), 3,57 (2 H, d), 3,77 (3 H, s), 4,58 (2 H, s), 5,29 (2 H, s), 6,47 (1 H, s), 6,78 – 6,90 (3 H, m), 6,92 – 7,01 (4 H, m), 7,29 – 7,39 (1 H, m).
64	VIII		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(5-metoxitien-2-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ¹H-RMN (300 MHz, MeOD): δ 1,51 (6 H, s), 3,86 (3 H, s), 4,54 (2 H, s), 5,50 (2 H, s), 6,19 (1 H, d), 6,51 (1 H, s), 6,55 – 6,66 (2 H, m), 7,25 (2 H, dtd), 7,43 (1 H, dd).
65	VIII		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-metoxitien-2-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico

			¹ H-RMN (300 MHz, MeOD): δ 1,51 (6 H, s), 3,76 (3 H, s), 4,56 (2 H, s), 5,54 (2 H, s), 6,51 (1 H, d), 6,56 – 6,69 (3 H, m), 7,26 (2 H, dtd), 7,44 (1 H, dd).
66	VIII		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(5-metoxitien-3-il)]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ¹ H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,53 (6 H, s), 3,85 (3 H, s), 4,57 (2 H, s), 5,52 (2 H, s), 6,26 (1 H, d), 6,52 – 6,59 (2 H, m), 6,64 – 6,71 (1 H, m), 7,28 (2 H, dtd), 7,45 (1 H, dd).
67	VII		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-etilbutírico ¹ H-RMN (400 MHz, MeOD): δ 0,91 (6 H, t), 1,87 (4 H, q), 3,68 (3 H, s), 4,52 (2 H, s), 5,43 (2 H, s), 6,67 (1 H, s), 6,72 – 6,86 (2 H, m), 6,88 – 7,00 (2 H, m), 7,21 – 7,36 (3 H, m), 7,37 – 7,48 (1 H, m).

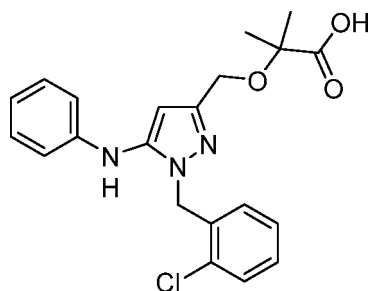
68	VII		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoico ^1H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 0,97 (3 H, t), 1,51 (3 H, s), 1,89 (2 H, qd), 3,68 (3 H, s), 4,59 (2 H, s), 5,44 (2 H, s), 6,56 (1 H, s), 6,71 – 6,79 (1 H, m), 6,83 (1 H, dd), 6,89 – 7,01 (2 H, m), 7,22 – 7,36 (3 H, m), 7,37 – 7,45 (1 H, m).
69	XVIII		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(2-metilpropanamido)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H-RMN (300 MHz, DMSO) : δ 1,09 (6 H, d), 1,39 (6 H, s), 2,57 (1 H, p), 5,39 (2 H, s), 6,40 (1 H, s), 6,69 – 6,79 (1 H, m), 7,00 (1 H, dt), 7,21 – 7,48 (4 H, m), 7,53 – 7,63 (1 H, m), 7,78 (1 H, t), 9,93 (1 H, s).

70	XIX		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metanossulfonilfenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) : δ 1,54 (6 H, s), 3,10 (3 H, s), 4,61 (2 H, s), 5,48 (2 H, s), 6,67 (1 H, s), 6,82 (1 H, dd), 7,21 - 7,33 (2 H, m), 7,35 - 7,42 (1 H, m), 7,64 - 7,74 (2 H, m), 7,90 (1 H, q), 7,96 - 8,03 (1 H, m).
71	XIX		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metanossulfonamidofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ¹H-RMN (300 MHz, MeOD): δ 1,52 (6 H, s), 2,04 (1 H, s), 2,87 (3 H, s), 4,58 (2 H, s), 5,44 (2 H, s), 6,56 (1 H, s), 6,66 - 6,76 (1 H, m), 7,12 (1 H, dt), 7,25 (4 H, dtd), 7,32 - 7,44 (2 H, m).

72	XIX		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(metilamino)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, MeOD) : δ 1,52 (6 H, s), 2,04 (1 H, s), 2,87 (3 H, s), 4,58 (2 H, s), 5,44 (2 H, s), 6,56 (1 H, s), 6,66 – 6,76 (1 H, m), 7,12 (1 H, dt), 7,25 (4 H, dtd), 7,32 – 7,44 (2 H, m).
73	XIX		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-[(2-metilpropil)amino]fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, MeOD) : δ 0,88 (6 H, d), 1,52 (6 H, s), 1,74 (1 H, dp), 2,66 (2 H, d), 4,57 (2 H, s), 5,42 (2 H, s), 6,40 – 6,77 (5 H, m), 7,11 (1 H, dd), 7,19 – 7,35 (2 H, m), 7,35 – 7,47 (1 H, m).

74	XII		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-[(propan-2-il)carbamoil]fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ¹H-RMN: (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 1,16 (6 H, d), 1,41 (6 H, s), 3,33 (5 H, s), 4,02 - 4,17 (1 H, m), 4,44 (2 H, s), 5,40 (2 H, s), 6,53 (1 H, s), 6,75 - 6,88 (1 H, m), 7,23 - 7,36 (2 H, m), 7,41 - 7,47 (1 H, m), 7,49 - 7,57 (2 H, m), 7,81 - 7,98 (2 H, m), 8,29 (1 H, d), 12,63 (1 H, s).
----	-----	---	--

Exemplo 75: Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(fenilamino)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico.



[0653]

Ácido

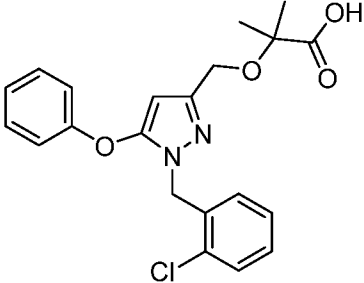
2-[(5-[[*tert*-butoxi)carbonil](fenil)amino]-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico foi preparado a partir do Int. H-93 com o uso do procedimento do Exemplo 1. Isso resultou em 200 mg como óleo amarelo.

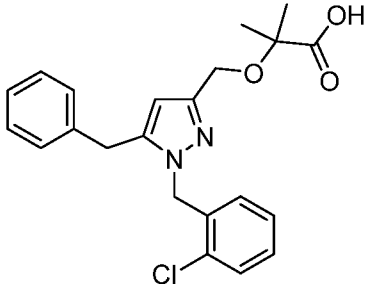
[0654] **Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(fenilamino)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico** A uma solução do produto da etapa anterior (200 g, 400,01 mmol, 1,00 equiv) em DCM (10 mL) foi adicionado TFA (5 mL) por gotejamento com agitação à rt. A solução resultante foi agitada por 1 h, então, concentrada sob vácuo. O produto bruto (150 mg) foi purificado por Prep-HPLC com as condições a seguir (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, Coluna SunFire C18 OBD Prep, 0,1 nM, 5 uM, 19 mm x 150 mm, fase móvel, Waters (0,1% de TFA) e ACN (61,0% de ACN até 74,0% in 6 min); Detector, UV 254 nm), para proporcionar 19,2 mg do produto de título como um sólido branco.

[0655] ^1H -RMN (300 MHz, MeOD) δ 1,50 (6 H, s), 4,48 (2 H, s), 5,34 (2 H, d), 6,18 (1 H, s), 6,68 – 6,95 (4 H, m), 7,11 – 7,30 (4 H, m), 7,33 – 7,43 (1 H, m).

[0656] Os Exemplos a seguir foram preparados com o uso dos Esquemas indicados.

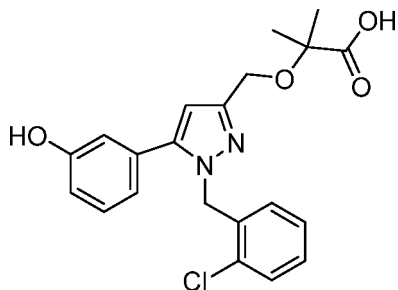
Tabela 21: Exemplos 76 a 77.

Ex.	Esquema	Estrutura	Nome IUPAC Dados analíticos
76	XVII		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-fenoxi-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H-RMN (CD3OD, ppm): δ (300 MHz, MeOD) 1,46 (6 H, s), 4,44 (2 H, s), 5,35 (2 H, s), 5,78 (1 H, s), 6,90 – 7,00 (1 H, m), 7,06 – 7,46 (8 H, m).

77	VI		Ácido 2-([5-benzil-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ¹H-RMN (300 MHz, MeOD): δ 1,48 (6 H, s), 3,92 (2 H, s), 4,50 (2 H, s), 5,32 (2 H, s), 6,23 (1 H, s), 6,42 – 6,52 (1 H, m), 7,07 – 7,30 (7 H, m), 7,39 (1 H, dd).

[0657] O Exemplo 78 é intencionalmente deixado em branco.

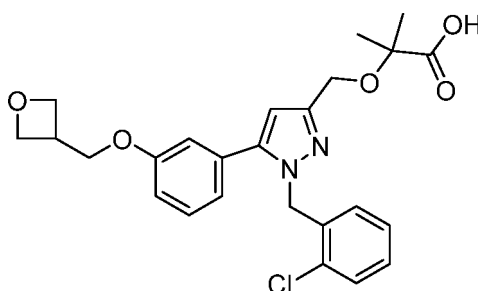
Exemplo 79: Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-hidroxifenil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico.



[0658] (i) Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-hidroxifenil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico: Uma solução de 2-([5-(3-benziloxifenil)-1-[(2-clorofenil)metil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metil-propanoato de metila em mistura de ácido acético e HCl conc (8 mL) (3:1, v/v) foi aquecida a 90 °C por 6 h. No fim deste período, a mistura de reação foi evaporada até a secura e o resíduo foi submetido à cromatografia com SiO₂ com o uso de 0 a 20% de

gradiente de MeOH em DCM para proporcionar o produto de título.
¹HRMN (CDCl₃): δ 1,55 (s, 6H), 4,61 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,74-6,83 (m, 4H), 7,18-7,35 (m, 4H).

Exemplo 80: Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico.



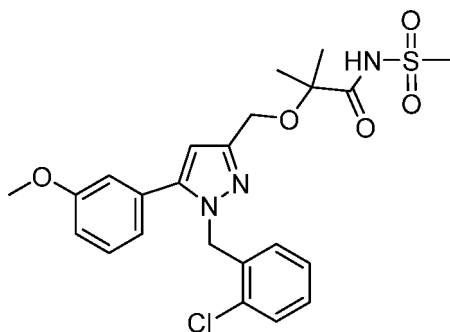
[0659] (i) 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-hidroxifenil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metil-propanoato de metila: A uma solução de Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-hidroxifenil) 1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico (Exemplo 79) em MeOH foram adicionadas 4 gotas de H₂SO₄ conc, e a solução foi submetida ao refluxo por 16 h. O produto foi evaporado até a secura e o resíduo foi submetido à cromatografia com SiO₂ com o uso de 0 a 25% de gradiente de MeOH em DCM para proporcionar o produto de título.

[0660] (ii) 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metil-propanoato de metila. A uma solução de 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-hidroxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metil-propanoato de metila (0,170 g, 0,410 mmol) em DMF foi adicionado 4-metilbenzenossulfonato de [oxetan-3-il]metila (0,149 g, 0,615 mmol) e K₂CO₃ (0,113 g, 0,820 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 60 °C por 16 h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, água

foi adicionada, e a mistura foi extraída com EtOAc (20 mLx2). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (20 mL) e salmoura (20 mL), secadas com Na₂SO₄, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia com SiO₂ com o uso de 0 a 100% de gradiente de EtOAc em hexano para proporcionar o produto de título. ¹HRMN (CDCl₃): δ 1,54 (s, 6H), 3,33-3,36(m, 1H), 3,77(s, 3H), 3,97(d, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,56(s, 2H), 4,84(t, 2H), 5,40(s, 2H), 6,53(s, 1H), 6,77-6,90(m, 4H), 7,19-7,37(m, 4H).

[0661] (iii) *Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[3-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico* foi preparado de modo análogo conforme descrito na Etapa iv do Exemplo 1, rendendo o produto de título (20 mg). ¹HRMN (CDCl₃): δ 1,55(s, 6H), 3,34-3,74 (m, 1H), 3,98 (d, 2H), 4,49 (t, 2H), 4,63(s, 2H), 4,83(t, 2H), 5,43(s, 2H), 6,44(s, 1H), 6,76-6,93(m, 4H), 7,20-7,37(m, 4H).

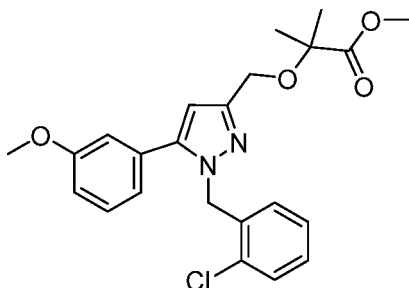
Exemplo 81: *2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metil-N-metilsulfonil-propanamida.*



[0662] A uma solução do Exemplo 14 (ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico) (0,08 g, 0,192 mmol) em CH₃CN foi adicionado CDI (0,047 g, 0,288 mmol) e metanossulfonamida

(0,022g, 0,23 mmol) à rt. A mistura foi agitada à rt por 16 h. O solvente foi evaporado e o resíduo foi submetido à cromatografia com SiO₂ com o uso de 0 a 20% de gradiente de MeOH em DCM para proporcionar o produto de título. ¹HRMN (CDCl₃): δ 1,55(s, 6H), 3,21(s, 3H), 3,67(s, 3H), 4,58(s, 2H), 5,48(s, 2H), 6,36(s, 1H), 6,75-6,92(m, 4H), 7,18-7,35(m, 4H).

Exemplo 82: 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metil-propanoato de metila



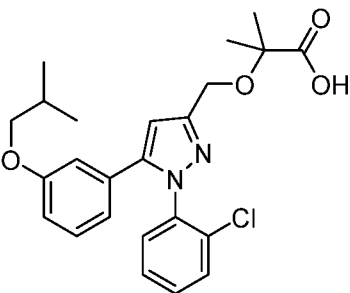
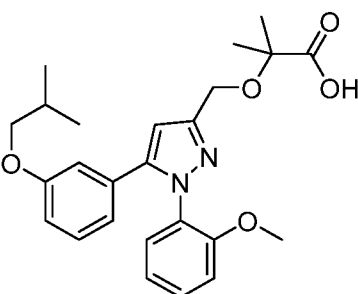
[0663] O Exemplo 82 foi preparado de modo análogo, conforme descrito no Exemplo 1, omitindo a Etapa iv. ¹HRMN(CDCl₃): δ1,54(s, 6H), 3,65(s, 3H), 3,77(s, 3H), 4,56(s, 2H), 5,37(s, 2H), 6,53(s, 1H), 6,71-6,78(m, 2H), 6,85-6,90(m, 2H), 7,10-7,13(m, 1H), 7,21-7,27(m, 2H), 7,51-7,53(m, 1H).

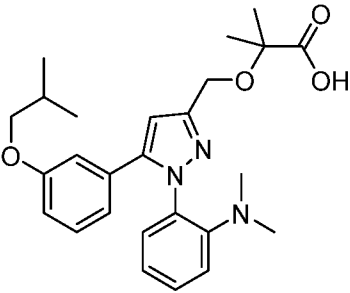
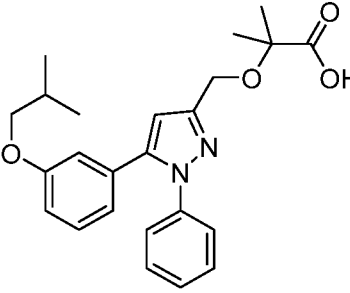
[0664] Os Exemplos 83 a 100 são intencionalmente deixados em branco.

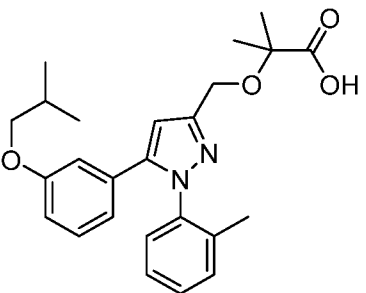
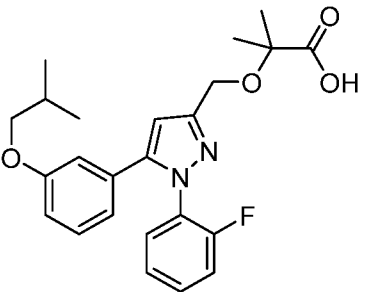
[0665] Os Exemplos a seguir foram preparados com o uso dos Esquemas indicados.

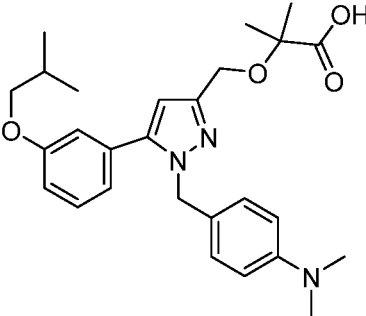
Tabela 22. Exemplos 101 a 119.

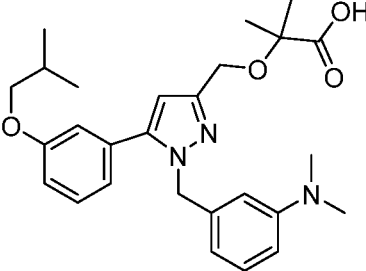
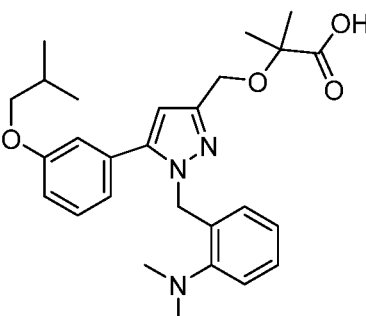
Ex.	Esquema	Estrutura	Nome IUPAC Dados Analíticos
-----	---------	-----------	--------------------------------

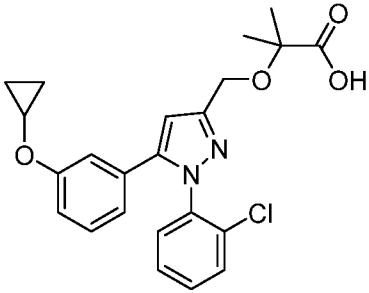
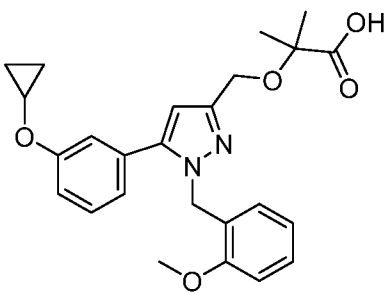
101	II		Ácido 2-([1-(2-clorofenil)-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico LC-MS (ES, m/z): 443. ^1H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 0,90 (6 H, d), 1,25 (1 H, d), 1,43 (6 H, s), 1,88 (1 H, hept), 3,54 (2 H, d), 4,48 (2 H, s), 6,65 – 6,73 (2 H, m), 6,75 – 6,88 (2 H, m), 7,20 (1 H, t), 7,45 – 7,65 (4 H, m).
102	II		Ácido 2-([1-(2-metoxifenil)-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. LC-MS (ES, m/z): 439 ^1H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 0,90 (6 H, d), 1,43 (6 H, s), 1,87 (1 H, hept), 3,45 – 3,55 (5 H, m), 4,45 (2 H, s), 6,60 (1 H, s), 6,67 (1 H, dd), 6,76 – 6,86 (2 H, m), 7,01 – 7,23 (3 H, m), 7,35 (1 H, dd), 7,44 (1 H, ddd), 12,73 (1 H, s). LC-MS (ES, m/z): 439.

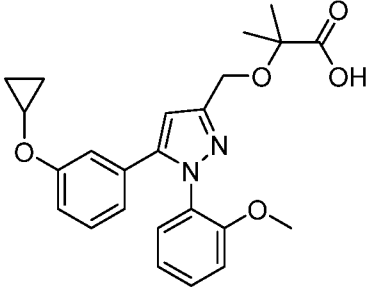
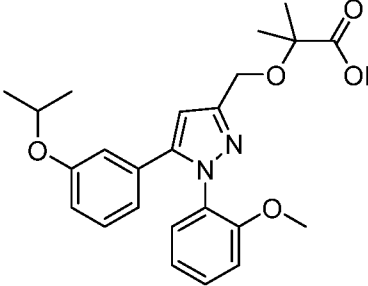
103	II		Ácido 2-([1-[2-(dimetilamino)fenil]-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. LC-MS (ES, m/z): 452 ^1H-RMN (300 MHz, MeOD) δ 1,02 (6 H, d), 1,53 (6 H, s), 2,04 (1 H, dt), 3,02 (6 H, s), 3,65 (2 H, d), 4,60 (2 H, s), 5,48 (2 H, s), 6,49 (1 H, s), 6,81 (1 H, d), 6,92 – 7,05 (3 H, m), 7,26 (1 H, t), 7,42 (2 H, dt), 7,54 (1H, d).
104	II		Ácido 2-metil-2-([5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-il]metoxi)propanoico LC-MS (ES, m/z): 409 ^1H-RMN (300 MHz, MeOD) 7,48 – 7,32 (m, 3H), 7,35 – 7,14 (m, 3H), 6,91 – 6,78 (m, 2H), 6,73 – 6,63 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,54 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,92 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 1,53 (s, 6H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

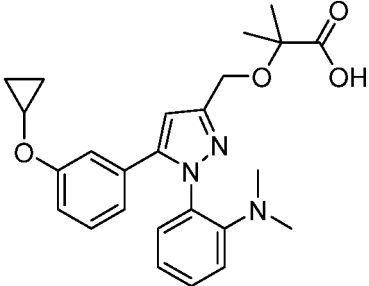
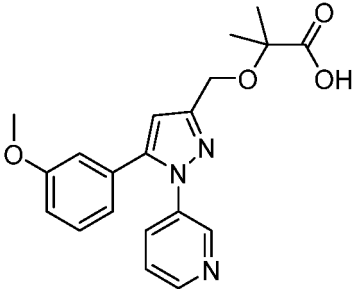
105	II		Ácido 2-metil-2-([1-(2-metilfenil)-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi]propanoico. LC-MS (ES, m/z): 423 ^1H-RMN (300 MHz, MeOD) δ 0,95 (d, 6H), 1,54 (s, 6H), 1,81 - 2,01 (m, 4H), 3,34 (s, 1H), 3,46 (d, 2H), 4,61 (s, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,71 - 6,92 (m, 3H), 7,18 (t, 1H), 7,26 - 7,47 (m, 4H).
106	II		Ácido 2-([1-(2-fluorofenil)-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. LC-MS (ES, m/z): 427 ^1H-RMN (300 MHz, MeOD) δ 7,57 - 7,46 (m, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 2H), 6,91 - 6,81 (m, 2H), 6,72 (q, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,56 (d, 2H), 1,98 - 1,93 (m, 1H), 1,55 (s, 6H), 0,98 (d, 6H).

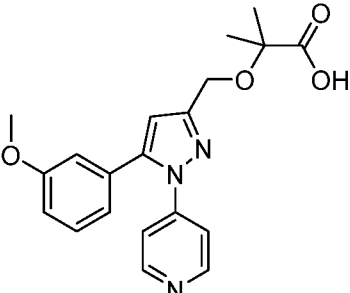
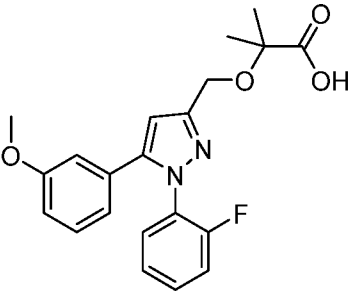
107	XIII		Ácido 2-[(1-[[4-(dimetilamino)fenil]metil]-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2-metilpropanoico ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 0,95 (7 H, d), 1,21 - 1,27 (1 H, m), 1,40 (6 H, s), 1,96 (1 H, dq), 2,84 (6 H, s), 3,64 (2 H, d), 4,40 (2 H, s), 5,18 (2 H, s), 6,37 (1 H, s), 6,60 - 6,67 (2 H, m), 6,83 - 6,92 (3 H, m), 6,98 (2 H, ddd), 7,36 (1 H, t), 12,68 (1 H, s). LC-MS (ES, m/z): 466.
-----	------	---	---

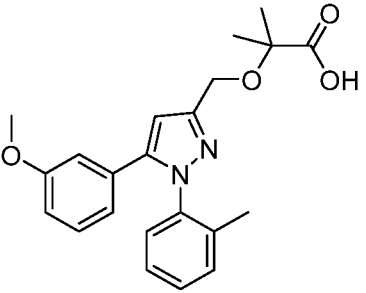
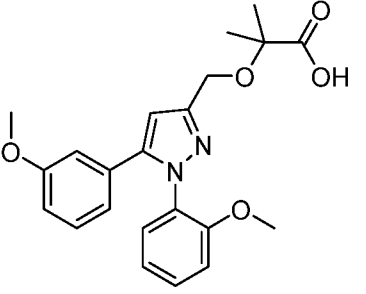
108	XIII		Ácido 2-[(1-[[3-(dimetilamino)fenil]metil]-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico. LC-MS (ES, m/z): 466 ^1H-RMN (300 MHz, MeOD) δ 1,01 (6 H, d), 1,54 (6 H, s), 1,95 - 2,06 (1 H, m), 3,07 (6 H, s), 3,56 (2 H, d), 4,59 (2 H, s), 5,32 (2 H, s), 6,51 (1 H, s), 6,80 - 6,87 (3 H, m), 7,10 (2 H, d), 7,24 (1 H, ddd), 7,32 - 7,37 (2 H, dd).
109	XIII		Ácido 2-[(1-[[2-(dimetilamino)fenil]metil]-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il)metoxi]-2-metilpropanoico. LC-MS (ES, m/z): 466 ^1H-RMN (300 MHz, MeOD) δ 1,02 (6 H, d), 1,53 (6 H, s), 2,04 (1 H, dt), 3,02 (6 H, s), 3,65 (2 H, d), 4,60 (2 H, s), 5,48 (2 H, s), 6,49 (1 H, s), 6,81 (1 H, d), 6,92 - 7,05 (3 H, m), 7,26 (1 H, t), 7,42 (2 H, dt), 7,54 (1H, d).

110	VII		Ácido 2-([1-(2-clorofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H RMN (MeOD, ppm): δ: 0,50 – 0,59 (m, 2H), 0,63 – 0,72 (m, 2H), 1,55 (s, 6H), 3,53 (tt, 1H), 4,63 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,86 – 6,98 (m, 3H), 7,22 (t, 1H), 7,41 – 7,61 (m, 4H). LC-MS (ES, m/z): 427.
111	VII		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[(2-metoxifenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. LC-MS (ES, m/z): 437 ^1H-RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,54 – 0,61 (2 H, m), 0,65 (2 H, dt), 1,53 (6 H, s), 3,45 – 3,58 (1 H, m), 3,74 (3 H, s), 4,63 (2 H, s), 5,38 (2 H, s), 6,41 (1 H, s), 6,76 – 6,84 (2 H, m), 6,85 – 6,92 (1 H, m), 7,01 (2 H, dd), 7,17 – 7,35 (3 H, m).

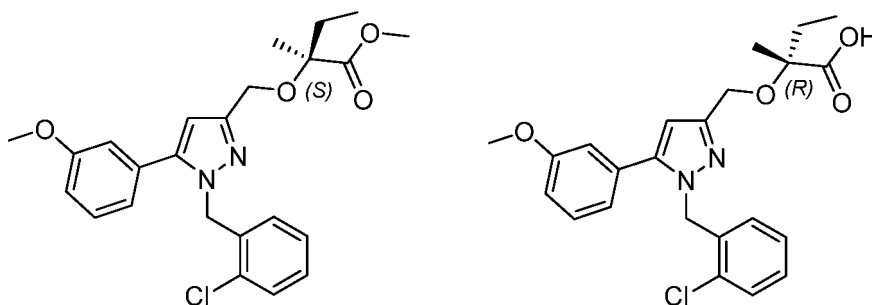
112	VII		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico LC-MS (ES, m/z): 423 ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 7,45 (ddd, $J = 8,3, 7,5, 1,7$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,19 (ddd, $J = 7,6, 6,9, 2,0$ Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,90 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,51 (m, 4H), 1,53 (s, 6H), 0,63 (m, 2H), 0,54 (m, 2H).
113	VII		Ácido 2-([1-(2-metoxifenil)-5-[3-(propan-2-iloxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. LC-MS (ES, m/z): 425 ^1H-RMN (300 MHz, MeOD) δ 1,16 (6 H, d), 1,53 (6 H, s), 3,53 (3 H, s), 4,30 (1 H, p), 4,59 (2 H, s), 6,64 (1 H, s), 6,67 - 6,72 (1 H, m), 6,79 (1 H, ddd), 6,86 (1 H, dt), 7,01 - 7,10 (2 H, m), 7,17 (1 H, t), 7,34 - 7,39 (1 H, m), 7,43 (1 H, td).

114	VII		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(dimetilamino)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. LC-MS (ES, m/z): 436 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,47 – 7,29 (m, 2H), 7,26 – 7,06 (m, 3H), 6,96 – 6,81 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,50 (tt, J = 6,2, 3,0 Hz, 1H), 2,44 (s, 6H), 1,54 (s, 6H), 0,70 – 0,47 (m, 4H).
115	II		Ácido 2-([5-(3-metoxifenil)-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, MeOD) δ 1,55 (s, 6H), 3,72 (s, 3H), 4,65 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,79 – 6,88 (m, 2H), 6,96 (ddd, J = 8,4, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 7,25 – 7,34 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 7,82 (ddd, J = 8,3, 2,5, 1,4 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 4,9, 1,4 Hz, 1H). LC-MS (ES, m/z): 368.

116	II		Ácido 2-([5-(3-metoxifenil)-1-(piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. LC-MS (ES, m/z): 368. ^1H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 2,23 (s, 5H), 4,53 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 7,49 (s, 1H), , 7,63 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,81 – 7,83 (m, 1H), 8,07 – 8,09 (m, 2H), 8,12 – 8,16 (m, 1H), 9,38 (d, 2H).
117	II		Ácido 2-([1-(2-fluorofenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. LC-MS (ES, m/z): 384 ^1H-RMN (300 MHz, MeOD) δ 1,55 (6 H, d), 3,66 (3H, s), 4,63 (2 H, s), 6,72 (1 H, s), 6,75 (1 H, dd), 6,81 – 6,92 (2 H, m), 7,17–7,28 (2 H, m), 7,28–7,37 (1 H, m), 7,46–7,56 (2H, m).

118	II		Ácido 2-([5-(3-metoxifenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. LC-MS (ES, m/z): 381 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, MeOD) δ 7,49 – 7,28 (m, 4H), 7,18 (t, 1H), 6,94 – 6,79 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,67 (dd, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,59
119	II		Ácido 22-([1-(2-metoxifenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. LC-MS (ES, m/z): 397 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1,57 (6 H, s), 3,48 (3 H, s), 3,62 (3 H, s), 4,68 (2 H, s), 6,57 (1 H, s), 6,72 (1 H, dd), 6,76 – 6,85 (2 H, m), 6,88 (1 H, dd), 7,01 (1 H, td), 7,15 (1 H, t), 7,31 – 7,36 (1 H, m), 7,37 – 7,44 (1 H, m).

Exemplos 120/121: Ácido (2S)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoico e ácido (2R)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoico.



[0666] 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de etila. A uma solução de Int. **G-1** (700 mg, 1,79 mmol, 1,00 equiv) em THF (10 mL), sob N₂, foi adicionado NaH (200 mg, 8,33 mmol, 3,00 equiv). A solução foi agitada por 10 min a 0 °C. A isso, foi adicionado 2-hidroxi-2-metilbutanoato de metila (700 mg, 5,30 mmol, 3,00 equiv), Bu₄NI (330 mg, 0,50 equiv). A solução resultante foi agitada por 4 h à temperatura ambiente. A reação foi bruscamente arrefecida pela adição de 1 mL de água. A solução resultante foi diluída com 20 mL de H₂O, extraída com 2x30 mL de EtOAc, e as camadas orgânicas foram combinadas. A mistura resultante foi lavada com 20 mL de NaCl saturado, então, secada com anidro Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado a uma coluna de gel de sílica com EtOAc / éter de petróleo (1:5). Isso resultou no composto de título como um óleo amarelo (300 mg, 38%).

[0667] (vi) A separação quiral de 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de etila. O produto bruto da etapa v foi purificado por Prep-HPLC quiral com as condições a seguir

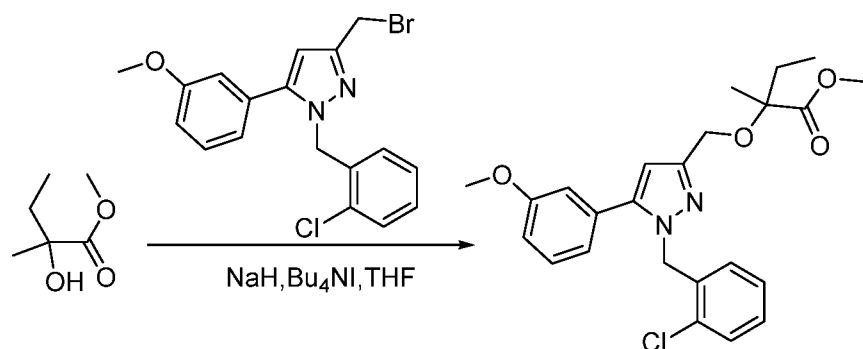
(Prep-HPLC-004): Coluna, Chiralpak IC, 2*25cm, 5µm; fase móvel, Hex- e etanol- (manter 2,0% etanol- em 23 min); Detector, UV 254/220 nm. 100 mg de produto foram obtidos, Alpha(25 °C, 0,05 mol/L, MeOH). Isso resultou em (2*S*)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de etila como óleo incolor (100 mg, 36%) e (2*R*)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de etila como óleo incolor (100 mg, 36%).

[0668] (vii) Ácido (2*S*)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoico foi obtido a partir de (2*S*)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de etila de modo análogo, conforme descrito na Etapa iv do Exemplo 1. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 6,83 (dd, J = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 6,80 - 6,72 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,89 (qd, J = 7,2, 5,0 Hz, 2H), 1,51 (s, 3H), 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H). LC-MS (ES, m/z): 429.

[0669] (viii) Ácido (2*R*)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoico foi obtido a partir de (2*R*)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de etila de modo análogo, conforme descrito na Etapa iv do Exemplo 1. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,31 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 6,97 (ddd, J = 8,4, 2,6, 0,9 Hz, 1H), 6,93 (dt, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 2,6, 1,6 Hz, 1H), 6,81 - 6,72 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,69 (s,

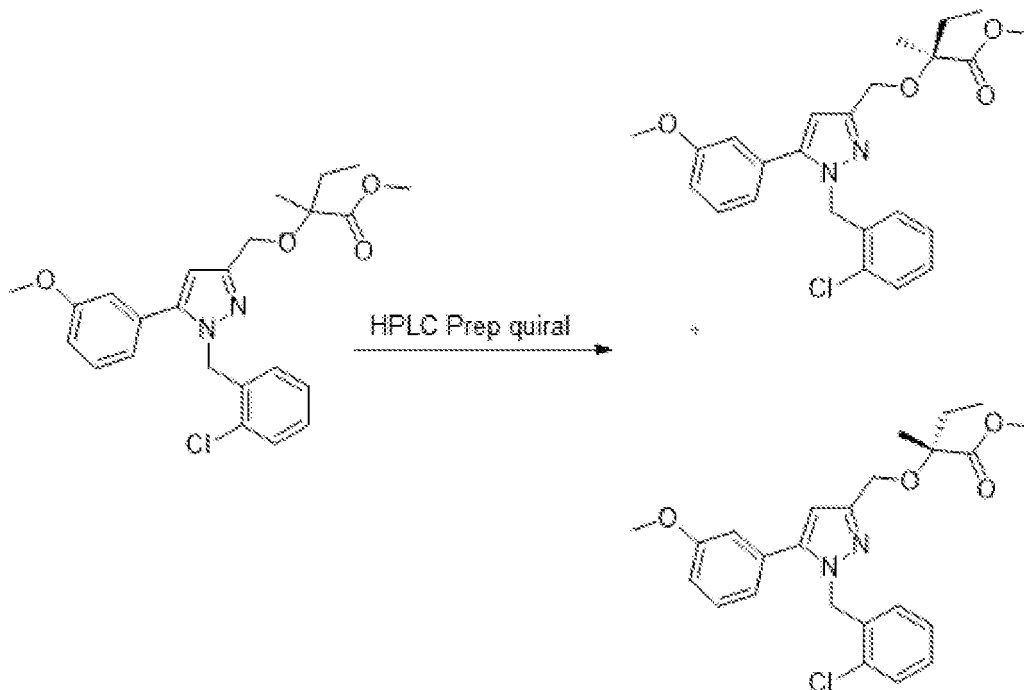
3H), 1,89 (qd, $J = 7,2, 4,9$ Hz, 2H), 1,51 (s, 3H), 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). LC-MS (ES, m/z): 429.

Síntese alternativa dos Exemplos 120/121: Ácido (2S)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoico e ácido (2R)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoico.



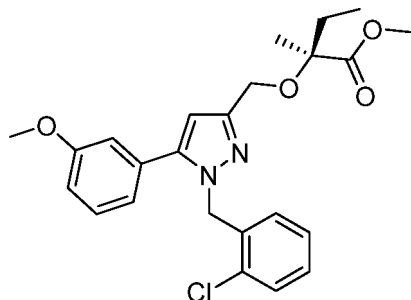
[0670] **2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de metila** A uma solução de 2-hidroxi-2-metilbutanoato de metila (780 mg, 5,90 mmol, 1,00 equiv) em THF (50 mL) sob N_2 foi adicionado NaH (236 mg, 5,90 mmol, 1,00 equiv) em porções a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C por 30 min, então, Int. **G-1** (1,16 g, 2,96 mmol, 0,50 equiv) e Bu_4NI (600 mg, 1,63 mmol, 0,50 equiv) foram adicionados a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 16 h à rt, então, bruscamente arrefecida pela adição de água/gelo. A solução resultante foi diluída com 200 mL de EtOAc, lavada com 2x100 mL de salmoura, secadas com Na_2SO_4 , concentrada sob vácuo, e purificada por Prep-HPLC com as condições a seguir (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, XBridge Prep OBD C18 Coluna, 30x150mm 5um; fase móvel, Água (0,1% de FA) e ACN (55,0% de ACN até 79,0% em 7 min); Detector, UV 254/220nm, para proporcionar 200 mg (8%) do

composto de título como um óleo incolor. LC-MS: (ES, m/z): 443.



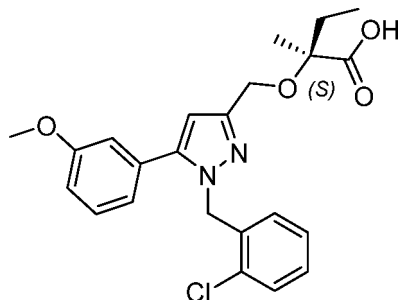
[0671] **Separação quiral de 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de (2R)- e (2S)- metila** O éster metílico racêmico (200 mg, 0,45 mmol, 1,00 equiv) foi separado em enantiômeros por Prep-HPLC quiral com as condições a seguir Coluna: Chiralpak IC, 2*25cm, 5um; Fase móvel A: Hex--HPLC, Fase Móvel B: EtOH--HPLC; Taxa de fluxo: 20 mL/min; Gradiente: 2 B a 2 B em 24 min; 220/254 nm ; RT1:18,171 ; RT2:20,742, proporcionando 80 mg (40%) de (2S)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de metila, e 70 mg (35%) de (2R)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de metila, ambos como óleos incolores.

Síntese alternativa de (2S)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de metila



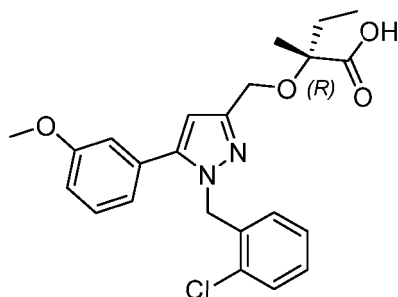
[0672] **(2S)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de metila** A uma solução de (2S)-2-hidroxi-2-metilbutanoato de metila (400 mg, 3,03 mmol, 1,00 equiv) em THF (20 mL) foi adicionado NaH (122 mg, 3,05 mmol, 1,00 equiv) em porções a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C por 10 min, então, Int. **G-1** (400 mg, 1,02 mmol, 0,34 equiv) e Bu₄NI (200 mg, 0,54 mmol, 0,50 equiv) foram adicionados a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 16 h à rt, bruscamente arrefecida pela adição de água/gelo, e extraída com 100 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1x100 mL de salmoura, secadas com Na₂SO₄, concentradas sob vácuo, e purificadas com Prep-TLC com o uso de EtOAc / éter de petróleo (1:3) para proporcionar 150 mg (11%) do composto de título como um óleo incolor. LC-MS: (ES, m/z): 443.

Exemplo 120. Ácido (2S)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoico



[0673] A uma solução de (2S)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de metila (70 mg, 0,16 mmol, 1,00 equiv) em THF / H₂O / MeOH (4/2/2 mL) foi adicionado LiOH (23 mg, 0,96 mmol, 6,00 equiv), em porções à rt. A solução resultante foi agitada por 2 h à temperatura ambiente. O pH v foi ajustado para 3 a 4 com HCl conc. A solução resultante foi extraída com 100 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄, concentradas sob vácuo, e purificadas por Prep-HPLC com as condições a seguir (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, XBridge Prep OBD C18 Coluna, 30??150mm 5um; fase móvel, Água (0,1% de FA) e ACN (40,0% de ACN até 75,0% em 7 min); Detector, UV 254/220nm, para proporcionar 40 mg (59%) do composto de título como um óleo incolor. LC-MS: (ES, m/z): 429. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ12,60 (s, 1H), 7,50 - 7,22 (m, 4H), 7,02 - 6,84 (m, 3H), 6,78 - 6,69 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,41 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,87 - 1,61 (m, J = 7,1 Hz, 2H), 1,36 (s, 3H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

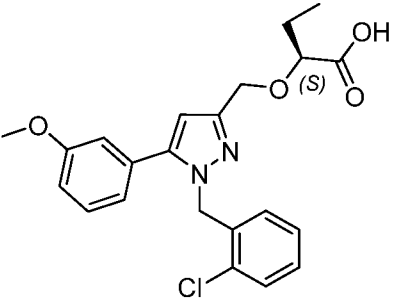
Exemplo 121. Ácido (2R)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoico

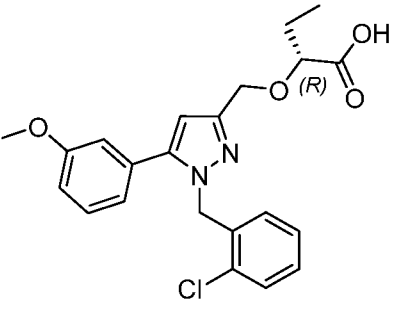
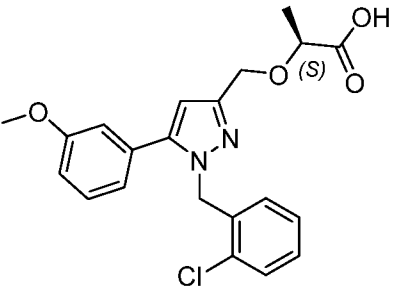


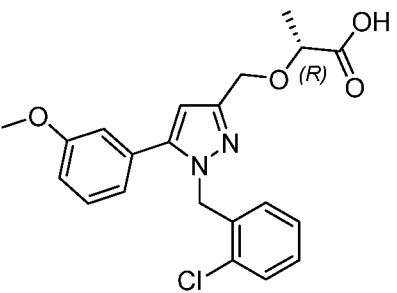
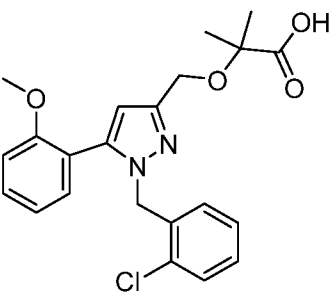
[0674] A uma solução de (2R)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoato de metila (80 mg, 0,18 mmol, 1,00 equiv) em THF / H₂O / MeOH (4/2/2 mL) foi adicionado LiOH (26 mg, 1,09 mmol, 6,00 equiv), em porções à rt. A solução resultante foi agitada por 2 h à rt. O valor de pH foi ajustado para 3 a 4 com HCl conc. A solução resultante foi extraída com 100 mL de EtOAc, e as camadas orgânicas foram combinadas, secadas com Na₂SO₄, concentradas sob vácuo, e purificadas por Prep-HPLC com as condições a seguir (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, XBridge Prep OBD C18 Coluna, 30??150mm 5um; fase móvel, Água (0,1% de FA) e ACN (40,0% de ACN até 75,0% em 7 min); Detector, UV 254/220nm, para proporcionar 46,3 mg (60%) do composto de título como um óleo incolor. LC-MS: (ES, m/z): 429. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆) δ12,61 (s, 1H), 7,49 - 7,22 (m, 4H), 7,02 - 6,84 (m, 3H), 6,78 - 6,69 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,41 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,84 - 1,61 (m, J = 7,6 Hz, 2H), 1,36 (s, 3H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

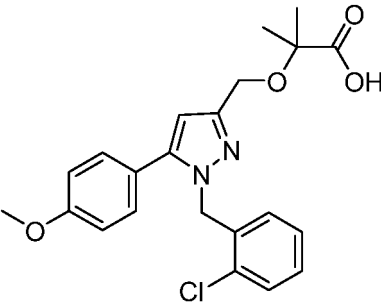
[0675] Os Exemplos a seguir foram preparados com o uso do Esquema III.

Tabela 23. Exemplos 122 a 127.

Ex.	Estrutura	Nome IUPAC Dados analíticos
122		Ácido (2S)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)butanoico. LC-MS (ES, m/z): 415. ^1H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,46 – 7,37 (m, 1H), 7,36 – 7,21 (m, 3H), 7,00 – 6,88 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 6,79 – 6,71 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,76 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 7,3, 4,7 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,89 – 1,66 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

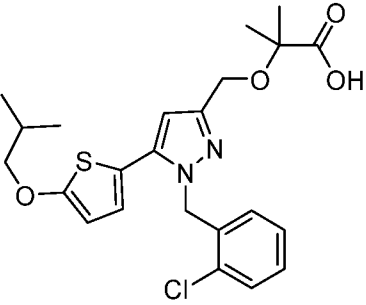
123		Ácido (2<i>R</i>)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)butanoico. LC-MS (ES, <i>m/z</i>): 415 ¹H-RMN (300 MHz, MeOD) δ 7,46 – 7,36 (m, 1H), 7,36 – 7,22 (m, 3H), 7,00 – 6,88 (m, 2H), 6,82 (dd, <i>J</i> = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 6,78 – 6,71 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,75 (d, <i>J</i> = 12,1 Hz, 1H), 4,46 (d, <i>J</i> = 12,1 Hz, 1H), 3,82 (dd, <i>J</i> = 7,4, 4,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,90 – 1,66 (m, 2H), 1,00 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).
124		Ácido (2<i>S</i>)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)propanoico LC-MS (ES, <i>m/z</i>): 401 ¹H-RMN (300 MHz, MeOD) δ 7,49 – 7,36 (m, 1H), 7,34 – 7,22 (m, 3H), 7,01 – 6,89 (m, 2H), 6,83 (dd, <i>J</i> = 2,6, 1,6 Hz, 1H), 6,79 – 6,71 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,73 (d, <i>J</i> = 11,9 Hz, 1H), 4,56 (d, <i>J</i> = 11,9 Hz, 1H), 4,17 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,44 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).

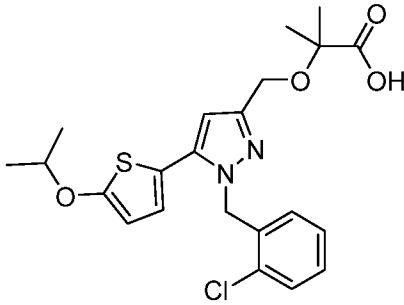
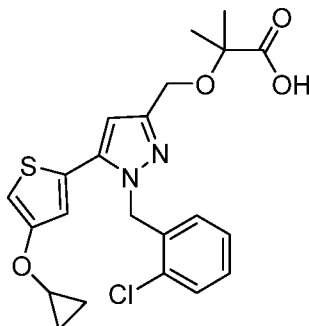
125		Ácido (2R)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)propanoico. LC-MS (ES, m/z): 401 ^1H-RMN (300 MHz, MeOD) δ 7,45 – 7,37 (m, 1H), 7,37 – 7,22 (m, 3H), 7,01 – 6,89 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 2,6, 1,6 Hz, 1H), 6,79 – 6,71 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,73 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
126		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H-RMN (300 MHz, MeOD) δ 1,52 (6 H, s), 3,64 (3 H, s), 4,57 (2 H, s), 5,24 (2 H, s), 6,40 (1 H, s), 6,73 – 6,83 (1 H, m), 6,89 – 7,10 (2 H, m), 7,12 – 7,24 (3 H, m), 7,25 – 7,46 (2 H, m). LC-MS (ES, m/z): 415.

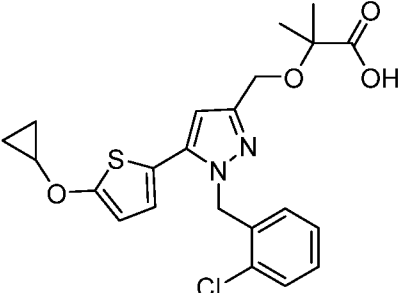
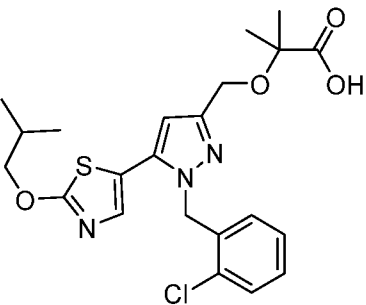
127		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico. ^1H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 7,44 – 7,37 (m, 1H), 7,35 – 7,07 (m, 4H), 7,03 – 6,89 (m, 2H), 6,73 (dd, J = 7,1, 2,1 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,53 (s, 6H). LC-MS (ES, m/z): 415.
-----	---	---

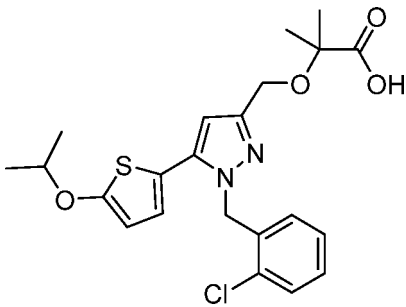
[0676] Os Exemplos a seguir foram preparados com o uso dos Esquemas indicados.

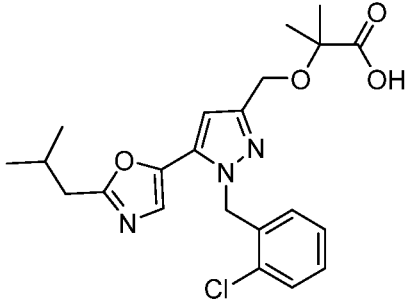
Tabela 24. Exemplos 128 a 142.

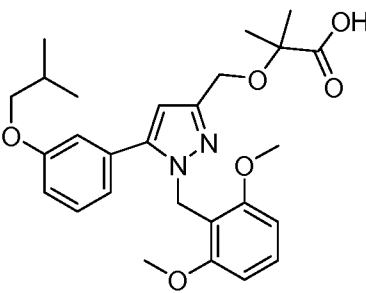
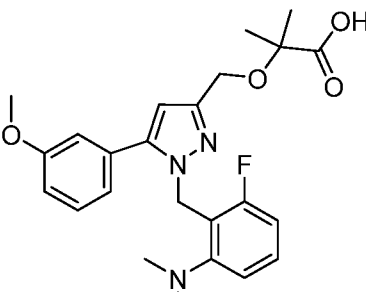
Ex.	Esquema	Estrutura	Nome IUPAC Dados Analíticos
128	VIII		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[5-(2-metilpropoxi)tien-2-il]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,01 (dd, 6H), 1,52 (s, 6H), 2,07 (ddd, 1H), 3,83 (dd, 2H), 4,55 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 6,17 – 6,23 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,58 – 6,66 (m, 2H), 7,20 – 7,35 (m, 2H), 7,45 (dt, 1H). LC-MS (ES, m/z): 463.

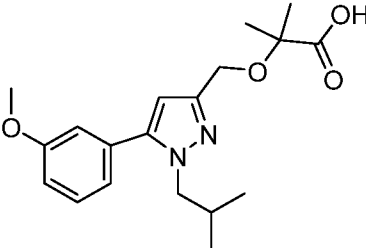
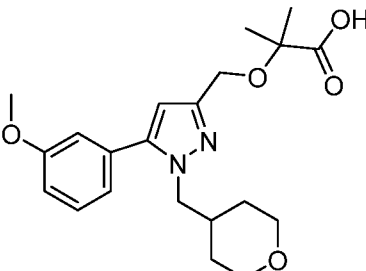
129	VIII		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[5-(propan-2-iloxi)tien-2-il]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO) δ 1,34 (d, 6H), 1,52 (s, 6H), 4,42 (p, 1H), 4,56 (s, 2H), 5,52 (s, 2H), 6,22 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,59 – 6,67 (m, 2H), 7,19 – 7,35 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H). LC-MS (ES, m/z): 449.
130	IX		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(4-ciclopropoxitien-2-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO) δ 1,52 (s, 6H), 1,74 – 1,90 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 4,45 (t, 1H), 4,58 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,61 – 6,69 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,20 – 7,38 (m, 3H), 7,45 (dd, 1H). LC-MS (ES, m/z): 447.

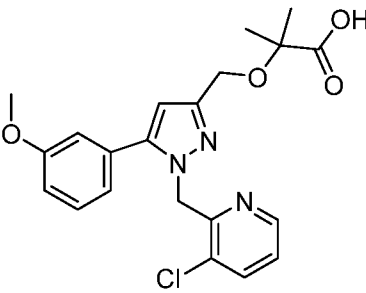
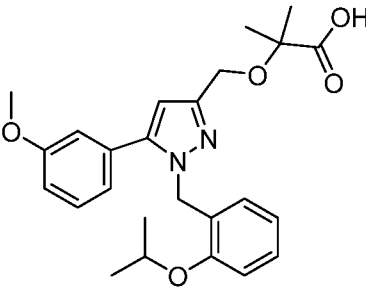
131	IX		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(5-ciclopropoxitien-2-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, MeOD) δ 1,53 (s, 6H), 1,89 (qd, 2H), 2,89 (t, 2H), 4,51 (t, 1H), 4,58 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 6,62 (d, 2H), 6,76 – 6,88 (m, 2H), 7,27 (dt, 2H), 7,45 (dd, 1H). LC-MS (ES, m/z): 447.
132	VIII		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[2-(2-metilpropoxi)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO) δ 7,46 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,32 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,68 – 6,60 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,18 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,12 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,33 (dd, J = 17,9, 3,5 Hz, 1H), 1,02 (d, J = 6,7 Hz, 6H). LC-MS (ES, m/z): 464.

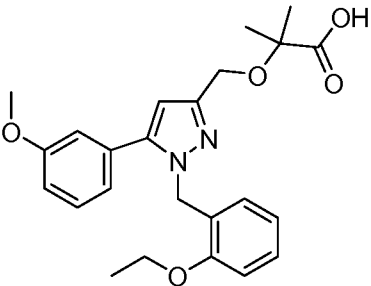
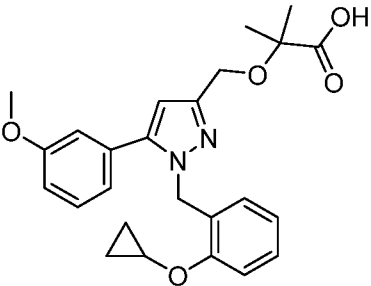
133	VIII		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[2-(propan-2-iloxi)-1,3-tiazol-5-il]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H-RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,46 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,64 (dd, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,13 (dq, J = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,40 (d, J = 6,2 Hz, 6H). LC-MS (ES, m/z): 450.
-----	------	---	--

134	X		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[2-(2-metilpropil)-1,3-oxazol-5-il]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) 7,46 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,29 (td, J = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,59 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 2,64 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,09 - 1,93 (m, 1H), 1,53 (s, 6H), 0,88 (d, J = 6,7 Hz, 6H). LC-MS (ES, m/z): 442
-----	---	---	--

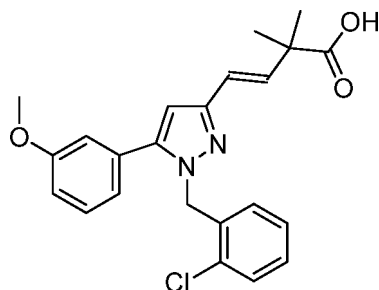
135	XI		Ácido 2-([1-[(2,6-dimetoxifenil)metil]-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil] 1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO) δ 0,98 (6 H, d), 1,44 (6 H, s), 2,01 (1 H, dt), 3,16 (1 H, s), 3,32 (1 H, s), 3,76 (8 H, d), 4,66 (2 H, s), 5,28 (2 H, s), 6,59 (1 H, s), 6,69 (2 H, d), 6,79 (1 H, dt), 7,16 – 7,35 (4 H, m). LC-MS (ES, m/z): 483.
136	XIV		Ácido 2-[(1-[[2-(dimetilamino)-6-fluorofenil]metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO) δ 1,44 (s, 6H), 2,48 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 5,44 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,87 – 7,06 (m, 4H), 7,23 (td, 1H), 7,35 (t, 1H). LC-MS (ES, m/z): 441.

137	XII		Ácido 2-([5-(3-metoxifenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 0,76 (d, 6H), 1,28 – 1,38 (m, 3H), 1,52 (s, 6H), 2,07 (dt, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,96 (d, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,94 – 7,07 (m, 3H), 7,41 (t, 1H). LC-MS (ES, m/z): 347.
138	XII		Ácido 2-([5-(3-metoxifenil)-1-([oxan-4-il]metil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico ^1H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,13 (qd, 2H), 1,28 – 1,41 (m, 5H), 1,52 (s, 6H), 2,06 (dq, 1H), 3,23 – 3,34 (m, 2H), 3,86 (s, 5H), 4,05 (d, 2H), 4,54 (s, 2H), 6,37 (d, 1H), 6,95 – 7,08 (m, 3H), 7,43 (t, 1H). LC-MS (ES, m/z): 389.

139	XI		Ácido 2-([1-[(3-cloropiridin-2-il)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, MeOD) δ 8,37 (dd, $J = 4,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 4H), 6,91 - 6,83 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,87 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,42 (s, 6H). LC-MS (ES, m/z): 416.
140	XI		Ácido 2-([5-(3-metoxifenil)-1-[[2-(propan-2-iloxi)fenil]metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, MeOD) δ 1,25 (6 H, d), 1,52 (6 H, s), 3,64 (3 H, s), 4,57 (2 H, s), 4,59 - 4,68 (1 H, m), 5,30 (2 H, s), 6,51 (1 H, s), 6,67 (1 H, dd), 6,78 - 6,88 (2 H, m), 6,90 - 7,00 (3 H, m), 7,19 - 7,26 (1 H, m), 7,29 (1 H, dd). LC-MS (ES, m/z): 439.

141	XI		Ácido 2-([1-[(2-etoxifenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico LC-MS (ES, m/z): 425 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (3 H, t), 1,56 (6 H, s), 3,68 (3 H, s), 4,00 (2 H, q), 4,65 (2 H, s), 5,40 (2 H, s), 6,43 (1 H, s), 6,77 – 6,82 (1 H, m), 6,83 – 6,89 (3 H, m), 6,89 – 6,98 (2 H, m), 7,16 – 7,24 (1 H, m), 7,26 – 7,32 (1 H, m).
142	XI		Ácido 2-([1-[(2-ciclopropoxifenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico LC-MS (ES, m/z): 437 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, MeOD) δ 7,27 (m, 3H), 6,94 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,82 (dd, $J = 2,6, 1,5$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,77 (tt, $J = 6,0, 6,0, 3,0, 3,0$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,51 (s, 6H), 0,75 (m, 2H), 0,58 (m, 2H).

Exemplo 143: Ácido (3E)-4-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2,2-dimetilbut-3-enoico.



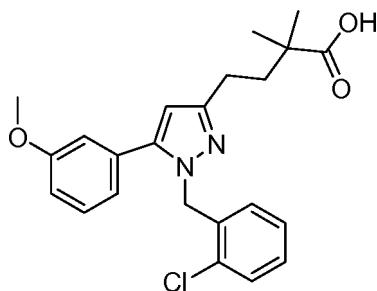
[0677] (ii) Brometo de ([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metil)trifenilfosfônio. A uma solução de Int. **G-1** (2,4 g, 6,13 mmol, 1,00 equiv) em tolueno (20 mL) foi adicionado PPh₃ (2,4 g, 9,15 mmol, 1,50 equiv) à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada por 3 h a 110 °C. Os sólidos foram coletados por filtração. O sólido foi secado em um forno sob pressão reduzida. Isso resultou no composto de título como um sólido branco (2,2 g, 55%).

[0678] (iii) (3E)-4-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2,2-dimetilbut-3-enoato de metila. A uma solução de brometo de ([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metil)trifenilfosfônio (500 mg, 0,76 mmol, 1,00 equiv) em THF (20 mL) foi adicionado 2,2-dimetil-3-oxopropanoato de metila (200 mg, 1,54 mmol, 2,00 equiv). Isso foi seguido pela adição de NaH (50 mg, 1,25 mmol, 2,00 equiv), em porções a 0 °C. A solução resultante foi agitada por 16 h à temperatura ambiente, então, bruscamente arrefecida pela adição de água/gelo. A solução resultante foi diluída com 100 mL de EtOAc, então, lavada com 2x50 mL de salmoura. A mistura foi secada com Na₂SO₄ e concentrada sob vácuo. O resíduo foi aplicado em uma Prep-TLC com EtOAc / éter

de petróleo (1:2). Isso resultou no composto de título como um óleo incolor (125 mg, 38%).

[0679] (iv) O Ácido (3E)-4-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2,2-dimetilbut-3-enoico foi obtido de modo análogo conforme descrito na Etapa iv do Exemplo 101 com o uso de (3E)-4-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2,2-dimetilbut-3-enoato de metila como material inicial. ^1H -RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,42 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 6,49 (d, 1H), 6,56 – 6,68 (m, 2H), 6,71 – 6,79 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,90 – 7,06 (m, 2H), 7,23 – 7,47 (m, 5H). LC-MS (ES, m/z): 411.

Exemplo 144: Ácido 4-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2,2-dimetilbutanoico.



[0680] (i) (3E)-4-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2,2-dimetilbut-3-enoato de metila foi obtido como nas Etapas i a iii do Exemplo 143.

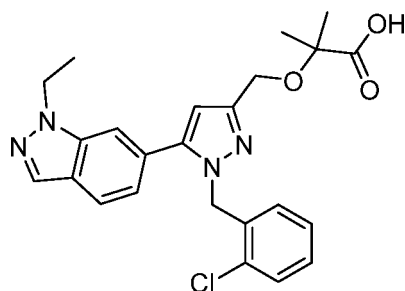
[0681] (ii) 4-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2,2-dimetilbutanoato de metila. A uma solução de (3E)-4-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2,2-dimetilbut-3-enoato de metila (60 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv) em EtOAc / MeOH (10/10 mL) foi adicionado Pd/C (20 mg). A solução resultante foi agitada por 3 h sob H_2 à temperatura ambiente. Os sólidos foram

removidos por filtração. A mistura resultante foi concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por Prep-TLC com 20:1 CH₂Cl₂ : MeOH. Isso resultou no composto de título como um óleo incolor (40 mg, 66%).

[0682] (iii) *Ácido 4-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2,2-dimetilbutanoico* foi obtido de modo análogo, conforme descrito na Etapa iv do Exemplo 101 com o uso de 4-[1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-2,2-dimetilbutanoato de metila, como material inicial. ¹H-RMN (400 MHz, MeOD) δ 1,26 - 1,38 (m, 6H), 1,98 (s, 2H), 2,69 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 5,41 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,87 - 7,00 (m, 2H), 7,23 - 7,36 (m, 3H), 7,38 - 7,45 (m, 1H). LC-MS (ES, m/z): 413.

[0683] Os Exemplos 145 a 149 são intencionalmente deixados em branco.

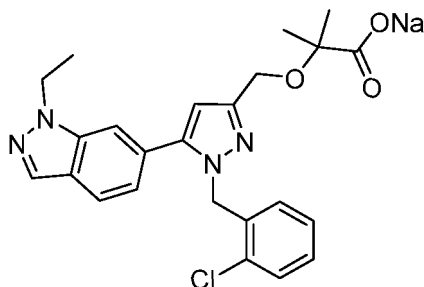
Exemplo 150: *Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico*



[0684] A uma solução de Int. **H-64** (120 mg, 0,26 mmol, 1,00 equiv) em THF / H₂O / MeOH (8 / 4 / 4 mL) foi adicionado LiOH (37 mg, 1,54 mmol, 6,00 equiv), em porções à temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada por 2 h à temperatura ambiente. O pH foi, então, ajustado para 3 a 4 com HCl aq. A solução resultante foi extraída com 100 mL de

EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄ e concentradas sob vácuo. O produto bruto (100 mg) foi purificado por Prep-HPLC com as condições a seguir (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, XBridge Prep OBD C18 Coluna, 30??150mm 5um; fase móvel, Água (0,1% de FA) e ACN (38,0% de ACN até 65,0% em 7 min); Detector, UV 254/220nm, para proporcionar 42 mg (36%) do composto de título como um sólido branco. LC-MS: (ES, m/z): 453. ¹H-RMN: (DMSO)δ: 12,70 (s, 1H), 8,09 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 1H), 7,36 - 7,23 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 6,86 - 6,75 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,41 (q, J = 0,9 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,36 (t, J = 0,6 Hz, 3H).

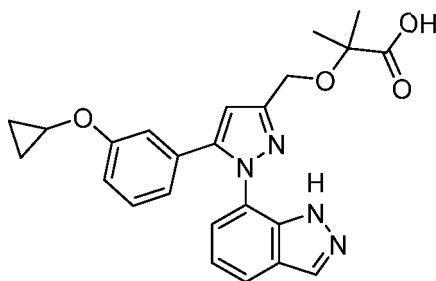
Exemplo 151: 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato de sódio



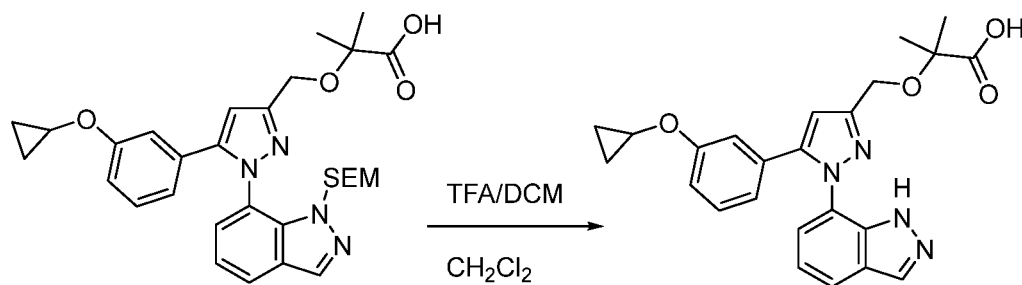
[0685] Uma solução de ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico (Exemplo 150, 50 mg, 0,11 mmol, 1,00 equiv) e NaOH (18 mg, 0,45 mmol, 4,00 equiv) em MeOH / H₂O (5/2 mL) foi agitada por 3 h à rt, então, purificada por Prep-HPLC com as condições a seguir (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, XBridge Shield RP18 OBD Coluna,, 5um, 19*150mm; fase móvel, Água (10MMOL/L NH₄HCO₃) e MeOH- (15,0% MeOH- até

95,0% em 7 min); Detector, UV 254/220nm, para proporcionar 20,9 mg (40%) do composto de título como um sólido branco. LC-MS: (ES, m/z): 453,00. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,07 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,37 (q, $J = 7,2, 7,2, 7,2$ Hz, 2H), 1,34 (d, $J = 17,1$ Hz, 9H).

Exemplo 152: Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico



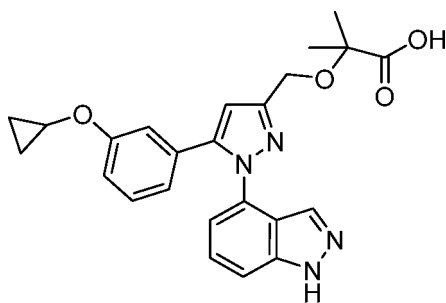
[0686] (i) Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico Uma solução de Int. H-76 (100 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv) e LiOH (20 mg, 0,84 mmol, 4,00 equiv) em THF/H₂O (4/1 mL) foi agitada por 2 h à temperatura ambiente, então, resfriada a 0 °C. O pH foi ajustado para 1 com HCl 1 M. A solução resultante foi extraída com 2 x 100 mL EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 100 mL de salmoura, secadas com Na₂SO₄ e concentradas sob vácuo, para proporcionar 50 mg (51%) do composto de título como um sólido branco. LC-MS: (ES, m/z): 563.



[0687] (ii) *Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico*

Uma solução do produto da etapa anterior (50 mg, 0,09 mmol, 1,00 equiv) e TFA (3 mL) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi agitada por 5 h à temperatura ambiente, então, concentrada sob vácuo. O produto bruto (50 mg) foi purificado por Prep-HPLC com as condições a seguir (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, Xselect CSH OBD Coluna 30*150mm 5um, n; fase móvel, Água (0,1% de FA) e ACN (43,0% de ACN até 55,0% em 7 min); Detector, UV 254/220nm, para proporcionar 15 mg (39%) do composto de título como um sólido branco. LC-MS: (ES, *m/z*): 433. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,09 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 7,0, 2,0 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 2H), 6,95 - 6,85 (m, 2H), 6,85 - 6,80 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,45 (tt, *J* = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 1,44 (s, 6H), 0,58 - 0,43 (m, 2H), 0,43 - 0,26 (m, 2H).

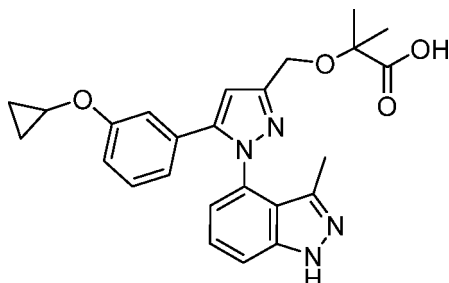
Exemplo 153: *Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1H-indazol-4-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico*



[0688] (i) *Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-4-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico* Uma solução de Int. **H-77** (160 mg, 0,28 mmol, 1,00 equiv) e LiOH (70 mg, 2,92 mmol, 10,54 equiv) em THF / MeOH / H₂O (5/1/1 mL) foi agitada por 3 h à temperatura ambiente. O valor de pH foi ajustado para 5 com HCl 1 M. A solução resultante foi extraída com 3 x 20 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas sob pressão reduzida e secadas, para proporcionar 140 mg (90%) do composto de título como óleo amarelo claro. LC-MS: (ES, m/z): 563,2.

[0689] (ii) *Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1H-indazol-4-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico*
 Uma solução do produto da etapa anterior (140 mg, 0,25 mmol, 1,00 equiv) e HCl / dioxano (5 mL) foi agitada por 3 h à temperatura ambiente, então, concentrada sob vácuo. O produto bruto (100 mg) foi purificado por Prep-HPLC com as condições a seguir (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, Xselect CSH F-Phenil OBD Coluna 19*150mm 5um, n; fase móvel, Água (0,1% de FA) e ACN (35,0% de ACN até 45,0% em 7 min); Detector, uv 254/220nm, para proporcionar 18,9 mg (18%) do composto de título como um sólido branco. LC-MS: (ES, m/z): 433,05. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 13,29 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,4, 7,3 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 6,91 (dtd, J = 8,3, 5,8, 4,8, 3,0 Hz, 3H), 6,81 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,52 (tt, J = 6,2, 6,2, 3,0, 3,0 Hz, 1H), 1,44 (s, 6H), 0,46 (m, 2H), 0,36 (m, 2H).

Exemplo 154: Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(3-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico



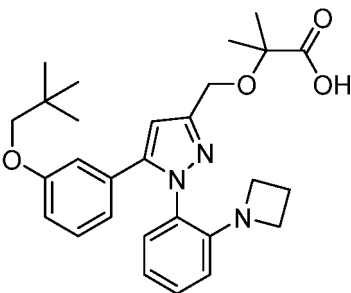
[0690] (i) Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(3-metil-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-indazol-4-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico Uma solução de Int. H-78 (100 mg, 0,17 mmol, 1,00 equiv) e LiOH (40 mg, 1,67 mmol, 10,00 equiv) em THF / MeOH / H₂O (5/1/1 mL) foi agitada por 3 h à temperatura ambiente. O valor de pH da solução foi ajustado para 5 com HCl 1 M. A solução resultante foi extraída com 3 x 15 mL de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram secadas com Na₂SO₄ e concentradas sob vácuo, para proporcionar 80 mg (82%) do composto de título como óleo amarelo claro. LC-MS: (ES, m/z):577,3.

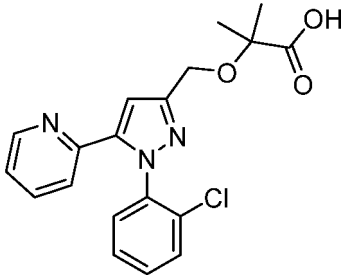
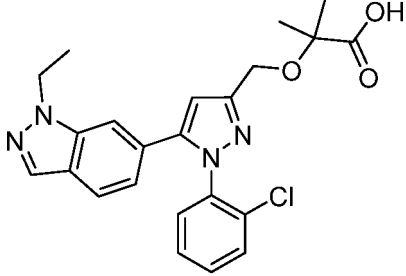
[0691] (ii) Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(3-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico Uma solução do produto da etapa anterior (80 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv) em HCl / dioxano (5 mL) foi agitada 3 h à temperatura ambiente, então, concentrada sob vácuo. O produto bruto foi purificado por Prep-HPLC com as condições a seguir (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): Coluna, Xselect CSH OBD Coluna 30*150mm 5um, n; fase móvel, Água (0,1% de FA) e ACN (40,0% de ACN até 50,0% em 7 min); Detector, UV 254/220nm, para proporcionar 8,2 mg (13%) do composto de título

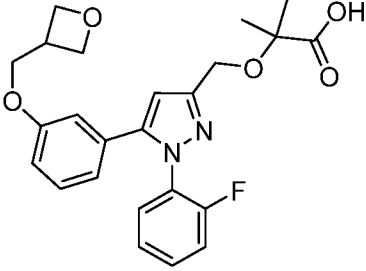
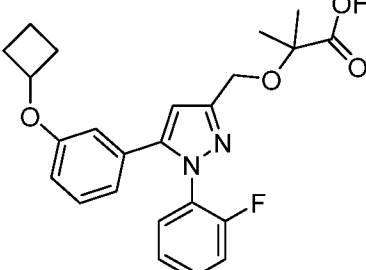
como um sólido branco. LC-MS: (ES, m/z): 447,15. ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 7,62 (dd, $J = 8,5, 0,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,5, 7,2$ Hz, 1H), 7,17 (t, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,80 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 3,25 (dt, $J = 5,7, 2,6, 2,6$ Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,54 (s, 6H), 0,41 (m, 4H).

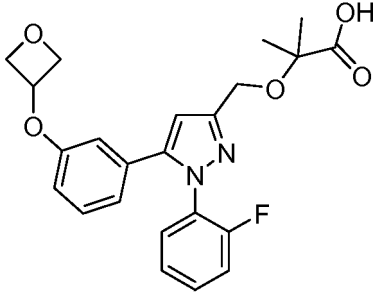
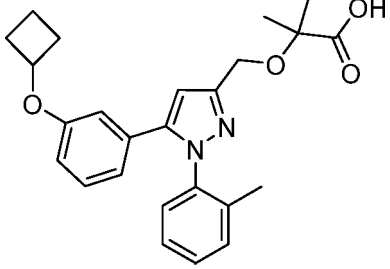
[0692] Os ácidos carboxílicos de pirazol substituídos foram obtidos a partir de hidrólise de LiOH dos ésteres metílicos correspondentes:

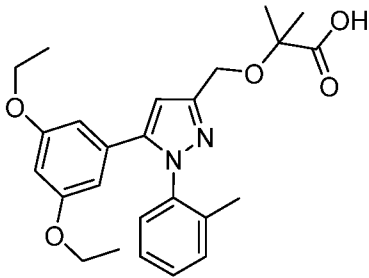
Tabela 25: Exemplos 155 a 276.

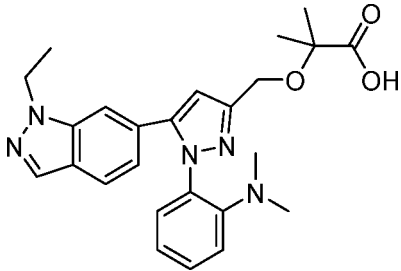
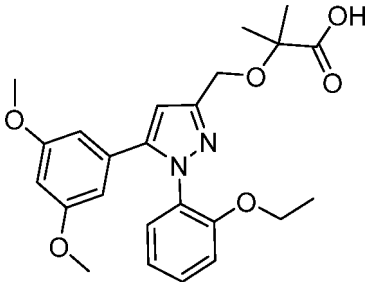
Ex.	Éster	Estrutura	Nome IUPAC Purificação Dados analíticos
155	H-134		Ácido 2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 63% de ACN até 83% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 478,25. ^1H RMN (300 MHz, MeOD) δ 7,30 (ddd, $J = 8,6, 7,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,87 (t, $J = 2,0, 2,0$ Hz, 1H), 6,82 (ddd, $J = 8,2, 2,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,75 (td, $J = 7,6, 7,5, 1,3$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,55 (dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,57 (d, $J = 21,2$ Hz, 4H), 2,13 (p, $J = 7,3, 7,3, 7,3, 7,3$ Hz,

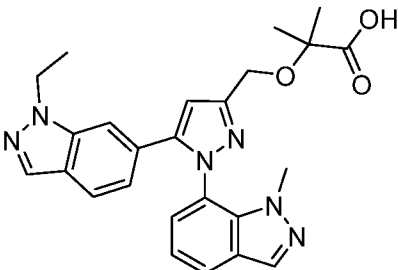
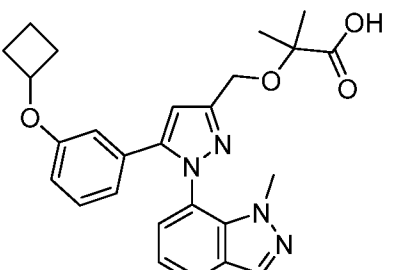
			2H), 1,53 (s, 6H), 0,98 (s, 9H).
156	H-38		Ácido 2-([1-(2-clorofenil)-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico Xselect: 10% de ACN até 67% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 371,95. H-RMN: ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,68 (s, 1H), 8,31 (ddd, J = 4,9, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,77 (td, J = 7,8, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (m, 5H), 7,24 (ddd, J = 7,6, 4,8, 1,1 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 1,43 (s, 6H).
157	H-40		Ácido 2-([1-(2-clorofenil)-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 30% de ACN até 57% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 381. ^1H-RMN: (DMSO, ppm) δ: 8,02 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,89 - 7,75 (m, 1H), 7,73 - 7,47 (m, 5H), 7,34 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,95 (dt, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 4,44 - 4,22 (m, 2H), 3,88 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 1,24 (td, J = 7,1, 1,4 Hz, 3H).

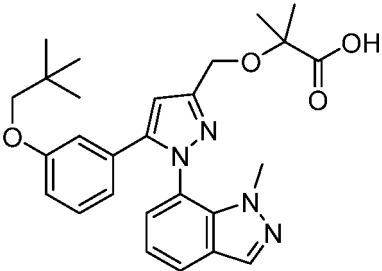
158	H-27		Ácido 2-([1-(2-fluorofenil)-5-[3-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 25% de ACN até 60% em 7 min LC-MS0: (ES, m/z): 441. ^1H RMN: (DMSO) δ: 12,71 (s, 1H), 7,63 – 7,47 (m, 2H), 7,40 – 7,29 (m, 2H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (ddd, J = 8,4, 2,6, 1,0 Hz, 1H), 6,85 – 6,68 (m, 3H), 4,67 (dd, J = 7,9, 6,0 Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,35 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,09 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,34 – 3,23 (m, 1H), 1,43 (s, 6H).
159	H-28		Ácido 2-([5-(3-ciclobutoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 47% de ACN até 67% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 425. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65 – 7,48 (m, 2H), 7,41 – 7,29 (m, 2H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 – 6,74 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,57 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,43 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 2,23

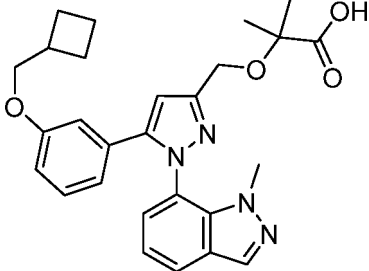
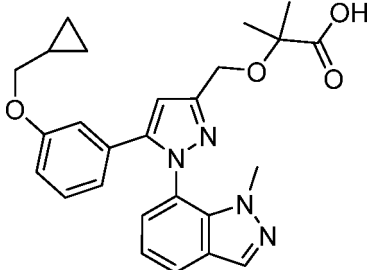
			(dddd, $J = 9,2, 7,8, 6,5, 2,6$ Hz, 2H), 1,91 (qdd, $J = 9,8, 7,7, 2,7$ Hz, 2H), 1,78 – 1,66 (m, 1H), 1,64 – 1,50 (m, 1H), 1,43 (s, 6H).
160	H-29		Ácido 2-([1-(2-fluorofenil)-5-[3-(oxetan-3-iloxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 28% de ACN até 54% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 427. ^1H RMN: (300 MHz, DMSO) δ 7,58 (td, $J = 8,0, 7,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,88 (dt, $J = 7,7, 1,2, 1,2$ Hz, 1H), 6,77 (ddd, $J = 8,3, 2,6, 0,9$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,49 (dd, $J = 2,6, 1,5$ Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 4,73 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 1,42 (s, 6H).
161	H-5		Ácido 2-([5-(3-ciclobutoxifenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 48% de ACN até 69% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 421.

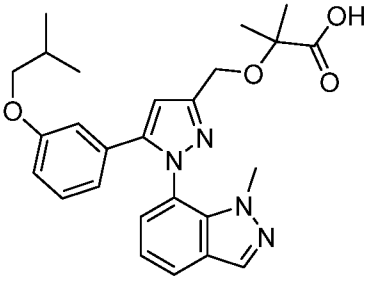
			¹ H RMN: (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,70 (s, 1H), 7,45 – 7,25 (m, 4H), 7,20 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 6,90 – 6,81 (m, 1H), 6,75 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,55 – 6,45 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,34 (p, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 2,22 (dddt, <i>J</i> = 11,6, 8,7, 5,9, 2,4 Hz, 2H), 1,92 (ddd, <i>J</i> = 9,8, 7,6, 2,7 Hz, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,71 (dd, <i>J</i> = 11,7, 8,5 Hz, 1H), 1,57 (tt, <i>J</i> = 10,1, 8,1 Hz, 1H), 1,43 (s, 6H).
162	H-30		Ácido 2-([5-(3,5-diethoxyfenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 48% de ACN até 75% em 7 min LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 439,15. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,70 (s, 1H), 7,32 (m, 4H), 6,68 (s, 1H), 6,35 (t, <i>J</i> = 2,2, 2,2 Hz, 1H), 6,28 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,81 (q, <i>J</i> = 6,9, 6,9, 6,9 Hz, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,42 (s, 6H), 1,19 (t, <i>J</i> = 6,9, 6,9 Hz, 6H).

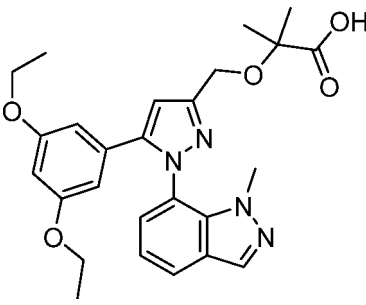
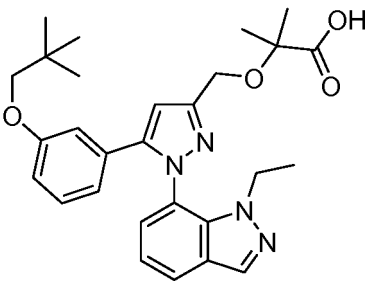
163	H-82		Ácido 2-([1-[2-(dimetilamino)fenil]-5-(1-etil-1<i>H</i>-indazol-6-il)-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 35% de ACN até 65% em 7 min LC-MS (ES, <i>m/z</i>): 448,20. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,16 (s, 0,12H), 7,97 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 7,60 (dd, <i>J</i> = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,32 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 6,85 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,25 (q, <i>J</i> = 7,1, 7,1, 7,1 Hz, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,43 (s, 6H), 1,20 (t, <i>J</i> = 7,2, 7,2 Hz, 3H).
164	H-31		Ácido 2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-(2-etoxifenil)-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 35% de ACN até 65% em 7 min LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 441. ¹H RMN: (300 MHz, MeOH-<i>d</i>₄) δ 7,44 (td, <i>J</i> = 7,6, 1,5 Hz, 2H), 7,15 - 6,99 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,44 - 6,35 (m, 3H), 4,61 (s, 2H), 3,82 (d, <i>J</i> = 18,7 Hz,

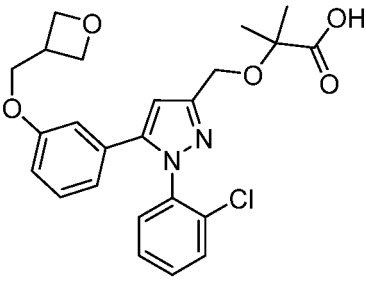
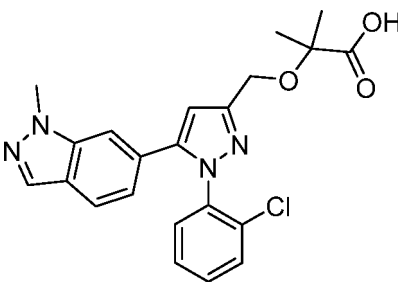
			2H), 3,62 (s, 6H), 1,55 (s, 6H), 1,06 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
165	H-6		Ácido 2-([5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 30% de ACN até 53% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 459. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,75 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 8,2, 1,0$ Hz, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,45 (dd, $J = 7,3, 1,0$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,1, 7,3$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 1,45 (s, 6H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).
166	H-7		Ácido 2-([5-(3-ciclobutoxifenil)-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 53% de ACN até 78% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 461. ^1H RMN: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,71 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,39 (dd,

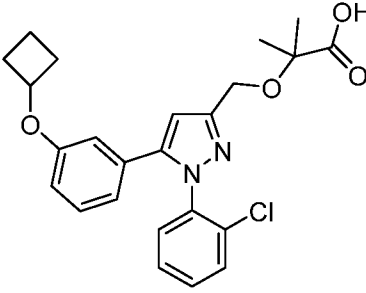
			$J = 7,3, 1,0 \text{ Hz, 1H), 7,27 - 7,13 (m, 2H), 6,90 (dt, } J = 7,8, 1,2 \text{ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,72 (ddd, } J = 8,3, 2,6, 1,0 \text{ Hz, 1H), 6,50 - 6,42 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,14 (p, } J = 7,0 \text{ Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,01 (d, } J = 9,2 \text{ Hz, 2H), 1,89 - 1,74 (m, 2H), 1,74 - 1,59 (m, 1H), 1,57 - 1,47 (m, 1H), 1,44 (s, 6H) .$
167	H-8		Ácido 2-([5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 50% de ACN até 80% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 477,20. $^1\text{H RMN: (300 MHz, DMSO) } \delta 8,18 \text{ (s, 1H), 7,91 (dd, } J = 8,1, 1,0 \text{ Hz, 1H), 7,39 (dd, } J = 7,3, 1,0 \text{ Hz, 1H), 7,16 (m, 2H), 6,80 (m, 3H), 6,63 (dd, } J = 2,5, 1,5 \text{ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 1,44 (s, 6H), 0,87 (s, 9H) .$

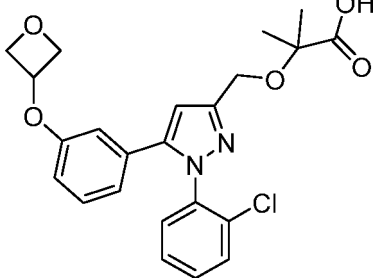
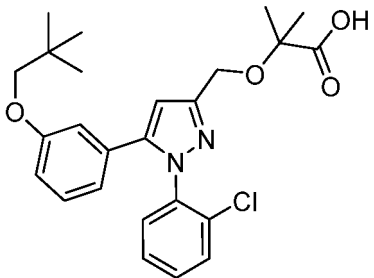
168	H-9		Ácido 2-([5-[3-(ciclobutilmetoxi)fenil]-1-(1-metil-1<i>H</i>-indazol-7-il)-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 45% de ACN até 80% em 8 min LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 475. ¹H RMN: (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,73 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 7,30 - 7,10 (m, 2H), 6,94 - 6,76 (m, 3H), 6,67 (dd, <i>J</i> = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,57 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,46 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 2,05 - 1,76 (m, 4H), 1,74 - 1,55 (m, 2H), 1,44 (s, 6H).
169	H-32		Ácido 2-([5-[3-(ciclopropilmetoxi)fenil]-1-(1-metil-1<i>H</i>-indazol-7-il)-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 40% de ACN até 70% em 7 min LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 461. ¹H RMN: (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,71 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,0 Hz, 1H),

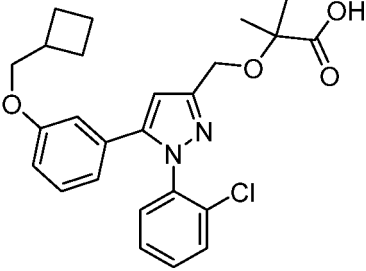
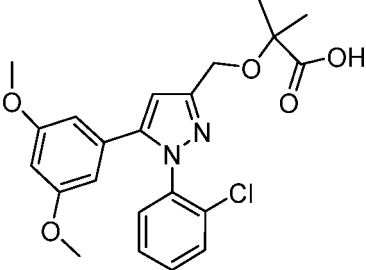
			7,28 - 7,04 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H), 6,72 - 6,58 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,48 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,00 (dddd, $J = 15,0, 10,1, 5,1, 2,3$ Hz, 1H), 0,55 - 0,43 (m, 2H), 0,25 - 0,11 (m, 2H).
170	H-10		Ácido 2-metil-2-([1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxil]propanoico XSelect: 50% de ACN até 80% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 463. ^1H RMN: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,73 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,1, 1,0$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 7,3, 1,0$ Hz, 1H), 7,26 - 7,05 (m, 2H), 6,94 - 6,73 (m, 3H), 6,63 (dd, $J = 2,5, 1,6$ Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,34 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 1,79 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,43 (s, 6H), 0,84 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).

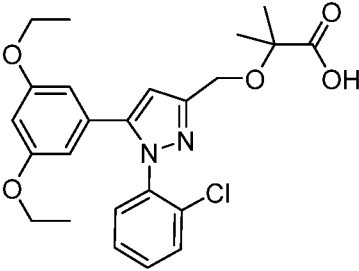
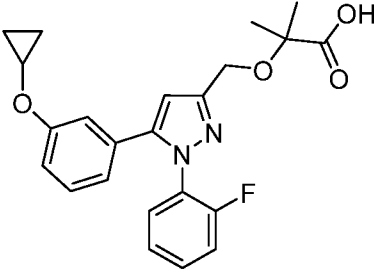
171	H-34		Ácido 2-([5-(3,5-dietoxifenil)-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 45% de ACN até 81% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 479,15. ^1H RMN: (300 MHz, DMSO) δ 12,70 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 7,7$, 7,7 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,31 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 3,73 (q, $J = 7,0$, 6,9, 6,9 Hz, 4H), 3,41 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), 1,13 (t, $J = 6,9$, 6,9 Hz, 6H).
172	H-11		Ácido 2-([5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-(1-etil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 50% de ACN até 85% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 491. ^1H RMN: (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,67 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,1$, 1,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,3$, 1,1 Hz, 1H), 7,24 - 6,98 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,79 (dddd, $J = 7,2$, 6,4, 2,5, 1,0 Hz, 2H), 6,65 - 6,55

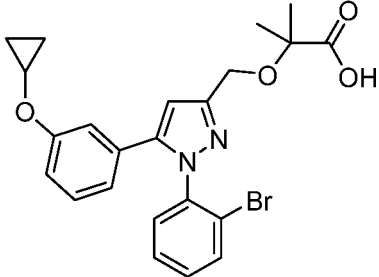
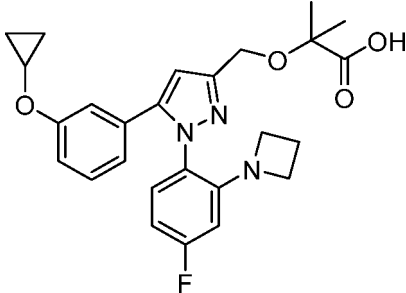
			(m, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,71 (d, $J = 36,9$ Hz, 2H), 3,15 (s, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,09 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,86 (s, 9H).
173	H-37		Ácido 2-([1-(2-clorofenil)-5-[3-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 25% de ACN até 60% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 457,0. ^1H-RMN: δ_{H} (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 12,70 (s, 1H), 7,64 - 7,45 (m, 4H), 7,20 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,88 (ddd, $J = 8,4, 2,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,82 - 6,69 (m, 3H), 4,67 (dd, $J = 7,9, 6,0$ Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,35 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,06 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,34 - 3,22 (m, 1H), 1,43 (s, 6H).
174	H-39		Ácido 2-([1-(2-clorofenil)-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 25% de ACN até 58% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 425. ^1H RMN: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,75 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H),

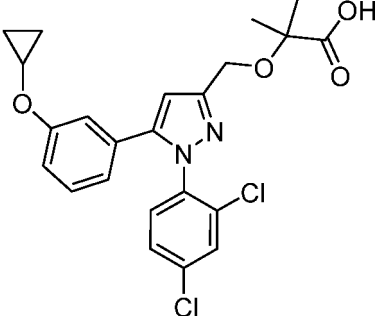
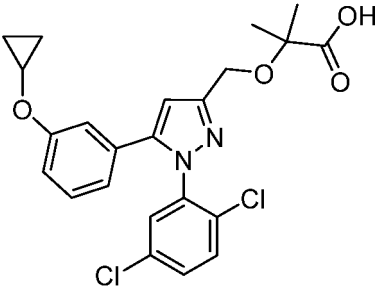
			7,58 (ddd, $J = 4,0, 3,0, 1,9$ Hz, 2H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 6,85 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,45 (s, 6H).
175	H-41		Ácido 2-([1-(2-clorofenil)-5-(3-ciclobutoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 47% de ACN até 67% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 441. ^1H-RMN: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,71 (s, 1H), 7,60 (ddd, $J = 12,7, 7,5, 2,0$ Hz, 2H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,21 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,84 (dt, $J = 7,7, 1,2$ Hz, 1H), 6,77 (ddd, $J = 8,3, 2,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,53 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,38 (p, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,31 - 2,18 (m, 2H), 1,91 (qdd, $J = 9,6, 7,5, 2,8$ Hz, 2H), 1,73 (qt, $J = 10,1, 2,7$ Hz, 1H), 1,65 - 1,50 (m, 1H), 1,43 (s, 6H).

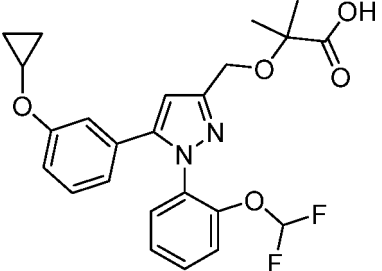
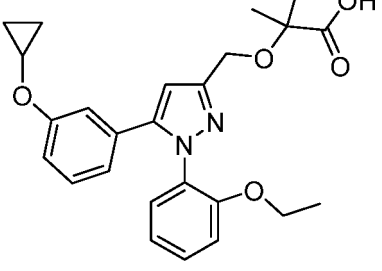
176	H-42		Ácido 2-([1-(2-clorofenil)-5-[3-(oxetan-3-iloxy)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 25% de ACN até 60% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 443. ^1H RMN: (300 MHz, DMSO) δ 12,72 (s, 1H), 7,60 (ddd, $J = 6,2, 4,2, 2,7$ Hz, 2H), 7,51 (ddd, $J = 6,3, 3,5, 2,2$ Hz, 2H), 7,24 (t, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 6,87 (dt, $J = 7,8, 1,1, 1,1$ Hz, 1H), 6,74 (ddd, $J = 8,2, 2,6, 0,9$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,45 (dd, $J = 2,6, 1,5$ Hz, 1H), 5,06 (ddd, $J = 6,0, 4,9, 1,1$ Hz, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,39 (m, 2H), 1,42 (s, 6H).
177	H-43		Ácido 2-([1-(2-clorofenil)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 0,1% de DEA / 57,0% de ACN até 85% de ACN em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 457,05. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,70 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,17 (t, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 6,83 (ddd, $J = 8,4, 2,5,$

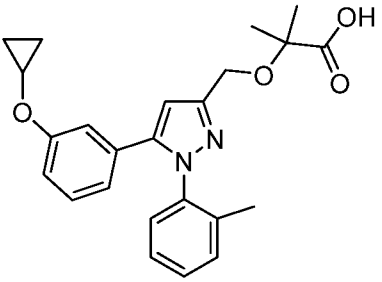
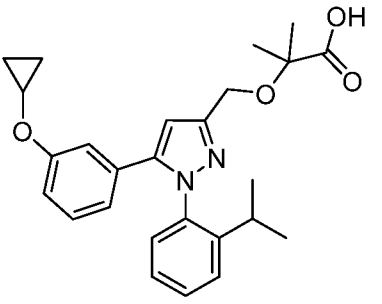
			1,0 Hz, 1H), 6,75 (dt, $J = 7,7$, 1,2, 1,2 Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 3,1$ Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 1,42 (s, 6H), 0,92 (s, 9H).
178	H-44		Ácido 2-([1-(2-clorofenil)-5-[3-(ciclobutilmetoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 55% até 85% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 455,09. ^1H RMN: (300 MHz, DMSO) δ 12,72 (s, 1H), 7,58 (ddd, $J = 6,5, 4,9, 2,5$ Hz, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,17 (t, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 6,82 (ddd, $J = 8,3, 2,5, 0,9$ Hz, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,70 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,55 (m, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,43 (s, 6H).
179	H-45		Ácido 2-([1-(2-clorofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 38% de ACN até 57% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 431. ^1H RMN: (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,61 - 7,42 (m, 4H), 6,73 (s,

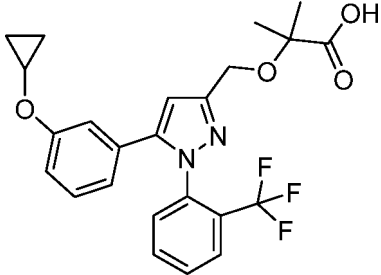
			1H), 6,38 (dd, $J = 9,8, 2,2$ Hz, 3H), 4,61 (s, 2H), 3,63 (s, 6H), 1,53 (s, 6H).
180	H-12		Ácido 2-([1-(2-clorofenil)-5-(3,5-dietoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 42% de ACN até 68% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 459,05. ^1H RMN: (300 MHz, DMSO) δ 12,74 (s, 1H), δ 7,51 (m, 4H), 6,70 (s, 1H), 6,38 (t, $J = 2,3, 2,3$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,84 (q, $J = 7,0, 7,0, 7,0$ Hz, 4H), 1,42 (s, 6H), 1,22 (t, $J = 7,0, 7,0$ Hz, 6H).
181	H-13		2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoato SunFire: 69% de ACN até 71% em 8 min LC-MS: (ES, m/z): 411,3. ^1H-RMN: δ $_{\text{H}}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 12,73 (1 H, s), 7,54 (2 H, m), 7,35 (2 H, m), 7,26 (1 H, t, $J = 7,9, 7,9$ Hz), 6,95 (1 H, ddd, $J = 8,3, 2,5, 1,0$ Hz), 6,88 (2 H, m), 6,68 (1 H, s), 4,48 (2 H, s), 3,62 (1 H, tt, $J = 6,0, 6,0, 3,0, 3,0$ Hz), 1,43 (6 H,

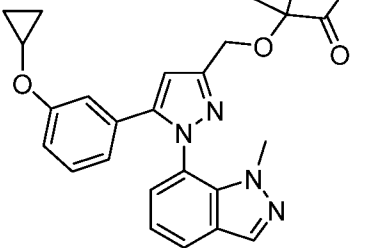
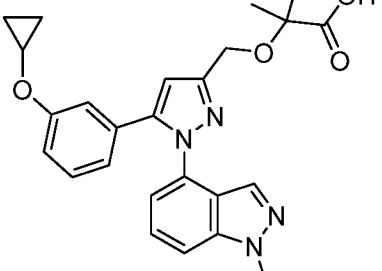
			s), 0,62 (2 H, m), 0,50 (2 H, m).
182	H-46		Ácido 2-([1-(2-bromofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 38% de ACN até 70% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 471. ^1H RMN: (DMSO) δ: 12,71 (s, 1H), 7,81 – 7,71 (m, 1H), 7,59 – 7,37 (m, 3H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 – 6,78 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,55 (tt, J = 6,0, 2,9 Hz, 1H), 1,42 (s, 6H), 0,71 – 0,43 (m, 4H).
183	H-149		Ácido 2-([1-[2-(azetidin-1-il)-4-fluorofenil]-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 10% de ACN até 52% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 466,20. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,26 (t, J = 8,2, 8,2 Hz, 1H), 7,00 (m, 3H), 6,92 (ddd, J = 8,2, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,45 (td, J = 8,4, 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,62

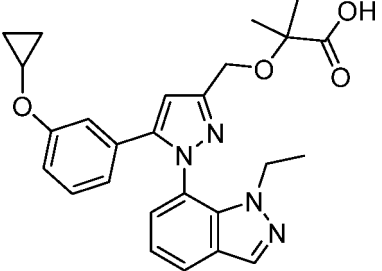
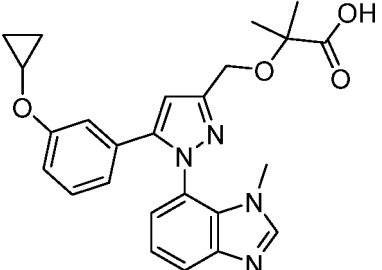
			(tt, $J = 6,1, 6,1, 3,0, 3,0$ Hz, 1H), 3,49 (m, 4H), 2,07 (p, $J = 7,2, 7,2, 7,2, 7,2$ Hz, 2H), 1,39 (s, 6H), 0,69 (m, 2H), 0,56 (m, 2H).
184	H-48		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 45% de ACN até 77% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 461,00. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,72 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,25 (t, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 6,89 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,63 (tt, $J = 6,1, 6,1, 3,0, 3,0$ Hz, 1H), 1,42 (s, 6H), 0,66 (m, 2H), 0,51 (m, 2H).
185	H-49		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2,5-diclorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 48% de ACN até 74% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 461,05. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,72 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,60 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 7,25 (t, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 6,91 (m, 3H),

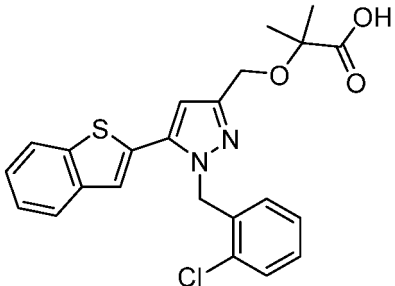
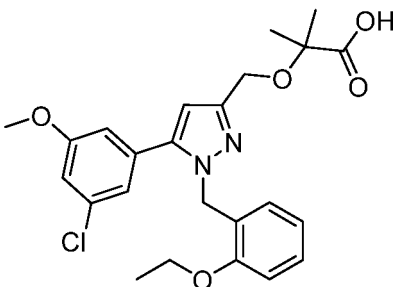
			6,69 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,61 (dt, $J = 6,0, 3,1, 3,1$ Hz, 1H), 1,43 (s, 6H), 0,65 (dd, $J = 6,2, 2,0$ Hz, 2H), 0,50 (tt, $J = 6,2, 6,2, 3,4, 3,4$ Hz, 2H).
186	H-50		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(difluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 40% de ACN até 65% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 459. ^1H RMN: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,72 (s, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 2H), 7,42 – 7,13 (m, 3H), 6,95 – 6,79 (m, 3H), 6,66 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,57 (tt, $J = 6,1, 2,9$ Hz, 1H), 1,42 (s, 6H), 0,67 – 0,42 (m, 4H).
187	H-51		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2-etoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 40% de ACN até 67% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 437. ^1H RMN: (300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7,50 – 7,37 (m, 2H), 7,26 – 7,15 (m, 1H), 7,13 – 6,99 (m,

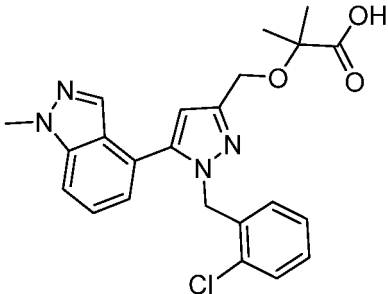
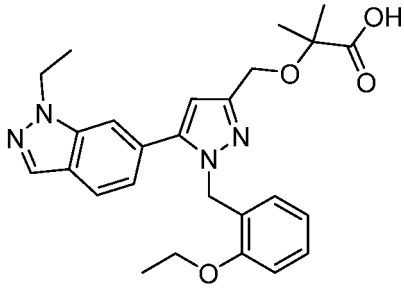
			2H), 6,97 – 6,87 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,51 (tt, $J = 6,1, 3,0$ Hz, 1H), 1,55 (s, 6H), 1,02 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,64 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 0,57 – 0,47 (m, 2H).
188	H-52		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(2-metilfenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 40% de ACN até 67% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 407. ^1H RMN: (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,44 – 7,27 (m, 4H), 7,20 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,92 (tt, $J = 8,5, 1,1$ Hz, 2H), 6,84 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,46 (tt, $J = 6,1, 3,0$ Hz, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,54 (s, 6H), 0,63 (pd, $J = 6,0, 3,8$ Hz, 2H), 0,57 – 0,48 (m, 2H).
189	H-53		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(propan-2-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 50% de ACN até 76% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 435.

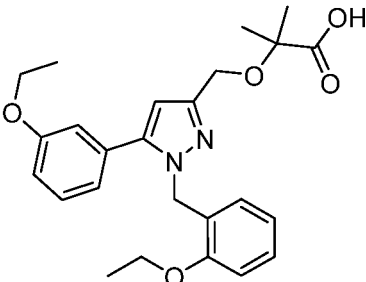
			¹ H-RMN: (DMSO, ppm): δ: 12,65 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 3,7, 1,3 Hz, 2H), 7,36 – 7,16 (m, 3H), 6,94 – 6,76 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,53 (tt, J = 6,1, 2,9 Hz, 1H), 1,43 (s, 6H), 1,00 (s, 3H), 0,84 (s, 3H), 0,67 – 0,51 (m, 2H), 0,47 (tq, J = 5,5, 3,2 Hz, 2H).
190	H-54		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 40% de ACN até 63% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 461. ¹H RMN (300 MHz, MeOH-<i>d</i>₄) δ 7,94 – 7,83 (m, 1H), 7,79 – 7,64 (m, 2H), 7,48 – 7,37 (m, 1H), 7,20 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (dddd, J = 6,4, 4,0, 2,7, 1,2 Hz, 2H), 6,83 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,49 (tt, J = 6,1, 3,0 Hz, 1H), 1,53 (s, 6H), 0,71 – 0,58 (m, 2H), 0,53 (ddd, J = 6,2, 4,3, 2,8 Hz, 2H).

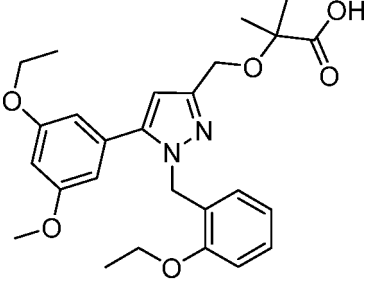
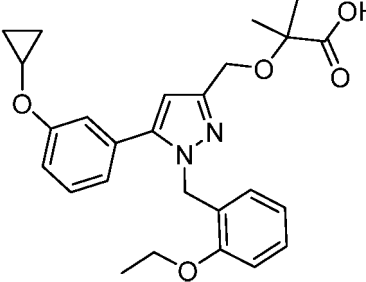
191	H-55		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-metil-1<i>H</i>-indazol-7-il)-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 38% de ACN até 62% em 7 min LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 447. ¹H-RMN: (DMSO, <i>ppm</i>): δ: 12,74 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,13 (m, 2H), 6,99 - 6,76 (m, 4H), 4,54 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,43 - 3,34 (m, 1H), 1,44 (s, 6H), 0,52 - 0,36 (m, 4H).
192	H-14		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-metil-1<i>H</i>-indazol-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 35% de ACN até 68% em 7 min LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 446. ¹H RMN: (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,80 - 7,59 (m, 2H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 8,6, 7,3 Hz, 1H), 7,21 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,07 - 6,80 (m, 4H), 6,71 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,56 (tt, <i>J</i> = 6,1, 2,9 Hz, 1H), 1,45 (s, 6H), 0,54 - 0,45 (m, 2H), 0,43 - 0,33 (m, 2H).

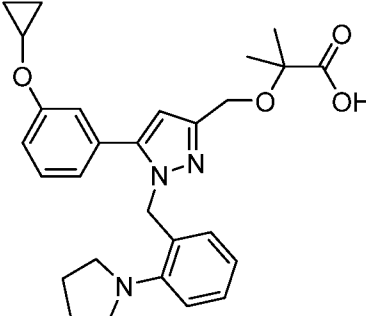
193	H-15		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-etil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 61% de ACN até 66% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 461. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,1, 1,1$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 7,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,25 - 7,09 (m, 2H), 6,94 (dt, $J = 7,7, 1,2$ Hz, 1H), 6,91 - 6,81 (m, 2H), 6,78 (dd, $J = 2,5, 1,6$ Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,77 (d, $J = 28,7$ Hz, 2H), 3,41 - 3,25 (m, $J = 3,3$ Hz, 1H), 1,44 (s, 6H), 1,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,57 - 0,29 (m, 4H).
194	H-56		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 36% de ACN até 55% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 447,10. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,72 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,78 (dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz, 1H), 7,22 (m, 3H), 6,89 (m, 2H), 6,79 (t,

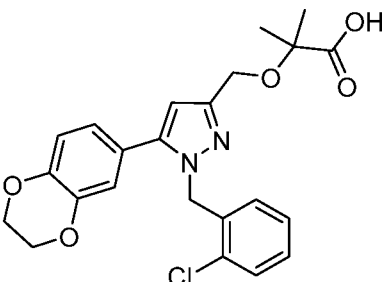
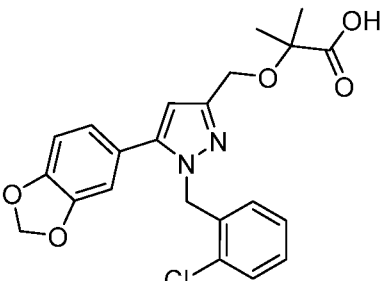
			$J = 2,1, 2,1 \text{ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,41 (dq, } J = 6,1, 3,1, 3,0, 3,0 \text{ Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,43 (s, 6H), 0,47 (d, } J = 6,1 \text{ Hz, 2H), 0,39 (m, 2H) .$
195	H-16		Ácido 2-([5-(1-benzotiofen-2-il)-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 50% de ACN até 80% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 441. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,68 (s, 1H), 8,02 – 7,95 (m, 1H), 7,90 – 7,81 (m, 1H), 7,57 (d, $J = 0,8 \text{ Hz, 1H)$, 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 2H), 7,31 (pd, $J = 7,4, 1,8 \text{ Hz, 2H)$, 6,77 – 6,70 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 1,42 (s, 6H).
196	H-57		Ácido 2-([5-(3-cloro-5-metoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 50% de ACN até 76% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 459. ^1H-RMN-PH-VET-168-0: (DMSO): δ: 12,62 (s, 1H), 7,24 (ddd, $J = 8,5,$

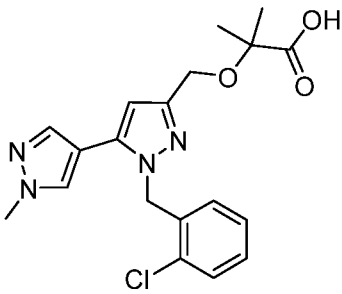
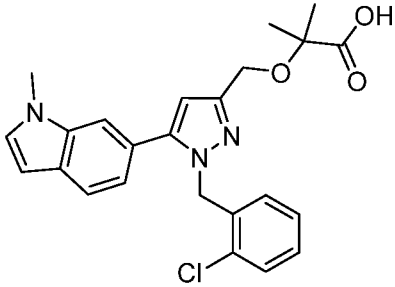
			7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,11 - 6,81 (m, 5H), 6,76 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,99 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,32 (s, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,22 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).
197	H-17		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1H-indazol-4-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 45% de ACN até 71% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 438. ^1H RMN: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,66 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,70 (dt, $J = 8,5, 0,9$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,5, 7,1$ Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 7,09 (dd, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 1H), 6,88 - 6,69 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 1,41 (s, 6H).
198	H-18		Ácido 2-([1-[(2-etoxifenil)metil]-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 45% de ACN até 65% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 463.

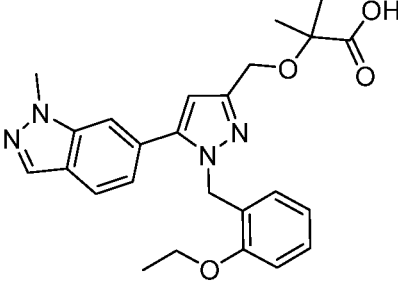
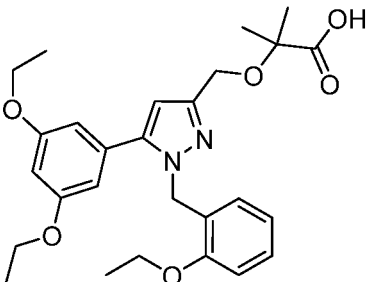
			¹ H RMN: (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,70 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,68 (q, <i>J</i> = 1,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,11 (m, 2H), 6,95 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,86 (td, <i>J</i> = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,72 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,53 - 4,32 (m, 4H), 3,93 (q, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H), 1,33 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 1,13 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H).
199	H-19		Ácido 2-([5-(3-etoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 45% de ACN até 80% em 7 min LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 439. ¹H RMN: (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,68 (s, 1H), 7,33 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (ddd, <i>J</i> = 8,5, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,03 - 6,91 (m, 3H), 6,91 - 6,82 (m, 2H), 6,69 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,96 (dq, <i>J</i> = 20,8, 6,9 Hz, 4H), 1,40 (s, 6H), 1,25 (dt, <i>J</i> = 12,7, 6,9 Hz, 6H).

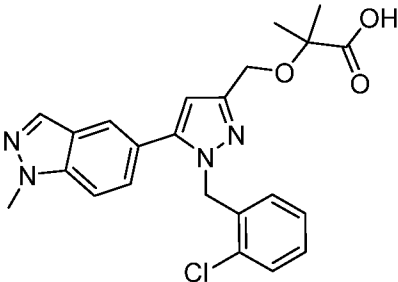
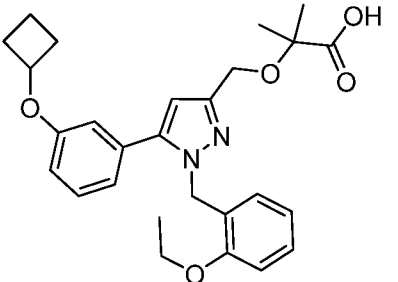
200	H-58		Ácido 2-([5-(3-etoxi-5-metoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 52% de ACN até 71% em 7 min LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 469. ¹H-RMN: (DMSO, <i>ppm</i>): δ: 12,63 (s, 1H), 7,24 (ddd, <i>J</i> = 8,6, 7,4, 1,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 6,87 (td, <i>J</i> = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,67 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 6,54 - 6,40 (m, 4H), 5,27 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,96 (dq, <i>J</i> = 28,8, 7,0 Hz, 4H), 3,67 (s, 3H), 1,40 (s, 6H), 1,25 (td, <i>J</i> = 6,9, 4,8 Hz, 6H).
201	H-59		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 42% de ACN até 75% em 7 min LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 451. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,68 (s, 1H), 7,35 (ddd, <i>J</i> = 8,2, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 1H), 7,01 (tdd, <i>J</i> = 13,0, 8,6, 1,4 Hz, 4H), 6,87 (td, <i>J</i> = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,68

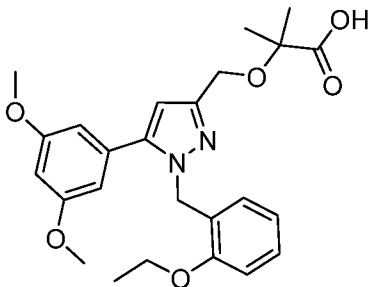
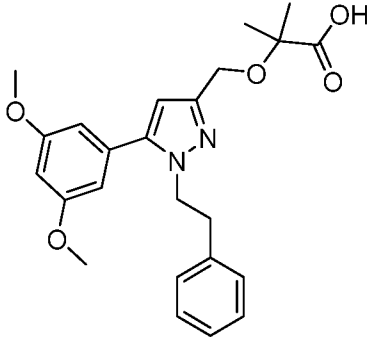
			(dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,00 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,69 (tt, $J = 6,3, 3,1$ Hz, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,23 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,71 - 0,51 (m, 4H).
202	H-150		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[[2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 28% de ACN até 58% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 476,15. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO) δ 7,31 (t, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 6,85 (t, $J = 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 7,6, 1,8$ Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,03 (m, 4H), 1,84 (m, 4H), 1,39 (s, 6H), 0,60 (dq, $J = 5,3, 3,2, 2,4, 2,4$ Hz, 2H), 0,55 (dq, $J = 7,8, 3,6, 3,6, 3,4$ Hz, 2H).

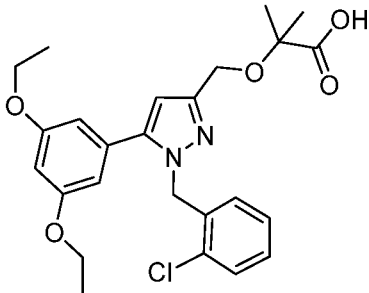
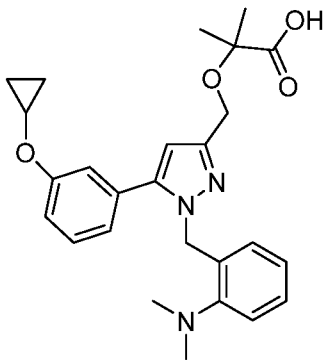
203	H-60		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 45% de ACN até 58% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 443. ^1H RMN: (300 MHz, MeOD) δ 7,39 (m, 1H), 7,25 (tt, J = 7,4, 7,4, 5,6, 5,6 Hz, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,77 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,68 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,24 (q, J = 1,1, 1,0, 1,0 Hz, 4H), 1,51 (s, 6H).
204	H-61		Ácido [[5-(2H-1,3-benzodioxol-5-il)-1-[(2-clorofenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 45% de ACN até 60% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 429. ^1H RMN: (DMSO) δ: 12,67 (s, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 7,36 - 7,21 (m, 2H), 7,00 - 6,91 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 6,76 - 6,66 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 1,38 (s, 6H)

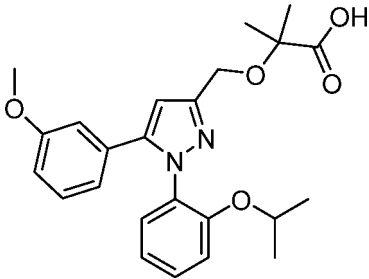
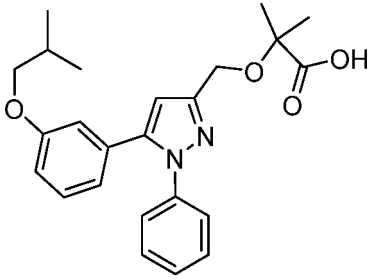
205	H-62		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 25% de ACN até 52% em 7 min ¹H RMN (DMSO) δ: 7,93 (s, 1H), 7,55 – 7,46 (m, 2H), 7,29 (dtd, <i>J</i> = 21,6, 7,5, 1,6 Hz, 2H), 6,59 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,39 (s, 6H)
206	H-21		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1<i>H</i>-indol-6-il)-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 45% de ACN até 80% em 7 min LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 437. ¹H RMN: (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,68 (s, 1H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 3H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,01 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 6,83 – 6,75 (m, 1H), 6,51 – 6,42 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,41 (s, 6H).

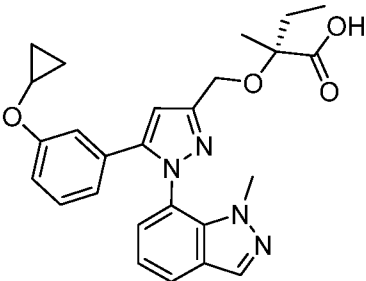
207	H-22		Ácido 2-([1-[(2- etoxifenil)metil]-5-(1-metil- 1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3- il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 37% de ACN até 65% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 449. ^1H RMN: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,68 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,29 - 7,10 (m, 2H), 7,01 - 6,81 (m, 2H), 6,74 (dd, $J =$ 7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,91 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,40 (s, 6H), 1,11 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).
208	H-63		Ácido 2-([5-(3,5- dietoxifenil)-1-[(2- etoxifenil)metil]-1H-pirazol- 3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 45% de ACN até 80% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 483,15. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,22 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,86 (td, $J = 7,4, 7,4, 1,1$ Hz, 1H), 6,66 (dd, $J = 7,6, 1,7$ Hz, 1H), 6,45 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,40 (s, 2H),

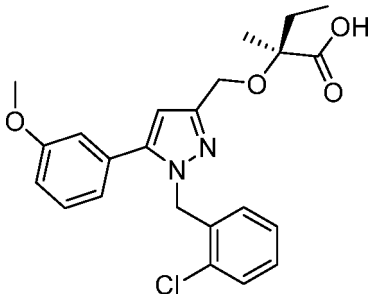
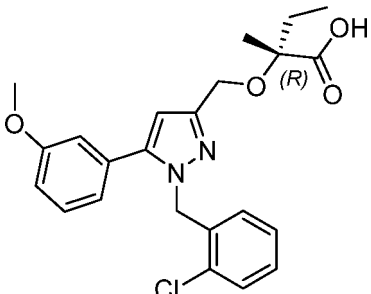
			4,00 (q, $J = 7,0, 6,9, 6,9$ Hz, 2H), 3,90 (q, $J = 7,0, 7,0, 7,0$ Hz, 4H), 1,39 (s, 6H), 1,24 (td, $J = 7,0, 7,0, 2,6$ Hz, 9H).
209	H-66		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 35% de ACN até 65% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 439. ^1H RMN: (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,70 (dt, $J = 8,8, 1,0$ Hz, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 2H), 6,76 (dd, $J = 5,7, 3,7$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).
210	H-67		Ácido 2-([5-(3-ciclobutoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 50% de ACN até 80% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 465. ^1H RMN: (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,68 (s, 1H), 7,38 - 7,20 (m, 2H), 7,05 - 6,94 (m, 2H), 6,92 - 6,82 (m, 2H), 6,75 - 6,62 (m,

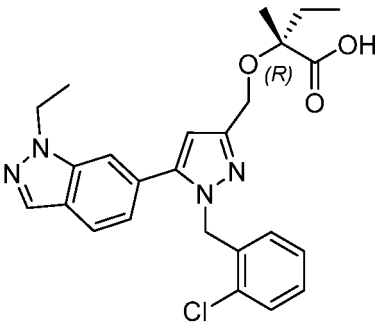
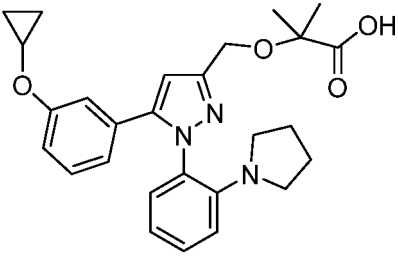
			2H), 6,42 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,50 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,02 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,30 - 2,15 (m, 2H), 2,03 - 1,86 (m, 2H), 1,79 - 1,65 (m, 1H), 1,63 - 1,47 (m, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,24 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).
211	H-71		Ácido 2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 40% de ACN até 68% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 455. ^1H RMN: (300 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7,24 (td, $J = 7,8, 7,4, 1,7$ Hz, 1H), 6,99 - 6,81 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz, 1H), 6,54 - 6,41 (m, 4H), 5,33 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,04 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,64 (s, 6H), 1,52 (s, 6H), 1,34 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
212	H-23		Ácido 2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-(2-feniletil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 40% de ACN até 66% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 425.

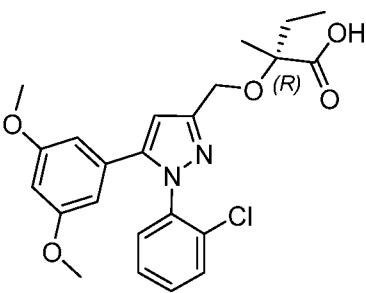
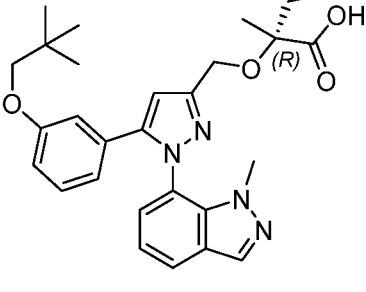
			¹ H RMN: (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,67 (s, 1H), 7,32 - 7,11 (m, 3H), 7,06 - 6,92 (m, 2H), 6,53 (t, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 6,37 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,34 - 4,20 (m, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,13 - 2,99 (m, 2H), 1,41 (s, 6H).
213	H-74		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3,5-dietoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 53% de ACN até 76% em 7 min LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 473,10. ¹H RMN: (300 MHz, DMSO) δ 12,63 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,72 (m, 1H), 6,45 (m, 4H), 5,38 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,91 (q, <i>J</i> = 7,0, 7,0, 7,0 Hz, 4H), 1,39 (s, 6H), 1,24 (t, <i>J</i> = 6,9, 6,9 Hz, 6H).
214	H-111		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[[2-(dimetilamino)fenil]metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 67% de ACN até 68% em 7 min LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 450.

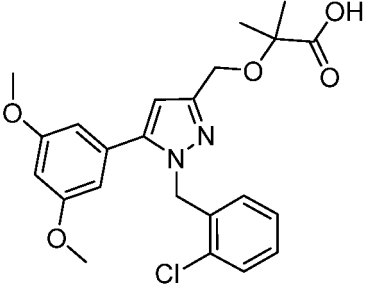
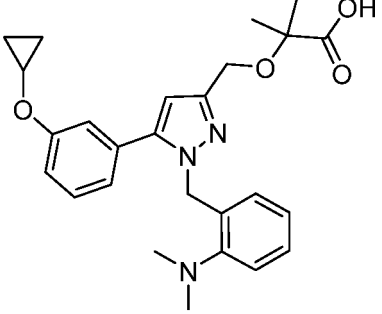
			¹ H-RMN: (CDCl ₃ , ppm): ¹ H RMN (300 MHz, MeOD) δ 7,25 (m, 2H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,74 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,55 (m, 1H), 2,60 (s, 6H), 1,53 (s, 6H), 0,59 (m, 4H).
215	H-99		Ácido 2-([5-(3-metoxifenil)-1-[2-(propan-2-iloxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 38% de ACN até 61% em 7 min LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 425. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,46 (m, 1H), 7,38 (t, <i>J</i> = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,81 (m, 2H), 6,68 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,41 (s, 6H), 0,96 (s, 3H), 0,59 (s, 3H).
216	H-96		Ácido 2-metil-2-([5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1-fenil-1H-pirazol-3-il]metoxi)propanoico SunFire: 69% de ACN até 71% de ACN em 8 min

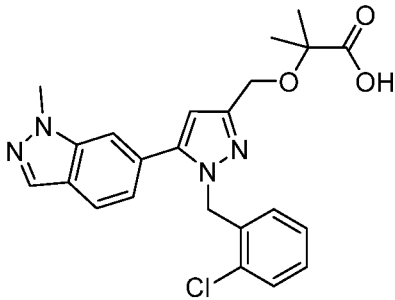
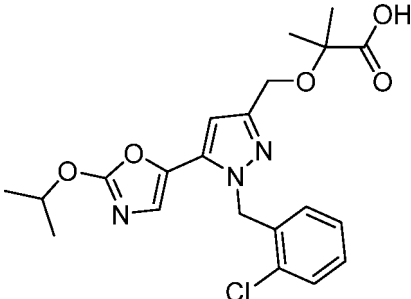
			LC-MS: (ES, m/z): 409. ^1H-RMN: (MeOD, ppm): δ: 7,48 - 7,32 (m, 3H), 7,35 - 7,14 (m, 3H), 6,91 - 6,78 (m, 2H), 6,73 - 6,63 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,54 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,92 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 1,53 (s, 6H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
217	H-122		Ácido (2R)-2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoico XSelect 43% de ACN até 65% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 461. ^1H RMN: (300 MHz, DMSO-d_6) $^1\delta$: 12,67 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,28 - 7,12 (m, 4H), 7,03 - 6,75 (m, 8H), 4,53 (s, 4H), 3,45 (s, 7H), 2,49 (s, 1H), 1,76 (dh, J = 14,3, 7,2 Hz, 4H), 1,40 (s, 5H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 6H), 0,50 - 0,35 (m, 8H).

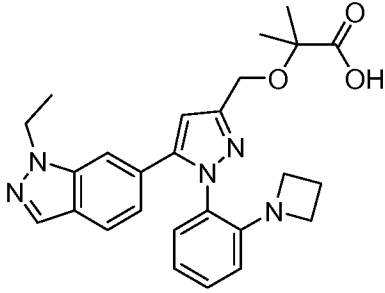
218	H-123		Ácido (2<i>S</i>)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoico XSelect: 67% de ACN até 68% em 7 min) LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 429. ¹H RMN (DMSO) δ: 12,64 (s, 1H), 7,50 – 7,22 (m, 4H), 7,02 – 6,84 (m, 3H), 6,78 – 6,69 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,41 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,84 – 1,60 (m, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 1,36 (s, 3H), 0,85 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H).
219	H-124		Ácido (2<i>R</i>)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3-metoxifenil)-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoico XBridge: 40% de ACN até 75% em 7 min LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 429. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ12,61 (s, 1H), 7,49 – 7,22 (m, 4H), 7,02 – 6,84 (m, 3H), 6,78 – 6,69 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,41 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,84 – 1,61 (m, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,36 (s, 3H), 0,85 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H)

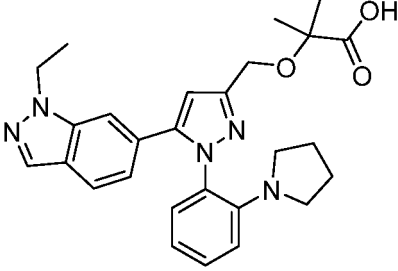
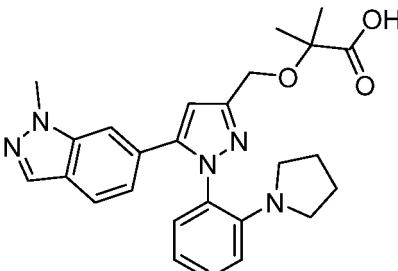
220	H-130		Ácido (2R)-2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoico XSelect: 48% de ACN até 67% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 467. ^1H RMN: (300 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,63 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 1H), 7,29 (q, J = 4,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 – 6,74 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,52 – 4,32 (m, 4H), 1,75 (hept, J = 7,0 Hz, 2H), 1,41 – 1,26 (m, 6H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
221	H-142		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(pirrolidin-1-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 45% de ACN até 77% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 462,1. ^1H RMN: (300 MHz, DMSO) δ 7,22 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,86 (ddd, J = 8,3, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz,

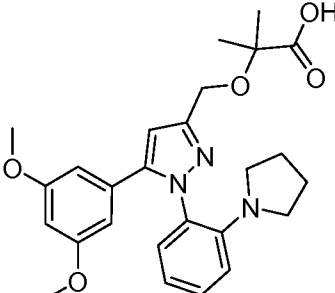
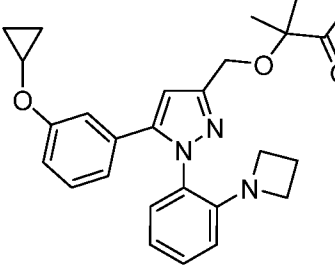
			1H), 6,67 (td, $J = 7,5, 7,5$, 1,2 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,51 (tt, $J = 6,1, 6,1, 3,0, 3,0$ Hz, 1H), 2,75 (qq, $J = 8,5, 8,5, 8,5, 5,0, 5,0, 4,6$ Hz, 4H), 1,64 (m, 4H), 1,41 (s, 6H), 0,62 (m, 2H), 0,50 (m, 2H).
222	H-129		Ácido (2R)-2-([1-(2-clorofenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoico XSelect: 45% de ACN até 64% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 445. ^1H RMN: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,67 (s, 1H), 7,74 – 7,38 (m, 4H), 6,71 (s, 1H), 6,41 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 4,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 3,60 (s, 6H), 1,77 (hept, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,39 (s, 3H), 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).
223	H-126		Ácido (2R)-2-([5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoico XSelect: 55% de ACN até 81% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 491.

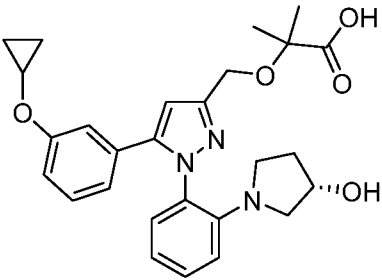
			¹ H RMN: (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,70 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,0 Hz, 1H), 7,29 – 7,04 (m, 2H), 6,92 – 6,75 (m, 3H), 6,63 (dd, <i>J</i> = 2,5, 1,6 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,19 (s, 2H), 1,91 – 1,69 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 0,89 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 12H).
224	H-107		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(3,5-dimetoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 45% de ACN até 65% em 7 min LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 445. ¹ H-RMN: (MeOD): δ: 7,46 – 7,36 (m, 1H), 7,35 – 7,21 (m, 2H), 6,80 – 6,71 (m, 1H), 6,58 – 6,39 (m, 4H), 5,43 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,66 (s, 6H), 1,52 (s, 6H).
225	H-112		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(dimetilamino)fenil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 64% de ACN até 78% em 7 min LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 436.

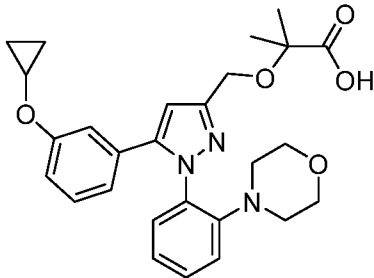
			¹ H-RMN: (MeOD, ppm): δ: 7,47 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,06 (m, 3H), 6,96 - 6,81 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,50 (tt, J = 6,2, 3,0 Hz, 1H), 2,44 (s, 6H), 1,54 (s, 6H), 0,70 - 0,47 (m, 4H).
226	H-108		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 38% de ACN até 61% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 439. ¹H RMN: (300 MHz, MeOH-d₄) δ 8,02 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 7,46 (q, J = 1,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 6,95 - 6,77 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 1,53 (s, 6H).
227	H-109		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[2-(propan-2-iloxi)-1,3-oxazol-5-il]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 35% de ACN até 50% em 7 min

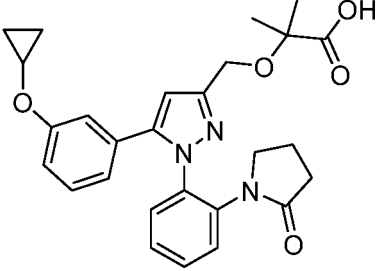
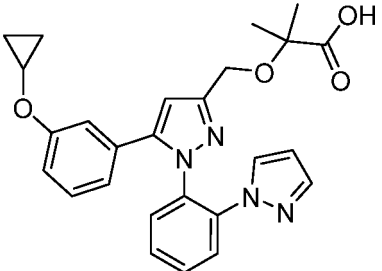
			LC-MS: (ES, m/z): 434. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,59 (s, 1H), 7,49 (dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz, 1H), 7,31 (dtd, $J = 16,7, 7,5, 1,7$ Hz, 2H), 6,78 (dd, $J = 7,5, 1,9$ Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,11 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,38 (s, 6H), 1,26 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H).
228	H-133		Ácido 2-([1-[2-(azetidin-1-yl)fenil]-5-(1-etil-1H-indazol-6-yl)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 38% de ACN até 64% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 460,15. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,99 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,27 (ddd, $J = 8,5, 7,4, 1,6$ Hz, 1H), 7,09 (ddd, $J = 20,0, 8,1, 1,5$ Hz, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,49 (dd, $J = 8,2, 1,3$ Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,28 (q, $J = 7,2, 7,2, 7,2$ Hz, 2H), 3,47 (dt, $J = 11,8, 7,3, 7,3$ Hz, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,23 (t, $J = 7,1, 7,1$ Hz, 3H).

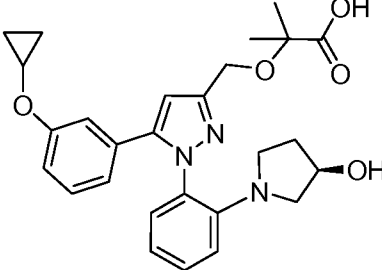
229	H-135		Ácido 2-([5-(1-etil-1<i>H</i>-indazol-6-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)fenil]-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 52% de ACN até 78% em 7 min LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 474. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,66 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,25 (ddd, <i>J</i> = 8,6, 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,07 (ddd, <i>J</i> = 8,4, 5,7, 1,5 Hz, 2H), 6,72 (m, 3H), 4,50 (s, 2H), 4,25 (q, <i>J</i> = 7,2, 7,2, 7,2 Hz, 2H), 2,77 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,22 (t, <i>J</i> = 7,2, 7,2 Hz, 3H).
230	H-136		Ácido 2-metil-2-([5-(1-metil-1<i>H</i>-indazol-6-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)fenil]-1<i>H</i>-pirazol-3-il]metoxi]propanoico XBridge: 18% de ACN até 39% em 7 min LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 460. ¹H RMN: (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7,97 (d, <i>J</i> = 0,9 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,25 (ddd, <i>J</i> = 8,6, 7,2,

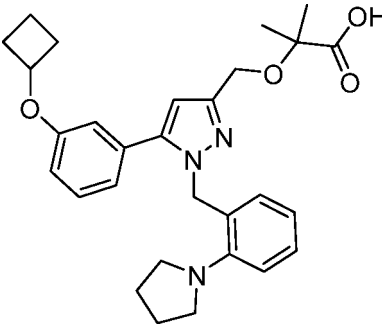
			1,7 Hz, 1H), 7,14 - 6,94 (m, 2H), 6,82 - 6,57 (m, 3H), 4,50 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,77 (q, $J = 6,0, 4,4$ Hz, 4H), 1,84 - 1,48 (m, 4H), 1,40 (s, 6H).
231	H-137		Ácido 2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(pirrolidin-1-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 42% de ACN até 75% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 466. ¹H RMN: (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,59 (s, 1H), 7,25 (ddd, $J = 8,7, 7,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 6,80 - 6,72 (m, 1H), 6,71 - 6,62 (m, 2H), 6,42 (d, $J = 2,3$ Hz, 2H), 6,37 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,79 (t, $J = 5,5$ Hz, 4H), 1,79 - 1,55 (m, 4H), 1,41 (s, 6H).
232	H-143		Ácido 2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 57% de ACN até 67% em 7 min \LC-MS: (ES, m/z): 448,3.

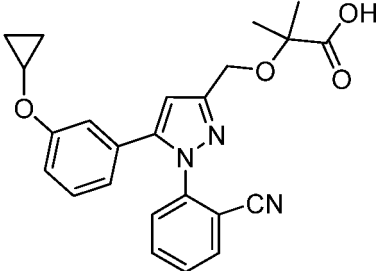
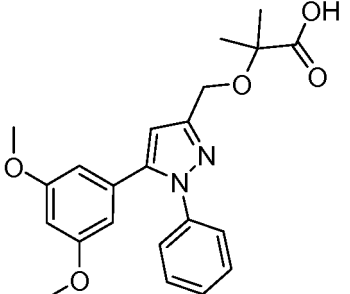
			¹ H RMN: (300 MHz, MeOD) δ 7,29 (ddd, <i>J</i> = 8,2, 7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,05 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,6 Hz, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,74 (td, <i>J</i> = 7,6, 7,6, 1,3 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,54 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,3 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,49 (m, 5H), 2,13 (m, 2H), 1,53 (s, 6H), 0,66 (q, <i>J</i> = 5,7, 5,0, 5,0 Hz, 2H), 0,56 (tt, <i>J</i> = 6,0, 6,0, 3,1, 3,1 Hz, 2H).
233	H-144		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 36% de ACN até 64% em 7 min LC-MS: (ES, <i>m/z</i>): 478. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,22 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,63 (dd, <i>J</i> = 16,0, 5,1 Hz, 2H), 4,47 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,52 (dp, <i>J</i> = 8,9, 3,1, 3,1, 3,0, 3,0 Hz, 1H), 3,08 (q, <i>J</i> = 8,8, 8,8, 8,6 Hz, 1H), 2,95 (dt, <i>J</i> = 9,1, 4,4, 4,4 Hz, 1H), 2,86 (dt, <i>J</i> = 10,0, 4,7, 4,7 Hz, 1H), 2,74 (dt, <i>J</i> = 9,2, 5,4, 5,4 Hz, 1H),

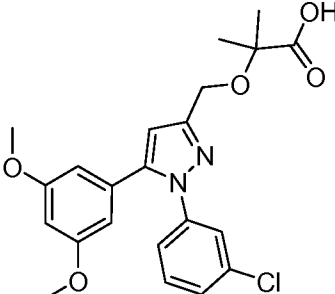
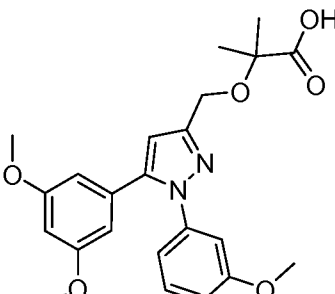
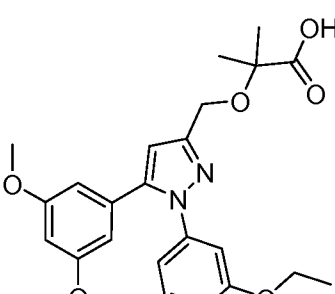
			2,63 (ddd, $J = 11,3, 5,4, 2,6$ Hz, 1H), 1,78 (ddd, $J = 12,9, 8,4, 4,8$ Hz, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,41 (d, $J = 2,2$ Hz, 6H), 0,62 (q, $J = 7,7, 6,1, 6,1$ Hz, 2H), 0,48 (dq, $J = 8,5, 3,2, 3,2, 3,2$ Hz, 2H).
234	H-145		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(morfolin-4-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 40% de ACN até 65% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 478,1. ^1H RMN: (300 MHz, DMSO) δ 7,50 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,39 (td, $J = 7,7, 7,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,4, 7,1$ Hz, 2H), 6,93 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,49 (tt, $J = 5,9, 5,9, 3,3, 3,3$ Hz, 1H), 3,32 (dd, $J = 9,8, 5,7$ Hz, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,39 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,41 (s, 6H), 0,52 (m, 4H).

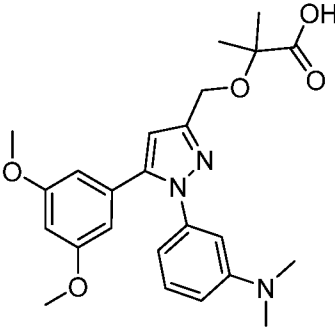
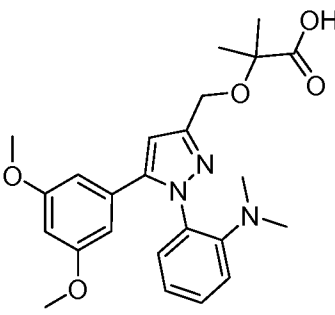
235	H-146		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 33% de ACN até 58% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 476,10. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,65 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,22 (t, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,01 (dt, $J = 7,6, 1,2, 1,2$ Hz, 1H), 6,88 (ddd, $J = 8,3, 2,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,56 (tt, $J = 6,1, 6,1, 3,0, 3,0$ Hz, 1H), 3,38 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,11 (t, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 2H), 1,92 (p, $J = 7,4, 7,4, 7,2, 7,2$ Hz, 2H), 1,41 (s, 6H), 0,54 (m, 2H), 0,44 (m, 2H).
236	H-147		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-(1H-pirazol-1-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 38% de ACN até 65% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 459,15.

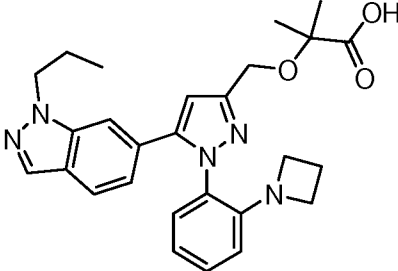
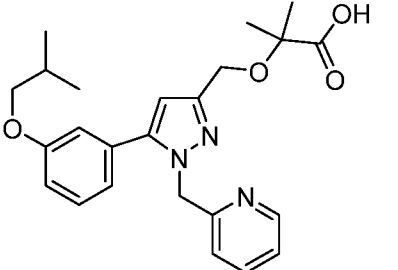
			^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,63 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 7,09 (t, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,63 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 6,56 (m, 2H), 6,28 (dd, J = 2,5, 1,8 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,52 (dt, J = 6,0, 3,1, 3,1 Hz, 1H), 1,41 (s, 6H), 0,61 (m, 2H), 0,47 (m, 2H).
237	H-148		Ácido 2-([5-(3-ciclopropoxifenil)-1-[2-[(3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il]fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 37% de ACN até 64% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 478,15. ^1H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,22 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 6,63 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,10 (p, J = 5,2, 5,2, 4,5, 4,5 Hz, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,06 (p, J = 8,4, 8,4, 8,2, 8,2 Hz, 1H), 2,95 (td, J = 9,0, 8,5, 4,0 Hz, 1H), 2,86 (dt, J = 9,9, 4,7, 4,7 Hz, 1H), 2,74 (dt, J = 9,3, 5,4, 5,4 Hz, 1H), 2,63 (ddd, J = 10,6, 5,9, 2,5 Hz, 1H), 1,78 (ddd, J = 12,8, 8,3, 4,8 Hz, 1H), 1,64 (dd, J = 7,7, 4,1 Hz,

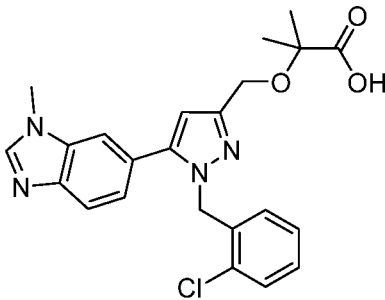
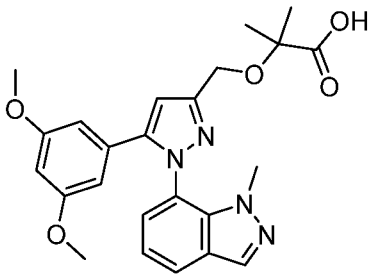
			1H), 1,41 (d, $J = 2,2$ Hz, 6H), 0,61 (dd, $J = 9,2, 4,6$ Hz, 2H), 0,48 (dq, $J = 10,3, 3,1, 2,7, 2,7$ Hz, 2H).
238	H-151		Ácido 2-([5-(3-ciclobutoxifenil)-1-[[2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 60% de ACN até 95% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 490. ^1H RMN: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,67 (s, 1H), 7,29 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,19 (ddd, $J = 8,7, 7,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 1H), 6,97 – 6,80 (m, 3H), 6,64 – 6,54 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,19 – 2,87 (m, 4H), 2,26 – 2,07 (m, 2H), 1,99 – 1,88 (m, 2H), 1,88 – 1,80 (m, 4H), 1,71 (q, $J = 10,1$ Hz, 1H), 1,62 – 1,46 (m, 1H), 1,41 (s, 6H), 1,20 (s, 1H).

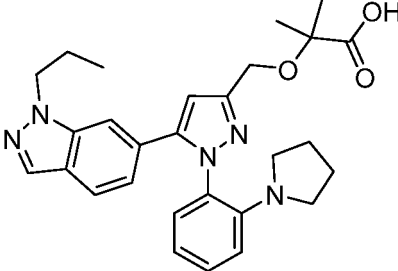
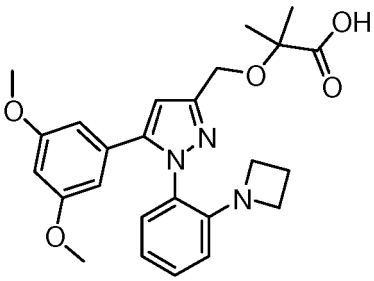
239	H-156		Ácido 2-([1-(2-Cyanofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 35% de ACN até 64% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 418. ^1H-RMN: (DMSO, ppm): ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,73 (s, 1H), 7,99 (dd, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,83 (td, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,73 - 7,52 (m, 2H), 7,27 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,97 (ddd, $J = 8,3, 2,5, 1,0$ Hz, 1H), 6,91 - 6,79 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,64 (tt, $J = 6,1, 3,0$ Hz, 1H), 1,44 (s, 6H), 0,70 - 0,44 (m, 4H).
240			Ácido 2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-fenil-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico LC-MS (ES, m/z): 395. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,61 (s, 6H), 3,66 (s, 6H), 4,69 (s, 2H), 6,37 (d, $J = 2,30$, 2H), 6,41-6,44 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,30-7,40 (m, 5H).

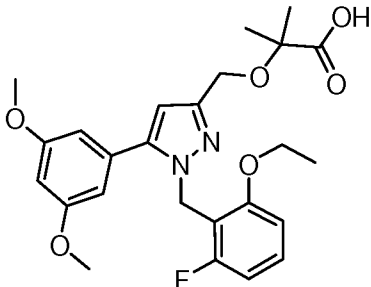
241			Ácido 2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico LC-MS (ES, m/z): 431. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,59 (s, 6H), 3,68 (s, 6H), 4,65 (s, 2H), 6,35 (d, $J=2,15$ hZ, 2H), 6,40-6,46 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 7,19-7,31 (m, 2H), 7,39-7,44 (m, 1H).
242			Ácido 2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico LC-MS (ES, m/z): 427. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,59 (s, 6H), 3,66 (s, 6H), 3,73 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 6,36 (d, $J=2,25$ Hz, 2H), 6,41 (t, $J=2,21$ Hz, 1H), 6,79-6,95 (m, 3H), 7,21 (t, $J=8,10$ Hz, 1H).
243			Ácido 2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-(3-etoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico LC-MS (ES, m/z): 441. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,33 (t, $J=7,00$ Hz, 3H), 1,54 (s, 6H), 3,63 (s, 6H), 3,92 (q, $J=7,00$ Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 6,34-

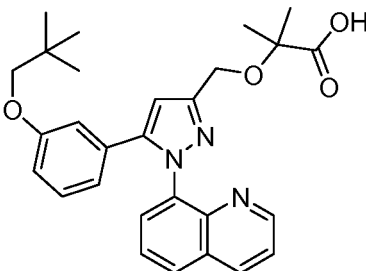
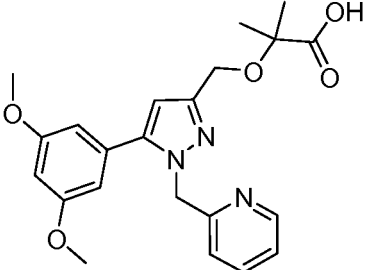
			6,38 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,81-6,88 (m, 3H), 7,16 (t, J=8,00 Hz, 1H).
244			Ácido 2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-[3-(dimetilamino)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico LC-MS (ES, m/z): 441. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,51 (s, 6H), 2,85 (s, 6H), 3,62 (s, 6H), 4,58 (s, 2H), 6,38-6,41 (m, 3H), 6,54-6,657 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,74-6,76 (m, 1H), 7,20 (t, J=8,11 Hz, 1H).
245			Ácido 2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-[2-(dimetilamino)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico LC-MS (ES, m/z): 440. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1,52 (s, 6H), 2,23 (s, 6H), 3,57 (s, 6H), 4,60 (s, 2H), 6,31-6,36 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,91 (d, J=8,00 Hz, 1H), 7,03-7,04 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H).

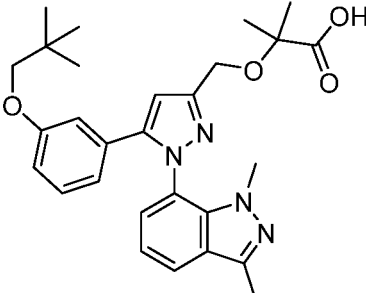
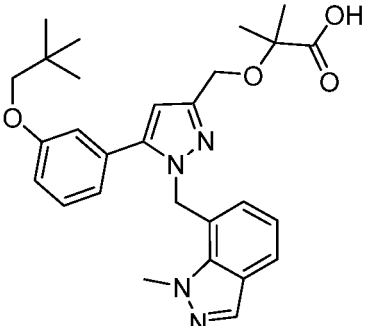
246	H-139		Ácido 2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(1-propil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 40% de ACN até 70% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 474,10 ¹H RMN (300 MHz, MeOD) δ 7,96 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 0,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 6,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,17 (t, J = 7,0, 7,0 Hz, 2H), 3,57 (m, 4H), 2,14 (q, J = 7,2, 7,2, 7,2 Hz, 2H), 1,69 (q, J = 7,2, 7,2, 7,2 Hz, 2H), 1,54 (s, 6H), 0,79 (t, J = 7,4, 7,4 Hz, 3H).
247	H-70		Ácido 2-metil-2-([5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1-([piridin-2-il]metil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)propanoico XSelect: 40% de ACN até 70% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 424. ¹H RMN (300 MHz, Metanol-d₄) δ 8,70 (ddd, J = 5,5, 1,7, 0,8 Hz, 1H), 8,27 (td, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 7,7, 5,5, 1,2 Hz, 1H), 7,51 - 7,31

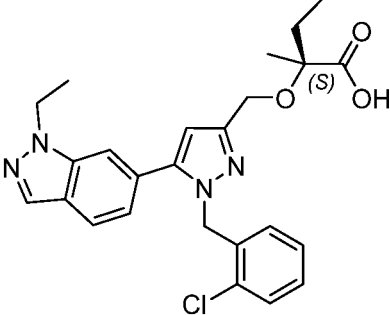
			(m, 2H), 7,15 - 6,88 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,71 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 2,04 (dq, J = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,52 (s, 6H), 1,03 (d, J = 6,7 Hz, 6H).
248	H-80		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 20% de ACN até 34% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 438. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 8,23 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,20 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 - 6,73 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,36 (s, 6H).
249	H-33		Ácido 2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 30% de ACN até 65% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 451. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,44

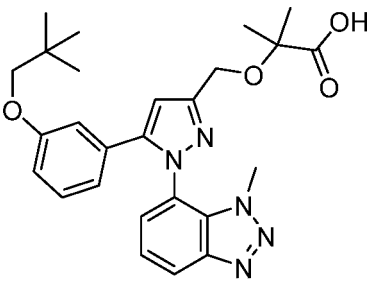
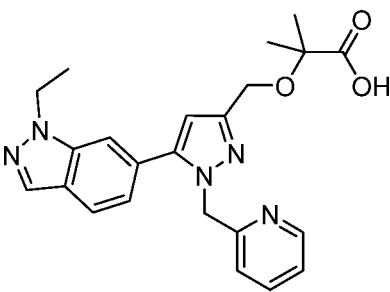
			(dd, $J = 7,3, 1,0$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,35 (dt, $J = 10,9, 2,2$ Hz, 3H), 4,53 (s, 2H), 3,52 (s, 6H), 3,41 (s, 3H), 1,44 (s, 6H).
250	H-140		Ácido 2-metil-2-([5-(1-propil-1H-indazol-6-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxil]propanoico XBridge: 10% de ACN até 50% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 488,2. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,98 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,08 (t, $J = 7,5, 7,5$ Hz, 2H), 6,72 (m, 3H), 4,50 (s, 2H), 4,14 (t, $J = 7,1, 7,1$ Hz, 2H), 2,77 (q, $J = 6,4, 6,4, 5,2$ Hz, 4H), 1,63 (tt, $J = 15,4, 15,4, 7,1, 7,1$ Hz, 6H), 1,40 (s, 6H), 0,72 (t, $J = 7,4, 7,4$ Hz, 3H).
251	H-138		Ácido 2-((1-(2-(3,5-dimetoxifenil)-5-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2-metilpropanoico XBridge: 25% de ACN até 37% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 452.

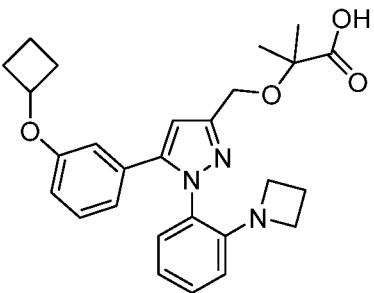
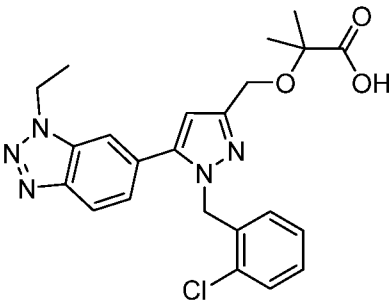
			^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,26 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,67 (q, J = 7,0, 6,0 Hz, 2H), 6,58 – 6,43 (m, 3H), 6,38 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,59 (s, 6H), 3,45 (dq, J = 31,0, 7,3 Hz, 4H), 2,17 – 1,89 (m, 2H), 1,36 (s, 6H).
252	H-72		Ácido 2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-etoxi-6-fluorofenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 42% de ACN até 72% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 473. ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (td, J = 8,4, 8,3, 6,9 Hz, 1H), 6,76 (dt, J = 8,8, 4,6, 4,6 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,57 (t, J = 2,2, 2,2 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,88 (q, J = 7,0, 7,0, 7,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 6H), 1,34 (s, 6H), 1,06 (t, J = 6,9, 6,9 Hz, 3H).

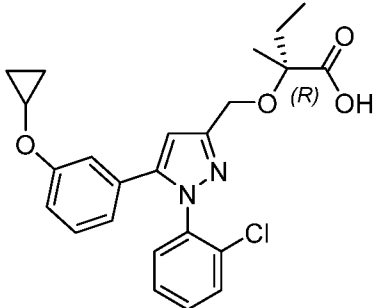
253	H-83		Ácido 2-([5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-(quinolin-8-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 50% de ACN até 80% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): [M+1] = 474. ¹H-RMN: (DMSO, ppm): δ: 8,77 (dd, J = 4,2, 1,7 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,2, 7,3 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79 - 6,60 (m, 3H), 6,53 (dd, J = 2,6, 1,5 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,02 (s, 2H), 1,43 (s, 6H), 0,81 (s, 9H).
254	H-73		Ácido 2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-([piridin-2-il]metil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 25% de ACN até 56% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 412,05. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,62 (s, 1H), 8,52 (ddd, J = 4,8, 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,78 (td, J = 7,7, 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,30 (ddd, J = 7,6, 4,8, 1,2 Hz,

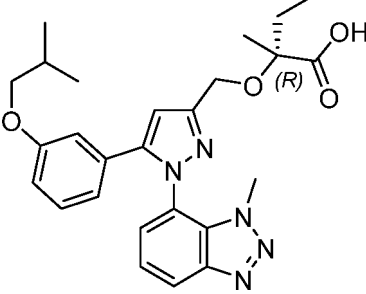
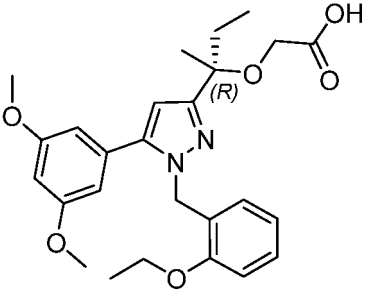
			1H), 7,08 (dt, J = 7,8, 1,1, 1,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,52 (t, J = 2,3, 2,3 Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 1,38 (s, 6H).
255	H-35		Ácido 2-([1-(1,3-dimetil-1H-indazol-7-il)-5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 50% de ACN até 80% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 405,35. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 12,60 (s, 1H), 7,83 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,3, 0,9 Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,78 (m, 3H), 6,60 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,14 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,42 (s, 6H), 0,85 (s, 9H).
256	H-69		Ácido 2-([5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-[(1-metil-1H-indazol-7-il)metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 60% de ACN até 70% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 491,25.

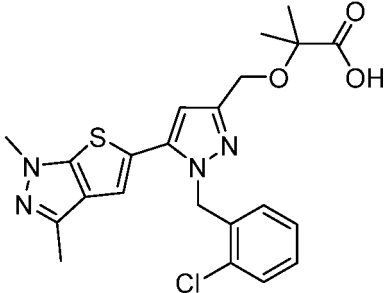
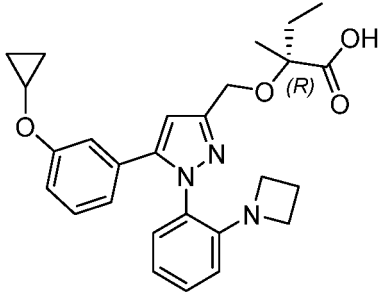
			¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,03 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,56 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 1,39 (s, 6H), 0,88 (s, 9H).
257	H-131		Ácido (S)-2-((1-(2-clorobenzil)-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il)metoxi)-2-metilbutanoico LC-MS: (ES, m/z): 467,10. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,64 (s, 1H), 8,07 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 1H), 7,36 - 7,18 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 6,84 - 6,72 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,43 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,74 (hept, J = 7,0 Hz, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

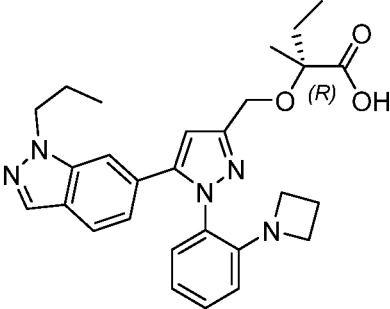
258	H-36		Ácido 2-([5-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1-(1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-7-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 50% de ACN até 70% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 478. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,80 (s, 1H), δ 8,17 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,31 (m, 2H), 7,12 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 - 6,77 (m, 2H), 6,76 - 6,62 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 1,42 (s, 6H), 0,87 (s, 9H).
259	H-65		Ácido 2-([5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1-([piridin-2-il]metil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico SunFire: 36% de ACN até 50% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 420,2. ¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 8,50 (dd, J = 4,9, 1,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 1,2Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,39 (m,

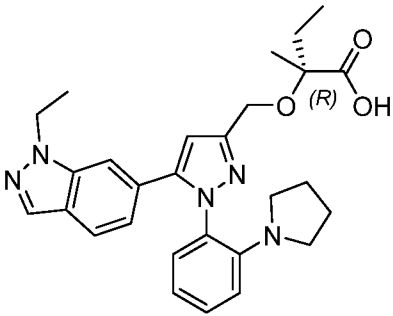
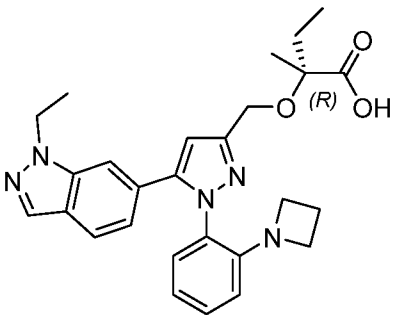
			4H), 1,38 (s, 6H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H).
260	H-141		Ácido 2-([1-[2-(azetidín-1-il)fenil]-5-(3-ciclobutoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 55% de ACN até 70% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 462,1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,27 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,97 (td, J = 6,2, 3,2 Hz, 2H), 6,75 - 6,64 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 6,50 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,29 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 3,44 (dt, J = 14,4, 7,3 Hz, 4H), 2,31 - 2,13 (m, 2H), 2,03 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,95 - 1,82 (m, 2H), 1,78 - 1,64 (m, 1H), 1,62 - 1,46 (m, 1H), 1,39 (s, 6H).
261	H-81		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-(1-etil-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 40% de ACN até 62% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 454.

			¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,70 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,50 – 7,37 (m, 2H), 7,31 – 7,23 (m, 2H), 6,86 – 6,79 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,73 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 1,47 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,41 (s, 6H).
262	H-128		Ácido (2R)-2-([1-(2-clorofenil)-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoic XSelect: 57% de ACN até 61% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 440,9. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,65 (s, 1H), 7,69 – 7,38 (m, 4H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (ddt, J = 11,0, 7,6, 1,1 Hz, 2H), 6,80 (dd, J = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,45 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,55 (tt, J = 6,1, 2,9 Hz, 1H), 1,75 (hept, J = 7,0 Hz, 2H), 1,38 (s, 3H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,71 – 0,57 (m, 2H), 0,52 – 0,41 (m, 2H).

263	H-127		Ácido (2R)-2-metil-2-([1-(1-metil-1H-indazol-7-il)-5-[3-(2-metilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi]butanoico XSelect: 55% de ACN até 71% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 477,1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,24-7,10 (m, 2H), 6,82-6,75 (m, 3H), 6,61 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,32 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 1,87 - 1,65 (m, 3H), 1,38 (s, 3H), 0,89-0,81 (m, 9H).
264	H-132		Ácido (2R)-2-([5-(3,5-dimetoxifenil)-1-[(2-etoxifenil)metil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoico XSelect: 60% de ACN até 64% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 469,0. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,21 (ddd, J = 8,7, 7,5, 1,7 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,4, 1,0 Hz, 1H), 6,84 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,66 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 6,54 - 6,38 (m, 4H), 5,24 (s, 2H), 4,38 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,97

			(q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,65 (s, 7H), 1,85 – 1,59 (m, J = 7,4 Hz, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,21 (t, J = 6,9 Hz, 4H), 0,83 (t, J = 7,4 Hz, 3H)
265	H-110		Ácido 2-([1-[(2-clorofenil)metil]-5-[1,3-dimetil-1H-tieno[2,3-c]pirazol-5-il]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilpropanoico XSelect: 48% de ACN até 52% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 459. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 – 7,44 (m, 1H), 7,35–7,20 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,70 (dd, J = 6,9, 2,5 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).
266	H-153		Ácido (2R)-2-([1-[2-Azetidin-1-il]fenil]-5-(3-ciclopropoxifenil)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoico SunFire: 72% de ACN até 82% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 462,3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,29–7,21 (m, 2H), 7,10 – 6,95 (m, 3H), 6,94 – 6,84 (m, 1H), 6,75 – 6,63 (m, 1H), 6,61 (s,

			1H), 6,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,56-3,50 (m, 5H), 2,02 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,74 (p, J = 7,1 Hz, 2H), 1,37 (s, 3H), 0,85 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 0,51 (q, J = 4,4, 3,3 Hz, 2H).
267	H-152		Ácido (2R)-2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(1-propil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoico XSelect: 57% de ACN até 61% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 488,3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,98 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 1H), 6,70 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,15 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,53 - 3,44 (m, 4H), 2,04 (q, J = 7,4, 6,7 Hz, 2H), 1,74 (dq, J = 14,6, 7,3 Hz, 2H), 1,61 (h, J = 7,3 Hz, 2H), 1,38 (s, 3H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,72 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

268	H-154		Ácido (2R)-2-([5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1-[2-(pirrolidin-1-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoico XSelect: 50% de ACN até 72% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 488. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,71 (s, 1H), δ 7,96 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,24 (ddd, J = 8,5, 7,1, 1,6 Hz, 1H), 7,07 (td, J = 6,7, 6,3, 3,3 Hz, 2H), 6,87 - 6,59 (m, 3H), 4,48 (s, 2H), 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,76 (d, J = 7,5 Hz, 4H), 1,74 (dh, J = 14,0, 7,2 Hz, 4H), 1,62 - 1,50 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 3H).
269	H-155		Ácido (2R)-2-([1-[2-(azetidin-1-il)fenil]-5-(1-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazol-3-il]metoxi)-2-metilbutanoico XBridge: 44% de ACN até 54% em 7 min LC-MS: (ES, m/z): 474. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,4

			Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 20,7, 8,1 Hz, 2H), 6,88 - 6,58 (m, 2H), 6,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,25 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,45 (dd, J = 22,1, 7,2 Hz, 4H), 2,18 - 1,88 (m, 2H), 1,71 (dd, J = 15,0, 7,4 Hz, 2H), 1,33 (s, 3H), 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
--	--	--	---

[0693] A atividade dos compostos nos Exemplos 1 a 269 como inibidores de MCT4 é ilustrada nos ensaios a seguir. Os outros compostos listados acima, os quais ainda não foram produzidos e/ou testados, são previstos por também ter atividade nesses ensaios.

Ensaio de Atividade Biológica

[0694] A seguir são os ensaios podem ser usados para avaliar a eficácia biológica de compostos de Fórmula (I) de maneira similar àquela anteriormente relatada por MCT1 e MCT4 e conhecida por aqueles versados na técnica. Consultar, por exemplo, Murray, C. M. et al., "Monocarboxylate transporter MCT1 is a target for immunosuppression", *Nature chemical biology* 1, 371 a 376 (2005); e Ovens, M. J., et al., "AR-C155858 is a potent inhibitor of monocarboxylate transporters MCT1 e MCT2 that binds to an intracellular site involving

transmembrane helices 7-10", *The Biochemical Journal* **425**, 523 a 530, (2010).

Preparação de células carregadas com BCECF:

[0695] As células ($\sim 7 \times 10^6$) são tripsinizadas (0,05% de Tripsina-EDTA), peletizadas (300g, 5 min), e ressuspensas em 1 mL de Solução de Tyrode, pH 7,4 (NaCl 119 mM, KCl 5 mM, HEPES 25 mM, pH 7,4, CaCl_2 2 mM, MgCl_2 2 mM, glicose 6 g/L). 10 μL de um estoque de DMSO 30 mM de éster BCECF-AM (Life Technologies) são adicionados e as células são incubadas a 37 °C por 5 min. As células são peletizadas (300g, 5 min), lavadas uma vez com 1 mL Solução de Tyrode, pH 7,4, peletizadas novamente (300g, 5 min), e ressuspensas em 1 mL de Solução de Tyrode, pH 7,4.

Ensaio 1: Transporte de lactato em células de câncer de mama MDA-MB-453 que expressam MCT4.

[0696] MCT4 pode ser expressado de modo estável em células de câncer de mama MDA-MB-453 que não expressam MCT1 ou MCT4 nativo. A atividade de MCT4 pode ser avaliada monitorando-se a mudança de pH intracelular que acompanha o lactato/symport de próton, com o uso do corante fluorescente sensível a pH 2',7'-bis-(carboxietil)-5(6)-carboxifluoresceína (BCECF), de maneira similar àquela anteriormente relatada para MCT1 e MCT4. O seguinte é um procedimento exemplificativo para ensaiar a atividade de MCT4 dos compostos de Fórmula (I).

Ensaio 2: Transporte de lactato mediado por MCT4 em células de adenocarcinoma de pulmão NCI-H358.

[0697] As células de adenocarcinoma de pulmão NCI-H358 podem ser usadas para medir atividade MCT4 em células com altos níveis nativos de MCT4 e baixos níveis de MCT1 e são conhecidos por aqueles versados na técnica. A preparação de

células carregadas com BCECF e atividade de transporte de lactato podem ser determinadas conforme descrito para o Ensaio 1.

Ensaio 3: Transporte de lactato mediado por MCT4 em células de câncer de mama MDA-MB-231.

[0698] As células de câncer de mama MDA-MB-231 podem ser usadas para medir atividade MCT4 em células com altos níveis nativos de MCT4 e baixos níveis de MCT1 e são conhecidos por aqueles versados na técnica. A atividade de MCT4 pode ser avaliada monitorando-se a mudança de pH intracelular que acompanha o lactato/symport de próton, com o uso do corante fluorescente sensível a pH 2',7'-bis-(carboxietil)-5(6)-carboxifluoresceína (BCECF), de maneira similar àquela anteriormente relatada para MCT1 e MCT4. O seguinte é um procedimento exemplificativo para ensaiar a atividade de MCT4 dos compostos de Fórmula (I).

Ensaio 4: Transporte de lactato mediado por MCT1 em células de câncer de mama BT20.

[0699] A atividade de MCT1 pode ser medida com o uso de células de câncer de mama BT-20 que expressam altos níveis nativos de MCT1, mas não expressam MCT4 e são conhecidas por aqueles versados na técnica. A preparação de células carregadas com BCECF é conforme descrito para o Ensaio 1. O ensaio de transporte de lactato é conforme descrito para o Ensaio 1, exceto por L-lactato 10 mM (em vez de 50 mM) ser adicionado.

[0700] Os resultados dos ensaios acima são dados abaixo nas Tabelas 26 e 27, em que "ND" significa nenhum dado. Conforme pode ser visto, a maioria dos compostos revelados no presente documento é seletiva para MCT4 por MCT1.

Tabela 26: Atividade de MCT.

Exemplo	IC₅₀ de MCT4 (nM) MDA-MB-453 + MCT4	IC₅₀ de MCT4 (nM) NCI-H358	IC₅₀ de MCT1 (nM) BT20
1	340	140	50,000
2	450	240	29,000
3	72	60	25,000
4	68	54	33,000
5	160	63	1,800
6	2,400	4,600	6,600
7	720	460	70,000
8	69	81	46,000
9	320	340	39,000
10	21	33	8,800
11	45	25	29,000
12	38	49	58,000
13	20	22	17,000
14	26	44	>100,000
15	900	440	>33,000
16	1,000	640	73,000
17	440	860	1,200
18	5,300	4,200	45,000
19	110	160	57,000
20	17,000	22,000	7,900
21	35,000	48,000	300,000
22	14,000	39,000	150,000
23	1,500	2,100	>300,000

Tabela 27: Atividade de MCT.

N.D. = não determinado

Ex.	IC₅₀ de MCT4 (nM) MDA-MB- 231	IC₅₀ de MCT1 (nM) BT20
14	30	>100.000
24	30	>100.000
25	33	77.000
26	9,4	27.000
27	1	5.600
28	12	15.000
29	3,7	16.000
30	8,8	27.000
31	53	42.000
32	79	83.000
33	3,2	9.100
34	9,3	>11.000
35	5,2	59.000
36	82	50.000
37	7,6	8.400
38	48	60.000
39	5,4	10.000
40	520	>100.000
41	55	1.200
42	2,6	9.800
43	13	>33.000
44	1,1	8.400

45	19	12.000
46	142	47.000
47	410	>100.000
48	89	55.000
49	240	130.000
50	70	34.000
51	15	6.000
52	190	84.000
53	160	>100.000
54	37	27.000
55	260	>100.000
56	8,000	>133.000
57	110	>133.000
58	150	78.000
59	340	81.000
60	13	44.000
61	3,1	11.000
62	33	27.000
63	37	17.000
64	8,3	45.000
65	8	13.000
66	7,8	45.000
67	11	17.000
68	9,1	26.000
69	5,800	>100.000
70	9,300	>100.000
71	34,000	64.000
72	220	45.000

73	21	>11.000
74	6,400	>100.000
75	1,700	>100.000
76	400	38.000
77	340	9.000
79	59	15.000
80	81	61.0000
81	6,300	6.600
82	460	16.000
101	3,4	12.000
102	15	42.000
103	2,6	28.000
104	20	12.000
105	7,6	15.000
106	12	21.000
107	170	9.900
108	36	5.200
109	2,1	>11.000
110	20	30.000
111	7,9	32.000
112	29	94.000
113	6,7	33.000
114	4,3	73.000
115	34,000	>100.000
116	11,000	61.000
117	430	>100.000
118	170	50.000
119	67	65.000

120	4	22.000
121	8	21.000
122	50	2.500
123	1,500	11.000
124	420	31.000
125	5,900	61.000
126	130	35.000
127	41	15.000
128	1,2	>11.000
129	2,8	16.000
130	98	55
131	225	650
132	8,6	8.200
133	13	>33.000
134	38	72.000
135	53	220
136	920	>33.000
137	1,400	>100.000
138	535	>100.000
139	9,700	>100.000
140	8,3	16.000
141	6,7	33.000
142	6,3	26.000
143	195	3.300
144	127	2.400
150	2,8	25.000
151	3,6	70.000
152	80	>100.000

153	830	44.000
154	240	>100.000
155	0,32	>33.000
156	1400	>100.000
157	26	86.000
158	580	>100.000
159	11	>100.000
160	270	>100.000
161	3,3	22.000
162	6,4	34.000
163	4,4	73.000
164	43	>100.000
165	85	99.000
166	5,9	53.000
167	0,59	36.000
168	1,7	61.000
169	12,2	68.000
170	2,0	32.000
171	12	32.000
172	0,59	33.000
173	230	66.000
174	101	>100.000
175	5,1	28.000
176	180	>100.000
177	1,4	35.000
178	2,5	27.000
179	13	>100.000
180	2,9	28.000

181	20	25.000
182	5,9	12.000
183	1,3	86.000
184	22	>33.000
185	9,3	17.000
186	21,5	90.000
187	43	63.000
188	7,5	15.000
189	18	22.000
190	7,8	31.000
191	17	16.000
192	190	47.000
193	18	38.000
194	3500	>100.000
195	5,3	13.000
196	1,9	38.000
197	2000	76.000
198	3,5	26.000
199	9,6	34.000
200	1,9	17.000
201	7,2	15.000
202	6,2	23.000
203	185	93.000
204	40	>100.000
205	890	>100.000
206	16	45.000
207	15	3.200
208	7,5	17.000

209	31	95.000
210	2,4	7.300
211	2,4	20.000
212	195	>100.000
213	12	12.000
214	6,0	94.000
215	360	>100.000
216	N.D.	N.D
217	8,7	18.000
218	7,5	22.000
219	4,0	14.000
220	0,54	33.000
221	3,2	38.000
222	3,9	94.000
223	0,3	21.000
224	4,1	30.000
225	N.D.	N.D.
226	15	54.000
227	690	37.000
228	5,9	31.000
229	1,9	42.000
230	8,1	92.000
231	4,5	63.000
232	2,1	29.000
233	700	>100.000
234	960	70.000
235	>30,000	>100.000
236	170	>100.000

237	160	>100.000
238	3,7	21.000
239	150	>100.000
240	28	62.000
241	25	8.500
242	59	57.000
243	23	78.000
244	68	16.000
245	7,6	77.000
246	3,10	32.000
247	23,00	>100.000
248	560,00	>100.000
249	39,00	>100.000
250	1,30	41.000
251	5,60	98.000
252	25,00	43.000
253	19,00	55.000
254	285,00	>100.000
255	2,40	7.300
256	2,60	17.000
257	0,35	19.000
258	12,00	27.000
259	850,00	>100.000
260	0,83	26.000
261	17,00	43.000
262	9,10	7.900
263	2,20	16.000
264	0,35	10.000

265	5,60	84.000
266	0,36	64.000
267	0,57	11.000
268	0,30	36.000
269	1,00	58.000

Ensaaios de Estabilidade Metabólica

[0701] A seguir há ensaios que podem ser usados para avaliar a estabilidade metabólica de compostos de Fórmula (I) em microsossomos humanos, de rato ou camundongo. Os ensaios seguem um procedimento comum declarado abaixo.

[0702] 1. Solução-mestra: 200 μ L de tampão fosfato 200 mM, 106 μ L de água ultrapura, 40 μ L de MgCl₂ 50 mM, e 10 μ L de microsossomos de fígado 20 mg/mL (humano, rato, ou camundongo).

[0703] 2. Dois experimentos separados foram realizados conforme a seguir. a) Com NADPH: 10 μ L de microsossomos de fígado 20 mg/mL e 40 μ L de NADPH 10 mM foram adicionados às incubações. As concentrações finais de microsossomos e NADPH foram 0,5 mg/mL e 1 mM, respectivamente. b) Sem NADPH: 10 μ L de microsossomos de fígado 20 mg/mL e 40 μ L de H₂O ultrapura foram adicionados às incubações. A concentração final de microsossomos foi 0,5 mg/mL.

[0704] 3. A reação foi iniciada com a adição de 4 μ L de soluções de composto de controle 200 μ M ou composto de teste. Verapamil foi usado como controle positivo neste estudo. A concentração final de composto de teste ou composto de controle foi 2 μ M.

[0705] 4. Alíquotas de 50 µL foram tomadas da solução de reação 0, 15, 30, 45 e 60 min. A reação foi interrompida pela adição de 4 volumes de acetonitrila fria com IS (alprazolam 100 nM, labetalol 200 nM e cetoprofeno 2 µM). As amostras foram centrifugadas a 3,220 g por 40 minutos. Uma alíquota de 90 µL do sobrenadante foi misturada com 90 µL de H2O ultrapura e, então, usada para análise de LC-MS/MS.

[0706] 5. Análise de dados. Todos os cálculos foram executados com o uso de Microsoft Excel. As áreas de pico foram determinadas a partir dos cromatogramas de íon extraído. O valor de coeficiente linear, k , foi determinado por regressão linear do logaritmo natural da curva de porcentagem restante do fármaco parental vs. tempo de incubação. A meia-vida *in vitro* ($t_{1/2}$ *in vitro*) foi determinada a partir do valor de coeficiente linear: $\ln t_{1/2} = - (0,693)/k$.

[0707] Os resultados são dados abaixo na Tabela 28, em que "ND" significa nenhum dado.

Tabela 28: Estabilidade Metabólica.

Ex.	$t_{1/2}$ de microssomo humano, min	% de microssomo humano em 60 min	$t_{1/2}$ de microssomo de camundongo, min	% de microssomo de camundongo em 60 min	$t_{1/2}$ de microssomo de rato, min	% de microssomo de rato em 60 min
14	245	82	1300	95	ND	ND
27	50	43	61	50	ND	ND
35	115	67	35	31	ND	ND
36	290	85	1200	99	ND	ND
38	76	56	79	61	ND	ND

39	380	89	370	88	ND	ND
54	78	59	760	95	ND	ND
57	190	80	>2000	100	ND	ND
64	200	82	270	84	ND	ND
65	140	78	560	92	ND	ND
66	120	73	260	83	ND	ND
68	790	95	380	91	ND	ND
110	2377	99	223	86	549	94
120	198	81	410	101	51	44
121	198	82	186	81	86	61
132	116	70	98	64	112	70
133	1006	97	344	90	404	91
134	186	80	109	72	264	85
140	109	67	64	62	59	48
150	341	90	∞	103	1715	98
155	52	62	38	37	73	70
157	149	78	9639	102	748	97
161	194	82	∞	99	259	80
166	1265	94	194	82	∞	102
167	250	84	430	97	74	72
168	187	78	229	81	173	81
170	471	87	∞	99	∞	95
175	212	83	711	94	315	87
177	184	75	334	87	634	90
178	115	66	125	70	145	72
179	644	93	∞	98	318	85
180	276	88	∞	103	2293	98
183	99	66	122	73	101	71
188	∞	101	1400	92	490	87
191	1405	98	1005	97	556	94
196	88	62	37	33	38	32

198	207	80	243	84	205	82
201	83	58	83	58	45	39
202	37	32	38	32	11	2
211	180	78	49	43	73	57
220	∞	105	1038	102	292	86
221	68	56	38	34	37	33
222	∞	110	1004	94	335	90
224	736	91	829	98	132	73
226	468	95	682	95	455	88
228	130	71	767	96	395	91
229	103	64	196	81	109	69
232	97	65	73	59	70	50
243	433	88	1301	97	302	88
246	95	65	168	81	109	69
251	181	77	93	63	181	83
257	1297	96	∞	102	∞	103

Ensaio Farmacocinéticos em Camundongo e Rato

[0708] A seguir são os ensaios que podem ser usados para avaliar as propriedades farmacocinéticas da Fórmula (I) em camundongo ou rato. Os ensaios seguem um procedimento comum declarado abaixo.

[0709] 1. Formulações: Para IV, DMSO/PEG400/30%HP- β -CD (10:20:70). Para PO (gavagem oral), DMSO/PEG400 (10:90). Formulações recém-preparadas no dia de dosagem ou antes da dosagem. Armazenamento à temperatura ambiente.

[0710] 2. Espécie de Teste: Para Camundongo: Cepa CD1 macho, aproximadamente 6 a 8 semanas de idade, aproximadamente 20 a 30 g. Para Rato: Cepa Sprague-Dawley

macho, aproximadamente 6 a 8 semanas de idade, aproximadamente 200 a 300 g.

[0711] 3. Nível de Dose: Para IV, 3 mg/kg. Para PO, 10 mg/kg.

[0712] 4. Número de Animais: 3 por ensaio.

[0713] 5. Pontos no tempo PK: Para IV (plasma): 5 min, 15 min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h pós-dose. Para PO (plasma): 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h pós-dose.

[0714] 6. Coleta de Amostra de Sangue e Processamento. O sangue foi coletado (~0,2 mL por ponto no tempo) da veia jugular. O sangue de cada amostra foi transferido para microtubos de centrifuga plásticos que contêm anticoagulante de EDTA-K2. As amostras de sangue foram centrifugadas a 2.000 g por 5 minutos a 4 °C para obter plasma.

[0715] 7. Análise de Amostras: As amostras de plasma foram analisadas com o uso do método LC/MS/MS, e parâmetros farmacocinéticos (meia-vida: $t_{1/2}$; biodisponibilidade oral: F; volume de distribuição: Vss).

[0716] Os resultados são dados abaixo na Tabela 29, em que "ND" significa nenhum dado.

Tabela 29: Propriedades Farmacocinéticas em Roedores.

Ex.	$t_{1/2}$ de camundongo (h)	F de camundongo (%)	Vss de camundongo (L/kg)	$t_{1/2}$ de rato (h)	F de Rato (%)	Vss de Rato (L/kg)
14	5,4	100	0,79	3,8	64	1,3
110	26,7	100	0,81	4,7	84	0,34
150	4,9	89	9,9	3,6	43	1,2
161	ND	ND	ND	5,7	61	0,32

167	1,7	24	2,6	2,2	72	1,2
170	2,6	100	2,0	2,4	18	1,1
175	ND	ND	ND	4,2	48	0,40
179	ND	ND	ND	2,2	76	0,30
180	ND	ND	ND	4,4	49	0,39
191	ND	ND	ND	6,3	97	1,0
211	1,9	57	1,5	3,6	55	3,6
220	6,9	100	1,7	2,8	29	0,68
224	ND	ND	ND	2,6	53	1,3
228	4,4	100	2,0	3,1	94	1,3
229	4,2	100	1,9	2,7	100	1,0
232	3,1	56	0,21	2,6	52	0,15
246	ND	ND	ND	4,7	52	1,7
251	ND	ND	ND	3,0	98	0,38
257	3,6	76	2,8	2,7	76	1,6
260	5,2	86	0,22	3,7	85	0,20
264	2,7	94	1,1	4,6	100	2,5
266	3,8	100	0,36	2,7	100	0,23
267	3,3	64	3,9	2,6	54	7,7
268	2,7	77	0,77	2,2	57	0,76
269	3,3	100	1,3	ND	ND	ND

Modelo de Artrite Induzida por Adjuvante em Rato

[0717] Os ensaios a seguir são usados para avaliar propriedades anti-inflamatórias de Fórmula (I) em rato. Os ensaios seguem um procedimento comum declarado abaixo.

[0718] 1. Formulação: 0,5% de metilcelulose em solução salina. Formulação recém-preparada no dia de dosagem.

[0719] 2. Espécie de Teste: Rato SD, aproximadamente 6 a 8 semanas de idade, aproximadamente 200 g.

[0720] 3: Procedimento de Indução de Artrite: Adjuvante de Freund Completo (CFA; 50 µL/rato, M. Tuberculosis em 4 mg/mL) foi administrado por meio de injeção subplantar de pata esquerda.

[0721] 4: Dosagem: PO (gavagem oral), 3 dias após a injeção de CFA.

[0722] 5: Peso Corporal. Os pesos corporais de todos os animais foram registrados durante o curso do estudo, no Dia 1 e no Dia 3.

[0723] 6: Diferença de Teste de Carga de Peso (DWB). A distribuição de peso corporal de ratos entre patas injetadas com CFA e contralaterais foram medidas por instrumento de mudança de equilíbrio de peso. Os animais foram testados para registrar a carga de peso exercida pelas patas traseiras por meio de uma placa de força inserida no piso. A carga de peso médio (em g) entre pata injetada com CFA e pata contralateral foi determinada por 10 segundos. As medições foram feitas três vezes, incluindo linha de base antes da dose, 1 hora e 4 horas após a dosagem no Dia 3.

[0724] 7: Teste de Alodinia Mecânica (MA). A alodinia mecânica na pata traseira esquerda será medida durante o curso de estudo determinando-se os limiares de retirada para filamento de Von Frey. O filamento foi aplicado de modo perpendicular na superfície plantar da pata com força crescente. O limiar para retirada de pata foi calculado tomando-se a média de 2 a 3 estímulos repetidos (em g) que induziram uma retirada de pata de reflexo. As medições foram feitas três vezes, incluindo linha de base antes da dose, 1 hora e 4 horas após a dosagem no Dia 3.

[0725] 8: A Dose Eficaz Mínima foi determinada por comparação dos compostos de Fórmula (I) com Dexametasona positiva.

Tabela 31: Eficácia em Modelo de Artrite Induzida por Adjuvante

Ex.	Diferença em Carga de Peso, Dose Eficaz Mínima (mg/kg)	Alodinia Mecânica (Von Frey), Dose Eficaz Mínima (mg/kg)
14	30	30
110	10	10
150	10	10
161	≤ 10	≤ 10
170	3	3
175	> 10	> 10
179	≤ 10	≤ 10
180	> 10	> 10
191	> 10	> 10
220	3	3
224	≤ 10	≤ 10
229	3	3
232	1	1
260	1	1
264	1	1

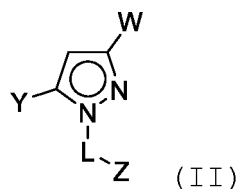
266	3	3
267	3	3
268	1	1

[0726] Todas as referências, patentes ou pedidos, dos EUA ou estrangeiros, citados no pedido estão incorporados ao presente documento a título de referência como se escritos no presente documento em sua totalidade. Caso quaisquer inconsistências surjam, o material literalmente revelado no presente documento prevalece.

[0727] A partir da discussão anterior, um versado na técnica pode facilmente verificar as características essenciais desta invenção, e sem que se afaste do espírito e escopo da mesma, pode fazer diversas alterações e modificações da invenção para adaptar a mesma a diversos usos e condições.

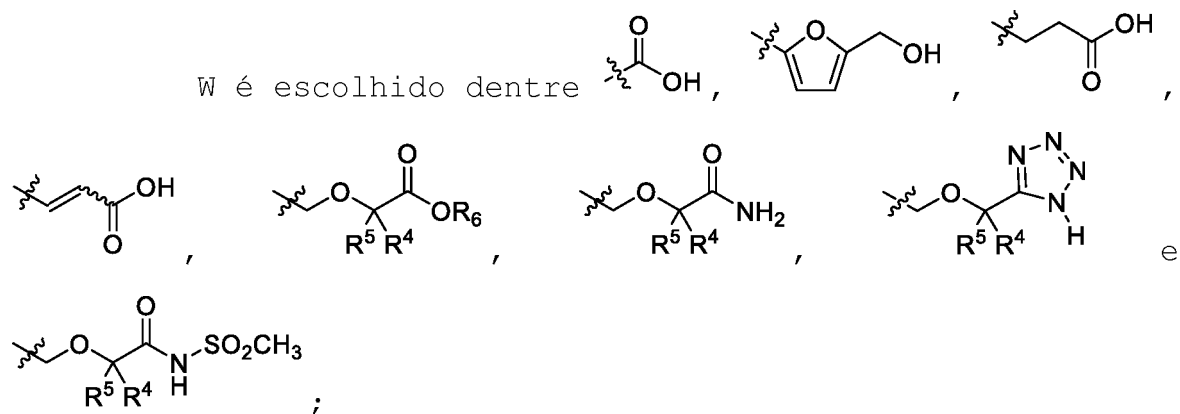
REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO, caracterizado por ser da Fórmula estrutural II:

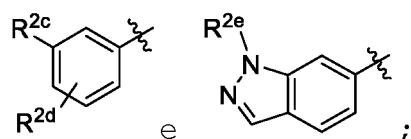


ou um sal do mesmo, em que:

L é escolhido dentre uma ligação e metileno;

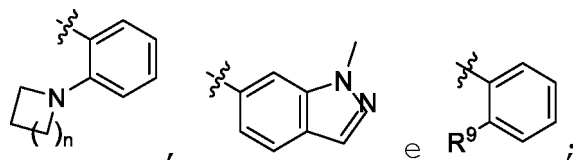


Y é escolhido dentre:



R^{2e} é C₁-C₄alquila;

Z é escolhido dentre:



n é 1 ou 2 (formando uma azetidin-1-ila ou pirrolidin-1-ila);

R^4 e R^5 são, independentemente, escolhidos dentre C_1 - C_3 alquila;

R^6 é escolhido dentre H e C_1 - C_4 alquila; e

R^9 é escolhido dentre halo e C_1 - C_4 alcoxi.

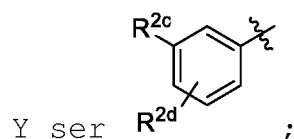
2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1,



3. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por R^9 ser escolhido dentre cloro e etoxi.

4. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por L ser uma ligação.

5. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por:



R^{2c} ser escolhido dentre C_1 - C_4 alcóxi e C_1 - C_4 cicloalcóxi; e

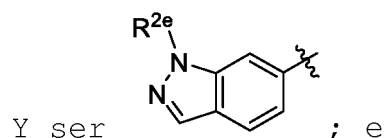
R^{2d} ser escolhido dentre nulo e C_1 - C_4 alcóxi.

6. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por:

R^{2c} ser escolhido dentre metoxi, metilpropoxi, ciclopropoxi e ciclobutoxi; e

R^{2d} ser escolhido dentre nulo e metoxi.

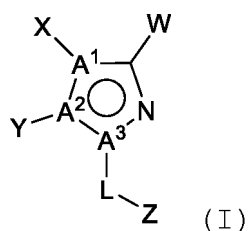
7. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por:



R^{2e} ser C₁-C₄alquila.

8. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por R^{2e} ser escolhido dentre etila e propila.

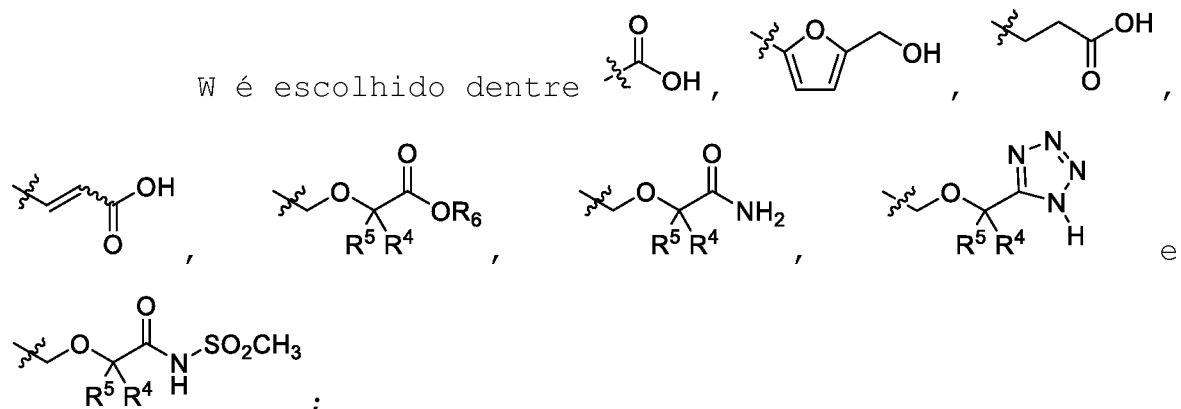
9. COMPOSTO, caracterizado por ser da Fórmula estrutural I



ou um sal do mesmo, em que:

A¹, A² e A³ são, independentemente, escolhidos dentre N e C, em que pelo menos um dentre A¹, A² e A³ é N;

L é escolhido dentre uma ligação, metileno e etileno;



X é H ou nulo, ou é escolhido dentre alquenilamino, alquila, aminoalquenila e aminoalquila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R¹;

Y é escolhido dentre alquenila, alquenilamino, alquila, aminoalquenila, aminoalquila, arila, arilmetila, arilamino, ariloxi, cicloalquila, heterocicloalquila e heteroarila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R², ou

X e Y juntamente com o átomo ao qual estão ligados podem formar um anel arila, cicloalquila, heteroarila ou heterocicloalquila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R^7 ; e

Z é escolhido dentre alquila, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um a três grupos R^3 ;

cada R^1 é independentemente escolhido dentre alquila, alquenila, alcoxi, haloalquila, haloalcoxi, amino, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, arila, heteroarila;

cada R^2 é independentemente escolhido dentre alquila, alquenila, alcoxi, alcoxialquila, alquiltio, haloalquila, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilmetoxi, heterocicloalquilmetoxi, amino, aminoalquila, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, ou

dois R^2 , juntamente com os átomos intervenientes, formam um anel cicloalquila ou heterocicloalquila com 5 a 7 membros;

cada R^3 é independentemente escolhido dentre alquila, alquenila, alcoxi, haloalquila, haloalcoxi, cicloalcoxi, amino, aminoalquila, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e é opcionalmente substituído por um a três grupos R^8 , ou

dois R^3 , juntamente com os átomos intervenientes, formam um anel cicloalquila ou heterocicloalquila com 5 a 7 membros;

R^4 e R^5 são, independentemente, escolhidos dentre H e C_1 - C_6 alquila, em que R^4 e R^5 compreendem, em conjunto, não mais que 6 carbonos, ou

R^4 e R^5 , juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel cicloalquila ou heterocicloalquila com 3 a 7 membros;

R^6 é escolhido dentre H e C_1 - C_4 alquila;

cada R^7 é independentemente escolhido dentre alquila, alquenila, alcoxi, haloalquila, haloalcoxi, amino, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxila, cicloalquila, arila e heteroarila; e

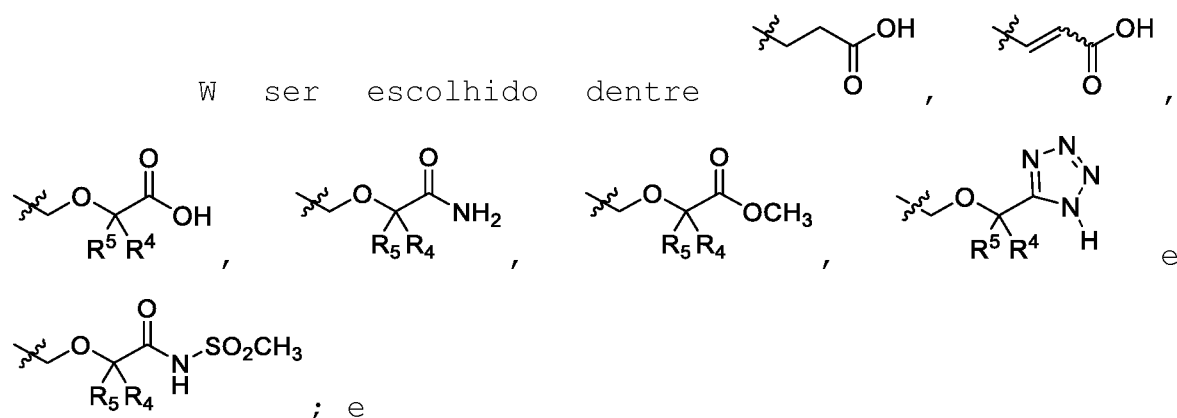
cada R^8 é independentemente escolhido dentre ciano, halo, hidroxila e oxo.

10. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9, ou um sal do mesmo, caracterizado por exatamente um dentre A^1 , A^2 e A^3 ser N.

11. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 10, ou um sal do mesmo, caracterizado por A^1 e A^2 serem C; e A^3 ser N.

12. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 11, ou um sal do mesmo, caracterizado por X ser hidrogênio.

13. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 12, ou um sal do mesmo, caracterizado por



R^4 e R^5 serem, independentemente, escolhidos dentre H e C_1 - C_6 alquila, sendo que R^4 e R^5 terem, em conjunto, não mais que 6 carbonos, ou

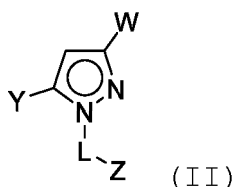
R^4 e R^5 , juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formarem um anel cicloalquila ou heterocicloalquila com 3 a 7 membros.

14. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 12, ou um sal do mesmo, caracterizado por:

Y ser escolhido dentre arila e heteroarila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um a três grupos R^2 ; e

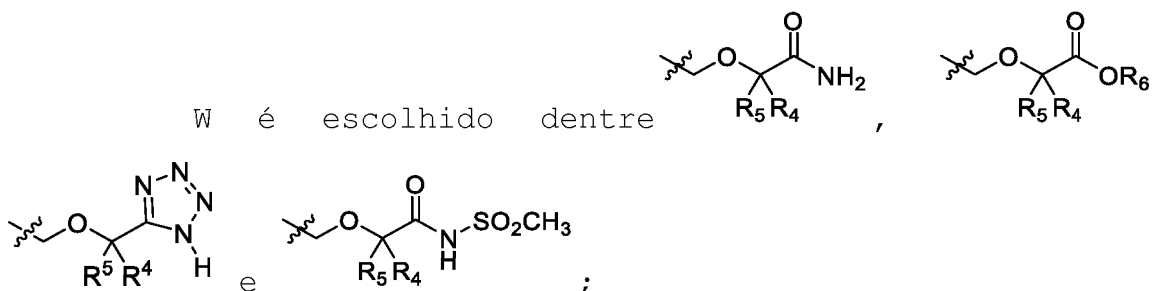
cada R^2 ser independentemente escolhido dentre alquila, alcoxi, alcoxialquila, alquiltio, haloalquila, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilmetoxi, heterocicloalquilmetoxi, carboxamido, sulfonamido, halo, arila e heteroarila.

15. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por ter a Fórmula estrutural II:



ou um sal do mesmo, em que:

L é escolhido dentre uma ligação, metileno e etileno;



Y é escolhido dentre arila, arilmetila, arilamino, ariloxi, cicloalquila, heterocicloalquila e heteroarila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R^2 ;

Z é escolhido dentre arila e heteroarila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um a três grupos R^3 ;

cada R^2 é independentemente escolhido dentre alquila, alcoxi, alcóxialquila, alquiltio, haloalquila, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilmetoxi, heterocicloalquilmetoxi, amino, aminoalquila, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila, ou

dois R^2 , juntamente com os átomos intervenientes, formam um anel cicloalquila ou heterocicloalquila com 5 a 7 membros;

cada R^3 é independentemente escolhido dentre alquila, alcoxi, haloalquila, haloalcoxi, cicloalcoxi, amino, aminoalquila, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e é opcionalmente substituído por um a três grupos R^8 , ou

dois R^3 , juntamente com os átomos intervenientes, formam um anel cicloalquila ou heterocicloalquila com 5 a 7 membros;

R^4 e R^5 são, independentemente, escolhidos dentre H e C_1 - C_6 alquila, em que R^4 e R^5 compreendem, em conjunto, não mais que 6 carbonos e em que pelo menos um dentre R^4 e R^5 é C_1 - C_6 alquila, ou

R^4 e R^5 , juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel cicloalquila ou heterocicloalquila com 3 a 7 membros;

R^6 é escolhido dentre H e C_1 - C_4 alquila; e
cada R^8 é independentemente escolhido dentre ciano, halo, hidroxí e oxo.

16. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 15, ou um sal do mesmo, caracterizado por:

cada R^2 ser independentemente escolhido dentre alquila, alcoxi, alcoxialquila, haloalquila, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilmetoxi e halo, ou

dois R^2 , juntamente com os átomos intervenientes, formarem um anel cicloalquila ou heterocicloalquila com 5 a 7 membros.

17. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 16, ou um sal do mesmo, caracterizado por Z ser escolhido dentre fenila, piridinila, piridazinila, pirimidinila e pirazinila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um ou dois grupos R^3 .

18. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 17, ou um sal do mesmo, caracterizado por cada R^3 ser independentemente escolhido dentre alquila, alcoxi, haloalquila, haloalcoxi, amino, aminoalquila e halo e ser opcionalmente substituído por um ou dois grupos R^8 .

19. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 18, ou um sal do mesmo, caracterizado por Y ser heteroarila e ser substituído por um ou dois grupos R^2 .

20. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 19, ou um sal do mesmo, caracterizado por Y ser escolhido dentre piridinila, tienila, furila, pirrolila, oxazolila, tiazolila,

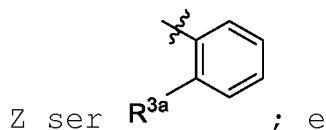
pirazolila, imidazolila, triazolila, benzotiofenila, benzofuranila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, indazolila e indolila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um ou dois grupos R^2 .

21. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por Y ser escolhido dentre tienila, furila, benzotiofenila, benzofuranila, indazolila e indolila e ser opcionalmente substituído por um ou dois grupos R^2 .

22. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado por cada R^3 ser independentemente escolhido dentre alquila, haloalquila, alcoxi e haloalcoxi.

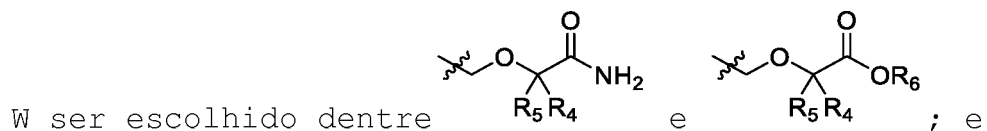
23. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado por que cada R^2 ser independentemente escolhido dentre alquila, alcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilmetoxi e halo.

24. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado por



R^{3a} ser escolhido dentre H, alquila, alcoxi, haloalquila, haloalcoxi, amino, aminoalquila, halo, ciano e hidroxil.

25. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado por



R^4 e R^5 serem, independentemente, escolhidos dentre H, metila e etila e em que no máximo um dentre R^4 e R^5 é H.

26. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por R^4 e R^5 serem, independentemente, escolhidos dentre C_1 - C_6 alquila, em que R^4 e R^5 compreendem, em conjunto, não mais que 6 carbonos.

27. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado por exatamente um dentre R^4 e R^5 ser metila.

28. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado por

Y ser escolhido dentre arila e heteroarila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um a três grupos R^2 ; e

cada R^2 ser independentemente escolhido dentre alquila, alcoxi, alcoxialquila, alquiltio, haloalquila, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilmetoxi, cicloalquila e heterocicloalquila.

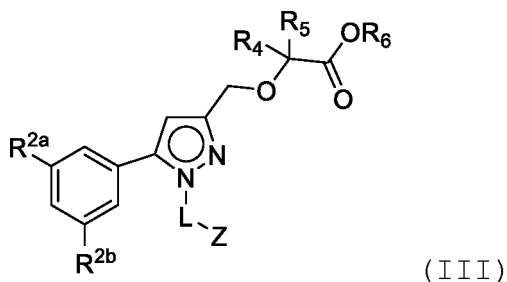
29. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado por cada R^3 ser independentemente escolhido dentre alquila, alcoxi, cicloalcoxi, amino, cicloalquila e heterocicloalquila.

30. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado por Y ser fenila e ser opcionalmente substituído por um ou dois grupos R^2 .

31. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 30, caracterizado por cada R^2 ser independentemente escolhido dentre alcoxi, cicloalcoxi e cicloalquilmetoxi.

32. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado por Z ser fenila e ser opcionalmente substituído por um ou dois grupos R^3 .

33. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por ter a Fórmula estrutural III:



ou um sal do mesmo, em que:

L é escolhido dentre uma ligação, metileno e etileno;

Z é escolhido dentre arila e heteroarila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por um ou dois grupos R^3 ;

R^{2a} e R^{2b} são, independentemente, escolhidos dentre H, alquila, alcoxi, haloalquila, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilmetoxi, halo, cicloalquila e heterocicloalquila;

cada R^3 é independentemente escolhido dentre alquila, alcoxi, haloalquila, haloalcoxi, amino, aminoalquila, carboxamido, halo, ciano, hidroxí e cicloalquila e é opcionalmente substituído por um ou dois grupos R^8 ;

R^4 e R^5 são, independentemente, escolhidos dentre H e C_1 - C_6 alquila, em que R^4 e R^5 compreendem, em conjunto, não mais que 6 carbonos e em que pelo menos um dentre R^4 e R^5 é C_1 - C_6 alquila, ou

R^4 e R^5 , juntamente com os átomos aos quais estão ligados, formam um anel cicloalquila ou heterocicloalquila com 3 a 7 membros;

R^6 é escolhido dentre H e metila; e

cada R^8 é independentemente escolhido dentre ciano, halo, hidroxí e oxo.

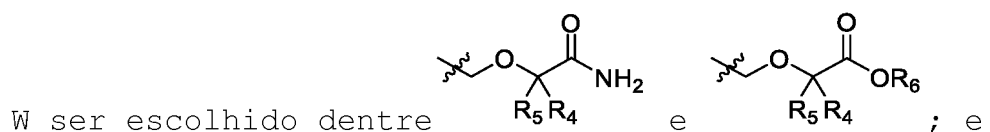
34. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado por Z ser escolhido dentre fenila, piridila,

piridazinila, pirimidinila, pirazinila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, indazolila e indolila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um ou dois grupos R^3 .

35. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado por R^{2a} ser selecionado dentre alquila, alcoxi, haloalquila, haloalcoxi e halo.

36. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado por cada R^3 ser independentemente escolhido dentre alquila, alcoxi, haloalquila, haloalcoxi, amino, aminoalquila, halo, ciano e hidroxila.

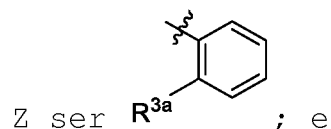
37. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado por



R^4 e R^5 serem, independentemente, escolhidos dentre H, metila e etila e em que no máximo um dentre R^4 e R^5 é H.

38. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado por Z ser fenila e ser opcionalmente substituído por um ou dois grupos R^3 .

39. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado por



R^{3a} ser escolhido dentre H, alquila, alcoxi, haloalquila, haloalcoxi, amino, aminoalquila, halo, ciano e hidroxila.

40. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado por Z ser escolhido dentre piridila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, indazolila e indolila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um ou dois grupos R^3 .

41. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado por Z ser escolhido dentre quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, indazolila e indolila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um ou dois grupos R^3 .

42. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 41, caracterizado por Z ser escolhido dentre indazolila e indolila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um ou dois grupos R^3 .

43. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado por R^{2b} ser escolhido dentre H e alcoxi.

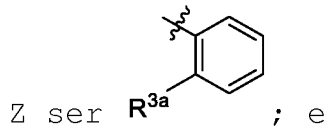
44. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado por R^{2a} ser alcoxi.

45. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado por cada R^3 ser independentemente escolhido dentre alquila, alcoxi, amino, aminoalquila, haloalquila, haloalcoxi, halo, ciano e hidroxí.

46. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 45, caracterizado por R^4 e R^5 serem, independentemente, escolhidos dentre H, metila e etila e em que no máximo um dentre R^4 e R^5 é H.

47. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado por Z ser fenila e ser opcionalmente substituído por um ou dois grupos R^3 .

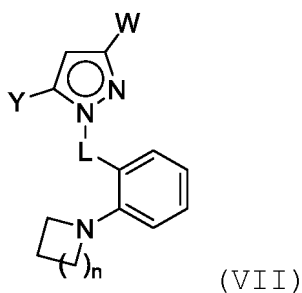
48. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado por



R^{3a} ser escolhido dentre H, alquila, alcoxi, amino, aminoalquila, haloalquila, haloalcoxi, halo, ciano e hidroxí.

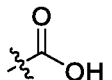
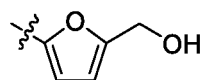
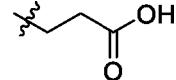
49. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 48, caracterizado por Z ser escolhido dentre indazolila e indolila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um ou dois grupos R^3 .

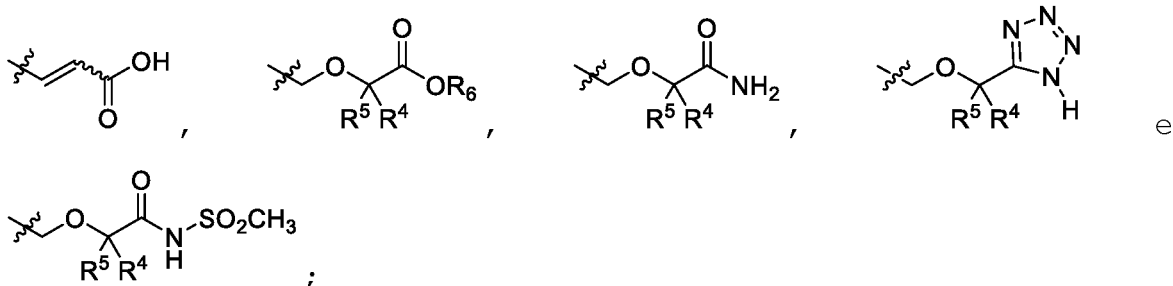
50. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o composto ter a Fórmula estrutural VII:



ou um sal do mesmo, em que:

L é escolhido dentre uma ligação e metileno;

W é escolhido dentre , , ,



Y é escolhido dentre alquênica, alquênica-amino, alquênica, aminoalquênica, aminoalquênica, arila, arilmetila, arilamino, ariloxi, cicloalquênica, heterocicloalquênica e heteroarila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R²;

cada R² é independentemente escolhido dentre alquênica, alquênica, alcoxi, alcóxi-alquênica, alquiltio, haloalquênica, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquiltio, heterocicloalquiltio, amino, aminoalquênica, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidróxi, cicloalquênica, heterocicloalquênica, arila e heteroarila;

n é 1 ou 2 (formando uma azetidina-1-ila ou pirrolidina-1-ila);

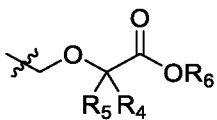
R⁴ e R⁵ são, independentemente, escolhidos dentre C₁-C₃alquênica; e

R⁶ é escolhido dentre H e C₁-C₄alquênica.

51. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 50, caracterizado por Y ser escolhido dentre arila e heteroarila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um a três grupos R².

52. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 51, caracterizado por cada R² ser independentemente escolhido dentre alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi, alquênica, halo e haloalquênica.

53. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 52,

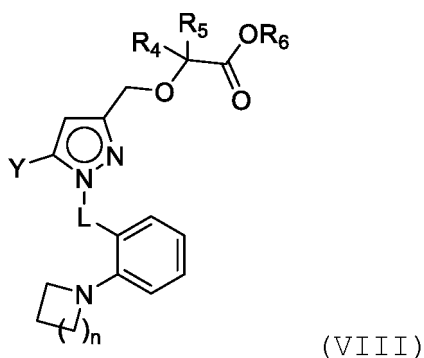


caracterizado por W ser

54. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 53, caracterizado por n ser 1, formando azetidina-1-ila.

55. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 54, caracterizado por L ser uma ligação.

56. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o composto ter a Fórmula estrutural VIII:



ou um sal do mesmo, em que:

L é escolhido dentre uma ligação e metileno;

Y é escolhido dentre fenila, indazolila, tienila, indazolila e indolila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um ou dois grupos R^2 ;

n é 1 ou 2 (formando uma azetidin-1-ila ou pirrolidin-1-ila);

cada R^2 é independentemente escolhido dentre alquila, alcoxi, alquiltio, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilmetoxi, heterocicloalquilmetoxi e halo;

R^4 e R^5 são, independentemente, escolhidos dentre C_1 - C_3 alquila; e

R^6 é escolhido dentre H e C_1 - C_4 alquila.

57. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 56, caracterizado por Y ser escolhido dentre fenila e indazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por um ou dois grupos R^2 .

58. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 57, caracterizado por cada R^2 ser independentemente escolhido

dentre alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi, alquila, halo e haloalquila.

59. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 58, caracterizado por n ser 1, formando azetidin-1-ila.

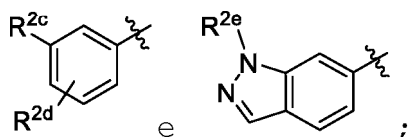
60. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 59, caracterizado por L ser uma ligação.

61. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 60, caracterizado por Y ser fenila substituída por um ou dois grupos R^2 independentemente escolhidos dentre alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi, alquila, halo e haloalquila.

62. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 61, caracterizado por cada R^2 ser independentemente escolhido dentre C_1 - C_4 alcóxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi e C_1 - C_3 alquila.

63. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 60, caracterizado por Y ser indazolila substituída por um grupo R^2 escolhido dentre metila, etila e propila.

64. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 60, caracterizado por Y ser escolhido dentre:

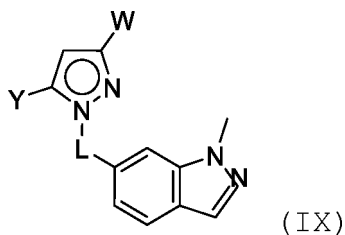


R^{2c} ser escolhido dentre C_1 - C_4 alcóxi e C_1 - C_4 cicloalcóxi;

R^{2d} ser escolhido dentre nulo e C_1 - C_4 alcóxi; e

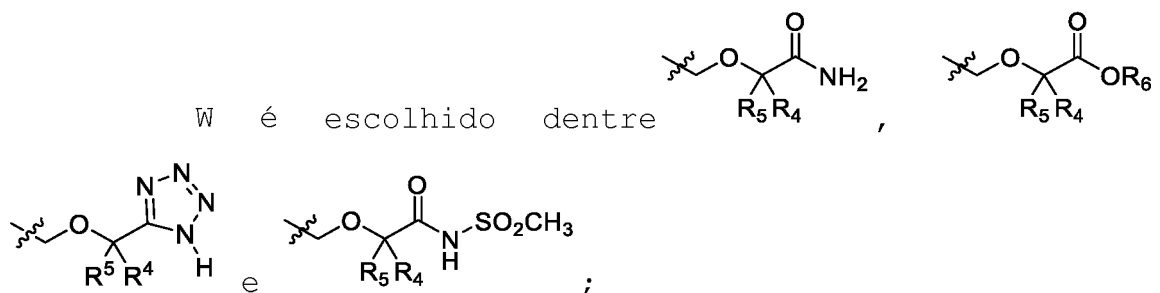
R^{2e} ser C_1 - C_4 alquila.

65. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o composto ter a Fórmula estrutural IX:



ou um sal do mesmo, em que:

L é escolhido dentre uma ligação e metileno;



Y é escolhido dentre arila, arilmetila, arilamino, ariloxi, cicloalquila, heterocicloalquila e heteroarila, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um a três grupos R^2 ;

Z é escolhido dentre arila e heteroarila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um a três grupos R^3 ;

cada R^2 é independentemente escolhido dentre alquila, alcoxi, alcoxialquila, alquiltio, haloalquila, haloalcoxi, cicloalcoxi, cicloalquilmetoxi, heterocicloalquilmetoxi, amino, aminoalquila, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila;

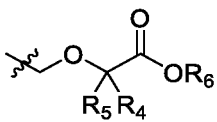
R^4 e R^5 são, independentemente, escolhidos dentre C_1 - C_3 alquila; e

R^6 é escolhido dentre H e C_1 - C_4 alquila.

66. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 65, caracterizado por Y ser escolhido dentre arila e heteroarila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um a três grupos R^2 .

67. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 66, caracterizado por cada R^2 ser independentemente escolhido dentre alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi, alquila, halo e haloalquila.

68. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 67,



caracterizado por W ser

69. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 68,

caracterizado por L ser uma ligação.

70. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 69,

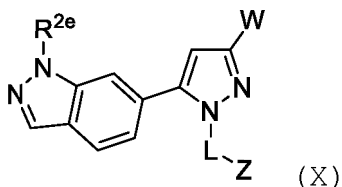
caracterizado por Y ser fenila substituída por um ou dois grupos R^2 independentemente escolhidos dentre alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi, alquila, halo e haloalquila.

71. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 70,

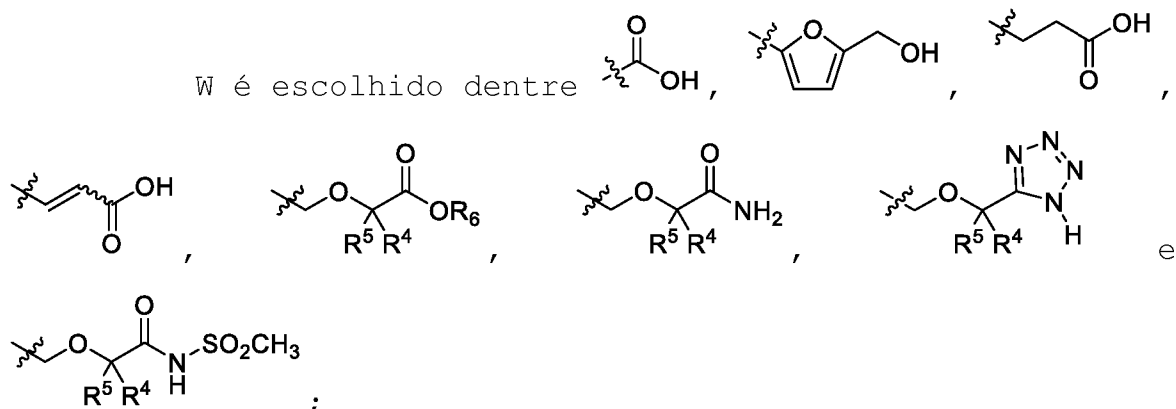
caracterizado por cada R^2 ser independentemente escolhido dentre C_1 - C_4 alcóxi, ciclopropoxi, ciclobutoxi e C_1 - C_3 alquila.

72. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9,

caracterizado por o composto ter a Fórmula estrutural X:



ou um sal do mesmo, em que:



R^{2e} é C_1 - C_4 alquila;

L é escolhido dentre uma ligação e metileno;

Z é escolhido dentre arila e heteroarila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um a três grupos R^3 ;

cada R^3 é independentemente escolhido dentre alquila, alcoxi, haloalquila, haloalcoxi, cicloalcoxi, amino, aminoalquila, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e é opcionalmente substituído por um a três grupos R^8 , ou

dois R^3 , juntamente com os átomos intervenientes, formam um anel cicloalquila ou heterocicloalquila com 5 a 7 membros;

R^4 e R^5 são, independentemente, escolhidos dentre C_1 - C_3 alquila;

R^6 é escolhido dentre H e C_1 - C_4 alquila; e

cada R^8 é independentemente escolhido dentre ciano, halo, hidroxí e oxo.

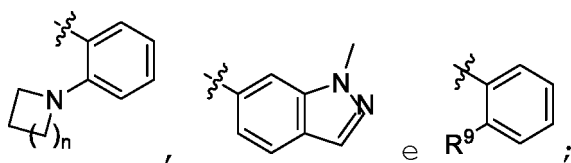
73. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 72,



74. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 73, caracterizado por L ser uma ligação.

75. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 74, caracterizado por Z ser escolhido dentre fenila e indazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por um a três grupos R³.

76. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 75, caracterizado por Z ser escolhido dentre:



n ser 1 ou 2 (formando uma azetidín-1-ila ou pirrolidín-1-ila);

R⁴ e R⁵ serem, independentemente, escolhidos dentre C₁-C₃alquila;

R⁶ ser escolhido dentre H e C₁-C₄alquila; e

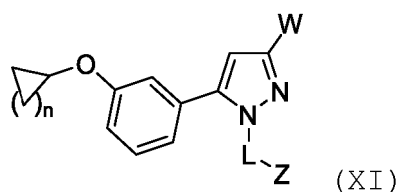
R⁹ ser escolhido dentre halo, amino e C₁-C₄alcóxi.

77. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 76, caracterizado por R⁹ ser escolhido dentre cloro, dimetilamino e etoxi.

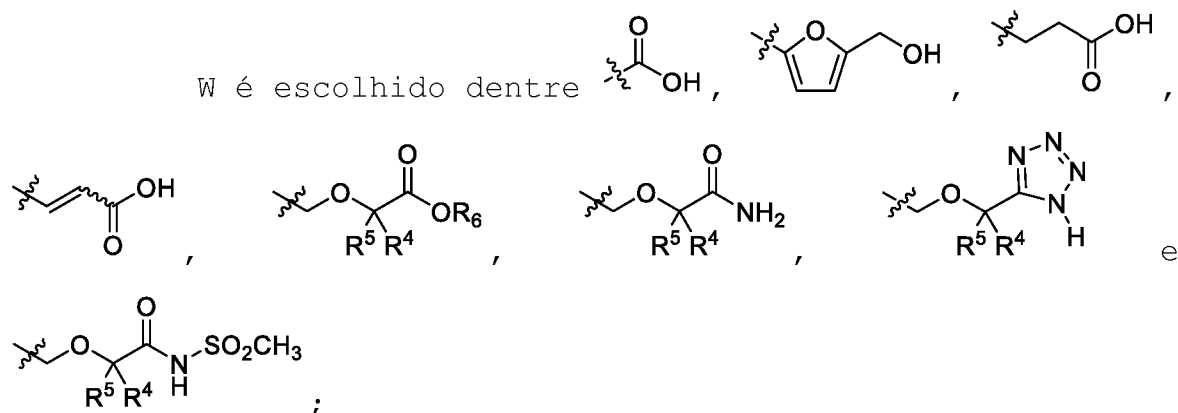
78. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 77, caracterizado por R⁹ ser escolhido dentre cloro e etoxi.

79. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 76, caracterizado por n ser 1, formando azetidín-1-ila.

80. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o composto ter a Fórmula estrutural XI:



ou um sal do mesmo, em que:



n é 1, 2 ou 3 (formando uma ciclopropila, ciclobutila ou ciclopentila);

L é escolhido dentre uma ligação e metileno;

Z é escolhido dentre arila e heteroarila, qualquer uma das quais é opcionalmente substituída por um a três grupos R^3 ;

cada R^3 é independentemente escolhido dentre alquila, alcoxi, haloalquila, haloalcoxi, cicloalcoxi, amino, aminoalquila, carboxamido, sulfonamido, halo, ciano, hidroxí, cicloalquila, heterocicloalquila, arila e heteroarila e é opcionalmente substituído por um a três grupos R^8 , ou

dois R^3 , juntamente com os átomos intervenientes, formam um anel cicloalquila ou heterocicloalquila com 5 a 7 membros;

R^4 e R^5 são, independentemente, escolhidos dentre C_1 - C_3 alquila;

R^6 é escolhido dentre H e C_1 - C_4 alquila; e

cada R^8 é independentemente escolhido dentre ciano, halo, hidroxí e oxo.

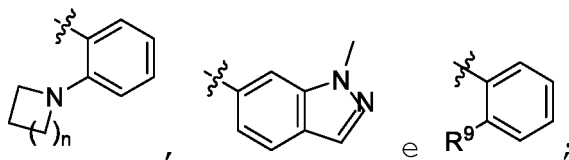
81. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 80,



82. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 81, caracterizado por L ser uma ligação.

83. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 82, caracterizado por Z ser escolhido dentre fenila e indazolila, cada uma das quais é opcionalmente substituída por um a três grupos R³.

84. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 83, caracterizado por Z ser escolhido dentre:



n ser 1 ou 2 (formando uma azetidin-1-ila ou pirrolidin-1-ila);

R⁴ e R⁵ serem, independentemente, escolhidos dentre C₁-C₃alquila;

R⁶ ser escolhido dentre H e C₁-C₄alquila; e

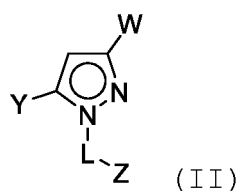
R⁹ ser escolhido dentre halo, amino e C₁-C₄alcóxi.

85. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 84, caracterizado por R⁹ ser escolhido dentre cloro, dimetilamino e etoxi.

86. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 85, caracterizado por R⁹ ser escolhido dentre cloro e etoxi.

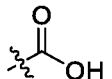
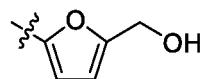
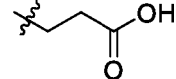
87. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 84, caracterizado por n ser 1, formando azetidin-1-ila.

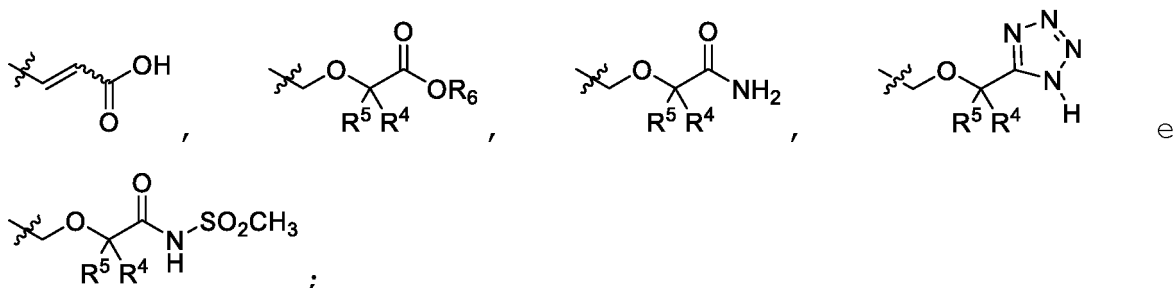
88. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o composto ter a Fórmula estrutural II:



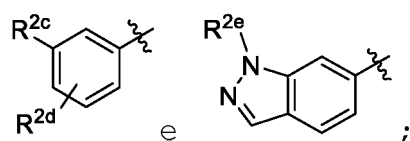
ou um sal do mesmo, em que:

L é escolhido dentre uma ligação e metileno;

W é escolhido dentre , , ,

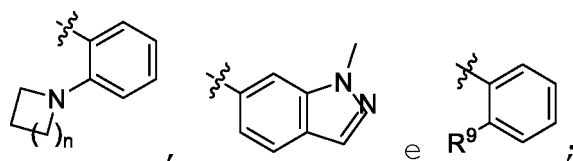


Y é escolhido dentre:



R^{2e} é C₁-C₄alquila;

Z é escolhido dentre:



n é 1 ou 2 (formando uma azetidin-1-ila ou pirrolidin-1-ila);

R⁴ e R⁵ são, independentemente, escolhidos dentre C₁-C₃alquila;

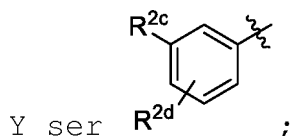
R⁶ é escolhido dentre H e C₁-C₄alquila; e

R⁹ é escolhido dentre halo e C₁-C₄alcoxi.

89. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 88,



90. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 89, caracterizado por:



R^{2c} ser escolhido dentre C₁-C₄alcóxi e C₁-C₄cicloalcóxi; e

R^{2d} ser escolhido dentre nulo e C₁-C₄alcóxi.

91. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 90, caracterizado por:

R^{2c} ser escolhido dentre metoxi, metilpropoxi, ciclopropoxi e ciclobutoxi; e

R^{2d} ser escolhido dentre nulo e metoxi.

92. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 89, caracterizado por:

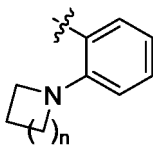


R^{2e} ser C₁-C₄alquila.

93. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 92, caracterizado por R^{2e} ser escolhido dentre etila e propila.

94. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 89, caracterizado por L ser uma ligação.

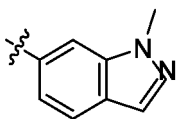
95. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 94,



caracterizado por Z ser .

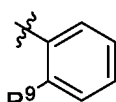
96. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 95, caracterizado por n ser 1, formando azetidin-1-ila.

97. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 94,



caracterizado por Z ser .

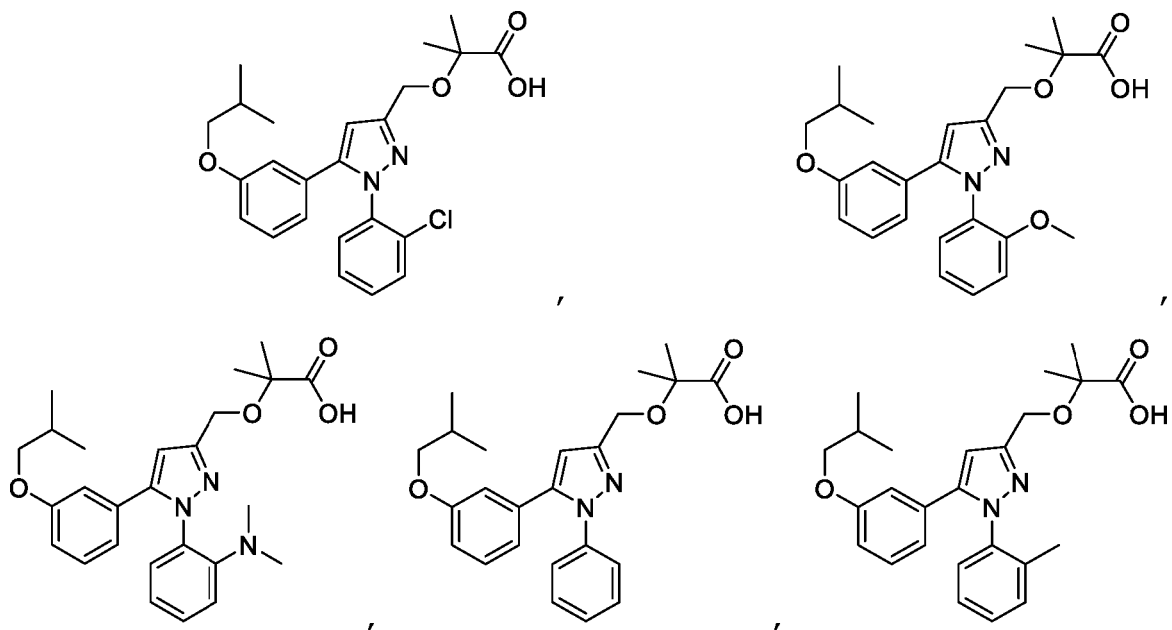
98. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 89,

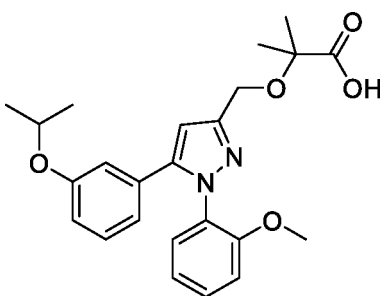
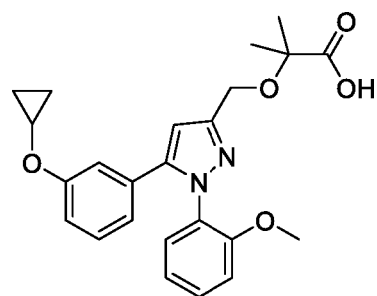
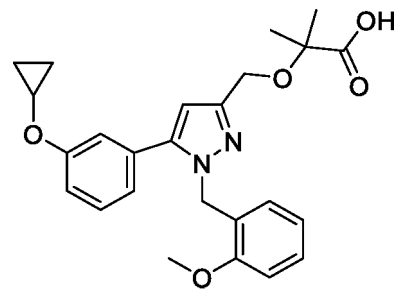
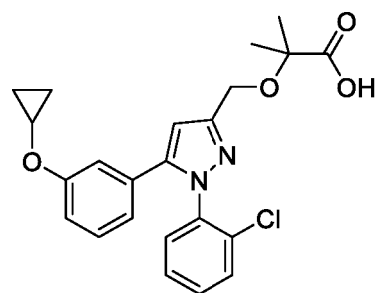
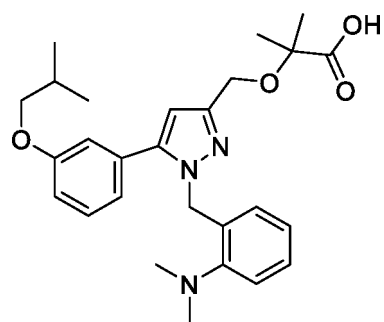
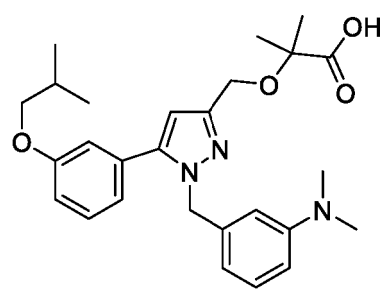
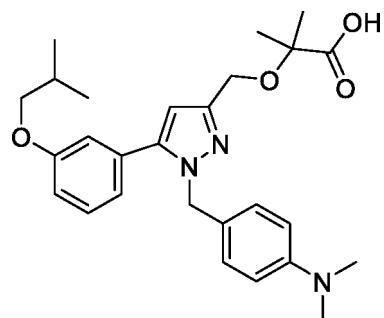
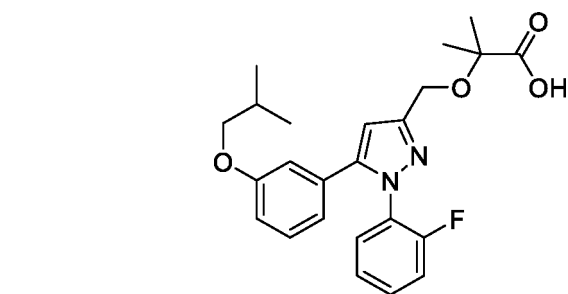


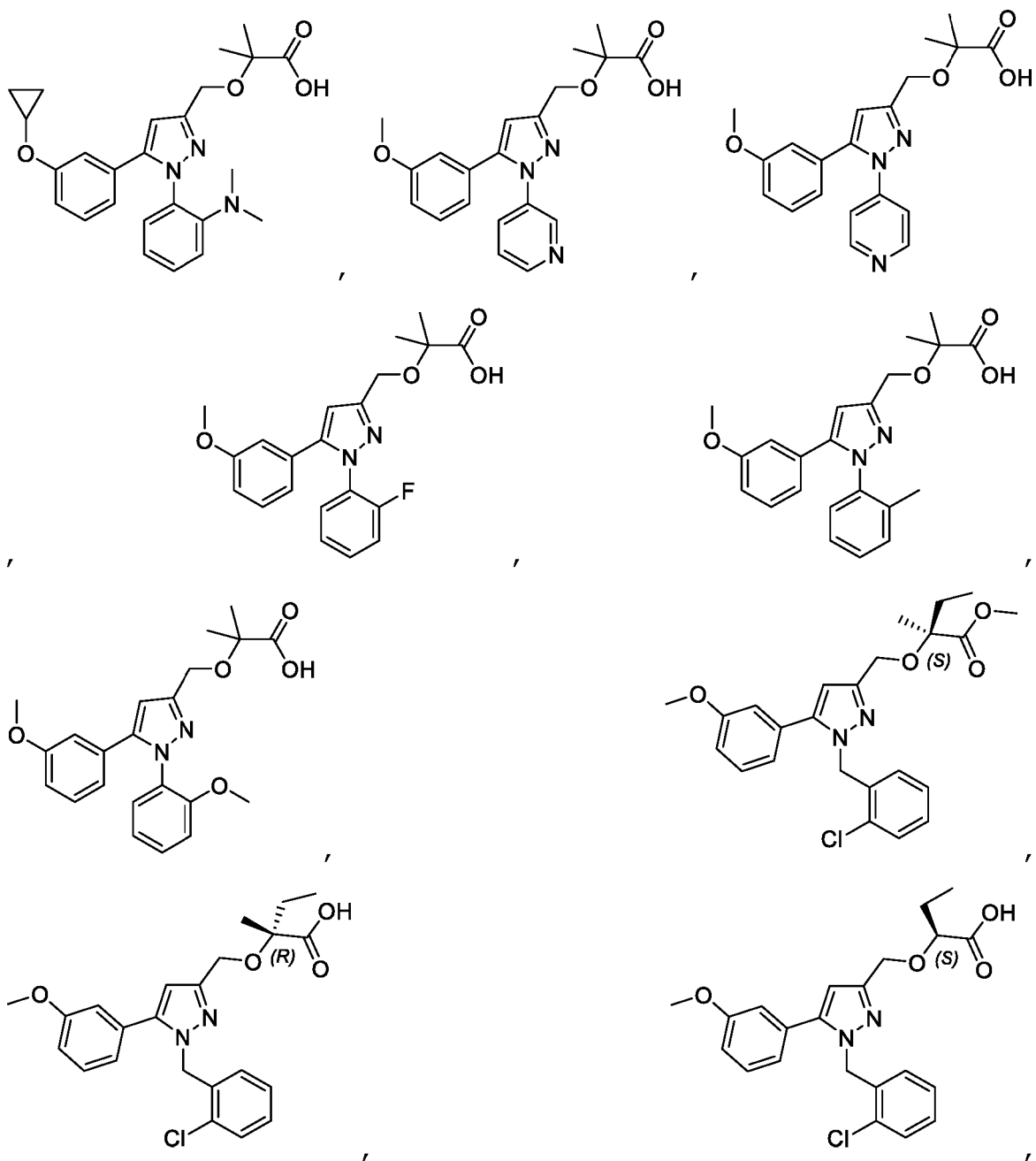
caracterizado por Z ser .

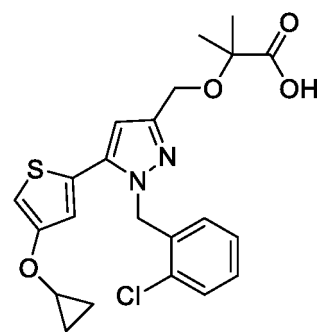
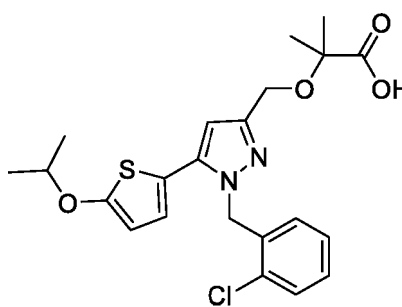
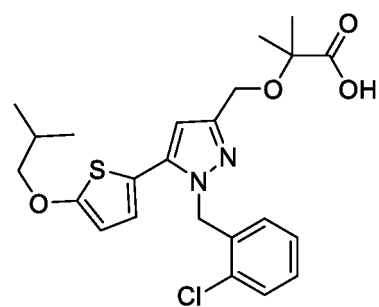
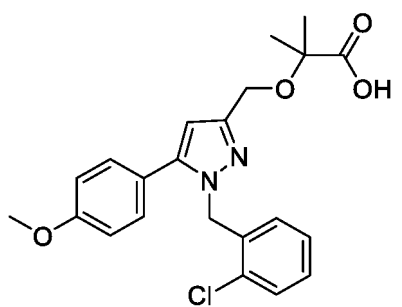
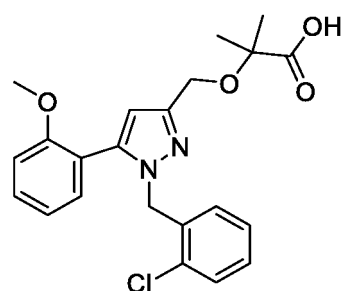
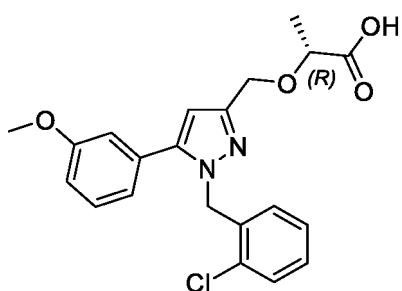
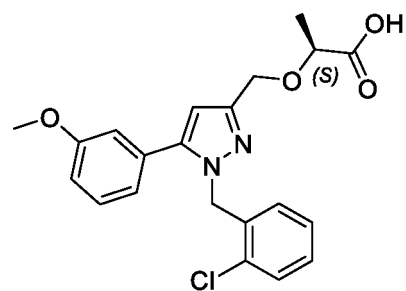
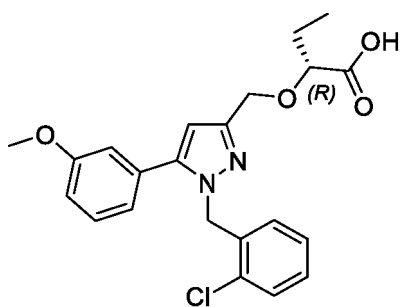
99. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 98, caracterizado por R⁹ ser escolhido dentre cloro e etoxi.

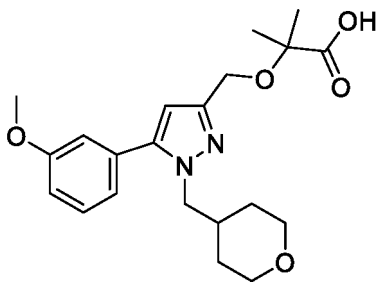
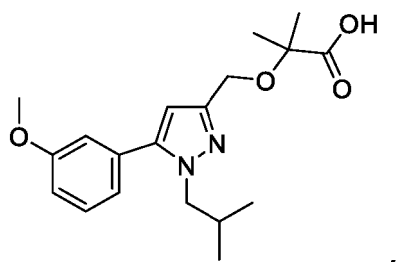
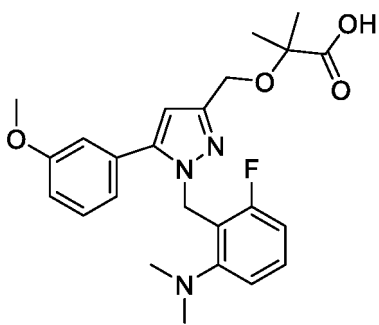
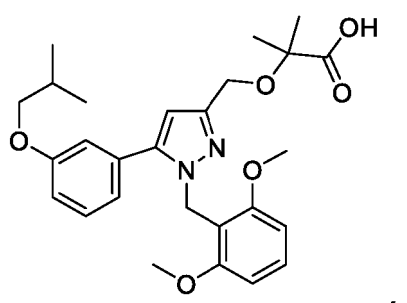
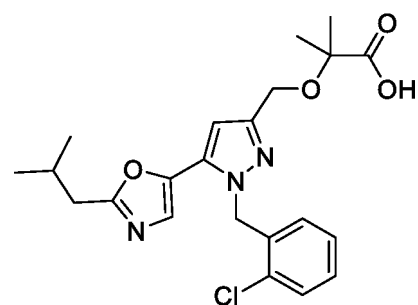
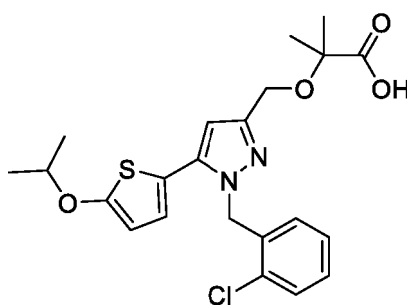
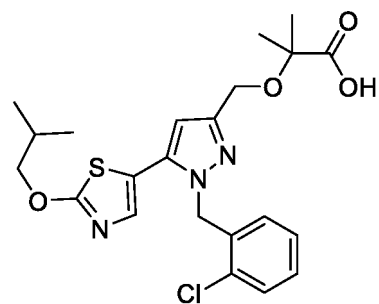
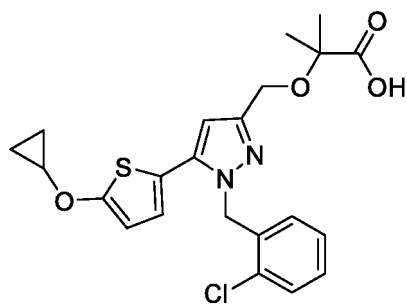
100. COMPOSTO, caracterizado por ser escolhido dentre:

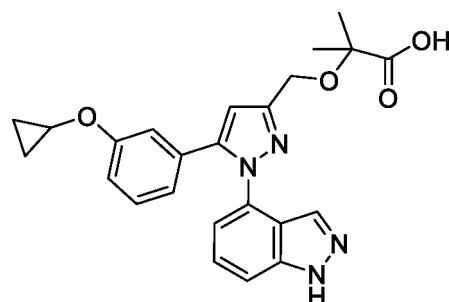
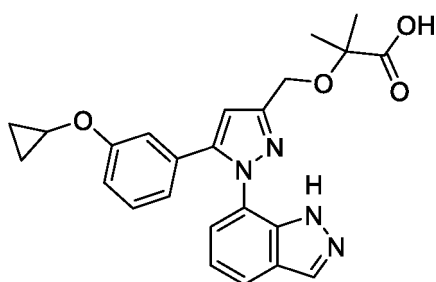
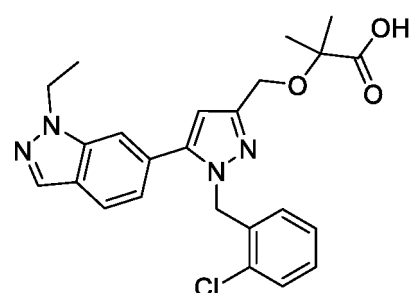
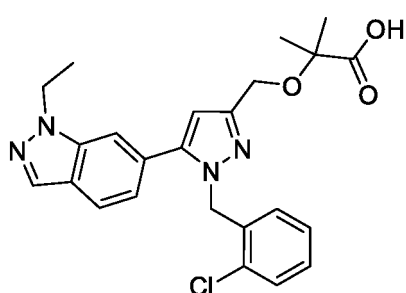
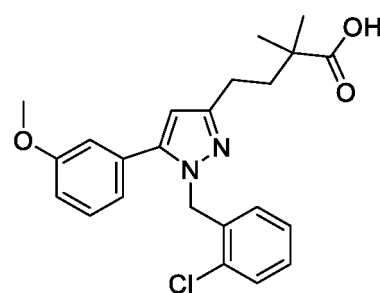
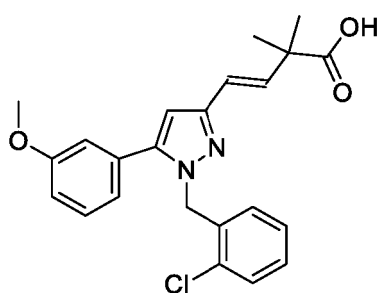
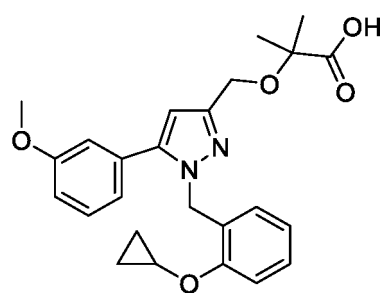
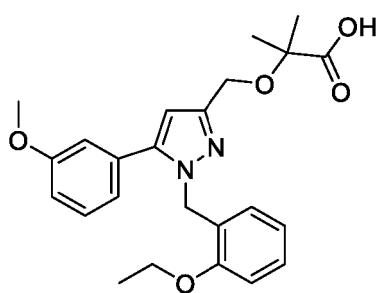
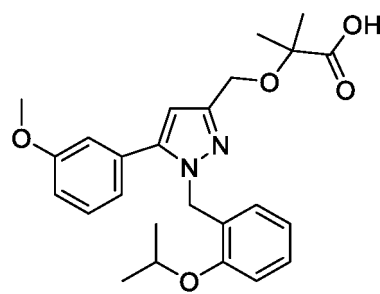
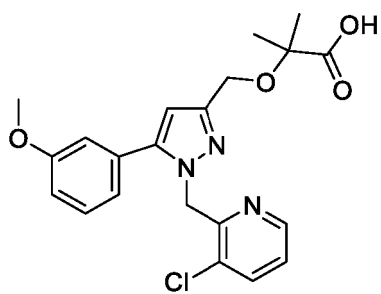


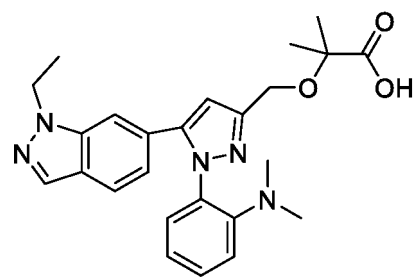
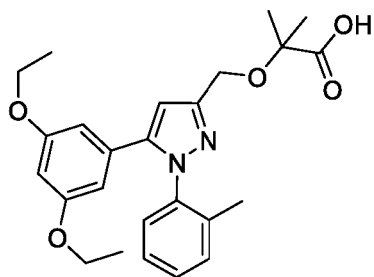
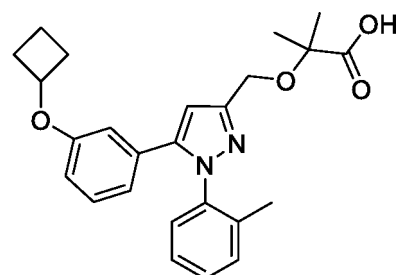
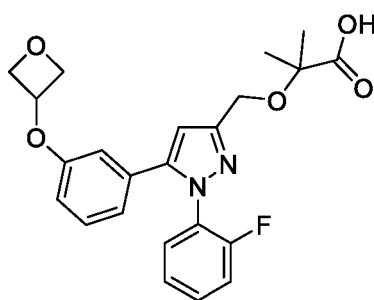
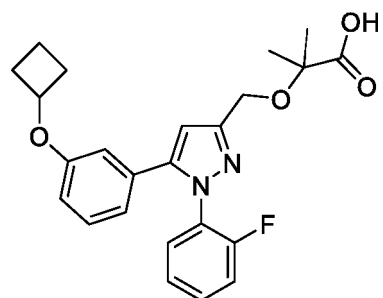
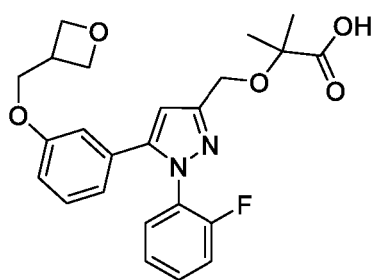
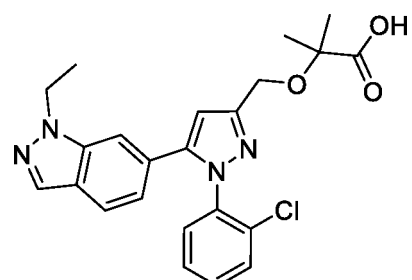
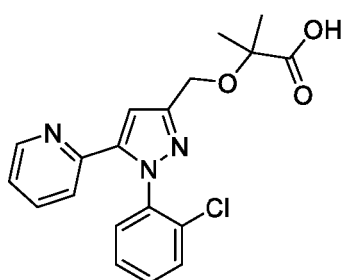
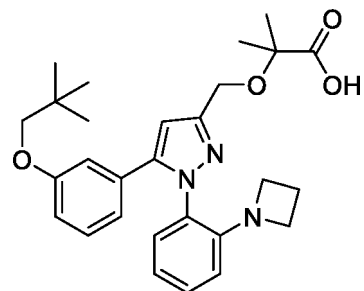
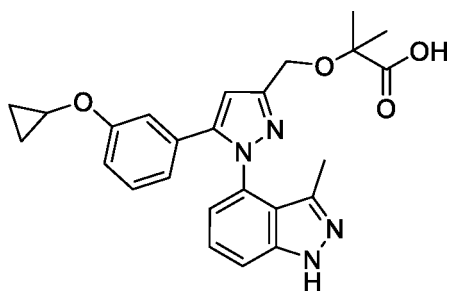


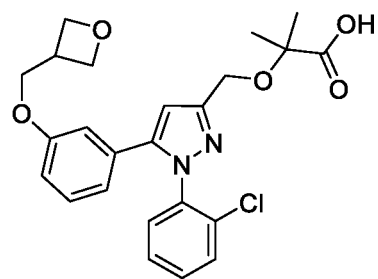
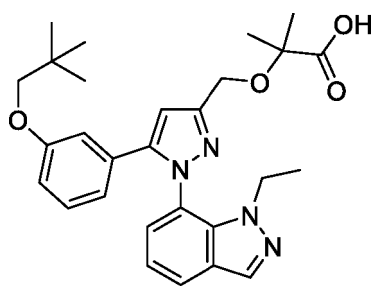
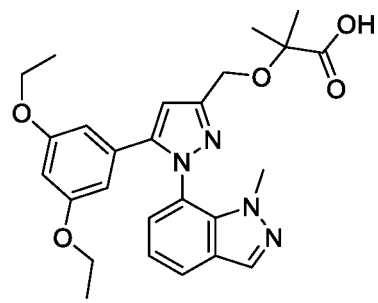
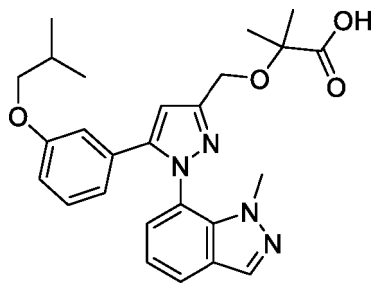
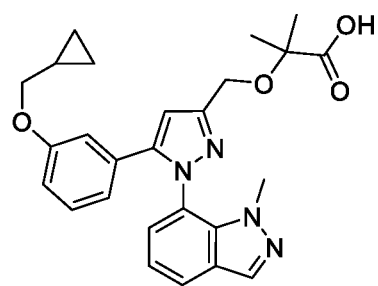
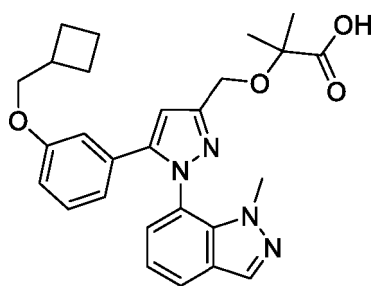
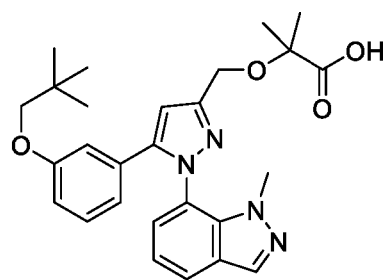
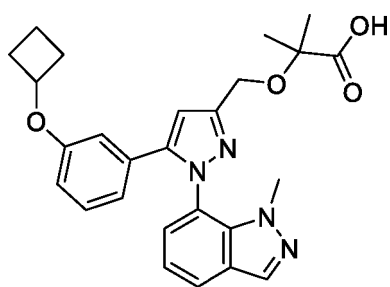
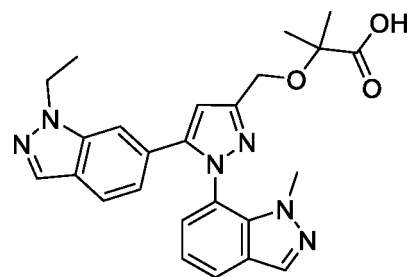
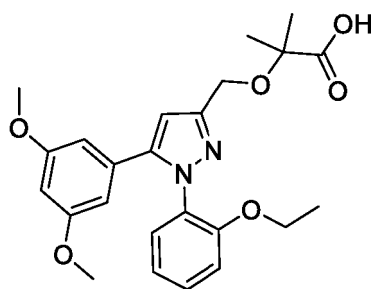


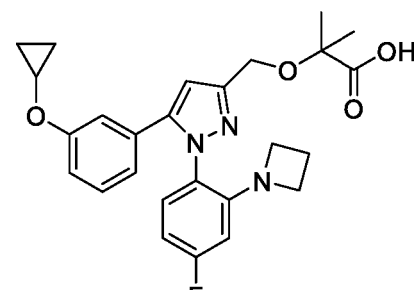
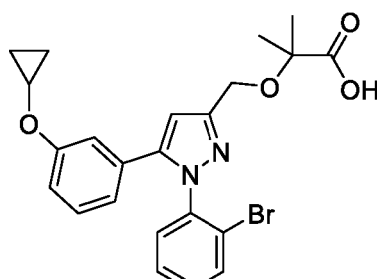
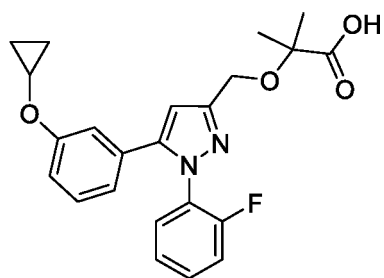
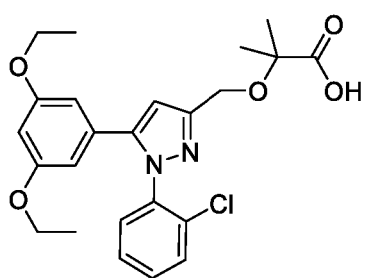
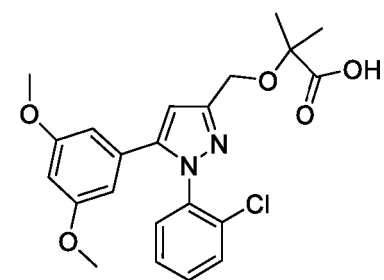
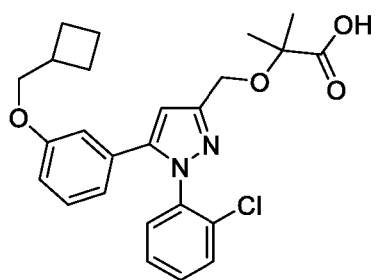
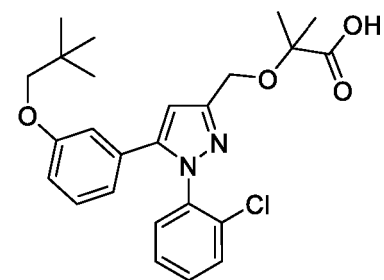
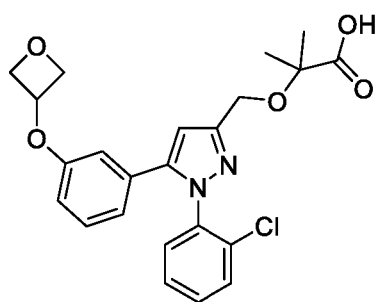
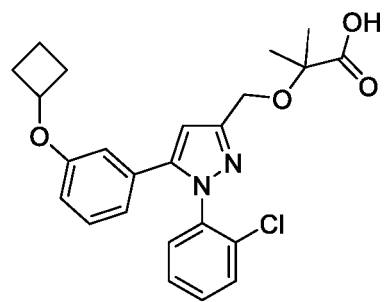
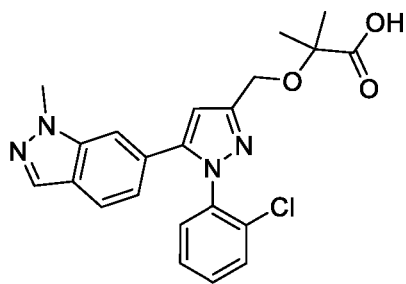


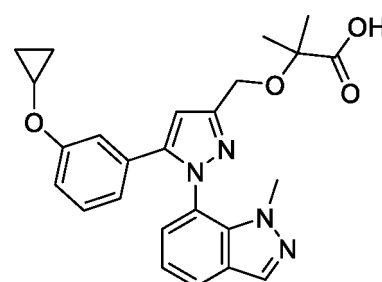
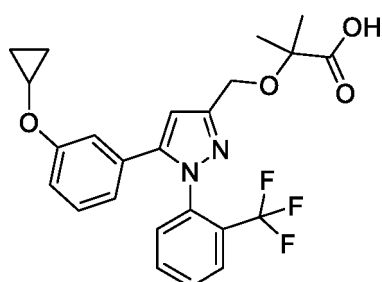
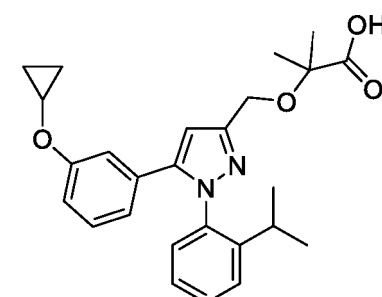
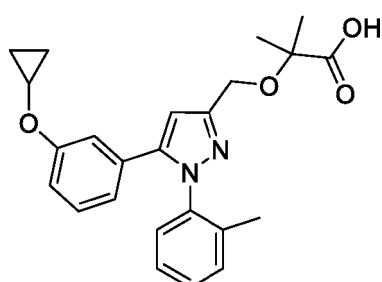
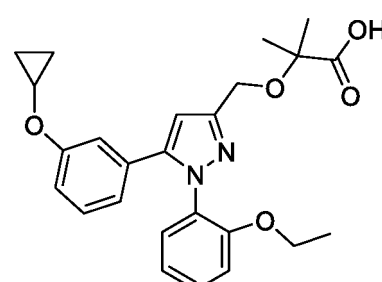
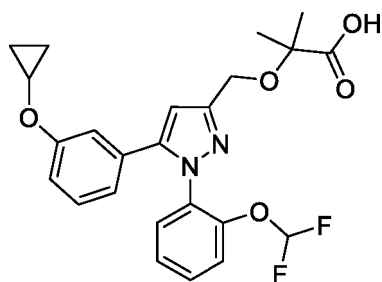
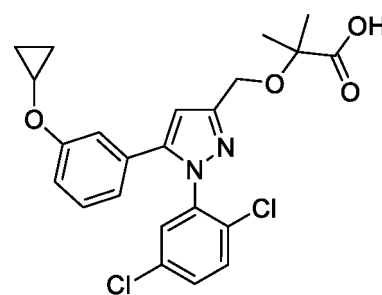
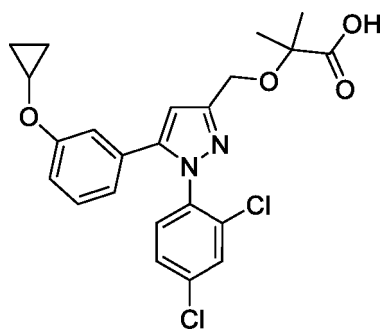


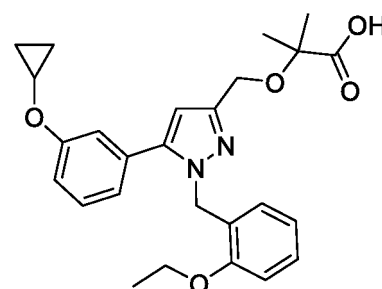
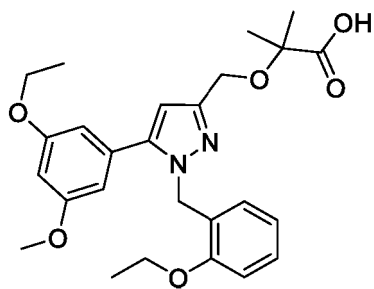
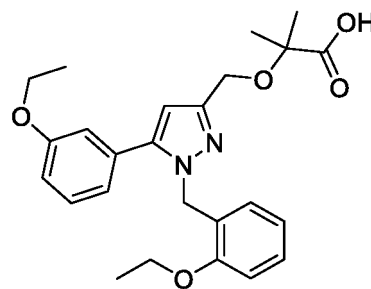
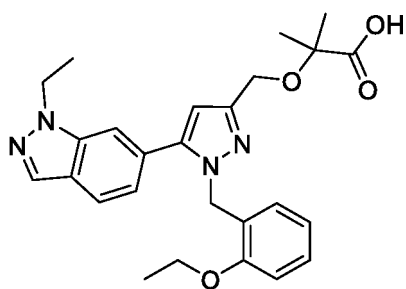
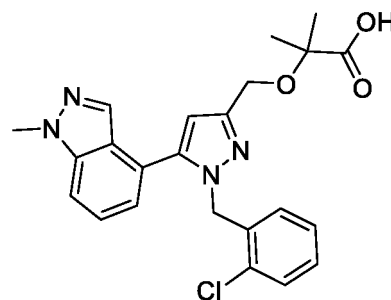
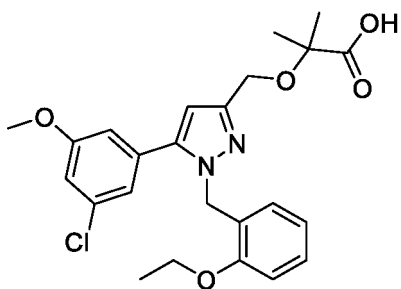
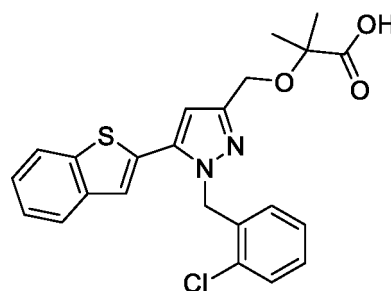
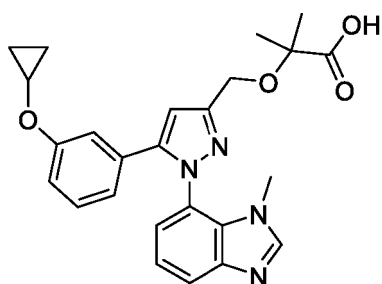
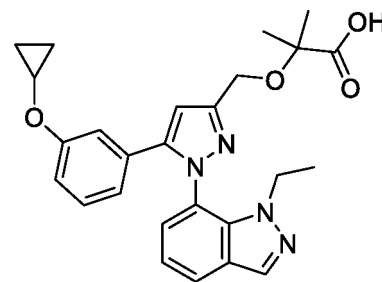
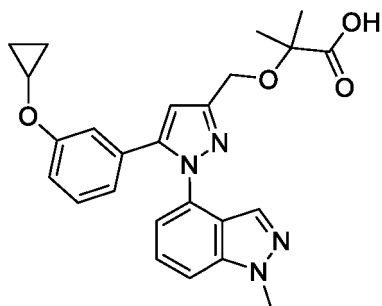


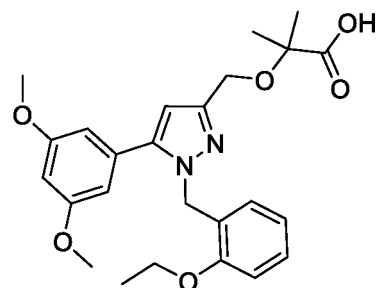
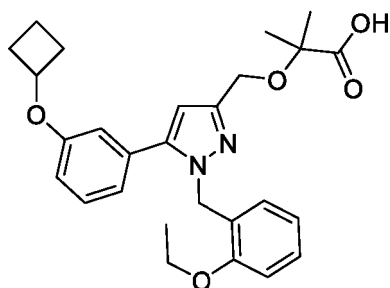
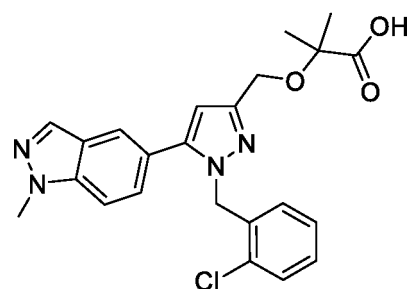
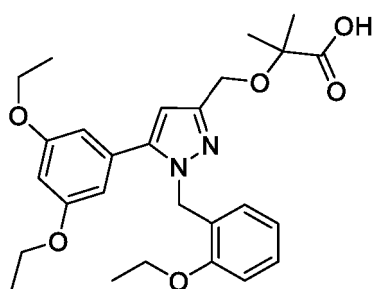
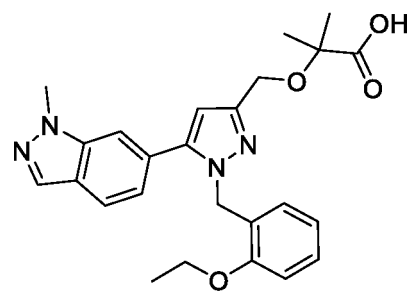
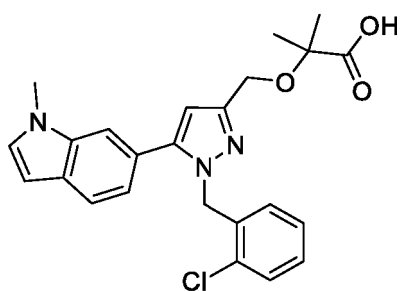
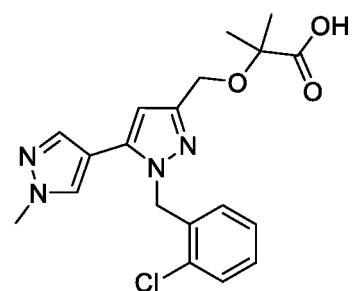
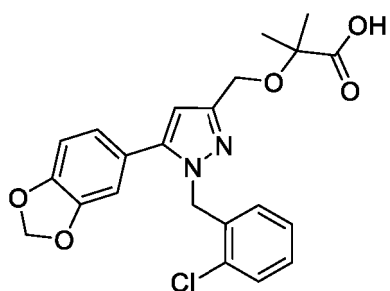
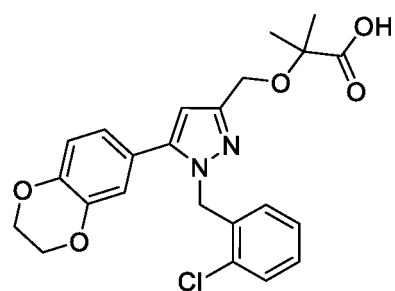
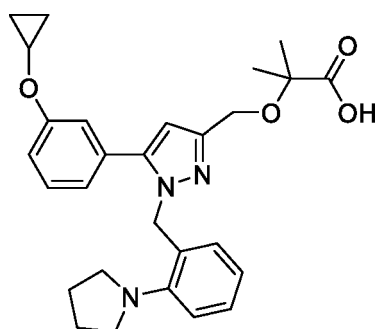


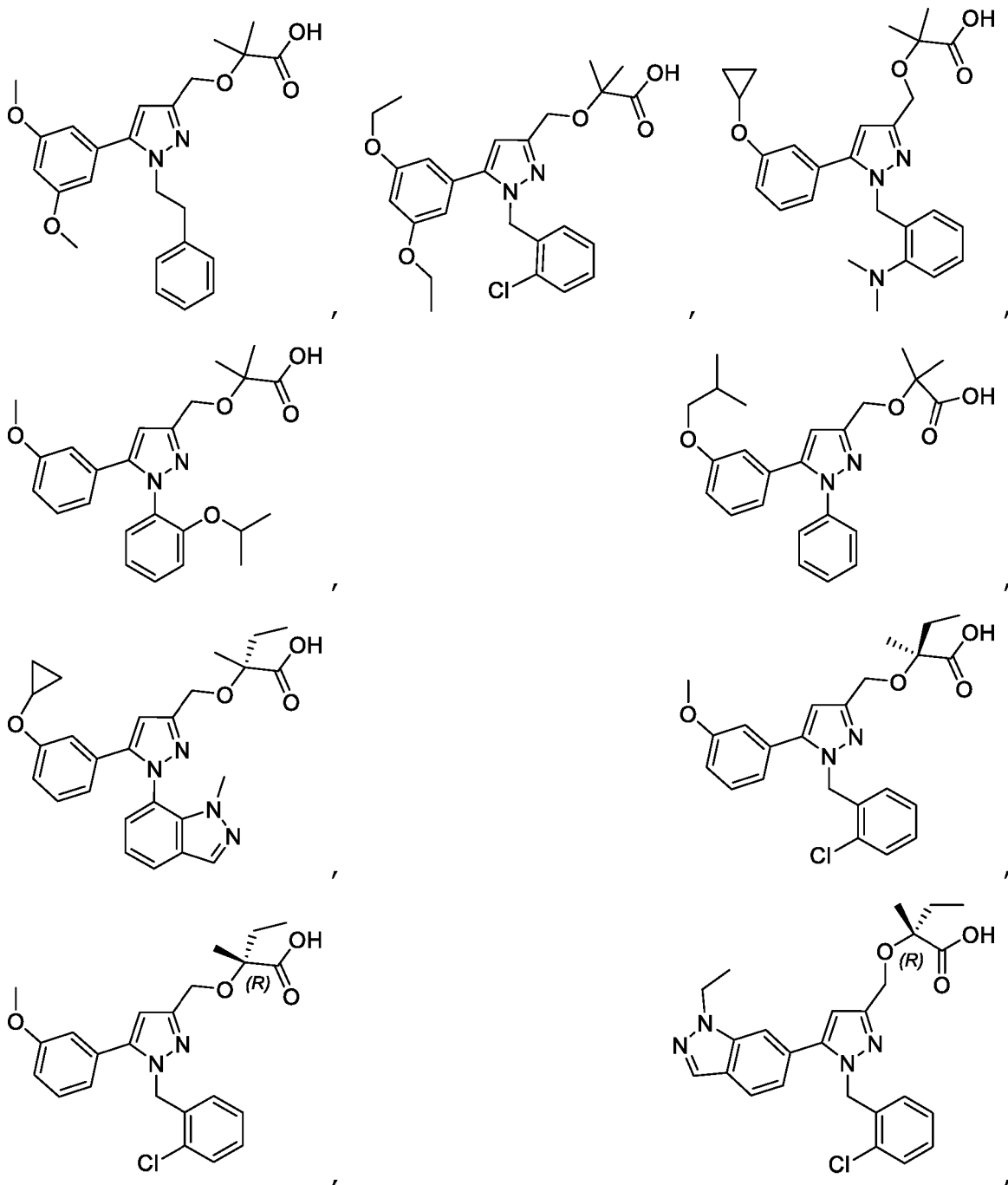


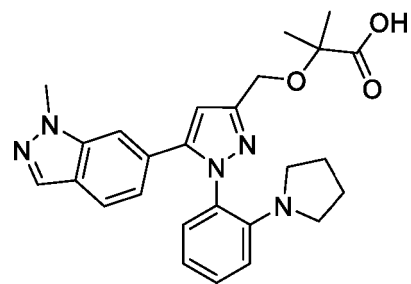
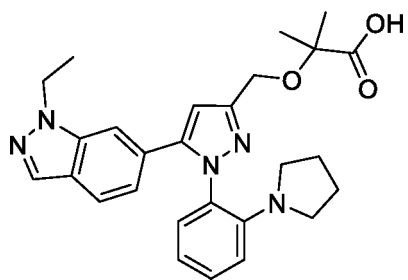
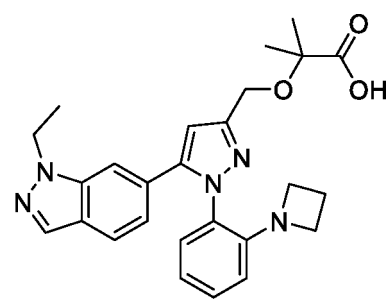
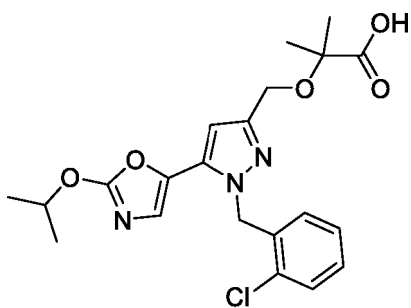
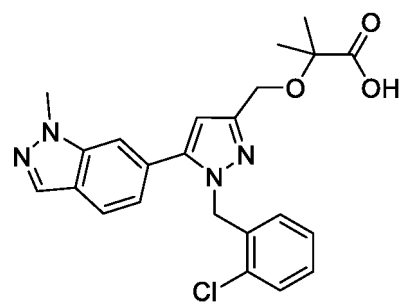
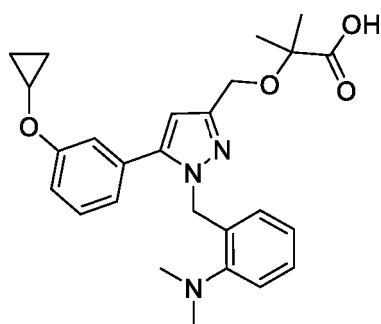
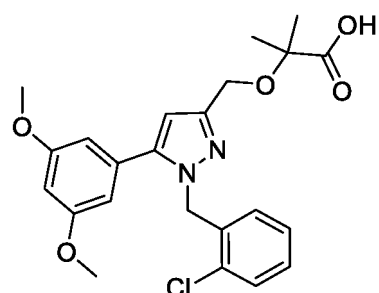
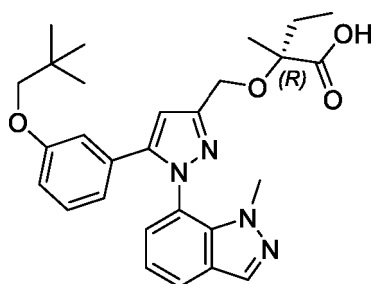
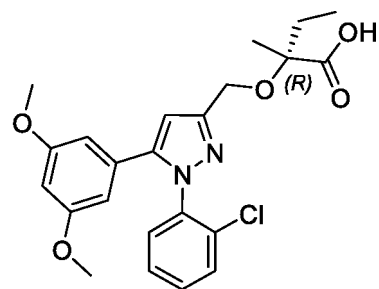
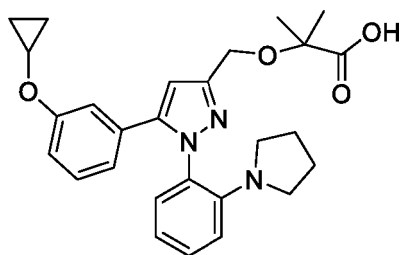


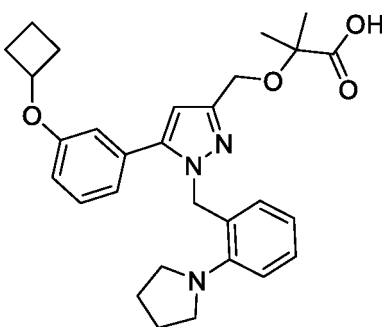
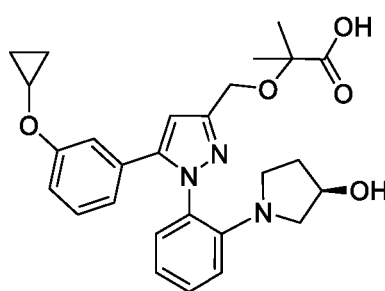
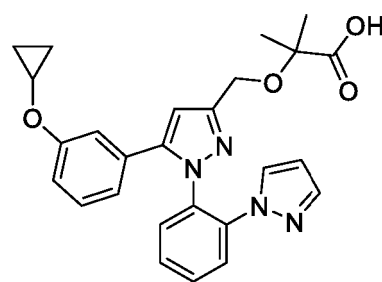
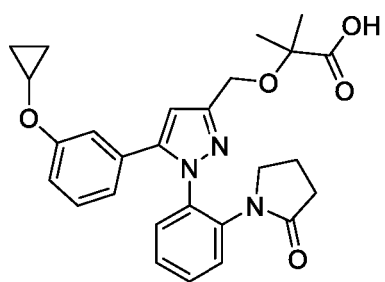
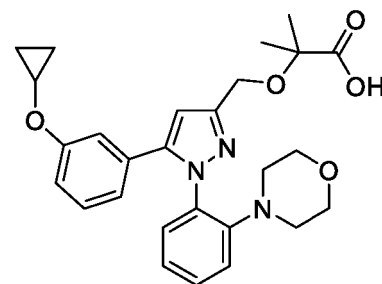
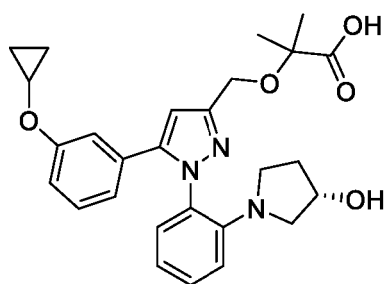
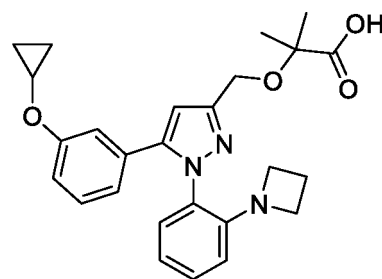
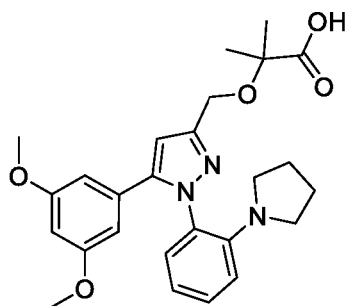


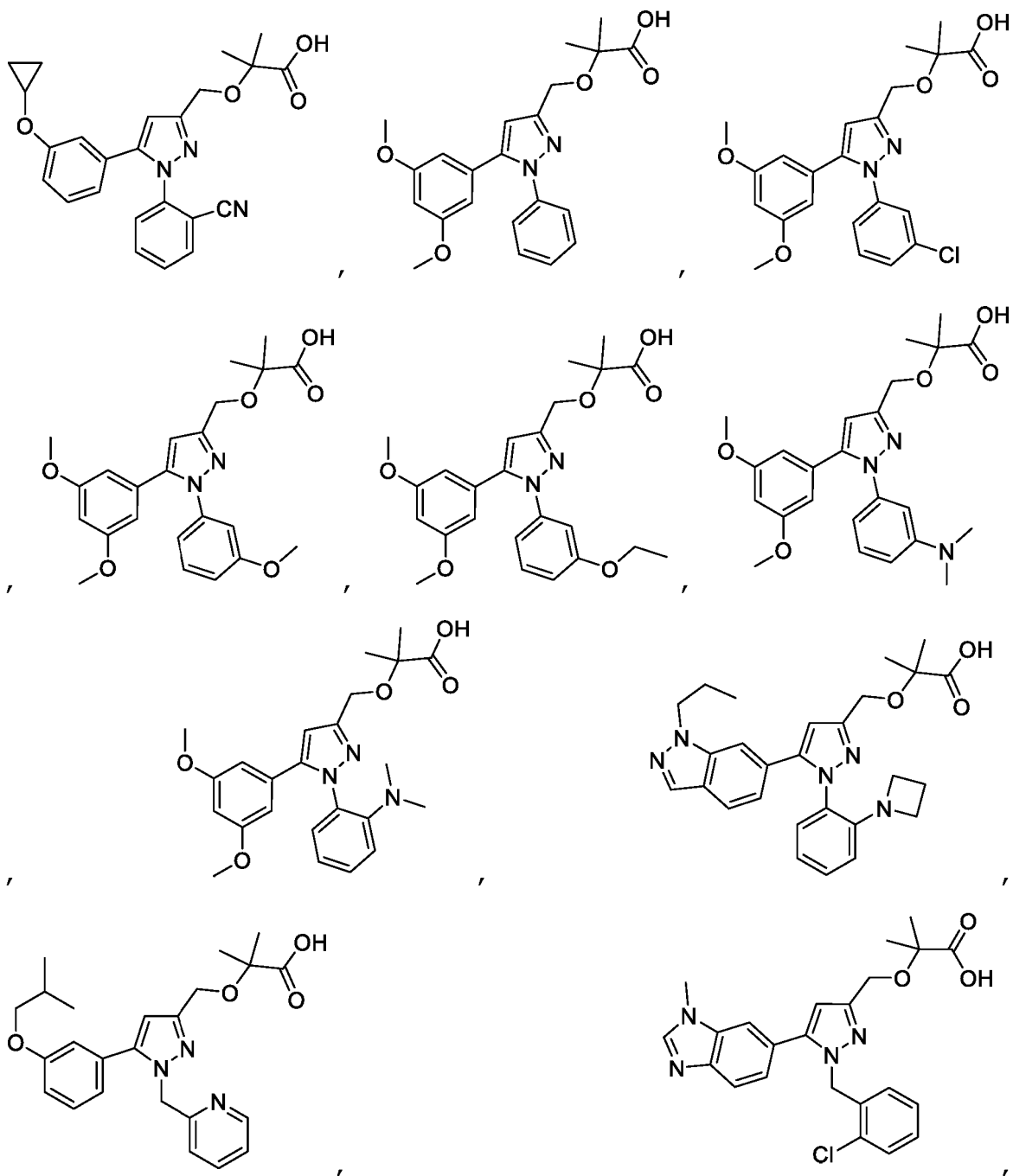


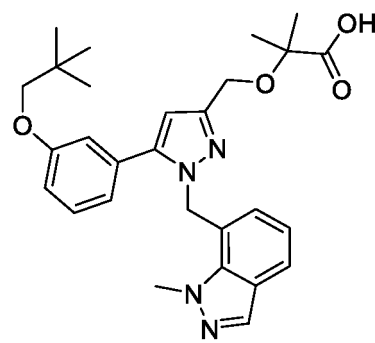
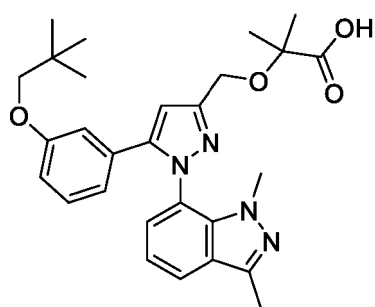
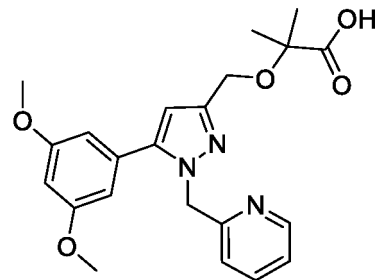
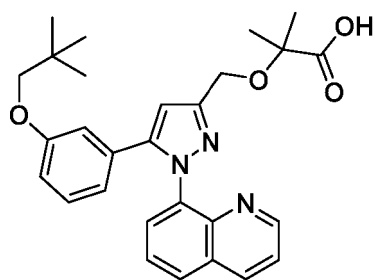
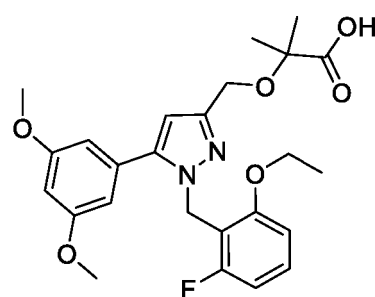
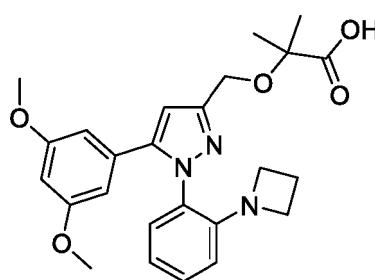
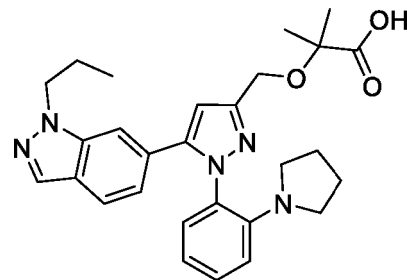
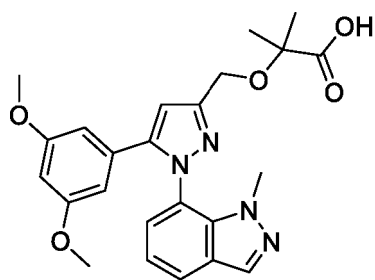


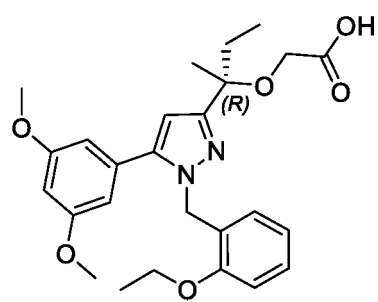
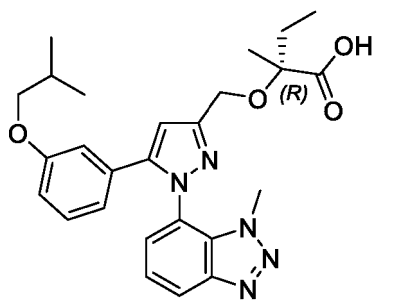
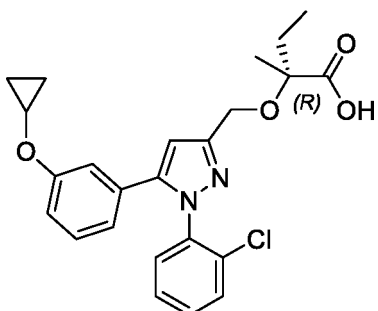
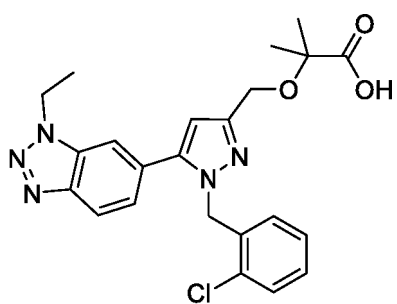
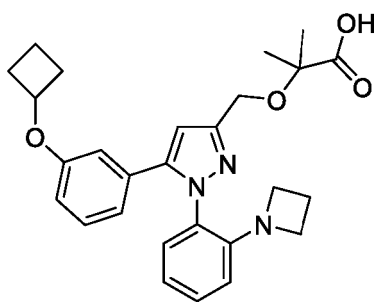
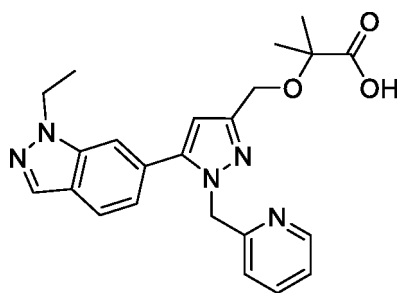
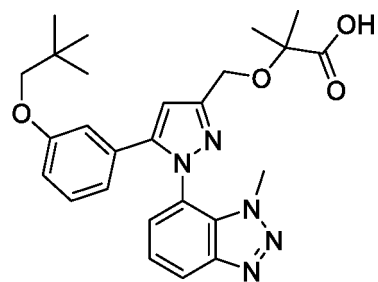
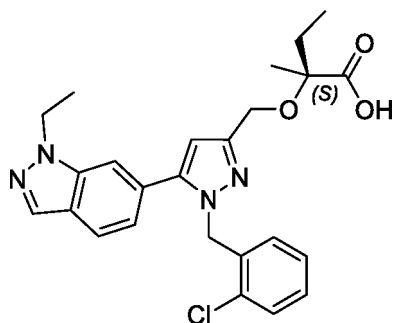


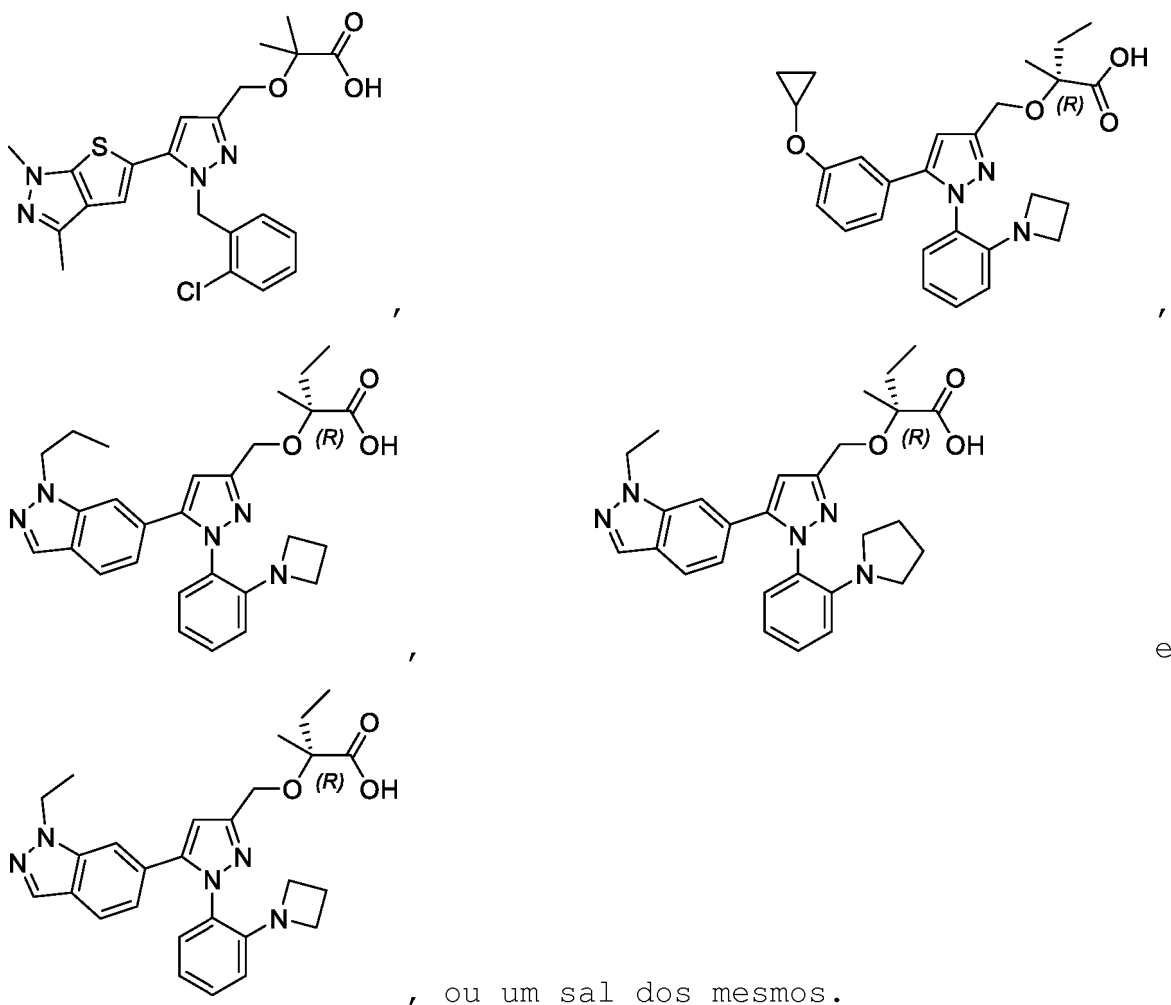












, ou um sal dos mesmos.

101. ENANTIÔMERO ISOLADO, caracterizado por ser de um composto, conforme definido na reivindicação 100.

102. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA caracterizada por compreender um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 101, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e um veículo, adjuvante ou carreador farmacêuticamente aceitável.

103. MÉTODO PARA INIBIR A ATIVIDADE DO TRANSPORTADOR DE MONOCARBOXILATO MCT4, OU UM MUTANTE DO MESMO, EM UMA AMOSTRA BIOLÓGICA, caracterizado por compreender a etapa de colocar a dita amostra biológica em contato com um composto, conforme

definido em com qualquer uma das reivindicações 1 a 101, ou um sal do mesmo.

104. MÉTODO PARA INIBIR A ATIVIDADE DO TRANSPORTADOR DE MONOCARBOXILATO MCT4, OU UM MUTANTE DO MESMO, EM UM PACIENTE, caracterizado por compreender a etapa de administrar ao paciente um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 101, ou um sal do mesmo.

105. MÉTODO PARA INIBIR SELETIVAMENTE A ATIVIDADE DO TRANSPORTADOR DE MONOCARBOXILATO MCT4, OU UM MUTANTE DO MESMO, EM RELAÇÃO AO TRANSPORTADOR DE MONOCARBOXILATO MCT1, OU UM MUTANTE DO MESMO, EM UM PACIENTE, caracterizado por compreender a etapa de administrar ao paciente um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 101, ou um sal do mesmo.

106. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 105, caracterizado pela inibição ser pelo menos 100 vezes seletiva para MCT4 em relação a MCT1.

107. MÉTODO PARA TRATAR UM DISTÚRPIO MEDIADO POR TRANSPORTADOR DE MONOCARBOXILATO MCT4 EM UM SUJEITO QUE NECESSITE DO MESMO, caracterizado por compreender a etapa de administrar ao dito paciente um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 101, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

108. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 107, caracterizado pelo sujeito ser um ser humano.

109. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 107, caracterizado peloo distúrbio mediado por transportador de monocarboxilato MCT4 ser escolhido dentre um distúrbio inflamatório e um distúrbio proliferativo.

110. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 107, caracterizado pelo distúrbio mediado por transportador de monocarboxilato MCT4 ser um distúrbio proliferativo.

111. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 110, caracterizado pelo distúrbio proliferativo ser câncer.

112. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 111, caracterizado pelo câncer ser escolhido dentre adenocarcinoma, leucemia/linfoma de células T adultas, câncer de bexiga, blastoma, câncer de osso, câncer de mama, câncer de cérebro, carcinoma, sarcoma mieloide, câncer cervical, câncer colorretal, câncer esofágico, câncer gastrointestinal, glioblastoma multiforme, glioma, câncer de vesícula biliar, câncer gástrico, câncer de cabeça e pescoço, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin, câncer intestinal, câncer de rim, câncer laríngeo, leucemia, câncer de pulmão, linfoma, câncer de fígado, câncer de pulmão de células pequenas, câncer de pulmão de células não pequenas, mesotelioma, mieloma múltiplo, câncer ocular, tumor de nervo óptico, câncer oral, câncer de ovário, tumor pituitário, linfoma de sistema nervoso central primário, câncer de próstata, câncer pancreático, câncer faríngeo, carcinoma de célula renal, câncer retal, sarcoma, câncer de pele, tumor espinhal, câncer de intestino delgado, câncer de estômago, linfoma de células T, câncer testicular, câncer da tiroide, câncer de garganta, câncer urogenital, carcinoma urotelial, câncer uterino, câncer vaginal e tumor de Wilms.

113. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 107, caracterizado pelo distúrbio mediado por transportador de monocarboxilato MCT4 ser um distúrbio inflamatório.

114. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 113, caracterizado pelo distúrbio inflamatório ser escolhido dentre doença de Crohn, colite ulcerativa, fibrose pulmonar idiopática, distrofia muscular, artrite reumatoide e esclerose sistêmica (escleroderma).

115. MÉTODO, caracterizado por compreender a coadministração ou administração sequencial de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 101, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um outro agente terapêutico.

116. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 115, caracterizado pelo agente terapêutico ser um inibidor de proteína quinase.

117. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 116, caracterizado pelo inibidor de proteína quinase ser escolhido dentre inibidores Aurora B, EGFR, PLK-1, CDKs.

118. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 115, caracterizado pelo agente terapêutico ser escolhido dentre um antimetabólito, inibidor de bcr-abl, agente de dano ao DNA, inibidor de EGFR, inibidor estabilizante de microtúbulo, inibidor de captura mitótica, inibidor de fase S e um taxano.

119. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 118, caracterizado pelo agente terapêutico ser um agente de dano ao DNA escolhido dentre um agente alquilante, antraciclina, agente antimetabólito, agente de reticulação, inibidor de replicação de DNA, intercalador, disruptor de microtúbulo, inibidor de PARP, agente radiomimético, radiosensibilizante, agente de quebra de fita e inibidor de topoisomerase II.

120. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 115, caracterizado pelo agente terapêutico ser escolhido dentre

aminoglutetimida, ansacrina, anastrozol, asparaginase, barasertibe, bcg, bicalutamida, bleomicina, buserelina, bussulfano, campotecina, capecitabina, carboplatina, carmustina, clorambucil, cloroquina, cisplatina, cladribina, clodronato, colchicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, demetoxiviridina, dicloroacetato, dienestrol, dietilstilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, estradiol, estramustina, etoposida, everolimus, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracil, fluoximesterona, flutamida, gencitabina, genisteina, goserelina, hidroxiiureia, idarrubicina, ifosfamida, imatinibe, interferon, irinotecano, ironotecano, letrozol, leucovorina, leuprolida, levamisol, lomustina, lonidamina, mecloretamina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mercaptopurina, mesna, metformina, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, nocodazol, olaparibe, octreotida, oxaliplatina, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, perifosina, plicamicina, porfimer, procarbazina, raltitrexed, rituximabe, sorafenibe, estreptozocina, sunitinibe, suramina, tamoxifeno, temozolomida, temsirolimus, teniposida, testosterona, tioguanina, tiotepa, dicloreto de titanoceno, topotecano, trastuzumabe, tretinoína, vinblastina, vincristina, vindesina e vinorelbina.

121. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 107, caracterizado pelo método compreender adicionalmente administrar métodos não químicos de tratamento de câncer.

122. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 121, caracterizado pelo método compreender adicionalmente administrar radioterapia.

123. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 121, caracterizado pelo método compreender adicionalmente administrar cirurgia, termoablação, terapia de ultrassom focalizado, crioterapia ou qualquer combinação das mesmas.

124. COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 101, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado por ser para uso em terapia humana.

125. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 101, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado por ser para uso no tratamento de um distúrbio mediado por transportador de monocarboxilato MCT4.

126. USO DE UM COMPOSTO, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 101, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado por ser para a fabricação de um medicamento para tratar um distúrbio mediado por transportador de monocarboxilato MCT4.

127. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 107, caracterizado pelo distúrbio mediado por transportador de monocarboxilato MCT4 ser uma doença metabólica.

128. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 127, caracterizado pela dita doença ser uma doença metabólica.

129. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 128, caracterizado pela dita doença metabólica ser escolhida dentre síndrome metabólica, diabetes, dislipidemia, doença de fígado gorduroso, esteato-hepatite não alcoólica, obesidade e resistência à insulina.

130. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 129, caracterizado pela dita diabetes ser diabetes tipo II.

131. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 130, caracterizado pela dita dislipidemia ser hiperlipidemia.

132.MÉTODO PARA OBTER UM EFEITO EM UM PACIENTE, caracterizado por compreender a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 101, a um paciente, em que o efeito é selecionado dentre o grupo que consiste em redução de triglicerídeos, redução de colesterol e redução de hemoglobina A1c.

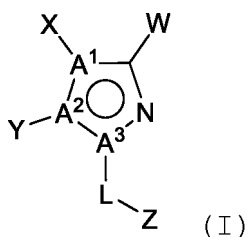
133.MÉTODO, de acordo com a reivindicação 132, caracterizado pelo dito colesterol ser escolhido dentre colesterol LDL e VLDL.

134.MÉTODO, de acordo com a reivindicação 133, caracterizado pelos ditos triglicerídeos serem escolhidos dentre triglicerídeos de plasma e triglicerídeos de fígado.

RESUMO

COMPOSTO, ENANTIÔMERO ISOLADO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA INIBIR A ATIVIDADE DO TRANSPORTADOR DE MONOCARBOXILATO MCT4, OU UM MUTANTE DO MESMO, EM UMA AMOSTRA BIOLÓGICA, MÉTODO PARA INIBIR A ATIVIDADE DO TRANSPORTADOR DE MONOCARBOXILATO MCT4, OU UM MUTANTE DO MESMO, EM RELAÇÃO AO TRANSPORTADOR DE MONOCARBOXILATO MCT1, OU UM MUTANTE DO MESMO, EM UM PACIENTE, MÉTODO PARA TRATAR UM DISTÚRBO MEDIADO POR TRANSPORTADOR DE MONOCARBOXILATO MCT4 EM UM SUJEITO QUE NECESSITE DO MESMO, USO DE UM COMPOSTO E MÉTODO PARA OBTER UM EFEITO EM UM PACIENTE

São revelados no presente documento compostos e composições úteis no tratamento de doenças mediadas por MCT4, como doenças inflamatórias e proliferativas, que têm a estrutura da Fórmula I:



Também são fornecidos métodos para inibição da atividade de MCT4 em um sujeito humano ou animal.