



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

(21) **PI0615442-5 A2**

(22) Data de Depósito: 16/08/2006
(43) Data da Publicação: 17/05/2011
(RPI 2106)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 487/04
A61K 31/519
A61P 11/00

(54) Título: **INIBIDORES DE p38 MAP CINASE E MÉTODOS PARA USO DOS MESMOS**

(30) Prioridade Unionista: 25/08/2005 US 60/712.010

(73) Titular(es): F Hoffmann-La Roche AG

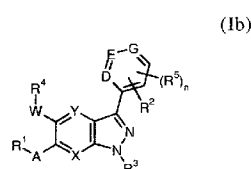
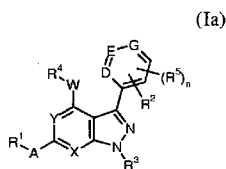
(72) Inventor(es): Nolan James Dewdney, Roland Joseph Billedeau, Tobias Gabriel

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006065330 de 16/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/023111 de 01/03/2007

(57) Resumo: INIBIDORES DE p38 MAP CINASE E MÉTODOS PARA USO DOS MESMOS. A presente invenção refere-se a compostos da Fórmula Ia ou Ib em que X e Y São N ou um de X e Y é N e outro é CR⁹, e A, D, E, G, W, R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são como aqui definidos. São descritos também métodos de preparação dos compostos objetos e métodos de uso dos compostos para tratamento de doenças mediadas por p38 MAP cinase.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "INIBIDORES DE p38 MAP CINASE E MÉTODOS PARA USO DOS MESMOS".

A presente invenção refere-se a derivados de pirimidina de pirazolo fundido e compostos relacionados, um processo para sua fabricação, 5 preparações farmacêuticas compreendendo os mesmos, e métodos para uso dos mesmos.

Proteínas cinases ativadas por mitógeno (MAP) é uma família de serina/treonina cinases controladas por prolina que ativa seus substratos por fosforilação dual. As cinases são ativadas por uma variedade de sinais inclu- 10 indo estresse osmótico e nutricional, luz de UV, fatores de desenvolvimento, citocinas inflamatórias e endoxina. Um grupo de MAP cinases é o grupo p38 cinase que inclui várias isoformas (por exemplo, p38 α , p39 β , p38 γ e p38 δ). As p38 cinases são responsáveis por fosforilação e ativação de fatores de transcrição bem como outras cinases, e são ativadas por estresse físico e 15 químico, citocinas pró-inflamatórias e lipopolissacarídeo bacteriano.

De modo mais importante, os produtos da fosforilação de p38 foram mostrados mediar a produção de citocinas inflamatórias, incluindo TNF e IL-1, e ciclooxigenase-2. Cada uma destas citocinas foi implicada em numerosas condições e estados de doença. Por exemplo, TNF- α é uma ci- 20 tocina produzida primariamente por macrófagos e monócitos ativados. Sua produção excessiva e desregulada foi considerada desempenhar um papel causador na patogênese de artrite reumatóide. Mais recentemente, a inibição de produção de TNF foi mostrada ter ampla aplicação no tratamento de inflamação, doença do intestino inflamatória, esclerose múltipla e asma.

25 TNF foi também implicado em infecções virais, tais como HIV, vírus da influenza, e herpesvírus incluindo herpesvírus simples tipo-1 (HSV-1), herpesvírus simples tipo-2 (HSV-2), citomegalovírus (CMV), vírus *varicella-zoster* (VZV), vírus Epstein-Barr, herpesvírus humano-6 (HHV-6), herpesvírus humano-7 (HHV-7), herpesvírus humano-8 (HHV-8), pseudoraivas e 30 rinotraqueíte, entre outros.

Similarmente, IL-1 é produzida por macrófagos e monócitos ativados, e desempenha um papel em muitas respostas patofisiológicas inclu-

indo artrite reumatóide, febre e redução de reabsorção óssea.

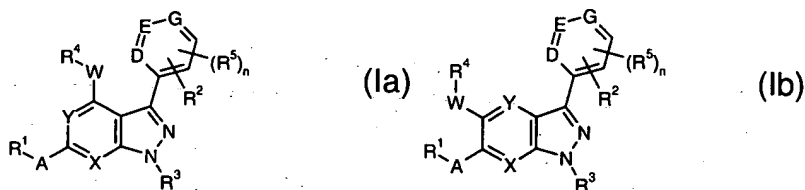
Adicionalmente, o envolvimento de p38 foi implicado em acidente vascular cerebral, doença de Alzheimer, osteoartrite, dano pulmonar, choque séptico, angiogênese, dermatite, psoríase e dermatite atópica. *J. Exp. Opin.*

5 *Ther. Patents*, **2000**, 10(1).

O papel de p38 MAP cinase como um alvo terapêutico em oncologia foi revisto: Podar e outro, *Expert Opinion on therapeutic Targets* **2005**, 9, 359-381; Schultz, *Progress em Drug Research* **2003**, 60, 59-92.

A inibição destas citocinas pela inibição da p38 cinase é de benefício no controle, redução e alívio de muitos dos mesmos estados de doença.

A invenção fornece compostos de Fórmula Ia ou Ib



ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, em que:

n é de 0 a 4;

15 R^1 é fenila opcionalmente substituída;

R^2 é heteroarila, heterociclila, $-C(=O)-R^a$, $-CN$, $-S(O)_m R^a$, $-NR^b C(=O)-R^a$, $-O-C(=O)-R^a$ ou $-NR^b SO_2 R^a$, em que

m é de 0 a 2,

20 R^a é alquila, heteroalquila, amino, alquilamino, dialquilamino, hidróxi ou alcóxi, e

R^b é hidrogênio ou alquila;

R^3 é hidrogênio ou alquila;

25 R^4 é hidrogênio, alquila, hidróxi, amino, heteroalquila, heteroalcóxi, heteroalquilamino, heterociclila, heterociclilalquila, hidroxicicloalquila, cicloalquilalquila, alquilsulfonila, alquilsulfonamido, arila, heteroarila, aralquila, heteroaralquila, alcóxi, heteroaralcóxi, $-(CHR^c)_r C(=O)-R^d$, $-(CHR^c)_r O-C(=O)-R^d$, $-(CHR^c)_r NH-C(=O)-R^d$ ou $-SO_2 R^d$, em que

R^c é hidrogênio, alquila ou heteroalquila;

R^d é alquila, hidróxi, amino, heteroalquila, arila, aralquila, heteroarila, ou heterociclila;

r é de 0 a 4;

5 cada R^5 é independentemente alquila, halo, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, ciano, nitro, hidróxi, amino, heteroalquila, heterociclila, heterocicli-
alquila, hidroxicicloalquila, cicloalquilalquila, alcoxialquilóxi, arila, heteroarila,
aralquila, heteroaralquila, aralcóxi, heteroaralquilóxi, cianoalcóxi, alquenilal-
cóxi, alquinilalcóxi, hidroxialquilóxi, hidroxialquilalquinilalcóxi, $-(CHR^e)_s-$
10 $C(=O)-R^f$, $-(CHR^e)_s-O-C(=O)-R^f$, $-(CHR^e)_s-NH-C(=O)-R^f$ ou $-SO_2-R^f$, em
que

R^e é hidrogênio, alquila ou heteroalquila;

R^f é alquila, hidróxi, amino, alquilamino, heteroalquila, arila, aral-
quila, heteroarila ou heterociclila; e

s é de 0 a 4;

15 X e Y são nitrogênio, ou um de X e Y é nitrogênio e o outro é
 CR^g ; em que

R^g é hidrogênio, alquila, hidróxi, alcóxi, amino, haloalquila, ciano,
halo, heteroalquila, $C(=O)-R^h$ ou $-SO_2-R^h$, em que R^h é hidrogênio ou alquila;
um ou dois de D , E e G é nitrogênio, ou D , E e G são carbono;

20 W é uma ligação, O , $S(O)_t$, CH_2 ou NR^i ; em que
 t é de 0 a 2, e

R^i é hidrogênio, alquila, heteroalquila, heterociclila, hidroxiciclo-
alquila, $-C(=O)-R^j$ ou $-SO_2-R^j$, em que R^j é alquila, arila, aralquila, heteroari-
la, heteroalquila ou heterociclila; ou

25 W e R^4 juntamente formam ciano; ou

R^4 e R^i juntamente com os átomos aos quais eles são ligados
podem formar um anel heterocíclico;

A é O , CH_2 , $S(O)_u$, $C(=O)$, NR^k , ou $CH(OR^k)$, em que
 u é de 0 a 2, e

30 R^k é hidrogênio ou alquila.

Em uma modalidade a presente invenção fornece compostos de
Fórmula Ia ou Ib em que

n é de 0 a 4;

R¹ é fenila opcionalmente substituída;

R² é heteroarila, heterociclila, -C(=O)-R^a, -CN, -S(O)_mR^a, -NR^bC(=O)-R^a, -O-C(=O)-R^a ou -NR^bSO₂R^a, em que

5 m é de 0 a 2,

R^a é alquila, heteroalquila, amino, alquilamino, diamino, hidróxi ou alcóxi, e

R^b é hidrogênio ou alquila;

R³ é hidrogênio ou alquila;

10 R⁴ é hidrogênio, alquila, hidróxi, amino, heteroalquila, heteroalcóxi, heteroalquilamino, heterociclila, heterociclilalquila, hidroxicicloalquila, cicloalquilalquila, alquilsulfonila, alquilsulfonamido, arila, heteroarila, aralquila, heteroaralquila, alcóxi, heteroaralcóxi, -(CHR^c)_r-C(=O)-R^d, -(CHR^c)_r-O-C(=O)-R^d, -(CHR^c)_r-NH-C(=O)-R^d ou -SO₂-R^d, em que

15 R^c é hidrogênio, alquila ou heteroalquila;

R^d é alquila, hidróxi, amino, heteroalquila, arila, aralquila, heteroarila, ou heterociclila;

r é de 0 a 4;

20 cada R⁵ é independentemente alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, ciano, nitro, hidróxi, amino, heteroalquila, heterociclila, heterociclilalquila, hidroxicicloalquila, cicloalquilalquila, arila, heteroarila, aralquila, heteroaralquila, aralcóxi, heteroaralquióxi, cianoalcóxi, alquinilalcóxi, hidroxialquilalquinilalcóxi, -(CHR^e)_s-C(=O)-R^f, -(CHR^e)_s-O-C(=O)-R^f, -(CHR^e)_s-NH-C(=O)-R^f ou -SO₂-R^f, em que

25 R^e é hidrogênio, alquila ou heteroalquila;

R^f é alquila, hidróxi, amino, alquilamino, heteroalquila, arila, aralquila, heteroarila ou heterociclila; e

s é de 0 a 4;

X e Y são nitrogênio, ou um de X e Y é nitrogênio e o outro é

30 CR^g; em que

R^g é hidrogênio, alquila, hidróxi, alcóxi, amino, haloalquila, ciano, halo, heteroalquila, C(=O)-R^h ou -SO₂-R^h, em que R^h é hidrogênio ou alquila;

um ou dois de D, E e G é nitrogênio, ou D, E e G são carbono;

W é uma ligação, O, S(O)_t, CH₂ ou NRⁱ; em que

t é de 0 a 2, e

5 Rⁱ é hidrogênio, alquila, heteroalquila, heterociclila, hidroxicicloalquila, -C(=O)-Rⁱ ou -SO₂-Rⁱ, em que Rⁱ é alquila, arila, aralquila, heteroarila, heteroalquila ou heterociclila; ou

R⁴ e Rⁱ juntamente com os átomos aos quais eles são ligados podem formar um anel heterocíclico;

10 A é O, CH₂, S(O)_u, C(=O), NR^k, ou CH(OR^k), em que u é de 0 a 2, e

R^k é hidrogênio ou alquila.

Outro aspecto da invenção fornece uma formulação farmacêutica compreendendo um ou mais compostos de Fórmula I e um veículo, diluente, e/ou excipiente farmacêuticamente aceitável do mesmos.

15 Os compostos da invenção são inibidores de proteínas cinases, e exibem atividade eficaz contra p38 *in vivo*. Eles são seletivos para p38 cinase relativa e para tirosinas cinases e cinases dependentes de ciclina. Portanto, os compostos da presente invenção podem ser usados para tratamento de doenças mediadas pelas citocinas pró-inflamatórias tais como TNF e
20 IL-1. Desse modo, outro aspecto da presente invenção fornece um método para tratar condições ou doenças mediadas por p38 em que uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ou mais compostos de Fórmula I é administrada a um paciente.

25 Todas as publicações citadas nesta descrição estão incorporadas aqui por referência em sua totalidade.

A menos que de outro modo especificado, os seguintes termos usados neste Pedido, incluindo a especificação e reivindicações anexadas, têm as definições fornecidas abaixo. Deve ser notado que, como usado na especificação e as reivindicações, as formas singulares "um", "uma" e "o, a"
30 incluem referentes plurais a menos que o contexto dite claramente de outro modo.

"Alquila" significa uma porção hidrocarboneto monovalente satu-

rado linear de um a seis átomos de carbono ou uma porção hidrocarboneto monovalente saturado ramificado de três a seis átomos de carbono, por exemplo, metila, etila, propila, 2-propila, *n*-butila, *isobutila*, *terc*-butila, pentila, e similares.

5 "Alquileno" significa uma porção de hidrocarboneto divalente saturado linear de um a seis átomos de carbono ou uma porção hidrocarboneto divalente saturado ramificado de três a seis átomos de carbono, por exemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno, e similares.

10 "Alquenila" significa um radical de hidrocarboneto monovalente linear de dois a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto monovalente ramificado de três a seis átomos de carbono, contendo pelo menos uma ligação dupla, por exemplo, etenila, propenila, e similares. "Alqueleno" significa um radical alquenila divalente.

15 "Alquinila" significa um radical hidrocarboneto monovalente linear de dois a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto monovalente ramificado de três a seis átomos de carbono, contendo pelo menos uma ligação tripla, por exemplo, etinila, propinila, e similares. "Alquinileno" significa um radical de alquinila divalente.

20 "Alcóxi" significa uma porção da Fórmula $-OR$, em que R é uma porção de alquila como aqui definido. Exemplos de porções de alcóxi incluem, porém não estão limitados a, metóxi, etóxi, isopropóxi, e similares.

"Alcoxialquila" significa uma porção da Fórmula R^a-O-R^b , onde R^a é alquila e R^b é alquileno como aqui definido. Grupos alcoxialquila exemplares incluem, por meio de exemplo, 2-metoxietila, 3-metoxipropila, 1-metil-2-metoxietila, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropila, e 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropila.

25 "Alcoxialquilóxi" e "alcoxialcóxi", que podem ser usados alternadamente, significa um grupo da Fórmula $-O-R-O-R'$ em que R' é alquila e R é alquileno como aqui definido.

30 "Alquilamino" significa uma porção da Fórmula $-NR-R'$ em que R é hidrogênio ou alquila e R' é alquila como aqui definido.

"Alcoxi-amino" significa uma porção da Fórmula $-NR-OR'$ em que R é hidrogênio ou alquila e R' é alquila como aqui definido.

"Alquilsulfanila" significa uma porção da Fórmula $-SR$ em que R é alquila como aqui definido.

5 "Alquilsulfonila" significa uma porção da Fórmula $-SO_2R$ em que R é alquila como aqui definido.

"Alquilsulfonilalquila" significa uma porção da Fórmula $R^a-SO_2-R^b-$, onde R^a é alquila e R^b é alquilenos como aqui definido. Grupos alquilsulfonilalquila exemplares incluem, por exemplo, 3-metanossulfonilpropila, 2-metanossulfoniletila, 2-metanossulfonilpropila, e similares.

10 "Alquinilalcóxi" significa um grupo da Fórmula $-O-R-R'$ em que R é alquilenos e R' é alquinila como aqui definido.

"Amino" significa um grupo $-NR'R''$ em que R' e R'' cada independentemente é hidrogênio ou alquila. "Amino" como usado aqui desse modo, abrange "alquilamino" e "dialquilamino".

15 "Alquilaminoalquila" significa um grupo $-R-NHR'$ em que R é alquilenos e R' é alquila. Alquilaminoalquila inclui metilaminometila, metilaminoetila, metilaminopropila, etilaminoetila e similares.

"Dialquilaminoalquila" significa um grupo $-R-NR'R''$ em que R é alquilenos e R' e R'' são alquila como aqui definido. Dialquilaminoalquila inclui dimetilaminometila, dimetilaminoetila, dimetilaminopropila, N-metil-N-etilaminoetila, e similares.

"Aminoalcóxi" significa um grupo $-OR-R'$ em que R' é amino e R é alquilenos como aqui definido.

25 "Alquilsulfonilamido" significa uma porção da Fórmula $-NR'SO_2-R$ em que R é alquila e R' é hidrogênio ou alquila.

"Arila" significa uma porção de hidrocarboneto aromático monocíclico ou bicíclico monovalente que é opcionalmente substituída com um ou mais, preferivelmente um, dois ou três, substituintes, cada do qual é preferivelmente selecionado do grupo consistindo em alquila, hidróxi, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, halo, nitro, ciano, amino, mono- e dialquilamino, metilenodióxi, etilenodióxi, acila, heteroalquila, arila opcionalmente substituída,

heteroarila opcionalmente substituída, aralquila opcionalmente substituída, e heteroaralquila opcionalmente substituída. Um substituinte de arila particularmente preferido é haleto. Mais particularmente o termo arila inclui, porém não está limitado a, fenila, 1-naftila, 2-naftila, e similares, cada dos quais pode ser substituído ou não substituído.

"Aralquila" refere-se a uma porção da Fórmula -R-R' em que R é alquilenos e R' é arila como aqui definido.

"Aralcóxi" significa um grupo -O-R-R' em que R é alquilenos e R' é arila como aqui definido.

"Aralquila substituída" ou "aralquila opcionalmente substituída" refere-se à aralquila em que a porção de arila é substituída ou opcionalmente substituída, respectivamente.

"Cianoalcóxi" significa um grupo da Fórmula -O-R-CN em que R é alquilenos como aqui definido.

"Cicloalquila" refere-se a uma porção de hidrocarboneto cíclico monovalente saturado de três a sete carbonos de anel, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, cicloexila, 4-metil-cicloexila, e similares. Cicloalquila pode opcionalmente ser substituída com um ou mais substituintes, preferivelmente um, dois ou três, substituintes. Preferivelmente, substituinte de cicloalquila é selecionado do grupo consistindo em alquila, hidróxi, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi, halo, amino, mono- e dialquilamino, heteroalquila, acila, arila e heteroarila.

"Cicloalquilalquila" refere-se a uma porção da Fórmula R^c-R^d , onde R^c é cicloalquila e R^d é alquilenos como aqui definido.

"Halo", "halogênio" e "haleto" são usados alternadamente aqui e referem-se a flúor, cloro, bromo, ou iodo. Haletos preferidos são flúor e cloro com flúor sendo um haleto particularmente preferido.

"Haloalquila" significa alquila substituída com um ou mais iguais ou diferentes átomos de halo, por exemplo, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, e similares.

"Heteroalquila" significa uma porção de alquila como aqui definido em que um ou mais, preferivelmente um, dois ou três, átomos de hidro-

gênio foram substituídos com um substituinte independentemente selecionado do grupo consistindo em $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^b\text{R}^c$ (onde n é 0 ou 1 se R^b e R^c ambos forem independentemente alquila, cicloalquila ou cicloalquilalquila, e 0 se não) e $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^d$ (onde n é um número inteiro 0 a 2), com o entendimento de que o ponto de ligação da porção de heteroalquila é através de um átomo de carbono, em que R^a é hidrogênio, acila, alcoxicarbonila, alquila, hidroxialquila, alcoxialquila, alquilsulfonila, aminocarbonila, aminossulfonilamino, cicloalquila, ou cicloalquilalquila; R^b e R^c são independentemente um do outro hidrogênio, acila, alcoxicarbonila, aminocarbonila, aminocarbonila, aminossulfonilamino, hidroxialquila, alcoxialquila, alquilsulfonila, cicloalquila, cicloalquilalquila, alquilsulfonila, aminossulfonila, mono- ou dialquilaminossulfonila, aminoalquila, mono- ou di-alkilaminoalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, hidroxialquilsulfonila ou alcoxialquilsulfonila; e quando n for 0, R^d é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, ou arila, e quando n for 1 ou 2, R^d é alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, alquilamino, aminocarbonila, aminossulfonilamino, alquilsulfonila, amino, ou fenila opcionalmente substituída. Exemplos representativos incluem, porém não estão limitados a 2-hidroxietila, 3-hidroxipropila, 2-hidróxi-1-hidroximetiletela, 2,3-diidroxipropila, 1-hidroximetiletela, 3-hidroxibutela, 2,3-diidroxibutela, 2-hidróxi-1-metilpropila, 2-aminoetila, 3-aminopropila, 2-metilsulfoniletela, aminossulfonilmetila, aminossulfoniletela, aminossulfonilpropila, metilaminossulfonilmetila, metilaminossulfoniletela, metilaminossulfonilpropila, e similares. Consequentemente, hidroxialquila e alcoxialquila são subgrupos de heteroalquila.

"Heteroarila" significa uma porção monocíclica ou bicíclica monovalente de 5 a 12 átomos de anel tendo pelo menos um anel aromático contendo um, dois, ou três heteroátomos de anel selecionados de N, O, ou S (preferivelmente N ou O), os átomos de anel restantes sendo C, com o entendimento de que o ponto de ligação da porção heteroarila será sobre um anel aromático. O anel heteroarila é opcionalmente substituído independentemente com um ou mais substituintes, preferivelmente um, dois ou três substituintes, cada do qual é independentemente selecionado de alquila, haloalquila, hidróxi, alcóxi, halo, nitro e ciano. Mais particularmente o termo

heteroarila inclui, porém não está limitado a, piridila, furanila, tienila, tiazolila, isotiazolila, triazolila, imidazolila, isoxazolila, pirrolila, pirazolila, pirimidinila, benzofuranila, tetraidrobenzofuranila, isobenzofuranila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, benzotriazolila, indolila, isoindolila, benzoxazolila, quinolila, tetraidroquinolinila, isoquinolila, benzimidazolila, benzisoxazolila ou benzotienila, imidazo[1,2-a]-piridinila, imidazo[2,1-b]tiazolila, e os derivados do mesmos.

"Heteroaralquila" refere-se a uma porção da Fórmula -R-R' em que R é alquilenos e R' é heteroarila como aqui definido.

"Heteroaralcóxi" significa um grupo -O-R-R' em que R é alquilenos e R' é heteroarila como aqui definido.

"Heterociclila" significa uma porção cíclica não aromática saturada ou não saturada de 3 a 8 átomos de anel em que um ou dois átomos de anel são heteroátomos selecionados de N, O, ou S(O)_n (onde n é um número inteiro 0 a 2), preferivelmente N ou O, os átomos de anel restantes sendo C, onde um ou dois átomos de C podem opcionalmente ser substituídos por um grupo de carbonila. O anel de heterociclila pode ser opcionalmente substituído independentemente com um ou mais, preferivelmente um, dois, ou três, substituintes, cada do qual é independentemente selecionado de alquila, haloalquila, hidroxialquila, halo, nitro, ciano, cianoalquila, hidróxi, alcóxi, amino, mono- e dialquilamino, aralquila, -(X)_n-C(O)R^e (onde X é O ou NR^f, n é 0 ou 1, R^e é hidrogênio, alquila, haloalquila, hidróxi (quando n for 0), alcóxi, amino, mono- e dialquilamino, ou fenila opcionalmente substituída, e R^f for H ou alquil), -alquilenos-C(O)R^g (onde R^g é alquila, -OR^h ou NRⁱR^j e R^h é hidrogênio, alquila ou haloalquila, e Rⁱ e R^j são independentemente hidrogênio ou alquil), e -S(O)_nR^k (onde n é um número inteiro de 0 a 2) tal que quando n for 0, R^k é hidrogênio, alquila, cicloalquila, ou cicloalquilalquila, e quando n for 1 ou 2, R^k é alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, amino, acilamino, monoalquilamino, ou dialquilamino. Um grupo particularmente preferido de substituintes de heterociclila incluem alquila, haloalquila, hidroxialquila, halo, hidróxi, alcóxi, amino, mono- e dialquilamino, aralquila, e -S(O)_nR^k. Em particular, o termo heterociclila inclui, porém não está limitado à, tetraidrofuranila, piridinila, tetraidropiranila, piperidino, N-metilpiperidin-3-il, piperazino, N-

metilpirrolidin-3-il, 3-pirrolidino, morfolino, tiomorfolino, tiomorfolino-1-óxido, tiomorfolino-1,1-dióxido, 4-(1,1-dioxo-tetraidro-2*H*-tiopiranil), pirrolinila, imidazolinila, N-metanossulfonil-piperidin-4-il, e os derivados do mesmos, cada dos quais pode ser opcionalmente substituído.

5 "Heterociclilalquila" significa uma porção da Fórmula -R-R' em que R é alquilenos e R' é heterociclila como aqui definido.

"Heterociclilóxi" significa uma porção da Fórmula -OR em que R é heterociclila como aqui definido.

10 "Heterociclilalcóxi" significa uma porção da Fórmula -OR-R' em que R é alquilenos e R' é heterociclila como aqui definido.

"Hidroxicalcóxi" significa uma porção da Fórmula -OR em que R é hidroxiclquila como aqui definido.

"Hidroxiclquilamino" significa uma porção da Fórmula -NR-R' em que R é hidrogênio ou alquila e R' é hidroxiclquila como aqui definido.

15 "Hidroxiclquilaminoalquila" significa uma porção da Fórmula -R-NR'-R" em que R é alquilenos, R' é hidrogênio ou alquila, e R" é hidroxiclquila como aqui definido.

"Hidroxiclquila" refere-se a um subgrupo de heteroalquila e refere-se em particular a uma porção de alquila como aqui definido que é substituída com um ou mais, preferivelmente um, dois ou três grupos hidróxi, con-
20 tanto que o mesmo átomo de carbono não transporte mais do que um grupo hidróxi. Exemplos representativos incluem, porém não estão limitados a, hidroximetila, 2-hidroxietila, 2-hidroxipropila, 3-hidroxipropila, 1-(hidroximetil)-2-metilpropila, 2-hidroxibutila, 3-hidroxibutila, 4-hidroxibutila, 2,3-diidroxipro-
25 pila, 2-hidróxi-1-hidroximetiletela, 2,3-diidroxibutela, 3,4-diidroxibutela e 2-(hidroximetil)-3-hidroxiproplia.

"Hidroxicicloalquila" refere-se a um subgrupo de porção cicloalquila como aqui definido e especificamente refere-se a uma porção cicloalquila como aqui definido onde um ou mais, preferivelmente um, dois ou três,
30 átomos de hidrogênio na porção cicloalquila foram substituídos com um substituinte de hidróxi. Exemplos representativos incluem, porém não estão limitados a, 2-, 3-, ou 4-hidroxicicloexila, e similares.

"Hidroxialquilóxi" significa um grupo da Fórmula -O-R-OH em que R é alquilenos como aqui definido.

"Hidroxialquilalquinilalcóxi" significa um grupo da Fórmula -O-R-R'-R''-OH em que R e R'' são alquilenos e R' é alquinileno como aqui definido.

5 "Grupo de partida" tem o significado convencionalmente associado com ele em química orgânica sintética, isto é, um átomo ou um grupo capaz de ser removido por um nucleófila e inclui halo (tal como cloro, bromo, e iodo), alquenosulfonilóxi, arenosulfonilóxi, alquilcarbonilóxi (por exemplo, acetóxi), arilcarbonilóxi, mesilóxi, tosilóxi, trifluorometanosulfonilóxi, arilóxi
10 (por exemplo, 2,4-dinitrofenóxi), metóxi, N,O-dimetilhidroxilamino, e similares.

"Opcionalmente substituído", quando usado em associação com "arila", fenila, "heteroarila", "cicloalquila" ou "heterociclila", significa uma arila, fenil, heteroarila, cicloalquila ou heterociclila que é opcionalmente substituída independentemente com um a quatro substituintes, preferivelmente um
15 ou dois substituintes selecionados de alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila, hidroxialquila, halo, nitro, ciano, hidróxi, alcóxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, haloalquila, haloalcóxi, heteroalquila, -COR (onde R é hidrogênio, alquila, fenila ou fenilalquil), -(CR'R'')_n-COOR (onde n é um número inteiro 0 a 5, R' e R'' são independentemente hidrogênio ou alquila, e R é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, fenila ou fenilalquil), ou -(CR'R'')_n-CONR^aR^b (onde n é um número inteiro 0 a 5, R' e R'' são independentemente hidrogênio ou alquila, e R^a e R^b são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila,
20 fenila ou fenilalquila), ou como fornecido aqui em outro lugar.

"Excipiente farmacêuticamente aceitável" significa um excipiente que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente segura, não tóxica e nem biologicamente nem de outro modo indesejado, e inclui excipiente que é aceitável para uso veterinário bem como uso farmacêutico humano. Um "excipiente farmacêuticamente aceitável" como usado
30 na especificação e reivindicações inclui tanto um quanto mais do que um tal excipiente.

"Sal farmaceuticamente aceitável" de um composto significa um sal que é farmaceuticamente aceitável e que possui a atividade farmacológica desejada do composto origem. Tais sais incluem: (1) sais de adição de ácido, formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e similares; ou formados com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido hexanóico, ácido ciclopentanopropiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etano-dissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, 4- ácido toluenossulfônico, ácido canforsulfônico, ácido 4-metilbicyclo[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glicoheptônico, ácido 3-fenilpropionico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido sulfúrico de laurila, ácido glicônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico, e similares; ou (2) sais formados quando um próton ácido presente no composto origem for substituído por um íon de metal, por exemplo, um íon de metal alcali, um íon alcalino-terroso, ou um íon de alumínio; ou coordenado com uma base orgânica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglicamina, e similares.

"Grupo de proteção " refere-se a um agrupamento de átomos que quando ligado ao grupo reativo em uma molécula mascara, reduz ou previne tal reatividade. Exemplos de grupos de proteção podem ser encontrados em Green e Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, (Wiley, 2ª ed. 1991) e Harrison e Harrison e outro, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley e Sons, 1971-1996). Grupos de proteção de amino representativos incluem, grupos formila, acetila, trifluoroacetila, benzila, benziloxycarbonila (CBZ), *tert*-butoxycarbonila (Boc), trimetil silila (TMS), 2-trimetilsilil-etanossulfonila (SES), tritila e tritila substituída, aliloxycarbonila, 9-fluorenilmetiloxycarbonila (Fmoc), nitro-veratriloxy-carbonila

(NVOC), e similares. Grupos de proteção de hidróxi representativos incluem aqueles onde o grupo hidróxi é acionado ou alquilado tal como éteres de tritila e benzila bem como éteres de alquila, éteres de tetraidropiranila, éteres de trialkylsilila e éteres de alila.

- 5 "Tratar" ou "tratamento" de uma doença inclui: (1) prevenir a doença, isto é, fazer com que os sintomas clínicos da doença não se desenvolvam em um mamífero que pode estar exposto ou predisposto à doença, porém ainda não experimenta ou exibe sintomas da doença; (2) inibir a doença, isto é, interromper ou reduzir o desenvolvimento da doença ou seus sintomas clínicos; ou (3) acalmar a doença, isto é, causar regressão da doença ou seus sintomas clínicos.

"Uma quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade de um composto que, quando administrado a um mamífero for tratar uma doença, é suficiente para realizar tal tratamento para a doença. A "quantidade terapeuticamente eficaz" variará dependendo do composto, da doença e sua severidade e da idade, peso, etc., do mamífero a ser tratado.

Como usado aqui, os termos "aqueles definidos acima" e "aqueles definidos aqui" são usados alternadamente aqui e, quando referindo-se a uma variável, incorpora por referência a ampla definição da variável bem como a preferida, mais preferida e a mais preferida definição, se existir.

"Modulador" significa uma molécula que interage com um alvo. As interações incluem, porém não estão limitadas a, agonista, antagonista, e similares, como aqui definido.

"Opcional" ou "opcionalmente" significa que o evento ou circunstância subsequentemente descrita pode, porém não necessita ocorrer, e que a descrição inclui casos onde o evento ou circunstância ocorre e casos em que não ocorre.

"Estado de doença" significa qualquer doença, condição, sintoma ou indicação.

30 "Solvente orgânico inerte " ou "Solvente inerte " significa o solvente que é inerte sob as condições da reação que está sendo descrita em conjunto com ele, incluindo por exemplo, benzeno, tolueno, acetonitrila, te-

traidrofurano, N,N-dimetilformamida, clorofórmio, cloreto de metileno ou diclorometano, dicloroetano, éter de dietila, acetato de etila, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, *terc*-butanol, dioxano, piridina, e similares. A menos que especificado ao contrário, os solventes usados nas reações da presente invenção são solventes inertes.

"Solvatos" significa formas de adição de solvente que contêm quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de solvente. Alguns compostos têm uma tendência a abranger uma relação molar fixa de moléculas de solvente no estado sólido cristalino, desse modo, formando um solvato. Se o solvente for água, o solvato formado será um hidrato, quando o solvente for álcool, o solvato formado será um alcoolato. Hidratos são formado pela formação de uma ou mais moléculas de água com uma das substâncias em que a água retém seu estado molecular como H₂O, tal combinação sendo capaz de formar um ou mais hidratos.

"Indivíduo" significa mamíferos e não mamíferos. Mamíferos significa qualquer membro da classe de mamíferos incluindo, porém não limitados a, seres humanos; primatas não humanos tais como chimpanzés e outras espécies de símios e macaco; animais de fazenda tais como gado vacum, cavalos, ovelha, cabras, e porco; animais domésticos tais como coelho, cachorros, e gatos; animais de laboratório incluindo roedores, tais como ratos, camundongos, e cobaias; e similares. Exemplos de não mamíferos incluem, porém não estão limitados à, aves, e similares. O termo "indivíduo" não denota uma idade ou sexo particular.

Os termos "aqueles definidos acima " e "aqueles definidos aqui" quando referindo-se a uma variável, incorpora por referência a ampla definição da variável bem como a preferida, mais preferida e a mais preferida definição, se existir.

Os termos "tratando", "contatando" e "reagindo" quando referindo-se a uma reação significa adicionar ou misturar dois ou mais reagentes sob condições apropriadas para produzir o produto indicado e/ou desejado. Deve ser apreciado que a reação que produz o produto indicado e/ou desejado pode não necessariamente resultar diretamente da combinação de dois

reagentes que foram inicialmente adicionados, isto é, podem existir um ou mais intermediários que são produzidos na mistura que finalmente induz à formação do produto indicado e/ou desejado.

Em geral, a nomenclatura usada neste Pedido é baseada em
 5 AUTONOM[®] v.4.0, um sistema computadorizado de Beilstein Institute para geração de nomenclatura sistemática IUPAC. Estruturas químicas mostradas aqui foram preparadas usando ISIS[®] versão 2.2. Qualquer valência aberta que aparece em um átomo de carbono, oxigênio ou nitrogênio nas estruturas inclusas indica a presença de um hidrogênio. Onde um centro quiral
 10 está presente em uma estrutura, porém nenhum enantiômero específico é mostrado, a estrutura abrange ambos os enantiômeros associados com o centro quiral.

Em muitas modalidades, os compostos da invenção são de
 Fórmula Ia.

15 Em certas modalidades de Fórmula Ia ou Fórmula 1b, R³ é hidrogênio.

Em certas modalidades de Fórmula Ia ou Fórmula 1b, D é nitrogênio.

20 Em certas modalidades de Fórmula Ia ou Fórmula 1b, E é nitrogênio.

Em certas modalidades de Fórmula Ia ou Fórmula 1b, G é nitrogênio.

Em certas modalidades de Fórmula Ia ou Fórmula 1b, D e G são nitrogênio.

25 Em certas modalidades de Fórmula Ia ou Fórmula 1b, D, E e G são carbono.

Em certas modalidades de Fórmula Ia ou Fórmula 1b, D e E são carbono e G é nitrogênio.

30 Em certas modalidades de Fórmula Ia ou Fórmula 1b, X e Y são nitrogênio. Em outras modalidades de Fórmula Ia, um de X e Y é nitrogênio e o outro é CR^e.

Em certas modalidades de Fórmula Ia ou Fórmula 1b, X é nitro-

gênio e Y é CR^e.

Em certas modalidades de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, X é CR^e e Y é nitrogênio.

Em certas modalidades de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, A é O, S ou NRⁱ. Preferivelmente em tais modalidades A é O.

Em certas modalidades de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, R¹ é 2-halofenila ou 2,4-dihalofenil.

Em certas modalidades de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, W é NR^f ou O e R⁴ é heteroalquila.

Em certas modalidades de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, W é NR^f ou O e R⁴ é hidroxialquila, alcoxialquila ou alquilsulfonilalquila.

Em certas modalidades de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, W é NR^f ou O e R⁴ é hidroxialquila.

Em certas modalidades de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, W é uma ligação e R⁴ é hidrogênio.

Em certas modalidades de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, R² é -S(O)_mR^a.

Em certas modalidades de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, R² é -S(O)_mR^a e m é 2.

Em certas modalidades de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, R² é -S(O)_mR^a e m é 0.

Em modalidades de Fórmula 1a em que R^a é heteroalquila, tal heteroalquila é preferivelmente hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila, alquilsulfonilalquila, alquilsulfonamidoalquila ou alquilaminossulfonamidoalquila. Mais preferivelmente tal heteroalquila é hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila ou alquilsulfonilalquila. Ainda mais preferivelmente tal heteroalquila é hidroxialquila ou alcoxialquila.

Em certas modalidades de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, n é 1, R⁵ está na posição 2 do anel de fenila ao qual ele é ligado, e R² é -S(O)_m-R^a na posição 5 do anel de fenila ao qual ele é ligado.

Em certas modalidades de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, R² é uma heteroarila monocíclico de cinco ou seis membros contendo um ou dois he-

teroátomos selecionados de O, N e S.

Em certas modalidades de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, R^2 é tienila, furanila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, tiazolila, isoxazolila ou isotiazolila.

- 5 Em certas modalidades de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, R^2 é piridila, pirimidinila ou pirazolila.

Em certas modalidades de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, R^2 é uma heterociclila monocíclica de cinco ou seis membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados de O, N e S.

- 10 Em certas modalidades de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, R^2 é tetraidrofurânila, morfolinila ou pirrolila.

Em certas modalidades de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, R^2 é piperidinila, piperazinila, morfolinila ou tetraidropiranila, preferivelmente morfolin-4-ila.

- 15 Em certas modalidades de Fórmula 1a, R^2 é $-C(=O)-R^a$.

Em certas modalidades de Fórmula 1a, R^2 é $-NR^bSO_2R^a$.

Em certas modalidades de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, R^2 é $-CN$.

Em certas modalidades de Fórmula 1a ou Fórmula 1b, D, E e G são carbono e R^3 é hidrogênio.

- 20 Em certas modalidades de Fórmula 1a, D, E e G são carbono, R^3 é hidrogênio e X e Y são nitrogênio.

Em certas modalidades de Fórmula 1a, D, E e G são carbono, R^3 é hidrogênio, X e Y são nitrogênio, R^2 é $-S(O)_m-R^a$, R^a é alquila ou hidroxiálquila, e m é 2.

- 25 Em certas modalidades de Fórmula 1a, D, E e G são carbono, R^3 é hidrogênio, X e Y são nitrogênio, R^2 é $-S(O)_m-R^a$, R^a é alquila ou hidroxiálquila, m é 2, e A é O.

- 30 Em certas modalidades de Fórmula 1a, D, E e G são carbono, R^3 é hidrogênio, X e Y são nitrogênio, R^2 é $-S(O)_m-R^a$, R^a é alquila ou hidroxiálquila, m é 2, A é O, e R^1 é 2-halofenila ou 2,4-dihalofenil.

Em certas modalidades de Fórmula 1a, D, E e G são carbono, R^3 é hidrogênio, X e Y são nitrogênio, R^2 é $-S(O)_m-R^a$, R^a é alquila ou hidroxiál-

quila, m é 2, A é O, R^1 é 2-halofenila ou 2,4-dihalofenila, e n é 0 ou 1.

Em certas modalidades de Fórmula Ia, D, E e G são carbono, R^3 é hidrogênio, X e Y são nitrogênio, R^2 é $-S(O)_m-R^a$, R^a é alquila ou hidroxicquila, m é 2, A é O, R^1 é 2-halofenila ou 2,4-dihalofenila, n é 0 ou 1, e R^5 é alquila, alcóxi, halo, alcocialcóxi ou benzilóxi.

Em certas modalidades de Fórmula Ia, D, E e G são carbono, R^3 é hidrogênio, X e Y são nitrogênio, R^2 é $-S(O)_m-R^a$, R^a é alquila ou hidroxicquila, m é 2, A é O, R^1 é 2-halofenila ou 2,4-dihalofenila, n é 0 ou 1, R^5 é alquila, alcóxi, halo, alcocialcóxi ou benzilóxi, e R^a é alquila.

Em certas modalidades de Fórmula Ia, D, E e G são carbono, R^3 é hidrogênio, X e Y são nitrogênio, R^2 é $-S(O)_m-R^a$, R^a é alquila ou hidroxicquila, m é 2, A é O, R^1 é 2-halofenila ou 2,4-dihalofenila, n é 0 ou 1, R^5 é alquila, alcóxi, halo, alcocialcóxi ou benzilóxi, R^a é alquila, e W é NR^f ou O e R^4 é heteroalquila. Heteroalquila preferida em tais modalidades inclui hidroxicquila, aminoalquila, alcocialquila, alquilsulfonilalquila, alquilsulfonamidoalquila e alquilaminossulfonamidoalquila. Mais preferivelmente tal heteroalquila é hidroxicquila, aminoalquila, alcocialquila ou alquilsulfonilalquila.

Em certas modalidades de Fórmula Ia, D, E e G são carbono, R^3 é hidrogênio, X e Y são nitrogênio, R^2 é $-S(O)_m-R^a$, m é 2, A é O, R^1 é 2-halofenila ou 2,4-dihalofenila, n é 0 ou 1, R^5 é alquila, alcóxi, halo, alcocialcóxi ou benzilóxi, R^a é alquila ou hidroxicquila, W é uma ligação e R^4 é hidrogênio.

Em certas modalidades de Fórmula Ia, D, E e G são carbono, R^3 é hidrogênio, X e Y são nitrogênio, m é 2, A é O, R^1 é 2-halofenila ou 2,4-dihalofenila, n é 0 ou 1, R^5 é alquila, alcóxi, halo, alcocialcóxi ou benzilóxi localizado na posição 2 do anel de fenila ao qual ele é ligado, R^2 é $-S(O)_m-R^a$ localizado na posição 5 do anel de fenila ao qual ele é ligado, m é 2 e R^a é alquila ou hidroxicquila.

Em certas modalidades de Fórmula Ia, D, E e G são carbono, R^3 é hidrogênio, X e Y são nitrogênio, m é 2, A é O, R^1 é 2-halofenila ou 2,4-dihalofenila, n é 1, R^5 é halo localizado na posição 2 do anel de fenila ao qual ele é ligado, R^2 é $-S(O)_m-R^a$ localizado na posição 5 do anel de fenila ao

qual ele é ligado, m é 2 e R^a é alquila ou hidroxicquila.

Em certas modalidades de Fórmula Ia, D, E e G são carbono, R^3 é hidrogênio, X e Y são nitrogênio, m é 2, A é O, R^1 é 2-halofenila ou 2,4-dihalofenila, n é 1, R^5 é halo localizado na posição 2 do anel de fenila ao qual ele é ligado, R^2 é $-S(O)_m-R^a$ localizado na posição 5 do anel de fenila ao qual ele é ligado, m é 2, R^a é alquila, W é uma ligação, e R^4 é hidrogênio.

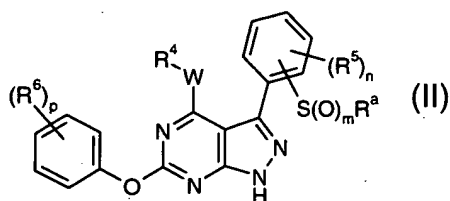
Em certas modalidades de Fórmula Ia, D, E e G são carbono, R^3 é hidrogênio, X e Y são nitrogênio, m é 2, A é O, R^1 é 2-halofenila ou 2,4-dihalofenila, n é 1, R^5 é halo localizado na posição 2 do anel de fenila ao qual ele é ligado, R^2 é $-S(O)_m-R^a$ localizado na posição 5 do anel de fenila ao qual ele é ligado, m é 2, R^a é alquila, W é O ou NR^f , e R^4 é hidroxicquila, alcóxicquila ou alquilsulfonila alquila, preferivelmente hidroxicquila.

Em certas modalidades de Fórmula Ia, D e E são carbono, G é nitrogênio, R^3 é hidrogênio, X e Y são nitrogênio, m é 2, A é O, R^1 é 2-halofenila ou 2,4-dihalofenila, n é 1, R^5 é alquila, alcóxi, halo, alcóxicalcóxi ou benzilóxi localizado na posição 2 do anel de fenila ao qual ele é ligado, R^2 é $-S(O)_m-R^a$ localizado na posição 5 do anel de fenila ao qual ele é ligado, m é 2 e R^a é alquila ou hidroxicquila.

Em certas modalidades de Fórmula Ia, D, E e G são carbono, R^3 é hidrogênio, X e Y são nitrogênio, m é 2, A é O, R^1 é 2-halofenila ou 2,4-dihalofenila, n é 1, R^5 é halo localizado na posição 2 do anel de fenila ao qual ele é ligado, R^2 é $-S(O)_m-R^a$ localizado na posição 5 do anel de fenila ao qual ele é ligado, m é 2 e R^a é metila.

Em certas modalidades de Fórmula Ia, D e E são carbono, G é nitrogênio, R^3 é hidrogênio, X e Y são nitrogênio, m é 2, A é O, R^1 é 2-halofenila ou 2,4-dihalofenila, n é 1, R^5 é alquila, alcóxi, halo, alcóxicalcóxi ou benzilóxi localizado na posição 2 do anel de fenila ao qual ele é ligado, R^2 é $-S(O)_m-R^a$ localizado na posição 5 do anel de fenila ao qual ele é ligado, m é 2 e R^a é alquila.

Em certas modalidades de Fórmula Ia, os compostos objeto são mais especificamente da Fórmula II



em que:

p é de 0 a 4;

cada R^6 é independentemente halo, alquila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi ou ciano; e

5 n, m, W, R^a , R^4 e R^5 são como aqui definidos.

Em certas modalidades de Fórmula II, W é NR^f ou O e R^4 é heteroalquila.

Em certas modalidades de Fórmula II, W é uma ligação e R^4 é hidrogênio.

10 Em certas modalidades de Fórmula II, p é 1 ou 2 e R^6 é halo, preferivelmente flúor.

Em certas modalidades de Fórmula II, n é 0 ou 1, e R^5 é alquila, alcóxi, halo, alcoxialcóxi ou benzilóxi.

15 Em certas modalidades de Fórmula II, p é 1 ou 2, R^6 é halo, n é 0 ou 1, e R^5 é alquila, alcóxi, halo, alcoxialcóxi ou benzilóxi.

Em certas modalidades de Fórmula II, p é 1 ou 2, R^6 é halo, n é 0 ou 1, e R^5 é alquila, alcóxi, halo, alcoxialcóxi ou benzilóxi, e R^a é alquila ou hidroxialquila.

20 Em certas modalidades de Fórmula II, p é 1 ou 2, R^6 é halo, n é 0 ou 1, e R^5 é alquila, alcóxi, halo, alcoxialcóxi ou benzilóxi, e R^a é heteroalquila, preferivelmente hidroxialquila, alcoxialquila ou alquilsulfonilalquila.

Em certas modalidades de Fórmula II, p é 1 ou 2, R^6 é halo, n é 0 ou 1, R^5 é alquila, alcóxi, halo, alcoxialcóxi ou benzilóxi, R^a é alquila ou hidroxialquila, e m é 2.

25 Em certas modalidades de Fórmula II, p é 1 ou 2, R^6 é halo, n é 0 ou 1, R^5 é alquila, alcóxi, halo, alcoxialcóxi ou benzilóxi localizado na posição 2 da fenila a qual ele é ligado, R^a é alquila ou hidroxialquila, m é 2, e o grupo $R^a-S(O)_m-$ é localizado na posição 5 do anel de fenila ao qual ele é

ligado.

Em certas modalidades de Fórmula II, p é 1 ou 2, R⁶ é halo, n é 0 ou 1, e R⁵ é alquila, alcóxi, halo, alcoxialcóxi ou benzilóxi, R^a é alquila ou hidroxialquila, W é NR^f ou O e R⁴ é heteroalquila. Heteroalquila preferida em tais modalidades inclui hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila, alquilsulfonilalquila, alquilsulfonamidoalquila e alquilaminossulonamidoalquila. Mais preferivelmente tal heteroalquila é hidroxialquila, aminoalquila, alcoxialquila ou alquilsulfonilalquila.

Em certas modalidades de Fórmula II, p é 1 ou 2, R⁶ é halo, n é 0 ou 1, e R⁵ é alquila, alcóxi, halo, alcoxialcóxi ou benzilóxi, R² é alquila, W é uma ligação e R⁴ é hidrogênio.

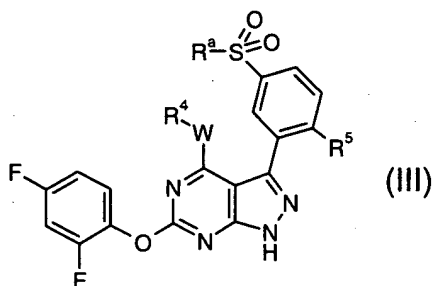
Em certas modalidades de Fórmula II, p é 1 ou 2, R⁶ é halo, n é 1, R⁵ é halo, R^a é alquila ou hidroxialquila, W é NR^f ou O, e R⁴ é hidroxialquila, alcoxialquila ou alquilsulfonilalquila.

Em certas modalidades de Fórmula II, p é 1 ou 2, R⁶ é halo, n é 1, R⁵ é halo, R^a é alquila ou hidroxialquila, W é uma ligação, e R⁴ é hidrogênio.

Em certas modalidades de Fórmula II, p é 1 ou 2, R⁶ é halo, n é 1, R⁵ é halo, R^a é metila, W é NR^f ou O, e R⁴ é hidroxialquila, alcoxialquila ou alquilsulfonilalquila, preferivelmente hidroxialquila.

Em certas modalidades de Fórmula II, p é 1 ou 2, R⁶ é halo, n é 1, R⁵ é halo, R^a é metila, W é uma ligação, e R⁴ é hidrogênio.

Em certas modalidades de Fórmula Ia, os compostos objetos são mais especificamente da Fórmula III



em que W, R^a, R⁴ e R⁵ são como aqui definidos.

Em certas modalidades de Fórmula III, R^a é alquila ou hidroxial-

quila.

Em certas modalidades de Fórmula III, R^a é heteroalquila, preferivelmente hidroxicquila, alcocicquila ou alcuisulfonilalquila, e ainda mais preferivelmente hidroxicquila.

- 5 Em certas modalidades de Fórmula III, W é NR^f ou O e R^4 é heteroalquila. Heteroalquila preferida em tais modalidades inclui hidroxicquila, aminoalquila, alcocicquila, alcuisulfonilalquila, alcuisulfonamidoalquila e alcuilaminossulonamidoalquila. Mais preferivelmente tal heteroalquila é hidroxicquila, aminoalquila, alcocicquila ou alcuisulfonilalquila.

- 10 Em certas modalidades de Fórmula III, W é uma ligação e R^4 é hidrogênio.

Em certas modalidades de Fórmula III, R^5 é alquila, alcóxi, halo, alcocicóxi ou benzilóxi.

- 15 Em certas modalidades de Fórmula III, R^a é alquila e R^5 é alquila, alcóxi, halo, alcocicóxi ou benzilóxi.

Em certas modalidades de Fórmula III, R^a é alquila ou hidroxicquila, R^5 é alquila, alcóxi, halo, alcocicóxi ou benzilóxi, W é NR^f ou O e R^4 é heteroalquila.

- 20 Em certas modalidades de Fórmula III, R^a é alquila ou hidroxicquila, R^5 é alquila, alcóxi, halo, alcocicóxi ou benzilóxi, W é uma ligação e R^4 é hidrogênio.

Em certas modalidades de Fórmula III, R^a é alquila, R^5 é halo, alcocicóxi ou benzilóxi, W é NR^f ou O, e R^4 é hidroxicquila, alcocicquila ou alcuisulfonilalquila.

- 25 Em certas modalidades de Fórmula III, R^a é alquila, R^5 é halo, alcocicóxi ou benzilóxi, W é uma ligação, e R^4 é hidrogênio.

Em certas modalidades de Fórmula III, R^a é metila, R^5 é halo, W é NR^f ou O, e R^4 é hidroxicquila, alcocicquila ou alcuisulfonilalquila.

- 30 Em certas modalidades de Fórmula III, R^a é metila, R^5 é halo, W é uma ligação e R^4 é hidrogênio.

Em modalidades da invenção onde qualquer um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , R^j ou R^k é alquila ou contém uma

porção de alquila, tal alquila é preferivelmente alquila inferior, isto é, C₁-C₆alquila, e mais preferivelmente C₁-C₄alquila.

Sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de Fórmula I incluem sais derivados de ácidos inorgânicos tais como
5 clorídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromídrico, iodídrico, fosforoso, e similares, bem como os sais derivados de ácidos orgânicos, tais como ácidos alifáticos mono- e dicarboxílicos, ácidos alcanóicos substituídos por fenila, ácidos alcanóicos de hidróxi, ácidos alcanodióicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfônicos alifáticos e aromáticos, etc. Tais sais desse modo, incluem
10 sulfato, pirossulfato, bissulfato, sulfeto, bissulfeto, nitrato, fosfato, monoidrogenofosfato, diidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, acetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, benzenossulfonato, toluenossulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartarato, metanossulfonato, e similares. Também contemplados são os sais de aminoácidos tais como arginato e similares e gliconato, galacturonate (vide, por exemplo, Berge e outro, *J. de Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19).

Os sais de adição de ácido dos compostos básicos podem ser
20 preparados contatando-se a forma de base livre com uma quantidade do ácido desejado para produzir o sal da maneira convencional. A forma de base livre pode ser regenerada contatando-se a forma de sal com uma base e isolando-se a base livre de maneira convencional. As formas de base livre diferem um pouco de suas respectivas formas de sal em certas propriedades
25 físicas tais como solubilidade em solventes polares, porém de outro modo os sais são equivalentes à sua respectiva base livre para propósitos da presente invenção.

Os compostos representativos de acordo com a invenção são mostrados abaixo na Tabela 1.

Tabela 1

Nº	Nome	MP/M+H
1	6-(2,4-diflúor-fenóxi)-3-(3-metanossulfonil-fenil)-1H-pirazolo-[3,4-d]pirimidina	403
2	3-(2-cloro-5-metanossulfonil-fenil)-6-(2,4-diflúor-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	216,5- 218,2°C
3	6-(2,4-diflúor-fenóxi)-3-(5-metanossulfonil-2-metóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	433
4	2-[3-(2-cloro-5-metanossulfonil-fenil)-6-(2,4-diflúor-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-propano-1,3-diol	527
5	6-(2,4-diflúor-fenóxi)-3-(5-metanossulfonil-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	133-135°C
6	[3-(2-cloro-5-metanossulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il]-(2,4-diflúor-fenil)-amina	437
7	1-[3-(2-cloro-5-metanossulfonil-fenil)-6-(2,4-diflúor-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-2-metil-propan-2-ol	525
8	3-[6-(2,4-diflúor-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-4-metil-benzenossulfonamida	418
9	3-[6-(2,4-diflúor-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-4,N-dimetil-benzenossulfonamida	432
10	3-(2-Benzilóxi-5-metanossulfonil-fenil)-6-(2,4-diflúor-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	509
11	3-[6-(2,4-diflúor-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-4,N,N-trimetil-benzenossulfonamida	446
12	6-(2,4-diflúor-fenóxi)-3-(2-etóxi-5-metanossulfonil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	447
13	6-(2,4-diflúor-fenóxi)-3-[5-metanossulfonil-2-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	477
14	3-(5-cloro-2-etilsulfanil-piridin-4-il)-6-(2,4-diflúor-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	421
15	3-(2-cloro-5-metilsulfanil-fenil)-6-(2,4-diflúor-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	406
16	1-[5-cloro-4-[6-(2,4-diflúor-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-piridin-2-ilsulfanil]-propan-2-ol	451

Nº	Nome	MP/M+H
17	3-{5-cloro-4-[6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-piridin-2-ilsulfanil}-propano-1,2-diol	467
18	3-[6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-4-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida	448
19	3-(2-cloro-5-metanossulfonil-fenil)-6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-carbonitrila	463
20	6-(2,4-difluór-fenóxi)-3-(5-metanossulfonil-2-prop-2-inilóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	457
21	{2-[6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-4-metanossulfonil-fenóxi}-acetonitrila	458
22	4-{2-[6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-4-metanossulfonil-fenóxi}-but-2-in-1-ol	487
23	2-{2-[6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-4-metanossulfonil-fenóxi}-etanol	463
24	2-[6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-4-metanossulfonil-fenol	419
25	1-[6-(2,4-difluór-fenóxi)-3-(5-metanossulfonil-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-propan-2-ol	490
26	1-[3-(2-cloro-5-metanossulfonil-fenil)-6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-propan-2-ol	511
27	Metilamida de ácido 5-cloro-4-[6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il]-piridina-2-sulfônico	
28	3-(2-cloro-5-morfolin-4-il-fenil)-6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-b]piridina	
29	6-(2,4-difluór-fenóxi)-3-(5-metanossulfonil-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina	
30	6-(2,4-difluór-fenóxi)-3-(5-metanossulfonil-2-metil-fenil)-5-metóxi-1H-pirazolo[4,3-b]piridina	
31	3-[3-(2-cloro-5-metanossulfonil-fenil)-6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilóxi]-propano-1,2-diol	>300

Nº	Nome	MP/M+H
32	3-[3-(2-cloro-5-metanossulfonil-fenil)-6-(2,4-diflúor-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilóxi]-propano-1,2-diol	148,2- 150,1
33	2-[3-(2-cloro-5-metanossulfonil-fenil)-6-(2,4-diflúor-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-butano-1,3-diol	130,0- 133,0
34	3-[3-(2-cloro-5-metanossulfonil-fenil)-6-(2,4-diflúor-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol	240,7- 242,5
35	3-[3-(2-cloro-5-metanossulfonil-fenil)-6-(2,4-diflúor-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-pentano-1,5-diol	129,0- 136,0
36	2-[3-(2-cloro-5-metanossulfonil-fenil)-6-(2,4-diflúor-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-2-metil-propano-1,3-diol	147,0- 151,0
37	6-(2,4-diflúor-fenóxi)-3-(5-metanossulfonil-2-trifluorometóxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	
38	3-(2-Bromo-5-metanossulfonil-fenil)-6-(2,4-diflúor-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	
39	3-(2-cloro-4-metanossulfonil-fenil)-6-(2,4-diflúor-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina	
40	2-[6-(2,4-diflúor-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-4-metanossulfonil-fenilamina	

Os compostos da presente invenção podem ser feitos por uma variedade de métodos descritos nos esquemas de reação sintética ilustrativos mostrados e descritos abaixo.

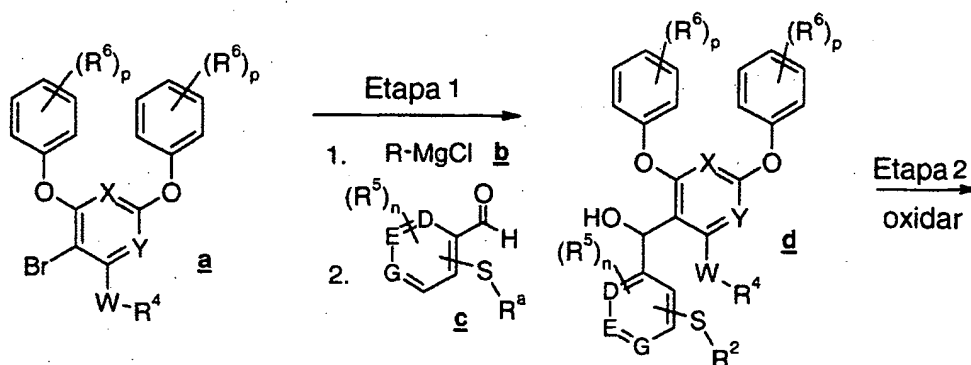
- Os materiais de partida e reagentes usados na preparação do
- 5 mesmos compostos geralmente são disponibilizados por fornecedores comerciais, tal como Aldrich Chemical Co., ou são preparados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica seguindo procedimentos estabelecidos em referências tais como *Fieser e Fieser's Reagentes for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: Nova Iorque, 1991, Volumes 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 e
- 10

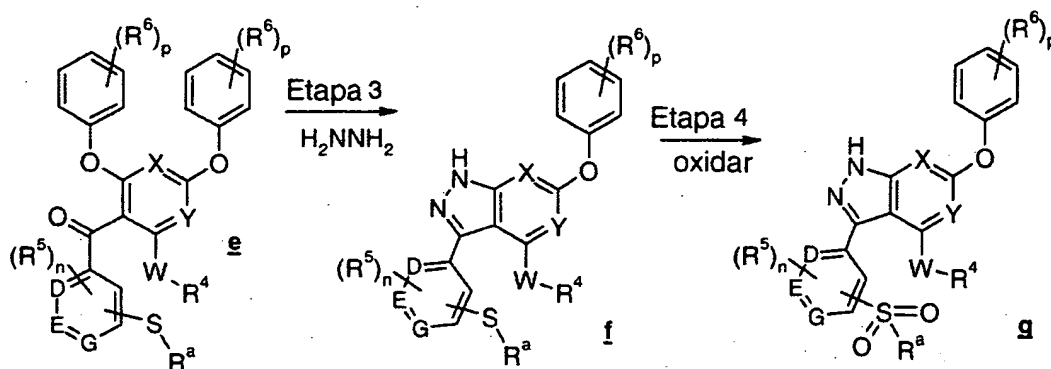
Suplementos; e *Organic Reactions*, Wiley & Sons: Nova Iorque, 1991, Volumes 1-40. Os seguintes esquemas de reação sintética são meramente ilustrativos de alguns métodos pelos quais os compostos da presente invenção podem ser sintetizados, e várias modificações a estes esquemas de reação sintética podem ser feitas e serão sugeridas a alguém versado na técnica com relação à descrição contida neste Pedido.

Os materiais de partida e os intermediários dos esquemas de reação sintética podem ser isolados e purificados se desejado empregando-se técnicas convencionais, incluindo, porém não limitadas a filtração, destilação, cristalização, cromatografia, e similares. Tais materiais podem ser caracterizados usando meios convencionais, incluindo constantes físicas e dados espectrais.

A menos que especificadas ao contrário, as reações descritas aqui preferivelmente são conduzidas sob uma atmosfera inerte em pressão atmosférica em uma faixa de temperatura de reação de cerca de -78°C a cerca de 150°C , mais preferivelmente de cerca de 0°C a cerca de 125°C , e mais preferivelmente e convenientemente a cerca da temperatura local (ou ambiente) (TA), por exemplo, a cerca de 20°C .

Um dos métodos específicos para preparar compostos de pirazolopirimidina da invenção é mostrado no Esquema A abaixo, em que R é alquila e p, n, D, E, G, W, X, Y, R^a , R^4 , R^5 e R^6 são como aqui definido.





Esquema A

Na Etapa 1 de esquema A, composto de bisfenóxi a é tratado com um reagente Grinard b, seguido por benzaldeído (onde D, E e G são carbono) composto c, para fornecer composto de álcool d. Álcool d é em seguida reduzido ao composto de cetona correspondente e. A reação de composto e com hidrazina realiza um fechamento de anel para produzir composto de pirazolo-pirimidíio f. Composto f pode em seguida ser tratado com reagente de oxidação branda tal como um perácido, para produzir o composto de alquilsulfonila g, que é um composto de Fórmula Ia de acordo com a invenção.

Em certas modalidades da invenção, benzaldeído c pode ser substituído pelo cloreto de ácido correspondente para diretamente produzir o composto de cetona e, desse modo, fazendo a oxidação de etapa 2 desnecessária.

Em outra variação de esquema A, R^2 pode ser um grupo de partida tal como benzila, e ao invés de oxidação de enxofre na Etapa 4, composto f é tratado com N-clorossuccinimida sob condições acídicas para formar um cloreto de benzenossulfonila. O cloreto de benzenossulfonila pode em seguida ser reagido com amônia, alquilamina ou dialquilamina para fornecer os compostos em que R^2 é amino.

Alguém versado na técnica entenderá que certas modificações aos esquemas acima são contempladas e estão no escopo da presente invenção. Por exemplo, onde R^2 é heteroalquila que requer proteção (por exemplo, aminoalquil), certas etapas envolverá o uso de grupos de proteção para grupos funcionais que não são compatíveis com condições de reação

particulares.

Detalhes mais específicos para produzir os compostos da invenção são descritos na Seção de Exemplos abaixo.

5 A presente invenção inclui composições farmacêuticas compreendendo pelo menos um composto da presente invenção, ou uma mistura isômera, racêmica ou não racêmica de isômeros ou um solvato ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmos, juntamente com pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável, e opcionalmente outros ingredientes terapêuticos e/ou profiláticos.

10 Em geral, os compostos da presente invenção serão administrados em uma quantidade terapeuticamente eficaz por qualquer um dos modos aceitos de administração para agentes que apresentam utilidades similares. As faixas de dosagem adequadas são tipicamente 1-500 mg diariamente, preferivelmente 1-100 mg diariamente, e mais preferivelmente 1-30 mg
15 diariamente, dependendo de numerosos fatores tais como a severidade da doença a ser tratada, a idade e a saúde relativa do indivíduo, a potência do composto usado, a rotina e a forma de administração, a indicação para a qual a administração é direcionada, e as preferências e experiência do clínico médico envolvido. Alguém versado na técnica de tratamento de tais do-
20 enças será capaz, sem experimentação indevida e em confiança no conhecimento pessoal e a descrição do mesmo Pedido, de verificar uma quantidade terapeuticamente eficaz dos compostos da presente invenção para uma determinada doença.

Em geral, compostos da presente invenção serão administrados
25 como formulações farmacêuticas incluindo aquelas adequadas para administração oral (incluindo bucal e sublingual), retal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal, ou parenteral (incluindo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutânea e intravenosa) ou em uma forma adequada para administração por inalação ou insuflação. A maneira preferida de administração é geralmente oral
30 usando um regime de dosagem diária conveniente que pode ser ajustado de acordo com o grau de aflição.

Um composto ou compostos da presente invenção, juntamente

com um ou mais conventional adjuvantes, veículos, ou diluentes, podem ser colocados na forma de composições farmacêuticas e dosagens unitárias. As composições farmacêuticas e formas de dosagem unitária podem ser compreendidas de ingredientes convencionais em proporções convencionais, com ou sem princípios ou compostos ativos adicionais, e as formas de dosagem unitária podem conter qualquer quantidade eficaz adequada do ingrediente ativo comensurável com a faixa de dosagem diária envolvida a ser empregada. As composições farmacêuticas podem ser empregadas como sólidos, tais como comprimidos ou cápsulas carregadas, semisólidos, pós, formulações de liberação sustentada, ou líquidos tais como soluções, suspensões, emulsões, elixires, ou cápsulas carregadas para uso oral; ou na forma de supositórios para administração retal ou vaginal; ou na forma de soluções injetáveis estéreis para uso parenteral. Formulações contendo cerca de uma (1) miligrama de ingrediente ativo ou, mais amplamente, cerca de 0,01 a cerca de cem (100) miligramas, por comprimido, são conseqüentemente formas de dosagem unitária representativas adequadas.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados em uma ampla variedade de formas de dosagem de administração. As composições farmacêuticas e formas de dosagem podem compreender um composto ou compostos da presente invenção ou sal farmaceuticamente aceitáveis do mesmos como componente ativo. Os veículos farmaceuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. As preparações de forma sólida incluem pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, selos, supositórios, e grânulos dispersíveis. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que podem também agir como diluentes, agentes flavorizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos, ou um material de encapsulamento. Em pós, o veículo geralmente é um sólido finamente dividido que é uma mistura com o componente ativo finamente dividido. Nos comprimidos, o componente ativo geralmente é misturado com o veículo tendo a capacidade de ligação necessária em proporções adequadas e compactado na forma e tamanho desejados. Os pós e comprimidos preferivelmente contêm cerca de um (1) a cerca de

setenta (70) por cento do composto ativo. Veículos adequados incluem, porém não estão limitados a, carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, uma cera de baixa fusão, manteiga de cacau, e similares. O termo "preparação" destina-se a incluir a formulação do composto ativo com material de encapsulamento como veículo, fornecendo uma cápsula em que o componente ativo, com ou sem veículos, é circundado por um veículo, que está em associação com ele. Similarmente, selos e lozangos são incluídos. Comprimidos, pós, cápsulas, pílulas, selos, e lozangos podem ser como formas sólidas adequadas para administração oral.

Outras formas adequadas para administração oral incluem preparações de forma líquida incluindo emulsões, xaropes, elixires, soluções aquosas, suspensões aquosas, ou preparações de forma sólida que destinam-se a ser convertidas imediatamente antes do uso para preparações de forma líquida. Emulsões podem ser preparadas em soluções, por exemplo, em soluções de propileno glicol ou podem conter agentes emulsificantes, por exemplo, tais como lecitina, monooleato de sorbitano, ou acácia. Soluções aquosas podem ser preparadas dissolvendo-se o componente ativo em água e adicionando agentes corantes, flavorizantes, estabilizantes, e de espessamento adequados. Suspensões aquosas podem ser preparadas dispersando-se o componente ativo finamente dividido em água com material viscoso, tais como gomas naturais e sintéticas, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, e outros agentes de suspensão bem-conhecidos. As preparações em forma sólida incluem soluções, suspensões, e emulsões, e podem conter, em adição ao componente ativo, corantes, flavorizantes, estabilizantes, tampões, adoçantes artificiais e naturais, agentes dispersantes, de espessamento, solubilizantes, e similares.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração parenteral (por exemplo, por injeção, por exemplo, injeção de bolo ou infusão contínua) e podem ser representados em forma de dosagem unitária em ampolas, seringas pré-carregadas, infusão de pequeno volume

ou em recipientes de multidoses com um conservante adicionado. As composições podem tomar tais formas como suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, por exemplo, soluções em polietileno glicol aquoso. Exemplos de veículos, solventes, diluentes, ou portadores oleosos ou não aquosos incluem propileno glicol, polietileno glicol, óleos vegetais (por exemplo, azeite, e ésteres orgânicos injetáveis (por exemplo, oleato de etila), e podem conter agentes formulatórios tais como agentes conservantes, umectantes, emulsificantes ou suspensão, estabilizantes, e/ou dispersantes. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser forma de pó, obtido por isolamento asséptico de sólido estéril ou por liofilização de solução para constituição antes do uso com um veículo adequado, por exemplo, água livre de pirogênio, estéril.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração tópica à epiderme como ungüentos, cremes ou loções, ou como um emplastro transdérmico. Ungüentos e cremes podem, por exemplo, ser formulados com uma base aquosa ou oleosa com a adição de agentes de espessamento e/ou gelificantes. As loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e em geral também conterá um ou mais agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensão, agentes de espessamento, ou agentes corantes. Formulações adequadas para administração tópica na boca incluem lozangos compreendendo agentes ativos em uma base aromatizada, usualmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base inerte tal como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia; e antissépticos bucais compreendendo o ingrediente ativo em um veículo líquido adequado.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração como supositórios. Uma cera de baixa fusão, tal como uma mistura de triglicerídeos de ácido graxo ou manteiga de cacau é primeiro derretida e o componente ativo é disperso homogeneamente, por exemplo, por agitação. A mistura homogênea derretida é em seguida despejada em moldes de tamanhos convencionais, deixada resfriar, e solidificar.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração vaginal. Pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou *sprays* contendo em adição ao ingrediente ativo tais veículos como são conhecidos na técnica ser apropriados.

5 Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração nasal. As soluções ou suspensões são aplicadas diretamente à cavidade nasal por meios convencionais, por exemplo, com um conta-gota, pipeta ou *spray*. As formulações podem ser fornecidas em uma forma simples ou múltiplas doses. No último caso, de um conta-gotas ou pipeta, este
10 pode ser obtido pelo paciente administrando um volume apropriado, predeterminado da solução ou suspensão. No caso de um *spray*, este pode ser obtido, por exemplo, por meio de uma bomba de *spray* vaporizador dosada.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração por aerossol, particularmente no trato respiratório e incluindo
15 administração intranasal. O composto terá geralmente um tamanho de partícula pequeno, por exemplo, da ordem de cinco (5) microns ou menos. Um tal tamanho de partícula pode ser obtido por meios conhecidos na técnica, por exemplo, por micronização. O ingrediente ativo é fornecido em uma embalagem pressurizada com um propelente adequado tal como um cloro-
20 fluorocarbono (CFC), por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, ou diclorotetrafluoroetano, ou dióxido de carbono ou outro gás adequado. O aerossol pode convenientemente também conter um tensoativo tal como lecitina. A dose de fármaco pode ser controlada por uma válvula dosadora. Alternativamente o ingrediente ativo pode ser fornecido em uma forma
25 em um pó seco, por exemplo, uma mistura de pó do composto em uma base de pó adequada tal como lactose, amido, derivados de amido tais como celulose de hidroxipropilmetila e polivinilpirrolidina (PVP). O veículo em pó formará um gel na cavidade nasal. A composição em pó pode ser apresentada em forma de dose unitária, por exemplo, em cápsulas ou cartuchos de, por
30 exemplo, gelatina ou pacotes de empolas das quais o pó pode ser administrado por meio de um inalador.

Quando desejado, formulações podem ser preparadas com re-

vestimentos entéricos adaptados para administração de liberação sustentada ou controlada do ingrediente ativo. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser formulados em dispositivos de liberação de fármaco transdérmicos ou subcutâneos. Estes sistemas de liberação são vantajosos quando a liberação sustentada do composto é necessária e quando a concordância do paciente com um regime de tratamento é importante. Compostos em sistemas de liberação transdérmica são freqüentemente ligados a um suporte sólido adesivo à pele. O composto de interesse pode também ser combinado com um realçador de penetração, por exemplo, Azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Sistemas de distribuição de liberação sustentada são inseridos subcutaneamente na camada subdérmica por cirurgia ou injeção. Os implantes subdérmicos encapsulam o composto em uma membrana solúvel de lípideo, por exemplo, borracha de silicone, ou um polímero biodegradável, por exemplo, ácido polilático.

As preparações farmacêuticas são preferivelmente em formas de dosagem unitárias. Em tal forma, a preparação é subdividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do componente ativo. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação embalada, a embalagem contendo quantidades discretas de preparação, tais como pós, cápsulas e comprimidos embalados em frascos ou ampolas. Além disso, a forma de dosagem unitária pode ser uma cápsula, comprimido, selo, ou lozango propriamente dito, ou ela pode ser o número apropriado de qualquer um dos mesmos em forma embalada.

Outros veículos farmacêuticos adequados e suas formulações são descritos em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995*, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edição, Easton, Pennsylvania. Formulações farmacêuticas representativas contendo um composto da presente invenção são descritas nos Exemplos abaixo.

Compostos da invenção são úteis para, porém não limitados ao tratamento de qualquer distúrbio ou estado de doença em um ser humano, ou outro mamífero, que é exacerbado ou causado por produção excessiva ou desregulada de TNF ou p38 cinase por tal mamífero. Conseqüentemente,

a presente invenção fornece um método de tratar uma doença mediada por p38 que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto da invenção, ou um fármaco, solvato ou sal farmaceuticamente aceitável, do mesmo, a um indivíduo ou paciente em necessidade disto.

5 Compostos da invenção são úteis para, porém não limitados ao tratamento de inflamação em um indivíduo, e para uso como antipiréticos para o tratamento de febre. Compostos da invenção seriam úteis para tratar artrite, incluindo, porém não limitado à, artrite reumatóide, espondiloartropatias, artrite gotosa, osteoartrite, artrite juvenil e lúpus eritematoso sistêmico,
10 osteoartrite, artrite gotosa e outras condições artríticas. Tais compostos seriam úteis para o tratamento de distúrbios pulmonares ou inflamação de pulmão, incluindo síndrome de dificuldade respiratória de adulto, sarcoidose pulmonar, asma, silicose, e doença inflamatória pulmonar crônica. Os compostos são também úteis para o tratamento de infecções virais e bacterianas, incluindo sepse, choque séptico, sepse gram-negativa, malária, meningite, caquexia secundária à infecção ou malignidade, caquexia secundária à síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), AIDS, ARC (complexos relacionados com AIDS), pneumonia, e herpesvírus. Os compostos são também úteis para o tratamento de doenças de reabsorção óssea, tais como
20 osteoporose, choque endotóxico, síndrome de choque tóxico, lesão de reperfusão, doença autoimune incluindo reação de enxerto versus hospedeiro e rejeições de aloenxerto, doenças cardiovasculares incluindo aterosclerose, trombose, insuficiência cardíaca congestiva, e lesão de reperfusão cardíaca, lesão de reperfusão renal, doença do fígado e nefrite, e mialgias devido à
25 infecção.

Os compostos são também úteis para o tratamento de doença de Alzheimer, influenza, esclerose múltipla, câncer, diabetes, lúpus eritematoso sistêmico (SLE), condições relacionadas com pele tais como psoríase, eczema, queimaduras, dermatite, formação de quelóide, formação de tecido cicatrizante. Além disso, os compostos da invenção são úteis no tratamento
30 de condições gastrointestinais tais como doença inflamatória do intestino, doença de Crohn, gastrite, síndrome do intestino irritável e colite ulcerativa.

Os compostos são também úteis no tratamento de doenças oftálmicas, tais como retinite, retinopatias, uveíte, fotofobia ocular, e de lesão aguda ao tecido do olho. Os compostos podem também ser usados no tratamento de angiogênese, incluindo neoplasia; metástase; condições oftalmológicas tais como rejeição de enxerto da córnea, neovascularização ocular, neovascularização retinal incluindo neovascularização seguindo lesão ou infecção, retinopatia diabética, fibroplasia retrolenticular e glaucoma neovascular; doenças ulcerativas tais como úlcera gástrica; condições patológicas, porém não malignas tais como hemangiomas, incluindo hemangiomas infantis, angiofibroma da nasofaringe e necrose avascular óssea; nefropatia diabética e cardiomiopatia; e distúrbios do sistema reprodutor feminino tal como endometriose. Os compostos podem também ser usados para prevenir a produção de ciclooxygenase-2 e têm propriedades analgésicas. Portanto, os Compostos de Fórmula I são úteis para tratamento de dor.

Outros usos para os compostos de Fórmula I incluem tratamento de HCV, asma severa, psoríase, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), câncer, mieloma múltiplo, e outras doenças que podem ser tratadas com um composto anti-TNF.

Além de serem úteis para tratamento de ser humano, estes compostos são também úteis para tratamento veterinário de animais de companhia, animais exóticos e animais de fazenda, incluindo mamíferos, roedores, e similares. Os animais mais preferidos incluem cavalos, cachorros e gatos.

Os presentes compostos podem também ser usados em co-terapias, parcialmente ou completamente, em lugar de outros antiinflamatórios convencionais, tal como juntamente com esteróides, inibidores de ciclo-oxygenase-2, NSAIDs, DMARDS, agentes imunossupressores, inibidores de 5-lipoxigenase, antagonistas de LTB₄ e inibidores de LTA₄ hidrolase.

Como usado aqui, o termo "distúrbio mediado por TNF" refere-se a qualquer e todos os distúrbios e estados de doença em que TNF desempenha um papel, ou por controle do próprio TNF, ou por TNF fazendo com que outra monocina seja liberada, tal como, porém não limitada à IL-1, IL-6

ou IL-8.

Um estado de doença em que, por exemplo, IL-1 é um componente principal, e cuja produção ou ação, é exacerbada ou secretada em resposta ao TNF, seria portanto considerado um distúrbio mediado por TNF.

5 Como usado aqui, o termo "distúrbio mediado por p38 " refere-se a qualquer e todos os distúrbios e estados de doença em que p38 desempenha um papel, ou por controle do próprio p38, ou por p38 fazendo com que outros fatores sejam liberados, tal como, porém não limitados a IL-1, IL-6 ou IL-8. Um estado de doença em que, por exemplo, IL-1 é um componente principal, e cuja produção ou ação, é exacerbada ou secretada em resposta a p38, seria portanto considerado um distúrbio mediado por p38.

10 Como TNF- β tem homologia estrutural íntima com TNF- α (também conhecida como caquectina), e visto que cada um induz respostas biológicas similares e liga-se ao mesmo receptor celular, a síntese tanto de TNF- α quanto TNF- β é inibida pelos compostos da presente invenção e desse modo, é aqui referido coletivamente como "TNF" a menos que especificamente delineado de outro modo.

Exemplos

20 As seguintes preparações e exemplos são fornecidos para facilitar aqueles versados na técnica mais claramente entenderem e praticarem a presente invenção. Eles não devem ser considerados como limitantes do escopo da invenção, porém apenas como sendo ilustrativos e representativos desta.

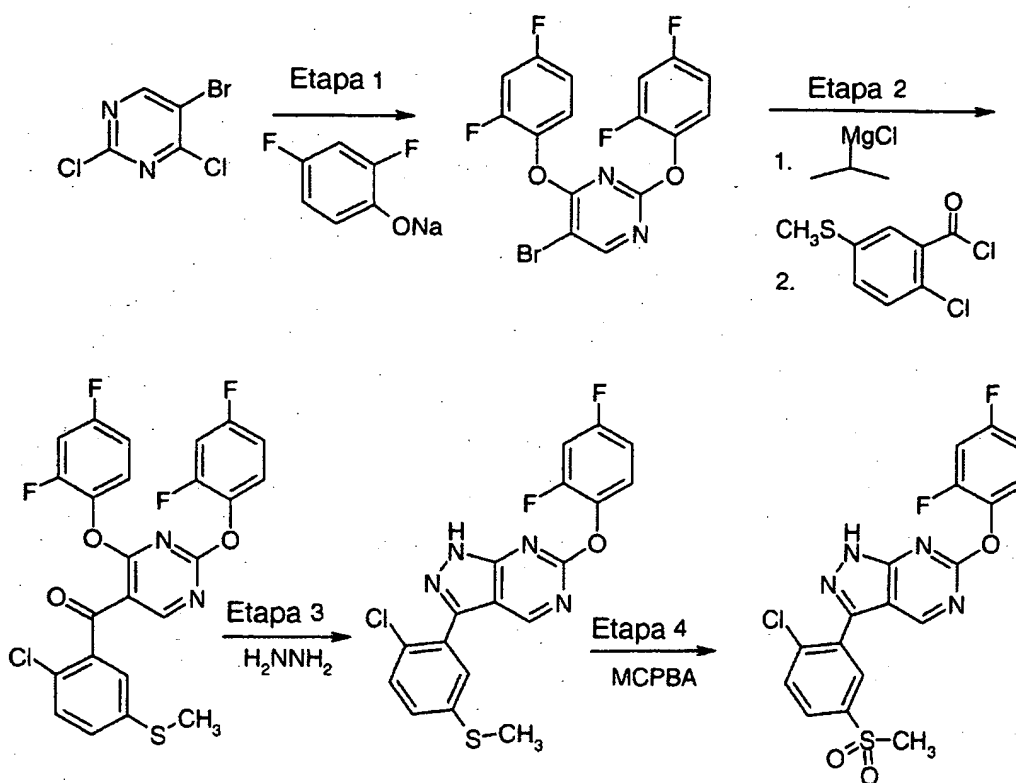
25 A menos que de outro modo estabelecido, todas as temperaturas incluindo pontos de fusão (isto é, MP) são em graus *Celsius* ($^{\circ}\text{C}$). Deve ser apreciado que a reação que produz o produto indicado e/ou desejado pode não necessariamente resultar diretamente da combinação de dois reagentes que foram inicialmente adicionados, isto é, podem existir um ou mais intermediários que são produzidos na mistura que finalmente induz à formação do produto indicado e/ou desejado.

30 As seguintes abreviações podem ser usadas nos Exemplos: DCM: diclorometano; DMF: N,N-dimetilformamida; DMAP: 4-dimetilaminopi-

- ridina; EtOAc: acetato de etila; EtOH: etanol; gc: cromatografia de gás; HM-PA: hexametilfosforamida; hplc: cromatografia líquida de alto desempenho; mCPBA: ácido *m*-cloroperbenzóico; MeCN: acetonitrila; MeOH: metanol; TEA: trietilamina; THF: tetraidrofurano; LDA: diisopropilamina de lítio; TLC: cromatografia de camada fina; min: minutos

Exemplo 1: 3-(2-cloro-5-metanossulfonil-fenil)-6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

O procedimento sintético de Exemplo 1 é delineado no Esquema B.



Esquema B

10 Etapa 1 5-Bromo-2,4-bis-(2,4-difluór-fenóxi)-pirimidina.

- Hidreto de sódio (35,0 g, 875 mmols) foi adicionado a 400 mL THF seco, e a mistura foi resfriada em um banho de gelo durante 30 minutos com agitação. 2,4-Difluorofenol (84,0 mL, 879 mmols) foi adicionado em gotas à mistura de agitação durante um período de 75 minutos. O banho de gelo foi removido, e 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (50,23 g, 220 mL) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida para 65°C durante 3,5 horas com agitação, em seguida resfriada para TA. A mistura de reação foi dividida en-

tre 750 mL de EtOAc e 400 mL de água. A camada orgânica foi secada sobre MgSO_4 , filtrada, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 100 mL de EtOAc quente, e 300 mL de hexanos foram adicionados. A mistura foi resfriada para TA e em seguida refrigerada a 5°C durante 18 horas. O precipitado cristalino resultante foi coletado por filtragem, lavado com hexanos frio/EtOAc (3:1), e secado para fornecer 63,66 g (70%) de 5-bromo-2,4-bis-(2,4-difluór-fenóxi)-pirimidina. MS (M+H) = 416.

Etapa 2. [2,4-Bis-(2,4-difluór-fenóxi)-pirimidin-5-il]-(2-cloro-5-metilsulfanil-fenil)-metanona.

À 5-bromo-2,4-bis-(2,4-difluór-fenóxi)-pirimidina (3,83 g, 9,23 mmols) em THF seco a 0°C foi adicionado cloreto de isopropil magnésio (6,93 mL de 2,0 M de solução em THF, 13,85 mmols). A mistura resultante foi agitada a 0°C durante 20 minutos. Uma solução de cloreto de 2-cloro-5-metilsulfanil-benzoíla (4,27 g, 19,33 mmols) em 20 mL de THF seco foi adicionada em gotas, com agitação a 0°C continuada durante uma hora. A mistura de reação foi dividida entre água e acetato de etila, e a camada orgânica foi separada, lavada com salmoura saturada, secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado através de sílica-gel (EtOAc/hexanos 5-25%) para fornecer 3,015 g de [2,4-bis-(2,4-difluór-fenóxi)-pirimidin-5-il]-(2-cloro-5-metilsulfanil-fenil)-metanona, MS (M+H) = 521.

Etapa 3. 3-(2-cloro-5-metilsulfanil-fenil)-6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

A uma solução de [2,4-bis-(2,4-difluór-fenóxi)-pirimidin-5-il]-(2-cloro-5-metilsulfanil-fenil)-metanona (3,0 g, 5,76 mmols) em 10 mL de dioxano/EtOH (10:1) foi adicionado hidrazina (0,19 mL, 5,76 mmols). A mistura resultante foi aquecida até o refluxo durante 24 horas, em seguida resfriada para a TA. A mistura foi dividida entre água e acetato de etila, e a camada orgânica foi separada, lavada duas vezes com 1N de HCl aquoso e uma vez com salmoura saturada, secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado através de sílica-gel (EtOAc/hexanos 5-20%) para fornecer 180 mg de 3-(2-cloro-5-metilsulfanil-fenil)-

6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, MS (M+H) = 405.

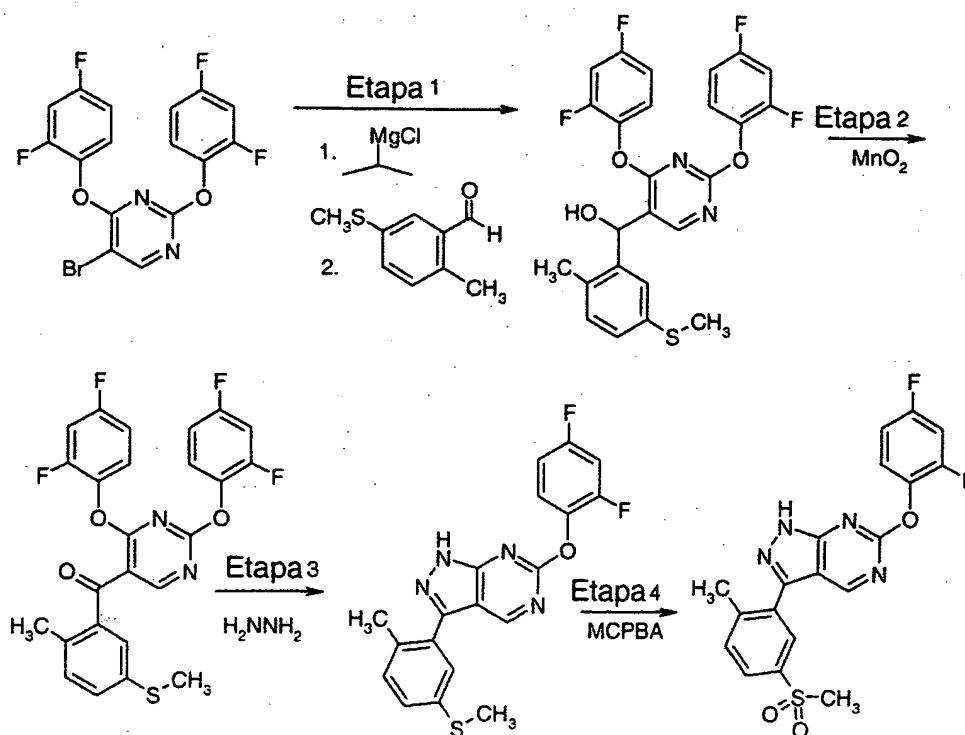
Etapa 4. 3-(2-cloro-5-metanossulfonil-fenil)-6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidina

A uma solução de 3-(2-cloro-5-metilsulfanil-fenil)-6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (158 mg, 0,39 mmol) em 30 mL de THF e 10 mL de MeOH foi adicionado mCPBA (219 mg de 77% de sólidos). A mistura de reação foi agitada durante 16 horas em TA, em seguida dividida entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada três vezes com NaHCO₃ aquoso saturado e uma vez com salmoura saturada, secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado através de sílica-gel (EtOAc/hexanos 20-50%) para fornecer 50,9 mg de 3-(2-cloro-5-metanossulfonil-fenil)-6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidina, ponto de fusão = 251,6 – 252,2°C, MS (M+H) = 437.

Compostos adicionais preparados pelo procedimento acima são mostrados na Tabela 1.

Exemplo 2: 6-(2,4-difluór-fenóxi)-3-(5-metanossulfonil-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

O procedimento sintético de Exemplo 2 é delineado no Esquema C.



Esquema CEtapa 1. [2,4-Bis-(2,4-difluór-fenóxi)-pirimidin-5-il]-(2-metil-5-metilsulfanil-fenil)-metanol

5 5-Bromo-2,4-bis-(2,4-difluór-fenóxi)-pirimidina (2,73 g, 6,587 mmols) foi dissolvido em 20 mL de THF seco, e a solução foi resfriada para 0°C. Cloreto de isopropil magnésio (3,62 mL de 2,0 M de solução em THF) foi adicionado em gotas, e a solução foi agitada a 0°C durante trinta minutos, em seguida resfriada para -78°C. Uma solução de 3-metanossulfanil-6-metil-benzaldeído (1,1g, 6,587 mmols) em 10 mL de THF seco foi adicionada em
 10 gotas, e a mistura de reação foi agitada durante uma hora, tempo durante o qual a mistura de reação foi deixada aquecer para TA. A reação foi extinguida pela adição de 1N de HCl, e a solução resultante foi dividida entre água e acetato de etila, e a camada orgânica foi separada, secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para produzir 2,15 g de [2,4-bis-(2,4-difluór-fenóxi)-pirimidin-5-il]-(2-metil-5-metilsulfanil-fenil)-metanol bruto,
 15 que foi usado na etapa subsequente sem outra purificação.

Etapa 2. [2,4-Bis-(2,4-difluór-fenóxi)-pirimidin-5-il]-(2-metil-5-metilsulfanil-fenil)-metanona

[2,4-Bis-(2,4-difluór-fenóxi)-pirimidin-5-il]-(2-metil-5-metilsulfanil-fenil)-metanol (2,15 g, 4,281 mmols) foi dissolvido em 40 mL de cloreto de metileno juntamente com 10,0 g de MnO₂, e a mistura de reação foi aquecida até o refluxo durante 16 horas. A mistura de reação foi resfriada e filtrada por meio de Celita. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi recristalizado de cloreto de metileno/hexanos para produzir
 20 1,816 g de [2,4-Bis-(2,4-difluór-fenóxi)-pirimidin-5-il]-(2-metil-5-metilsulfanil-fenil)-metanona, MS (M+H) = 501.

Etapa 3. 6-(2,4-difluór-fenóxi)-3-(2-metil-5-metilsulfanil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Usando o procedimento de etapa 2 de Exemplo 1, [2,4-bis-(2,4-difluór-fenóxi)-pirimidin-5-il]-(2-metil-5-metilsulfanil-fenil)-metanona (1,816 g, 3,67 mmols) foi convertido em 6-(2,4-difluór-fenóxi)-3-(2-metil-5-metilsulfanil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (0,59g, 1,532 mmol), MS (M+H) = 385.
 30

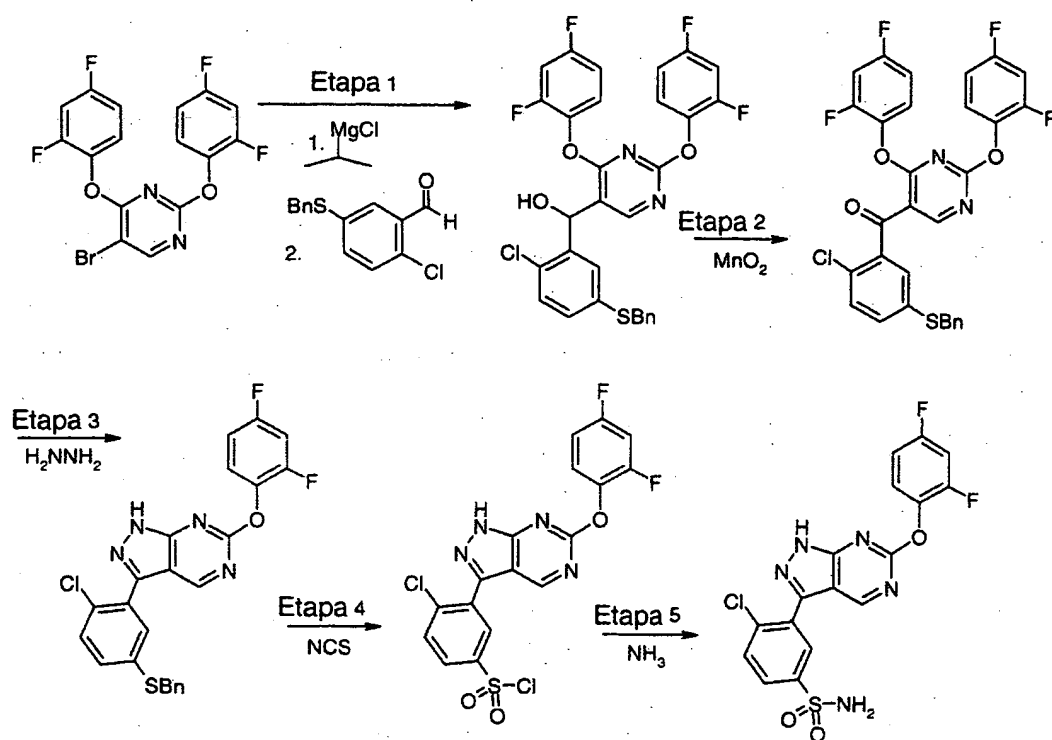
Etapa 4. 6-(2,4-diflúor-fenóxi)-3-(5-metanossulfonil-2-metil-fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidina

Usando o procedimento de etapa 3 de Exemplo 1, 6-(2,4-diflúor-fenóxi)-3-(2-metil-5-metilsulfanil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (0,59 g, 1,532 mmol) foi convertido em 350 mg de 6-(2,4-diflúor-fenóxi)-3-(5-metanossulfonil-2-metil-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, Ponto de fusão = 133 - 135 °C, MS (M+H) = 417.

Compostos adicionais preparados pelo procedimento acima são mostrados na Tabela 1.

10 Exemplo 3: 4-cloro-3-[6-(2,4-diflúor-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-benzenossulfonamida

O procedimento sintético é delineado no Esquema D.



Esquema D

Etapa 1 - (5-Benzilsulfanil-2-cloro-fenil)-[2,4-bis-(2,4-diflúor-fenóxi)-pirimidin-5-il]-metanol

Usando o procedimento de etapa 1 de Exemplo 2, porém substituindo 3-metanossulfanil-6-metil-benzaldeído com 3-benzilsulfanil-6-metil-benzaldeído, 5-bromo-2,4-bis-(2,4-diflúor-fenóxi)-pirimidina (2,0 g, 4,96 mmols)

foi convertido em 1,93 g de (5-benzilsulfanil-2-cloro-fenil)-[2,4-bis-(2,4-difluór-fenóxi)-pirimidin-5-il]-metanol.

Etapa 2. (5-Benzilsulfanil-2-cloro-fenil)-[2,4-bis-(2,4-difluór-fenóxi)-pirimidin-5-il]-metanona

- 5 Usando o procedimento de etapa 2 de Exemplo 2, (5-benzilsulfanil-2-cloro-fenil)-[2,4-bis-(2,4-difluór-fenóxi)-pirimidin-5-il]-metanol (1,93 g, 3,22 mmols) foi convertido em 2,27 g de (5-benzilsulfanil-2-cloro-fenil)-[2,4-bis-(2,4-difluór-fenóxi)-pirimidin-5-il]-metanona, MS (M+H) = 598.

*
10 *Etapa 3. 3-(5-Benzilsulfanil-2-cloro-fenil)-6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina*

Usando o procedimento de etapa 2 de Exemplo 1, (5-benzilsulfanil-2-cloro-fenil)-[2,4-bis-(2,4-difluór-fenóxi)-pirimidin-5-il]-metanona (2,27 g, 3,976 mmols) foi convertido em 0,47 g de 3-(5-benzilsulfanil-2-cloro-fenil)-6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, MS (M+H) = 482.

15 *Etapa 4. Cloreto de 4-cloro-3-[6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-benzenossulfonila.*

- 3-(5-Benzilsulfanil-2-cloro-fenil)-6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (30 mg, 0,98 mmol), N-clorossuccinimida (38 mg), NaCl (57 mg), ácido fórmico (1 mL), água (1 mL) foram adicionados ao cloreto de metileno (2 mL), e a mistura resultante foi agitada em TA durante quatro horas. A reação foi extinguida pela adição de 1N de NaHCO₃ e a mistura resultante foi dividida entre água e acetato de etila. A camada orgânica foi separada, lavada uma vez com salmoura saturada, secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por TLC preparativa (30% de EtOAc em hexanos) para fornecer 34 mg de cloreto de 4-cloro-3-[6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-benzenossulfonila.

25 *Etapa 5. 4-cloro-3-[6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-benzenossulfonamida*

- 30 Cloreto de 4-cloro-3-[6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-benzenossulfonila (34 mg, 0,735 mmol) foi adicionado a uma solução de 2M de NH₃ em MeOH (1 mL), e a mistura de reação foi agitada durante 20 minutos. A mistura de reação foi concentrada sob pressão redu-

zida, e o resíduo foi purificado por TLC preparativa (40% de EtOAc em hexanos) para fornecer 15 mg de 4-cloro-3-[6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-3-il]-benzenossulfonamida, MS (M+H) = 418.

Compostos adicionais feitos pelo procedimento acima são mostrados na Tabela 1.

Exemplo 4: p38 (MAP) cinase *in vitro*

A atividade inibidora de p38 MAP cinase de compostos desta invenção *in vitro* foi determinada avaliando-se a transferência do γ -fosfato de γ -³³P-ATP por p-38 cinase para a Proteína Básica de Mielina (MBP), usando uma menor modificação do método descrito em Ahn, e outros, *J. Biol. Chem.* **266**:4220-4227 (1991).

A forma fosforilada da p38 MAP cinase recombinante foi co-expressa com SEK-1 e MEKK em *E. coli* (vide, Khokhlatchev e outros, *J. Biol. Chem.* **272**:11057-11062 (1997)) e em seguida purificada por cromatografia de afinidade usando uma coluna de Níquel.

A p38 MAP cinase fosforilada foi diluída em tampão de cinase (20 mM de ácido 3-(N-morfolino)propanossulfônico, pH 7,2, 25 mM de fosfato de β -glicerol, 5 mM de ácido etileno glicol-bis(beta-éter de aminoetila)-N,N,N',N'-tetraacético, 1 mM de orto-vanadato de sódio, 1 mM de ditioneitol, 40 mM de cloreto de magnésio). O composto teste dissolvido em DMSO ou apenas DMSO (controle) foi adicionado e as amostras foram incubadas durante 10 minutos a 30°C. A reação de cinase foi iniciada pela adição de um coquetel de substrato contendo MBP e γ -³³P-ATP. Após incubação durante um adicional de 20 minutos a 30°C, a reação foi terminada pela adição de 0,75% de ácido fosfórico. O MBP fosforilado foi em seguida separado do γ -³³P-ATP residual usando uma membrana de fosfocelulose (Millipore, Bedford, MA) e quantificado usando um contra cintilação (Packard, Meriden, CT).

Usando o procedimento acima, descobriu-se que os compostos da invenção são inibidores de p38 MAP cinase. Por exemplo, 2-[3-(2-cloro-5-metanossulfonil-fenil)-6-(2,4-difluór-fenóxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino]-propano-1,3-diol exibiu a IC₅₀ de p38 (uM) de aproximadamente 0,002.

Exemplo 5: Formulações

- Preparações farmacêuticas para liberação de várias rotinas são formuladas como mostrado nas seguintes Tabelas. "Ingrediente ativo" ou "Composto ativo" como usado nas Tabelas significa um ou mais dos compostos de Fórmula I.

Composição para Administração Oral

Ingrediente	% de peso/peso
Ingrediente ativo	20.0%
Lactose	79,5%
Estearato de magnésio	0,5%

Os ingredientes são misturados e distribuídos em cápsulas contendo cerca de 100 mg cada; uma cápsula deve aproximar-se a uma dosagem diária total.

10. Composição para Administração Oral

Ingrediente	% de peso/peso
Ingrediente ativo	20,0%
Estearato de magnésio	0,5%
Croscarmelose sódica	2,0%
Lactose	76,5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0%

Os ingredientes são combinados e granulados usando um solvente tal como metanol. A formulação é em seguida secada e formada em comprimidos (contendo cerca de 20 mg do composto ativo) com uma máquina de comprimido apropriada.

15. Composição para Administração Oral

Ingrediente	Quantidade
Composto ativo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloreto de sódio	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g

Ingrediente	Quantidade
Açúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (70% de solução)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Flavorizantes	0,035 ml
Corantes	0,5 mg
Água Destilada	q.s, a 100 ml

Os ingredientes são misturados para formar uma suspensão para administração oral.

Formulação Parenteral

Ingrediente	% de peso/peso
Ingrediente ativo	0,25 g
Cloreto de sódio	qs para tornar isotônico
Água para injeção	100 ml

- 5 O ingrediente ativo é dissolvido em uma porção da água para injeção. Uma quantidade suficiente de cloreto de sódio é em seguida adicionada com agitação para tornar a solução isotônica. A solução é preparada para pesar com o restante da água para injeção, filtrada por meio de filtro de membrana de 0,2 micron e embalada sob condições estéreis.

Formulação de Supositório

Ingrediente	% peso/peso
Ingrediente ativo	1,0%
Polietileno glicol 1000	74,5%
Polietileno glicol 4000	24,5%

- 10 Os ingredientes são fundidos juntamente e misturados em um banho a vapor, e derramados em moldes contendo de 2,5 g de peso total.

Formulações Tópicas

Ingredientes	gramas
Composto ativo	0,2-2
Span 60	2

Ingredientes	gramas
Tween 60	2
Óleo mineral	5
Petrolato	10
Metil parabeno	0,15
Propil parabeno	0,05
BHA (hidróxi anisol butilado)	0,01
Água	q.s. 100

Todos os ingredientes, exceto água, são combinados e aquecidos para cerca de 60°C com agitação. Uma quantidade suficiente de água em cerca de 60°C é em seguida adicionado com vigorosa agitação para emulsificar os ingredientes, e água em seguida adicionada q.s. cerca de 100 g.

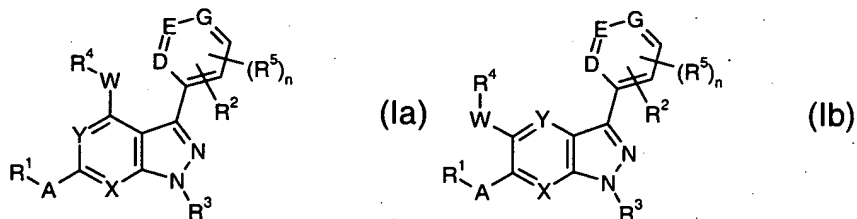
Formulações de *Spray* Nasal

Diversas suspensões aquosas contendo de cerca de 0,025-0,5 por cento do composto ativo são preparadas como formulações de *spray* nasal. As formulações opcionalmente contêm ingredientes ativos tais como, por exemplo, celulose microcristalina, carboximetilcelulose de sódio, dextrose, e similares. Ácido clorídrico pode ser adicionado para ajustar o pH. As formulações de *spray* nasal podem ser liberadas por meio de bomba dosadora de *spray* nasal tipicamente liberando cerca de 50-100 microlitros de formulação por acionamento. Uma escala de dosagem típica é de 2-4 *sprays* a cada 4-12 horas.

Ao mesmo tempo que a presente invenção foi descrita com referência às modalidades específicas desta, deve ser entendido por aqueles versados na técnica que várias mudanças podem ser feitas e equivalentes podem ser substituídos sem afastar-se do real espírito e escopo da invenção. Além disso, muitas modificações podem ser feitas para adaptar uma situação particular, material, composição de matéria, etapa ou etapas de processo, ao espírito e escopo objetivos da presente invenção. Todas as tais modificações destinam-se a incluir-se no escopo das reivindicações anexas a este.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da Fórmula Ia ou Ib



ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmos, em que:

- n é de 0 a 4;
- 5 R¹ é fenila opcionalmente substituída;
- R² é heteroarila, heterociclila, -C(=O)-R^a, -CN, -S(O)_mR^a, -NR^bC(=O)-R^a, -O-C(=O)-R^a ou -NR^bSO₂R^a, em que
- m é de 0 a 2,
- R^a é alquila, heteroalquila, amino, alquilamino, dialquilamino,
- 10 hidróxi ou alcóxi, e
- R^b é hidrogênio ou alquila;
- R³ é hidrogênio ou alquila;
- R⁴ é hidrogênio, alquila, hidróxi, amino, heteroalquila, heteroalcóxi, heteroalquilamino, heterociclila, heterociclilalquila, hidroxicicloalquila,
- 15 cicloalquilalquila, alquilsulfonila, alquilsulfonamido, arila, heteroarila, aralquila, heteroaralquila, alcóxi, heteroaralcóxi, -(CHR^c)_r-C(=O)-R^d, -(CHR^c)_r-O-C(=O)-R^d, -(CHR^c)_r-NH-C(=O)-R^d ou -SO₂-R^d, em que
- R^c é hidrogênio, alquila ou heteroalquila;
- R^d é alquila, hidróxi, amino, heteroalquila, arila, aralquila, hetero-
- 20 arila, ou heterociclila;
- r é de 0 a 4;
- cada R⁵ é independentemente alquila, halo, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, ciano, nitro, hidróxi, amino, heteroalquila, heterociclila, heterociclilalquila, hidroxicicloalquila, cicloalquilalquila, alcoxialquilóxi, arila, heteroarila, aralquila, heteroaralquila, aralcóxi, heteroaralquióxi, cianoalcóxi, alquenilalcóxi, alquinilalcóxi, hidroxialquilóxi, hidroxialquilalquinilalcóxi, -(CHR^e)_s-C(=O)-R^f, -(CHR^e)_s-O-C(=O)-R^f, -(CHR^e)_s-NH-C(=O)-R^f ou -SO₂-R^f, em que
- 25

R^e é hidrogênio, alquila ou heteroalquila;

R^f é alquila, hidróxi, amino, alquilamino, heteroalquila, arila, aralquila, heteroarila, ou heterociclila; e

s é de 0 a 4;

5 X e Y são nitrogênio, ou um de X e Y é nitrogênio e o outro é CR^g ; em que

R^g é hidrogênio, alquila, hidróxi, alcóxi, amino, haloalquila, ciano, halo, heteroalquila, $C(=O)-R^h$ ou $-SO_2-R^h$, em que R^h é hidrogênio ou alquila; um ou dois de D, E e G é nitrogênio, ou D, E e G são carbono;

10 W é uma ligação, O, $S(O)_t$, CH_2 ou NR^i ; em que

t é de 0 a 2, e

R^i é hidrogênio, alquila, heteroalquila, heterociclila, hidroxicicloalquila, $-C(=O)-R^j$ ou $-SO_2-R^j$, em que R^j é alquila, arila, aralquila, heteroarila, heteroalquila ou heterociclila; ou

15 W e R^4 juntos formam ciano; ou

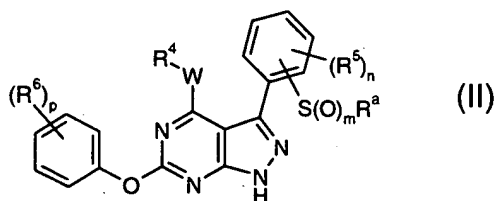
R^4 e R^i juntamente com os átomos aos quais eles são ligados podem formar um anel heterocíclico;

A é O, CH_2 , $S(O)_u$, $C(=O)$, NR^k , ou $CH(OR^k)$, em que

u é de 0 a 2, e

20 R^k é hidrogênio ou alquila.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o referido composto é da Fórmula II



em que:

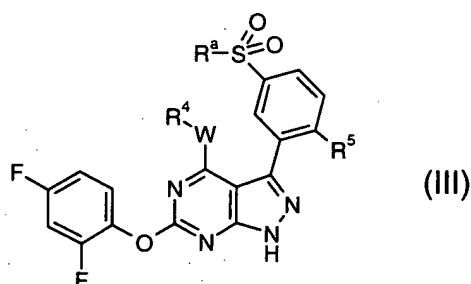
p é de 0 a 4;

25 cada R^6 é independentemente halo, alquila, alcóxi, haloalquila, haloalcóxi ou ciano; e

m, n, W, R^a , R^4 e R^5 são como definidos na reivindicação 2.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que o referido

composto é da Fórmula III



em que W, R^a, R⁴ e R⁵ são como definidos na reivindicação 2.

4. Composição compreendendo um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto como definido na reivindicação 1.

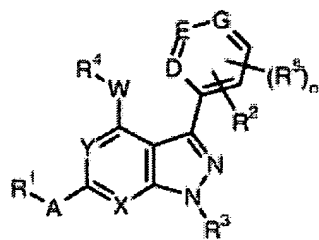
5. Método para tratar distúrbios mediados por p38 selecionados de artrite, doença de Crohn, síndrome do intestino irritável, síndrome de angústia respiratória de adulto, e doença pulmonar obstrutiva crônica, o referido método compreendendo administrar a um paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto como definido na reivindicação 1.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, para uso no tratamento do corpo humano ou animal.

7. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio mediado por p38, em particular selecionados de artrite, doença de Crohn, síndrome do intestino irritável, síndrome de angústia respiratória de adulto, e doença pulmonar obstrutiva crônica.

8. Invenção como anteriormente descrita.

(Ia)



(Ib)

