



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

(11) PI 0921097-0 B1



(22) Data do Depósito: 24/11/2009

(45) Data de Concessão: 02/03/2021

(54) Título: COMPOSTO OU SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, INTERMEDIÁRIO DO COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO COMPOSTO

(51) Int.Cl.: C07D 231/14; A61K 31/415; A61K 31/4155; A61K 31/437; A61K 31/454; (...).

(30) Prioridade Unionista: 01/05/2009 JP 2009-112344; 21/11/2008 JP 2008-298821.

(73) Titular(es): RAQUALIA PHARMA INC..

(72) Inventor(es): TATSUYA YAMAGISHI; KIYOSHI KAWAMURA; TADASHI INOUE; YUJI SHISHIDO; HIROAKI ITO.

(86) Pedido PCT: PCT JP2009069816 de 24/11/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/058858 de 27/05/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 17/05/2011

(57) Resumo: COMPOSTO DERIVADO DE PIRAZOL-3CARBOXAMIDA COM ATIVIDADE DE ANTAGONISTA DE RECEPTOR 5-HT2B, AGENTE PREVENTIVO OU TERAPÊUTICO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO DO COMPOSTO OU SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL E MÉTODO OU PREVENÇÃO OU TRATAMENTO É revelado um composto representado por fórmula geral (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, que é útil como um antagonista seletivo de um receptor 5-HT2B. O composto e seu sal úteis para o tratamento ou prevenção de várias doenças e condições associadas com um receptor 5-HT2B,

**COMPOSTO OU SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL,
INTERMEDIÁRIO DO COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E USO
DO COMPOSTO**

CAMPO TÉCNICO

5 A invenção refere-se aos derivados de pirazol-3-carboxamida novos. Os compostos desta invenção são compostos úteis como antagonistas de receptor 5-HT_{2B} e são úteis para prevenção ou tratamento de várias doenças relacionadas a este receptor. A presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica que compreende os derivados acima.

10 **ESTADO DA TÉCNICA**

A serotonina (5-hidroxitriptamina), que foi descoberta a primeira vez em 1948, é um dos neurotransmissores e é um dos derivados da triptamina, que são distribuídos com alta concentração para a área do hipotálamo, gânglio basal, núcleo da rafe medula e assim por diante. A serotonina é uma substância química
15 contida em animais, incluindo humanos e é biosintetizada a partir de triptofano. Cerca de 10 mg de serotonina são encontrados em humanos e a maior parte dela é distribuída para a célula cromafina na mucosa do intestino delgado. A serotonina sintetizada aqui atua no músculo como o intestino e refere-se altamente com a motilidade do trato gastrointestinal. A serotonina também é
20 encontrada no sistema nervoso central e contribui para as atividades mentais no ser humano. Muita atenção está sendo prestada para o efeito da serotonina da vida diária aos transtornos mentais tais como depressão e neurose. Nos últimos anos, os medicamentos curativos contra estas doenças têm sido desenvolvidos utilizando os medicamentos que afetam a serotonina.

25 Por outro lado a serotonina é um dos receptores acoplados à proteína G principalmente no sistema nervoso central. A serotonina é categorizada em 7 famílias de 5-HT₁ a 5-HT₇ e 14 subtipos são reconhecidos. Embora as investigações farmacológicas sobre cada subtipo têm sido continuadas (literatura de não-patente 1), três subtipos, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C}, são encontrados na
30 família 5-HT₂. Além disso, sobre o receptor 5-HT_{2B} vários efeitos farmacológicos têm sido relatados como úteis para a prevenção ou tratamento de várias doenças.

Em geral, os antagonistas dos receptores 5-HT_{2B} são considerados úteis para a prevenção ou tratamento de uma variedade de doenças, incluindo enxaqueca, dor inflamatória, dor nociceptiva, fibromialgia, dor lombar crônica,
35 dor visceral, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), constipação, diarreia,

distúrbios gastrintestinal funcional, síndrome do intestino irritável (a seguir é chamado IBS para encurtar). A definição e o critério é descrito em ROMA III, (literatura de não-patente 2), asma, osteoartrite, artrite reumatóide, doença de Crohn, colite ulcerativa, glomerulonefrite, nefrite, dermatite, hepatite, vasculite, isquemia renal, derrame cerebral, infarto do miocárdio, isquemia cerebral, doença de Alzheimer, obstrução reversível das vias aéreas, síndrome da doença respiratória do adulto, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), hipertensão pulmonar (PH), pneumonia intersticial idiopática, bronquite, fibrose hepática alveolite fibrosante criptogênica, esclerose múltipla, depressão, ansiedade e obesidade. (Literaturas de não-patente 3-7)

Além disso, no respeitante aos receptores 5-HT_{2B}, a relação do referido receptor com o aparelho digestivo e artéria pulmonar é conhecida com base nos experimentos utilizando inibidores seletivos de 5-HT_{2B}.

O que concerne ao papel do aparelho digestivo, os antagonistas do receptor 5-HT_{2B} são úteis para IBS com base na depreciação da contração intestinal humana por estimulação elétrica (literatura de patente 1). É descrito que os antagonistas de 5-HT_{2B} são eficazes para o tratamento de distúrbio intestinal funcional com base na contração intestinal de ratos através da estimulação de serotonina (literatura de patente 2). Além disso, a redução do limite de dor contra a distensão colônica é relatada em ratos tratados com 2,4,6-trinitrobenzeno ácido sulfônico (chamado de TNBS a seguir), que é considerado como um modelo de hipersensibilidade visceral (literatura de não-patente 8).

Além disso, os antagonistas de 5-HT_{2B} deprimiram o aumento do peso da defecação por estresse no modelo de defecação induzida por estresse em ratos geralmente considerado como um modelo de IBS, que pode ser confirmado como útil para IBS de diarreia-predominante. Além disso, quando o estresse é dado aos ratos, a resposta de dor aumenta contra a distensão colônica, os agonistas de 5-HT_{2B} suprimem o aumento da resposta à dor.

No que concerne ao papel na artéria pulmonar, é descrito que o receptor 5-HT_{2B} refere-se ao aprimoramento do modelo de camundongos cronicamente hipóxicos de hipertensão pulmonar, os compostos antagônicos de 5-HT_{2B} são eficazes para o tratamento de hipertensão pulmonar (literatura de não-patente 9). É relatado que os antagonistas seletivos de 5-HT_{2B} mostraram redução da pressão arterial no início do estudo da fase II contra pacientes com hipertensão pulmonar com doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) no teste duplamente cego utilizando placebo como referência (literatura de não-patente

10) em que antagonistas seletivos de 5-HT_{2B} tiveram confirmada a sua segurança e utilidade em humanos.

LISTA DE CITAÇÃO

LITERATURAS DE PATENTE

- 5 Literatura de Patente 1: Panfleto 02/056010 de publicação internacional
Literatura de Patente 2: Publicação japonesa de pedido de patente não examinado (Tradução do pedido PCT) No. 1997-510216

LITERATURAS DE NÃO-PATENTE

- Literatura de não patente 1: Phamacol.Rev.1994, 46, 157-203
- 10 Literatura de não patente 2: Drossman et al, Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases (2006) Vol.15 (3), 237-241
- Literatura de não patente 3: Johnson KwCephalalgia 23 (2): 117-23 (2003)
- Literatura de não patente 4: Allman JM et al, TRENDS in Cognitives
15 Sciences 9 (8): 367-373 (2005)
- Literatura de não patente 5: Borman RA et al, Br J Pharmacol. 135 (5): 114, 4-51 (2002)
- Literatura de não patente 6: Beattie DT et al, Br J Pharmacol. 143 (5):549-60 (2004)
- 20 Literatura de não patente 7: Kubera M et al, Psychiatry Res.30; 134 (3):251-8 (2005)
- Literatura de não patente 8: The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol.302, nº 3, 1013-1022 (2002), 2) Pharmacology (2008), 81 (2), 144-150))

- 25 Literatura de não patente 9: Nature Medicine, 8 (10) :1129-1135, 2002
Literatura de não patente 10: PRX-08066: EPIX Pharmaceuticals

RESUMO DA INVENÇÃO

PROBLEMA TÉCNICO

- 30 O objetivo desta invenção é prover uma composição de medicamentos e farmacêutica que contenha compostos com atividade de antagonista de receptor 5-HT_{2B} seletivo como ingredientes eficazes. Além disso, pela afinidade do receptor seletivo elevada e reduzindo a relação com os outros receptores, reduzindo várias ações desfavoráveis, que o antagonista de receptor 5-HT_{2B} se relaciona, também é o objetivo da presente invenção.

- 35 SOLUÇÃO PARA O PROBLEMA

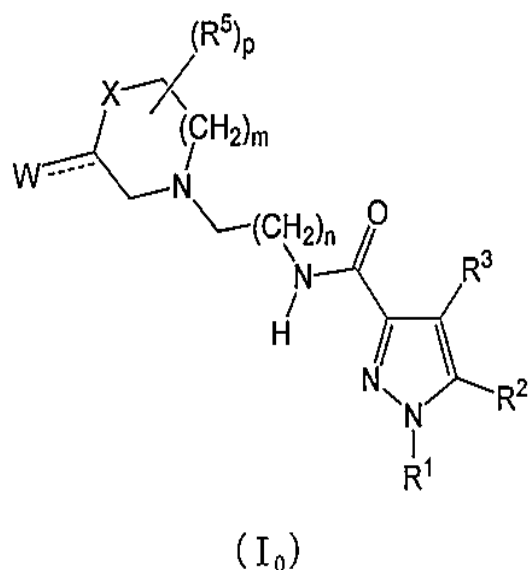
Inventores da presente invenção, para resolver o problema referido acima descobriram que os derivados de pirazol-3-carboxamida novos com a estrutura química única mostram a atividade antagonista seletiva e forte contra o receptor 5-HT_{2B} entre os subtipos de receptores de serotonina. Além disso, eles confirmaram que os derivados de pirazol-3-carboxamida novos aprimoraram efetivamente o limiar da dor visceral no modelo de IBS induzido por TNBS de rato. Portanto, derivados de 5-substituído-1H-pirazol-3-carboxamida novos são úteis para prevenção ou tratamento de condições de doença mediadas pela estimulação do receptor acima, tais como enxaqueca, dor inflamatória, dor nociceptiva, fibromialgia, dor lombar crônica, dor visceral, doença de refluxo gastroesofágico (GERD), constipação, diarreia, distúrbio gastrointestinal funcional, síndrome do intestino irritável (IBS), asma, osteoartrite, artrite reumatóide, doença de Crohn, colite ulcerativa, glomerulonefrite, nefrite, dermatite, hepatite, vasculite, isquemia renal, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, isquemia cerebral, doença de Alzheimer, obstrução reversível das vias aéreas, síndrome da doença respiratória do adulto, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), hipertensão pulmonar (PH), pneumonia intersticial idiopática, bronquite, fibrose hepática, alveolite fibrosante criptogênica, esclerose múltipla, depressão, ansiedade e obesidade.

Esta invenção foi concluída com base na visão acima e provê os seguintes compostos ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, os referidos compostos ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, agentes de prevenção ou tratamento de doenças relacionadas com o receptor 5-HT_{2B} como ingrediente eficaz, composições farmacêuticas contendo os referidos compostos ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, ou método de tratamento dos referidos compostos ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

Notadamente, a presente invenção é como se segue:

[1] Um composto da seguinte fórmula geral (I) ou seu sal farmacologicamente aceitável,

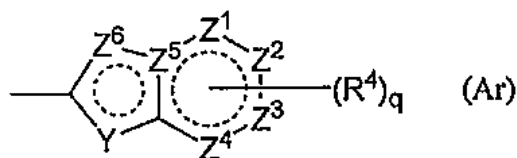
30



em que,

- R¹ é grupo alquila menor de cadeia linear, cadeia ramificada ou cíclica com 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo haloalquila de cadeia linear, cadeia ramificada ou cíclica com 1 a 6 átomos de carbono;

R² é um grupo de anel (hetero)aril da seguinte fórmula geral (Ar);



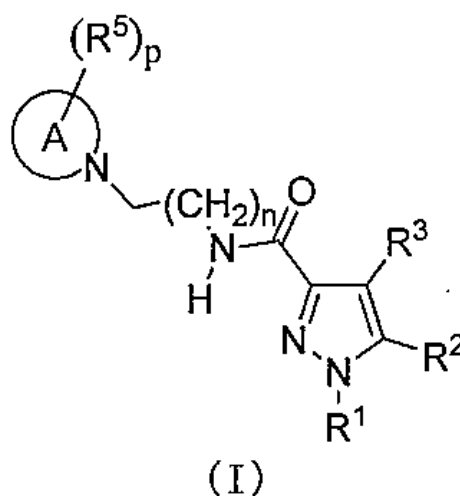
R³ é um átomo de hidrogênio ou halogênio;

- 10 R⁴ é um grupo alquila menor de cadeia linear, cadeia ramificada ou cíclica com 1 a 6 átomos de carbono, um grupo haloalquila de cadeia linear, cadeia ramificada ou cíclica com 1 a 6 átomos de carbono, OH, OR^{1A}, halogênio, -(CH₂)_aOH, CO₂H, CONH₂, CONHR^{1A}, CONR^{1A}R^{1A}, CN, COR^{1A}, NH₂, NHR^{1A}, NR^{1A}R^{1A}, NHCOR^{1A}, SR^{1A}, SOR^{1A}, SO₂R^{1A}, SO₂NH₂, SO₂NHR^{1A}, SO₂NR^{1A}R^{1A} ou NHSO₂R^{1A}, quando q
- 15 é plural, R⁴ pode ser igual ou diferente; quando R⁴ tem dois R^{1A}, eles podem ser iguais ou diferentes, ou R^{1A} pode combinar com o outro R^{1A};

- R⁵ é um grupo alquila menor de cadeia linear, cadeia ramificada ou cíclica com 1 a 6 átomos de carbono, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_aOR^{1B}, halogênio, CONH₂, CONR^{1B}R^{1B}, COR^{1B}, SO₂R^{1B}, -OCH₂CH₂NR^{1B}R^{1B} ou um grupo haloalquila de
- 20 cadeia-linear, cadeia ramificada ou cíclica com 1 a 6 átomos de carbono; quando p é plural, R⁵ pode ser igual ou diferente, ou R⁵ pode combinar com o outro R⁵;

R^{1A} e R^{1B} são cada um independentemente um grupo alquila menor de cadeia linear, cadeia ramificada ou cíclica com 1 a 6 átomos de carbono, ou um grupo haloalquila de cadeia linear, cadeia ramificada ou cíclica com 1 a 6 átomos de carbono;

- 5 a é 0, 1 ou 2;
 m é 0, 1 ou 2;
 n é 1 ou 2;
 p é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; e
 q é 0, 1, 2 ou 3;
- 10 X é CH_2 , NH, O, S, SO, SO_2 , CHR^5 , CR^5R^5 (R^5 é igual conforme descrito acima, e pode ser igual ou diferente), ou NR^5 (R^5 é igual conforme o descrito acima);
 W é um átomo de oxigênio, (H, H), (H, R^5) ou (R^5 , R^5), quando X é CH_2 , NH, O, CHR^5 , CR^5R^5 ou NR^5 , ou W é (H, H), (H, R^5), ou (R^5 , R^5) quando X é S, SO ou SO_2 ; em que (H, H), (H, R^5) ou (R^5 , R^5) significa que W representa dois grupos monovalentes, e o referido dois grupos monovalentes são H e H, H e R^5 , R^5 e R^5 ;
- 15 Y é NH, NR^1 , O ou S;
 Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 e Z^6 e são cada um independentemente N, C, CH ou CR^4 (R^4 é igual conforme o descrito acima e 1, 2 ou 3 de Z^1 a Z^6 pode representar um átomo de nitrogênio).
- 20 [2] Um composto da seguinte fórmula geral (I) ou seu sal farmaceuticamente aceitável.



em que,

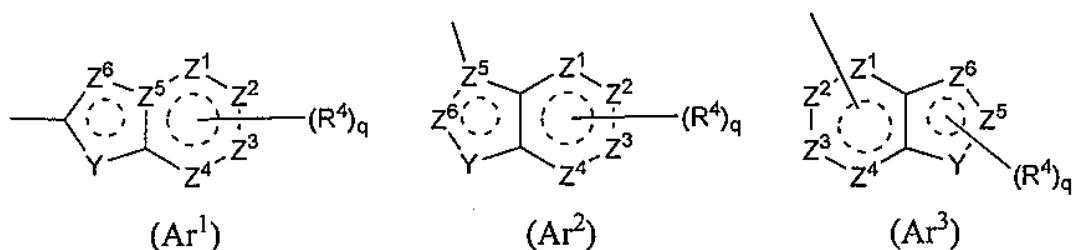
- 25 A é um anel de 3 a 8 elementos e pode conter 0 a 4 heteroátomos selecionados de O, S e N;

R¹ é um grupo C₁-C₆ alquila ou um grupo C₁-C₆ haloalquila;

R² é um grupo arila bicíclico ou monocíclico saturado ou parcialmente ou totalmente insaturado, que pode ser substituído por R⁴;

R³ é um átomo de hidrogênio ou halogênio;

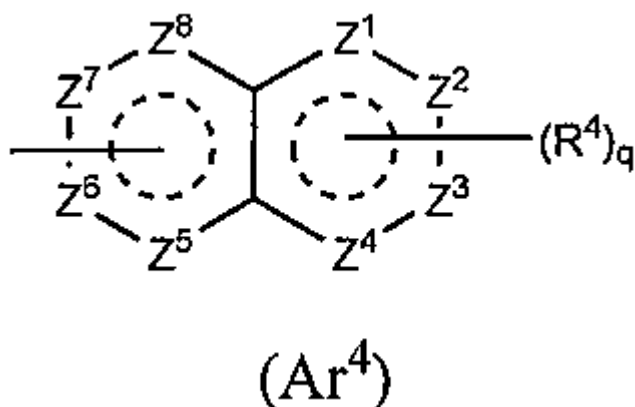
- 5 R⁴ é um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo C₁-C₆ haloalquila, OH, OR^{1A}, halogênio, -(CH₂)_aOH, CO₂H, CONH₂, CONHR^{1A}, CONR^{1A}R^{1A}, CN, COR^{1A}, NH₂, NHR^{1A}, NR^{1A}R^{1A}, NHCOR^{1A}, SR^{1A}, SOR^{1A}, SO₂R^{1A}, SO₂NH₂, SO₂NHR^{1A}, SO₂NR^{1A}R^{1A} ou NHSO₂R^{1A}; quando q é plural, R⁴ pode ser igual ou diferente, quando R⁴ tem dois R^{1A}, eles podem ser iguais ou diferentes ou R^{1A} pode combinar com o outro R^{1A};
- 10 R⁵ é um grupo C₁-C₆ alquila, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_aOR^{1B}, halogênio, CONH₂, CONR^{1B}R^{1B}, COR^{1B}, SO₂R^{1B}, -OCH₂CH₂NR^{1B}R^{1B} ou um grupo C₁-C₆ haloalquil; quando p é plural, R⁵ pode ser igual ou diferente, ou R⁵ pode combinar com o outro R⁵;
- R^{1A}, R^{1B} são cada um independentemente um grupo C₁-C₆ alquila ou um grupo
- 15 C₁-C₆ haloalquila;
- a é 0, 1 ou 2;
- n é 1 ou 2;
- p é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; e
- q é 0, 1, 2 ou 3.
- 20 [3] O composto ou o sal farmaceuticamente aceitável, conforme descrito no [2] acima, em que R² é o seguinte Ar¹, Ar², Ar³ ou Ar⁴,



em que,

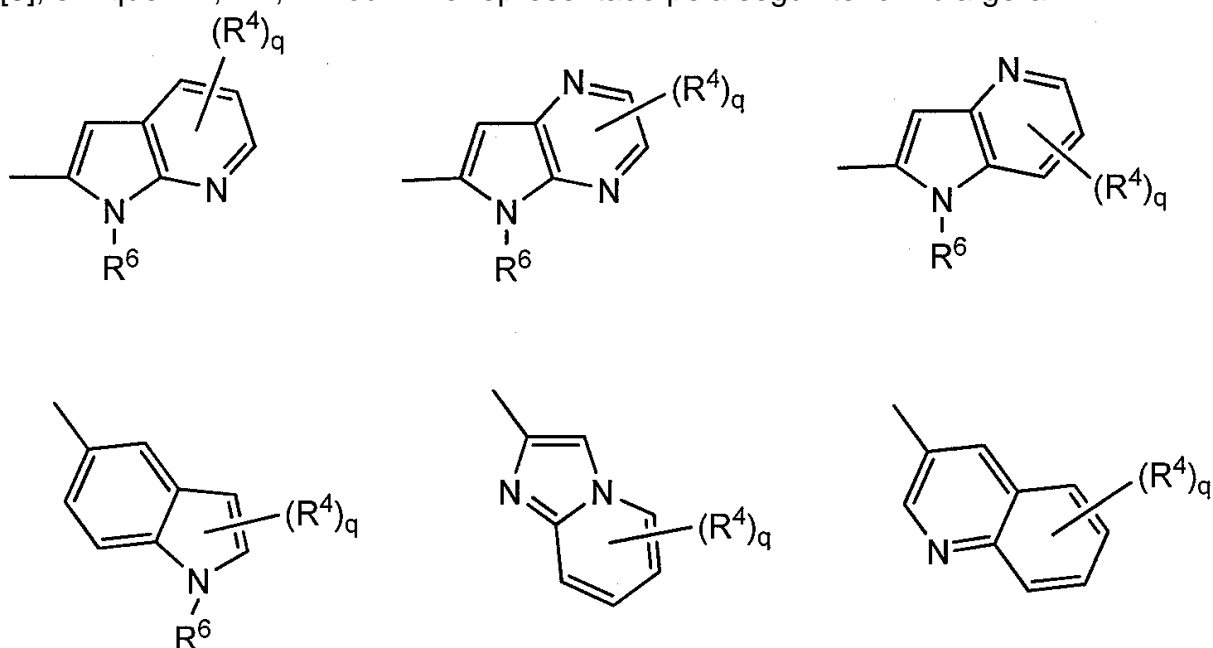
- 25 R⁴ e q são iguais ao descrito no [2] acima;
- Y é NH, NR⁶, O ou S;
- Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ e Z⁶ e são cada um independentemente N, C, CH, ou CR⁴ (1, 2 ou 3 de Z¹ a Z⁶ pode representar um átomo de nitrogênio); e
- R⁶ é hidrogênio, um grupo C₁-C₆ alquila, um grupo C₁-C₆ haloalquila, um grupo
- 30 C₁-C₆ alcóxi C₁-C₆ alquila, um grupo hidroxila C₁-C₆ alquila, um grupo halo C₁-C₆ alcóxi C₁-C₆ alquila, um grupo diC₁-C₆ alquilamino C₁-C₆ alquila, um grupo mono

- C₁-C₆ alquilamino C₁-C₆ alquila, um grupo amino C₁-C₆ alquila, um grupo C₃-C₈ ciclo C₁-C₆ alquila (referido grupo C₃-C₈ ciclo C₁-C₆ alquila pode ser substituído com 1 ou 2 grupos, cada um independentemente selecionado de hidróxi, C₁-C₆ alcóxi e C₁-C₆ acilóxi, e pode ter S (enxofre), O (oxigênio) ou NR₁), um grupo
- 5 aminocarbonil C₁-C₆ alquila, um grupo mono C₁-C₆ alquilaminocarbonil C₁-C₆ alquila, um grupo di C₁-C₆ alquilaminocarbonil C₁-C₆ alquil, um grupo hidróxicarbonil C₁-C₆ alquila ou um grupo C₁-C₆ alquilsulfonil,



em que,

- 10 R⁴ e q são iguais ao descrito no [2] acima, e Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷ e Z⁸ são cada um independentemente N, C, CH ou CR⁴ (1, 2 ou 3 de Z¹ a Z⁸ pode representar um átomo de nitrogênio).
- [4] O composto ou o seu sal farmacologicamente aceitável, tal como descrito no acima
- 15 [3], em que Ar¹, Ar², Ar³ ou Ar⁴ é representado pela seguinte fórmula geral:



em que,

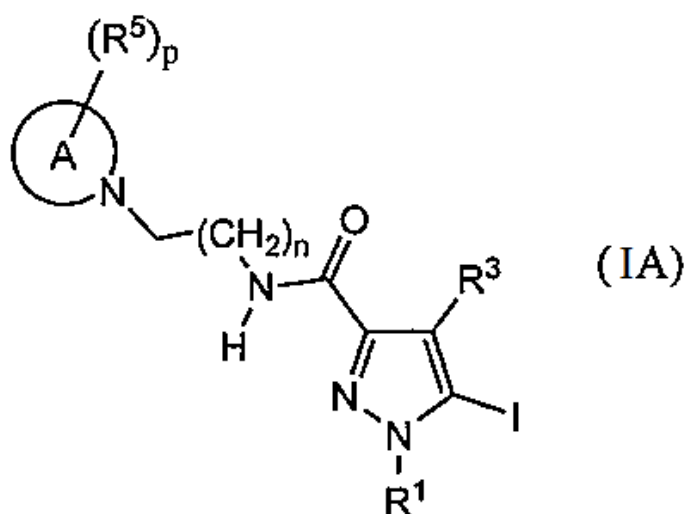
R⁴ e q são iguais ao descrito no [2] acima;

R⁶ é hidrogênio ou um grupo C₁-C₆ alquila, e

(R⁴)_q pode substituir um dos dois anéis ou ambos os anéis.

- [5] O composto ou o seu sal farmaceuticamente aceitável, conforme descrito no
- 5 [2] acima, em que o anel A é morfolina, piperidina, pirrolidina ou azetidina que se liga em N;
- n é 1;
- p é 0, 1 ou 2; e
- q é 0, 1 ou 2.
- 10 [6] O composto ou seu sal farmaceuticamente aceitável, conforme descrito no [2] acima, em que o composto representado pela fórmula geral (I) é selecionado do grupo constituído por
- 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-metil-5-{5-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-
- 15 carboxamida;
- 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 20 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-metil-5-{5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 5-{5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-
- 25 carboxamida;
- 5-{5-ciano-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 5-{6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 30 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il}-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 5-{5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 5-{5-fluoro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-
- 35 pirazol-3-carboxamida;

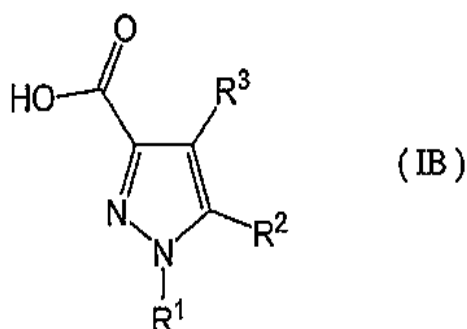
- N-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]-5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N-[2-(azetidín-1-il)etil]-5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 1-metil-5-(2-metil-1H-indol-5-il)-N-[2-(morfolín-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 5 5-(1,2-dimetil-1H-indol-5-il)-1-metil-N-[2-(morfolín-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 5-[1-(2-metoxietil)-1H-indol-3-il]-1-metil-N-[2-(morfolín-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 5-(4-acetamido-1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolín-4-il)etil]-1H-pirazol-3-
- 10 carboxamida;
- 5-{imidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolín-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 5-{6-fluoroimidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolín-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 15 5-{7-fluoroimidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolín-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- 5-{6-cianoimidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolín-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]-1-metil-5-(quinolín-3-il)-1H-pirazol-3-
- 20 carboxamida;
- N-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]-1-metil-5-{1H-pirrólo[2,3-b]piridín-2-il}-1H-pirazol-3-carboxamida; e
- 5-{7-cianoimidazo[1,2-a]piridín-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolín-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida.
- 25 [7] Um intermediário do composto descrito no [2] acima, que é representado pela fórmula geral (1A):



em que, cada descrição é igual ao descrito no [2] acima.

[8] Um intermediário do composto descrito no [2] acima, que é representado pela fórmula geral (1B):

5



em que, R¹, R², R³ são os mesmos conforme definidos na fórmula (I), e OH de ácido carboxílico pode ser substituído por um substituinte removível.

[9] Um agente preventivo ou terapêutico para doenças em que os receptores 5-HT_{2B} estão envolvidos em que o composto ou seu sal farmacologicamente aceitável, conforme descrito em qualquer um dos [2] a [6], é um ingrediente eficaz.

10

[10] Uma composição farmacêutica compreendendo o composto ou o seu sal farmacologicamente aceitável, conforme descrito em qualquer um dos [2] a [6], e um carreador farmacologicamente aceitável.

15

[11] Uma composição farmacêutica para a prevenção ou tratamento de uma condição de doença mediada por receptores 5-HT_{2B}, em um sujeito mamífero, que compreende uma quantidade eficaz do composto ou seu sal farmacologicamente

aceitável, conforme descrito em qualquer um dos [2] a [5], e um carreador farmacologicamente aceitável.

[12] Uma composição farmacêutica compreendendo o composto conforme descrito em qualquer um dos [2] a [6], compreendendo ainda outro agente farmacologicamente ativo.

[13] O composto ou seu sal farmacologicamente aceitável, conforme descrito em qualquer um dos [2] a [6], para uso na prevenção ou tratamento de uma condição de doença mediada por receptores 5-HT_{2B}.

[14] Uma utilização do composto ou seu sal farmacologicamente aceitável, conforme descrito em qualquer um dos [2] a [6], para a fabricação de um medicamento para a prevenção ou tratamento de uma condição mediada por receptores 5-HT_{2B}.

[15] Um método de prevenção ou tratamento para enxaqueca, dor inflamatória, dor nociceptiva, dor neuropática, fibromialgia, dor lombar crônica, dor visceral, doença do refluxo gastroesofágico (GERD), constipação, diarreia, distúrbio gastrointestinal funcional, síndrome do intestino irritável, asma, osteoartrite, artrite reumatóide, doença de Crohn, colite ulcerativa, glomerulonefrite, nefrite, dermatite, hepatite, vasculite, isquemia renal, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, isquemia cerebral, doença de Alzheimer, obstrução reversível das vias aéreas, síndrome da doença respiratória do adulto, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), hipertensão pulmonar (PH), pneumonia intersticial idiopática, bronquite, fibrose hepática, alveolite fibrosante criptogênica, esclerose múltipla, depressão, ansiedade ou obesidade, que é caracterizada pela administração de uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica, compreendendo o composto ou seu sal farmacologicamente aceitável, conforme descrito em qualquer um dos [2] a [6] e um carreador farmacologicamente aceitável, para um sujeito humana ou um mamífero.

EFEITOS VANTAJOSOS DA INVENÇÃO

O ingrediente eficaz, derivados de pirazol-3-carboxamida da presente invenção tem núcleo novo e inibe fortemente e seletivamente a função de receptor 5-HT_{2B}. A atividade antagonista do receptor 5-HT_{2B} forte deste medicamento da invenção mostra os efeitos terapêuticos com base nos excelentes efeitos farmacêuticos. Além disso, a alta seletividade deste medicamento da invenção é útil para reduzir a ampla gama de efeitos colaterais com base nas atividades que não do receptor 5-HT_{2B}.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Fig. 1 é um gráfico de resultados no estudo de distensão do cólon utilizando um modelo de IBS de rato induzido por TNBS sobre composto de Exemplo 24.

DESCRIÇÃO DAS MODALIDADES

5 O composto desta invenção é caracterizado por atividades específicas de ligação ao receptor 5-HT_{2B}. O composto desta invenção inibe selectivamente as atividades do receptor 5-HT_{2B} pela ligação de forma antagônica ao receptor 5-HT_{2B}, que é útil para o tratamento ou o pré tratamento em mamíferos em relação ao referido receptor.

10 O termo "agente antagonista" também é chamado antagonista, e significa o medicamento que age de forma antagônica contra o agonista e reduz os efeitos. A capacidade que esses antagonistas e agonistas de se ligarem parcialmente é chamada de afinidades de ligação, e a avaliação da afinidades de ligação, como os exemplos descritos a seguir, é conduzida pela comparação do
15 valor Ki calculado no receptor de estudos de ligação in vitro, ou valores de IC₅₀ conduzida no ensaio de ligação de receptor nas mesmas condições em alguns casos.

Nos estudos de ligação ao receptor, quando IC₅₀ não pode ser calculado por não mostrar as atividades bastante antagônicas, o IC₅₀ do composto
20 pode ser considerado mais do que a referida concentração.

O composto da presente invenção tem uma afinidade de ligação, e o valor de IC₅₀, que mostra a atividade inibindo a serotonina para o receptor 5-HT_{2B} (atividade inibitória), é de preferência inferior a 1000 nM, mais preferivelmente menor do que 100 nM, adicionalmente de preferência inferior a 10 nM, e mais de
25 preferência inferior a 1 nM.

O composto desta invenção ou o seu sal farmacologicamente aceitável é favorável a ser "seletivo" na atividade inibitória para o 5-HT_{2B} em comparação com os outros receptores. "Seletivo" significa que a atividade inibitória para o referido receptor é maior do que as atividades inibitórias para "os outros
30 receptores". "Selectivo" na presente invenção significa que o valor de IC₅₀ da atividade inibitória para o referido receptor é um décimo ou menos, de preferência um centésimo ou menos, e mais preferencialmente um milésimo ou menos, comparando com o valor do IC₅₀ "dos outros receptores".

"Os outros receptores" aqui, significam os outros receptores relatados
35 nos atuais antagonistas da serotonina não-seletivos. Particularmente após a

avaliação da seletividade contra 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, a avaliando os compostos representativos sobre a influência do receptor existente e enzimas é favorável.

As atividades inibitórias ou atividades antagonistas do receptor dos antagonista seletivos de 5-HT_{2B} na presente invenção podem ser facilmente
5 avaliadas com as tecnologias conhecidas mencionados abaixo.

Neste contexto, o termo "C₁-C₆", conforme definido na fórmula geral supra mencionada, salvo indicação em contrário, significa uma cadeia de carbono linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono. Assim, o "grupo C₁-C₆ alquila",
10 significa um grupo alquila com 1 a 6 átomos de carbono, incluindo de preferência metila (a seguir às vezes abreviado como Me), etila (a seguir às vezes abreviado como Et), propila, isopropila, butila, isobutila, terc-butila.

O "halôgenio", significa o grupo 17 da tabela periódica, incluindo de preferência F, Cl, Br ou I.

O "grupo haloalquila" significa grupo C₁-C₆ alquila, que é substituído
15 com 1 a 5 átomos de halogênio (s).

O "anel arila" significa anel mono ou bicíclico que pode ser saturado ou parcial ou totalmente insaturado. O arila, significa um substituinte que se liga na parte deixada por um átomo de hidrogênio fora do anel arila, incluindo de preferência Ar¹, Ar², Ar³ e Ar⁴.

Um grupo de anel monocíclico insaturado contém, por exemplo, fenila, pirazolil, furil, tienil, oxazolil, tetrazolil, tiazolil, imidazolil, thiadiazolil, piridil, pirimidinil, pirrolil, tiofenila, pirazinil, piridazinil, isoxazolil, isotiazolil, triazolil, furazanil são citados.
20

Um grupo de anel bicíclico insaturado contém, por exemplo, naftila, benzofuranil, isobenzofuranil, benzotiofenil, indolil, isoindolil, benzoxazolil, benzotiazolil, indazolil, benzimidazolil, quinolil, isoquinolil, cinnolinil, ftalazinil, quinazolinil, quinoxalinil são citados.
25

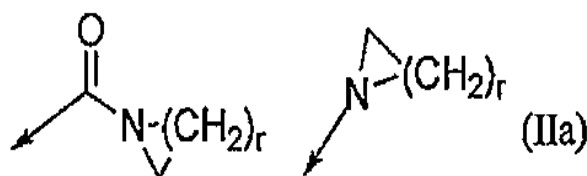
Um exemplo de grupo de anel saturado contém o anel, que é parcialmente saturado ou completamente saturado na parte insaturada do grupo de anel mono ou bicíclico descrito acima. "R^{1A} pode combinar com o outro R^{1A}"
30 significa que NR^{1A}R^{1A} tal como NR^{1A}R^{1A}, CONR^{1A}R^{1A} e SO₂NR^{1A}R^{1A} podem mostrar o grupo de anel contendo carbono de 3 a 13 elementos pela referida combinação (por exemplo, r é de 1 a 12 no seguinte esquema (IIa)).

Entre eles, o grupo de anel contendo carbono de 3 a 8 elementos é
35 favorável (por exemplo, r é de 1 a 6 no esquema seguinte (IIa)). Na verdade

CONR^{1A}R^{1A} e NR^{1A}R^{1A}inR⁴ pode ser descrito no seguinte esquema (IIa). O estilo de ligação, porém, o estilo de ligação não se limita apenas no seguinte esquema.

"R^{1B} pode combinar com o outro R^{1B}" é o mesmo significado conforme descrito acima e R^{1A} é substituído por R^{1B}.

- 5 Os substituintes removíveis são exemplificados etóxi, fenóxi, halogênio, alcóxicarbonilóxi, arilóxicarbonilóxi, imidazol-1-il, grupo 4-nitrofenóxi, mas não limitado apenas a estes.



- 10 Os sais de um composto da fórmula (I) são sais farmacologicamente aceitáveis e incluem a adição de ácido e adição de base (incluindo sais de diácidos e sal de dibase) dos mesmos.

- Em geral, sais de adição de ácido adequados são formados a partir dos ácidos que formam sais atóxicos. Os exemplos incluem o acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bissulfato/sulfato, borato, cansilato, 15 citrato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, hexafluorofosfato, hibenzato, cloridrato, bromidrato, hidriodeto, isotionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfeto, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogênio fosfato/dihidrogênio fosfato, sacarato, estearato, succinato, tartarato, tosilato sais 20 de trifluoroacetato.

- Sais de base adequados são formados a partir de bases que formam os sais atóxicos. Exemplos como sais de base incluem o alumínio, arginina, benzetina, cálcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnésio, meglumina, olamine, potássio, sódio, trometamina e sais de zinco. Ver Handbook 25 of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl e Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemanha, 2002), conforme necessário.

- Sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da fórmula (I) podem ser facilmente preparados misturando a solução de ácido ou base desejada. O sal resultante pode precipitar-se para fora e ser recolhido por filtração 30 ou pode ser recuperado por evaporação do solvente. O grau de ionização do sal

resultante pode variar de quase completamente ionizado para praticamente não-ionizado.

Os compostos da invenção podem existir em ambas as formas, insolvatada e solvatada. O termo "solvato" é utilizado aqui para descrever um
5 complexo molecular compreendendo o composto da invenção e uma quantidade estequiométrica de uma ou mais moléculas de solvente farmacologicamente aceitável, por exemplo, o etanol. O termo "hidratar" é empregado quando referido solvente é água.

Os solvatos farmacologicamente aceitáveis, de acordo com a invenção,
10 incluem aqueles em que o solvente de cristalização pode ser isotopicamente substituído, por exemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-dimetilsulfóxido.

Estão Incluídos no escopo da invenção complexos, tais como clatratos, complexos de inclusão de hospedeiro de drogas, em que, em contraste com os solvatos acima mencionados, a droga e o hospedeiro estão presentes em
15 quantidades estequiométricas ou não-estequiométricas. Também estão incluídos os complexos da droga contendo dois ou mais componentes orgânicos e/ou inorgânicos que podem estar em quantidades estequiométricas ou não-estequiométricas. Os complexos resultantes podem ser ionizados, parcialmente ionizados ou não-ionizados. Ver J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, por Haleblian
20 (Agosto 1975), conforme necessário.

A seguir todas as referências aos compostos da fórmula (I) incluem referências aos seus sais, solvatos e complexos e aos solvatos e complexos dos seus sais.

Os compostos da invenção incluem compostos da fórmula (I) como
25 definidos acima, incluindo polimorfos e os seus hábitos cristalinos, pró-drogas e seus isômeros (incluindo os isômeros ópticos, geométricos e tautoméricos) a seguir definidos e rotulados isotopicamente compostos da fórmula (I).

Conforme indicado, as chamadas "pró-drogas" dos compostos da fórmula (I) ou seus sais também estão dentro do escopo da invenção.
30 Conseqüentemente, certos derivados de compostos da fórmula I, que podem ter pouca ou nenhuma atividade farmacológica eles mesmos podem, quando administrados dentro ou sobre o corpo, ser convertidos em compostos da fórmula (I) com a atividade desejada, por exemplo, por clivagem hidrolítica. Tais derivados são referidos como "pró-drogas". Mais informações sobre o uso de pró-drogas
35 podem ser encontrados no Pro-drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi e W. Stella) e Bioreversible Carriers in Drug

Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, Associação Farmacêutica Americana).

Pró-drogas de acordo com a invenção podem, por exemplo, ser produzidas através da substituição de funcionalidades adequadas presentes nos compostos da fórmula (I) com certas frações conhecidas por aqueles versados na técnica como "pró-frações", conforme descrito, por exemplo, no Design of Prodrugs por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Alguns exemplos de pró-drogas de acordo com a invenção incluem:

quando o composto da fórmula (I) ou seu sal contém uma funcionalidade de ácido carboxílico (-COOH), um éster do mesmo e amida do mesmo, por exemplo, seu etil éster, seu fenil éster, seus carboximetil éster, seu dimetilaminometil éster, seu pivaloiloximetil éster, seu etóxicarboniloxietil éster, seu ftalidil éster, seu (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metil éster, seu 1-(ciclohexiloxicarbonilóxi)etil éster, seu metilamida e outros;

quando o composto da fórmula (I) ou seu sal contém uma funcionalidade de álcool (-OH), um composto em que a funcionalidade hidróxi está sujeita a acilação, alquilação, fosforilação e boração, por exemplo, um composto de acetila, um composto de palmitoil, um composto de pronanoil, um composto de pivaloil, um composto de succinil, um composto de alanil, um composto de dimetilaminometilcarbonil e outros; Além disso, dependendo dos substituintes, a pró-droga pode formar a N-óxido. Também estão incluídos dentro do escopo da invenção tais N-óxidos;

quando o composto da fórmula (I) ou seu sal contém uma funcionalidade amino, uma amida sua, por exemplo, um composto em que, conforme o caso pode ser, um ou ambos os hidrogênios da funcionalidade amina é/são sujeitos a acilação, alquilação e fosforilação, por exemplo, um composto eicosanonil, composto alanil, um composto pentilaminocarbonil, um composto (5-metil-2-oxo1,3-dioxolen-4-il)metóxicarbonil, um composto tetrahidrofuranyl, um composto pirrolidinilmetil, composto terc-butyl e outros.

Outros exemplos de grupos de substituição de acordo com os exemplos anteriores e exemplos de outros tipos de pró-droga podem ser encontrados nas referências mencionadas acima. Além disso, certos compostos da fórmula I podem eles mesmos agirem como pró-drogas de outros compostos da fórmula (I).

Os compostos da fórmula (I) contendo um ou mais átomos de carbono assimétricos podem existir como dois ou mais estereoisômeros. Onde um

composto da fórmula geral (I) contém um grupo alquenila ou alquenileno, isômeros geométricos cis/trans (ou Z/E) são possíveis. Onde o composto contém, por exemplo, um grupo ceto ou oxima ou uma fração aromática, isomerismo tautomérico ('tautomeria) pode ocorrer. Daqui resulta que um único composto
5 pode apresentar mais de um tipo de isomerismo.

Incluídos dentro do escopo da presente invenção estão todos os estereoisômeros, isômeros geométricos e formas tautoméricas dos compostos da fórmula geral (I), incluindo compostos exibindo mais de dois tipos iguais de isomerismo, e misturas de um ou mais dos mesmos. Também estão incluídos a
10 adição de ácido ou sais de base, em que o contra-íon é opticamente ativo, por exemplo, D-lactato e L-lisina, ou racêmico, por exemplo, DL-tartarato ou DL-arginina.

Isômeros cis/trans podem ser separados por técnicas convencionais também conhecidas por aqueles versados na técnica, por exemplo, cromatografia
15 e cristalização fracionada. As técnicas convencionais para a preparação/isolamento dos enantiômeros individuais incluem a síntese quiral de um precursor puro opticamente adequado ou resolução do racemato (ou o racemato de um sal ou derivado), utilizando, por exemplo, cromatografia líquida de alta pressão quiral (HPLC).

Alternativamente, o racemato (ou um precursor racêmico) pode ser reagido com um composto opticamente ativo adequado, por exemplo, um álcool, ou, no caso em que o composto da fórmula geral (I) contém uma fração acídica ou básica, um ácido ou base tal como o ácido tartárico ou 1-feniletilamina. A
20 mistura diastereomérica resultante pode ser separada por cromatografia e/ou cristalização fracional e um ou ambos os diastereoisômeros convertidos para o(s) enantiômero(s) puro correspondente por meios bem conhecidos de uma pessoa versada.

Os compostos quirais da invenção (e seus precursores quirais) podem ser obtidos na forma enantiomericamente enriquecida utilizando cromatografia,
30 tipicamente HPLC, em uma resina assimétrica com uma fase móvel composta de um hidrocarboneto, tipicamente heptano ou hexano, contendo de 0 a 50(w/w)% isopropanol, geralmente de 2 a 20 (w/w)% e de 0 a 5 (w/w)% de uma alquilamina, normalmente 0,1(w/w)% dietilamina. A concentração do eluato proporciona a mistura enriquecida.

Os conglomerados de estereoisômeros podem ser separados por técnicas convencionais conhecidas por aqueles versados na técnica - ver, por
35

exemplo, Stereochemistry of Organics Compounds por E L Eliel (Wiley, Nova York, 1994).

A presente invenção inclui todos os compostos isotopicamente rotulados farmacêuticamente aceitáveis da fórmula geral (I) em que um ou mais
5 átomos são substituídos por átomos com o mesmo número atômico, mas uma massa atômica ou número de massa diferente da massa atômica ou número de massa geralmente encontrado na natureza.

Exemplos de isótopos adequados para inclusão nos compostos da invenção incluem os isótopos de hidrogênio, tais como ^2H e ^3H , carbono, tais
10 como ^{11}C , ^{13}C e ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , iodo, tais como ^{123}I e ^{125}I , nitrogênio, tais como ^{13}N e ^{15}N , oxigênio, tais como ^{15}O , ^{17}O e ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , e enxofre, tal como o ^{35}S .

A substituição por isótopos mais pesados, como o deutério, ^2H , ou seja, pode oferecer algumas vantagens terapêuticas decorrentes da maior
15 estabilidade metabólica, por exemplo, meia-vida *in vivo* elevada ou requisitos de dosagem reduzidos e, portanto, pode ser preferencial, ao invés de composto normal de ^1H em algumas circunstâncias.

A substituição com isótopos emissores de pósitrons, tais como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O e ^{13}N , pode ser útil nos estudos de Topografia de Emissão de Pósitron
20 (PET) para examinar a ocupação do receptor de substrato.

Certos compostos rotulados isotopicamente da fórmula (I), por exemplo, aqueles que incorporam um isótopo radioativo, são úteis nos estudos de distribuição de tecido de droga e/ou substrato. O trítio de isótopos radioativos, ou
25 seja, ^3H , e carbono-14, ou seja, ^{14}C , são particularmente úteis para este propósito em vista de suas facilidades de incorporação e meios rápidos de detecção.

Todos os compostos da fórmula geral (I) podem ser preparados com os procedimentos descritos nos métodos gerais apresentados a seguir ou por métodos específicos descritos na seção de Exemplos e seção de Preparações, ou por suas alterações de rotina. A presente invenção também abrange qualquer um
30 ou mais desses processos para a preparação dos compostos da fórmula geral (I), além de quaisquer novos intermediários utilizados neles.

O composto da fórmula geral (I) na presente invenção podem ser preparados com método de preparação conhecido ou pode ser preparado de acordo com o procedimento geral ou método de preparação mostrado no
35 esquema de reação seguinte. Salvo indicação em contrário, R^1 para R^5 e X, Y e Z nos métodos a seguir são conforme definidos acima. O termo "grupo de

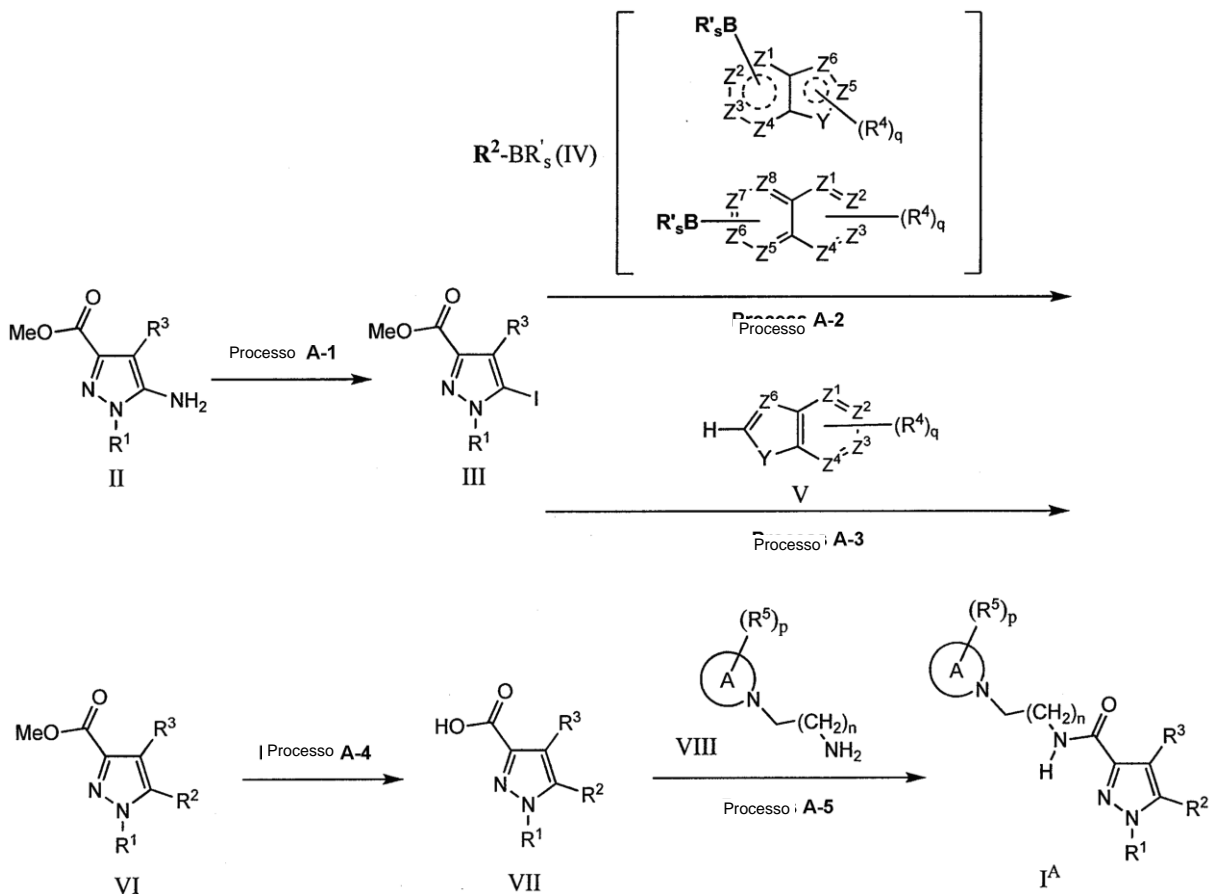
proteção", como é utilizado a seguir, significa um grupo de proteção de hidroxila ou amino que é selecionado de hidróxi típico, acetileno ou grupos de proteção amino descritos no Protective Groups in Organic Synthesis editado por T.W. Greene et al. (John Wiley & Sons, 1999). Além disso, cada composto descrito no

5 esquema de reação, a menos que iniba a reação, pode formar o sal que inclui o mesmo sal conforme composto (I). A pró-droga da presente invenção pode ser preparada através da introdução de um grupo específico no estágio do intermediário ou pela reação utilizando um composto obtido, que é similar ao grupo de proteção descrito acima. A reação, tal como esterificação, amidação e

10 desidratação pode ser feita utilizando métodos padrão bem conhecidos por aqueles versados na técnica.

A preparação das formulações parenterais sob condições estéreis, por exemplo, por liofilização, pode ser facilmente conseguida utilizando técnicas farmacêuticas padrão bem conhecidas por aqueles versados na técnica.

15 A preparação do composto da fórmula I^A a partir da fórmula II através do processo A-2 (Método 1) e a preparação do composto na fórmula I^A a partir da fórmula II através do processo A-3 (Método 2) são apresentados como se segue.



Em uma representação de R'_sB , R' significa OH, O-alquila inferior, alquila inferior ou flúor, e s é 2 ou 3, B é átomo de boro. Como a representação concreta do substituinte $(OH)_2B$, $(O\text{-alquila inferior})_2B$, $(alquila inferior)_2B$, potássio trifluoroborato $(BF_3)(BF_3K)$ são descritos, mas quando $(O\text{-alquila inferior})_2B$ pode

5 formar o anel cíclico entre os grupos alquila inferior.

Processo A-1

Nesta etapa, os compostos de iodo da equação III podem ser preparados com uma síntese de pote na presença dos agentes de iodação adequados através de sais de diazônio, ou após a formação de sais de diazônio

10 eles podem ser preparados pela adição de agentes iodação adequada. A formação de sais de diazônio pode ser conduzida no procedimento conhecido. No procedimento comum, a formação de diazônio é conduzida utilizando nitrito de sódio sob solução ácida. Em solução ácida, por exemplo, solução de ácido acético, ácido clorídrico, ácido fórmico ou ácido sulfúrico pode ser utilizada, em

15 que o ácido acético é preferencial. A reação é de 10 minutos a 12 horas, mas em geral, 30 minutos a 6 horas. A temperatura de reação varia de aproximadamente -20°C a 30°C , mas, em geral, de -10°C a 5°C . Um agente de iodação adequada, iodeto de potássio, iodeto de sódio ou iodeto, em que iodeto de potássio é preferencial. No esquema de reação, Me significa grupo metila (igual daqui para

20 frente).

Processo A-2

Nesta etapa, o composto (VI) pode ser preparado utilizando uma reação de acoplamento cruzado de arila com o composto (III), preparada no processo de A-1. Este pode ser preparado sob a condição de acoplamento com a

25 presença de um catalisador de metal de transição adequado e base (ou sem base) em uma mistura de solvente orgânico em água. Como um substituinte R'_sB adequado em um reagente arilmetálico, por exemplo, $(OH)_2B$, $(O\text{-alquila inferior})_2B$, $(alquila inferior)_2B$, sal de potássio (BF_3K) de trifluoroborato (BF_3^-) são citados, mas no caso de $(O\text{-alquila inferior})_2B$, um anel cíclico pode ser formado

30 entre os grupos alquila inferiores.

Como um catalisador de metal de transição, por exemplo, tetraquis (trifenilfosfina)paládio, bis(trifenilfosfina)paládio(II)cloreto, cobre(0), acetato de cobre (I), brometo de cobre(I), cloreto de cobre (I), iodeto de cobre(I), óxido de cobre(I), trifluorometano sulfonato de cobre(I), acetato de cobre (II), brometo de

35 cobre(II), cloreto de cobre(II), iodo de cobre(II), óxido de cobre(II), trifluorometano sulfonato(II) de cobre (II), acetato de paládio(II), cloreto de paládio(II),

bis(acetonitril)dicloropaládio(II), bis(dibenzilidenoacetona)paládio(0),
 tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0), [1,1'-
 bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II)dicloreto e assim por diante são citados. Em
 particular, tetraquis(trifenilfosfina)paládio, bis(trifenilfosfina)paládio(II)cloreto,
 5 acetato de paládio(II), bis(acetonitril)dicloropaládio(II),
 tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0), [1,1'-
 bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II)dicloreto são favoráveis. Como um reagente
 arilmetálico, por exemplo, reagentes de ácido borônico tal como derivado de 2-
 ácido indoilborônico e reagentes de ester ácido borônico tal como derivado de 2-
 10 2-éster ácido indoilborônico são citados, mas não limitados a eles. Como um
 solvente orgânico adequado em solução misturada orgânica em água, por
 exemplo, na presença ou ausência da base solúvel em água, tal como hidróxido
 de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de lítio e solução de carbonato de
 potássio, tetraidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida (DMF), acetonitril,
 15 álcoois tais como metanol e etanol, hidrocarbonetos halogenados, tais como
 diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorofórmio, tetracloreto de carbono ou dietiléter
 são citados. Essa reação pode ser conduzida na presença de fatores adicionais
 adequados. Como tal um fator adicional, por exemplo, trifenilfosfina, tri-terc-
 butilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, tri-2-furilfosfina, 2-(diclorohexilfosfino)
 20 bifenil, trifenilarsina, cloreto de tetrabutilamônio, fluoreto de tetrabutilamônio,
 ácidolítio acético, cloreto de lítio, trietilamina, metóxido de potássio (ou sódio),
 hidróxido de sódio, carbonato de sódio, fosfato de potássio, carbonato de céσιο,
 bicarbonato de sódio ou iodeto de sódio são citados. Esta reação é de
 aproximadamente 0°C a 200°C, e é geralmente de aproximadamente 20°C a
 25 120°C. O período de reação é de aproximadamente 5 minutos a 96 horas, e é
 geralmente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. Além disso, durante a
 reação, um reator de microondas pode ser utilizado. Além disso, quando Y é NH,
 o átomo de nitrogênio pode ser protegido com um grupo alcóxicarbonila inferior
 (por exemplo, grupo Boc) e grupo (p-alquil)benzenosulfonila (por exemplo, grupo
 30 benzenosulfonila e p-toluenossulfonila).

À exceção de um acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura mostrado
 acima, a reação de acoplamento de Stillecross utilizando trialquiltina ao invés de
 substituinte R'sB, e a reação de acoplamento de Negishi zinco-halogênio, em que
 conforme um halogênio, cloro, bromo, iodo são citados, em vez de substituinte
 35 R'sB pode ser utilizado.

Processo A-3

Nesta etapa, o composto heterocíclico (VI), correspondente à fórmula geral R^2 pode ser preparado pela derivatização para o aril boronato éster utilizando reação de borilação de CH entre borano pinacol (HBpin) ou bis(pinacolato)diborano (B_2pin_2 , pin.Me₄C₂O₂) e o composto heterocíclico (V), sob
 5 um catalisador de metal de transição adequado (irídio, por exemplo) e um solvente orgânico apropriado. (borilação de CH; T. Ishiyama et al, Organic Synthesis (2005), 82, 126-133.) O composto de acoplamento (VI) pode ser preparado pela reação de Suzuki-Miyaura do aril boronato éster derivatizado com o composto (III) . Estas reações podem ser conduzidas na reação de um pote ou
 10 procedimento de reação de duas etapas.

Como um catalisador de metal de transição, por exemplo, [Ir (OMe)(COD)]₂(COD significa 1,5 ciclooctadieno), Cp*Rh(η^4 -C₆Me₆)(Cp* significa C₅Me₅), Ir(η^5 -C₉H₇)(COD), [IrCl(COD)]₂, [IrCl(COE)₂]₂ ou RhCl{P(i-Pr)₃}(N₂) são citados. Como um aditivo, por exemplo, 1,2-bis (dimetilfosfino)etano(dmpe), 2,2'-bipiridin-
 15 (dpi), 4,4'-ditercbutil-2,2'-bipiridin(dtbbpi), ou dppe são citados. Como um solvente orgânico apropriado, por exemplo, hidrocarbonetos, tais como n-hexano ou ciclohexano são citados. Usando uma combinação de 1/2[IrCl(COD)]₂ e 4,4'-ditercbutil-2,2'-bipiridin-(dtbbpi) como um catalisador em hexano, reagindo pinacolborano ou bis(pinacolato)diborano com o composto de arila é uma
 20 preparação prática. Então, reagindo aril boronato ésteres preparado acima com o composto (III) é transferido para o composto (VI) por reação de Suzuki-Miyaura. Esta reação é substancialmente igual àquela no processo A-2. Os mesmos reagentes e condições de reação no processo A-2 podem ser utilizados, que é similar ao processo A-2 descrito acima. Ressalva-se que quando esta reação é
 25 conduzida em uma reação de pote na reação de Suzuki-Miyaura, a combinação de N,N-dimetilformamida(DMF) ou 1,4-dioxano como um solvente, fosfato de potássio sólido (K₃PO₄) como uma base, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paládio (II)dicloreto(PdCl₂(dppf)) como um catalisador de paládio é favorável.

A borilação de CH descrita acima, seguida pela reação de introdução
 30 do grupo heteroarila bicíclico direta (V), que é similar à reação de Suzuki-Miyaura, pode ser substituída com a reação de arilação direta mediada por paládio (literatura de não-patente 10), ródio (literatura de não-patente 11) e cobre (literatura de não-patente 12).

Literatura de não-patente 11: Aldrichimica Acta Vol.40, No.2-(2007) 35-41.

35 Literatura de não-patente 12: Tetrahedron Letter 49 (2008) 1598-1600.

Processo A-4

Nesta etapa, o composto de ácido carboxílico (VII) pode ser preparado pela hidrólise do composto de éster (VI) em um solvente de reação.

A hidrólise pode ser conduzida de acordo com o procedimento conhecido em público. No procedimento normal, a hidrólise pode ser conduzida sob condição básica, tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidróxido de lítio. Como um solvente adequado, por exemplo, álcoois tais como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metóximetanol ou etileno glicol, éteres, tais como tetraidrofurano(THF), 1,2-dimetóxietano(DME) ou 1,4-dioxano; amidas, tais como N,N-dimetilformamida (DMF) ou triamida hexametilfosfórica; sulfóxidos tais como dimetilsulfóxido (DMSO) ou água são citados. O período de reação é de aproximadamente 30 minutos a 48 horas, e é geralmente de aproximadamente 60 minutos a 30 horas. A temperatura de reação é de aproximadamente -20°C a 100°C, e é geralmente de aproximadamente 20°C a 75°C.

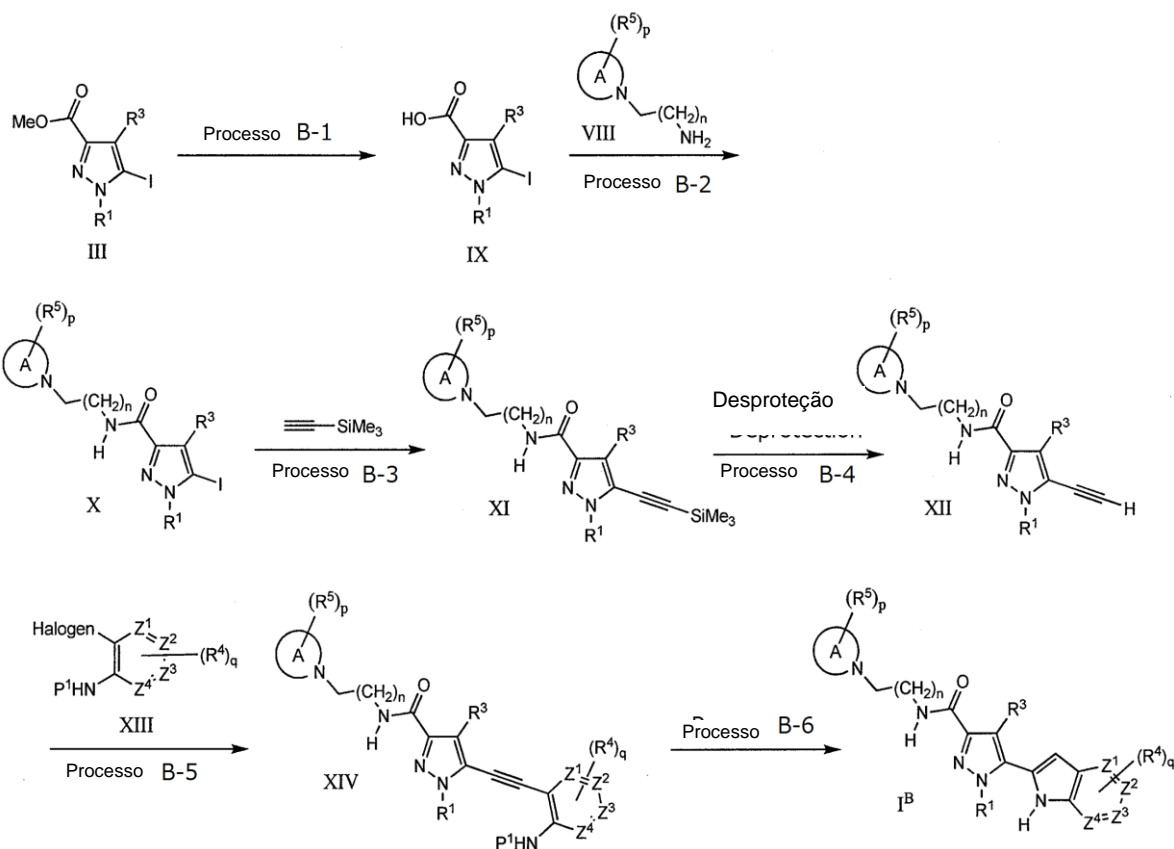
A hidrólise pode ser conduzida sob condições ácidas, por exemplo, haleto de hidrogênio tal como cloridrato ou bromidrato; ácidos sulfônicos tais como ácido p-toluenosulfônico ou ácido benzenossulfônico; piridíio ácido p-toluenosulfônico; e ácidos carboxílicos, tal como ácido acético ou ácido trifluoroacético. Como um solvente adequado, por exemplo, álcoois tais como metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metóximetanol, ou etileno glicol, éteres, tais como tetraidrofurano (THF), 1,2-dimetóxietano (DME) ou 1,4-dioxano; ou hidrocarboneto halogenado, tal como 1,2-dicloroetano; ou amidas, tais como N, N-dimetilformamida (DMF) ou triamida hexametilfosfórica; sulfóxidos tais como dimetilsulfóxido (DMSO), ou a água são citados. O período de reação é de aproximadamente 30 minutos a 24 horas, e é geralmente de aproximadamente 60 minutos a 10 horas. A temperatura de reação é de aproximadamente -20°C a 100°C, e é geralmente de aproximadamente 0°C a 65°C.

Processo A-5

Nesta etapa, o composto de amida (I^A) pode ser preparado na presença ou ausência de um reagente de acoplamento de um solvente inerte pela reação de acoplamento do composto de amina (VIII) com um composto de ácido carboxílico (VII) em um solvente da reação. Além disso, esta reação pode ser conduzida na presença ou ausência de aditivos tais como 1-hidróxibenzotriazol (HoBt) ou 1-hidróxiazabenzotriazol. Como um solvente adequado, por exemplo, acetona, nitrometano, N,N-dimetilformamida(DMF), sulfolano, dimetilsulfóxido (DMSO), 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), 2-butanona, acetonitril; hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorofórmio; éteres, tais

como tetrahidrofurano e 1,4-dioxano são citados. O período de reação é de aproximadamente 5 minutos a 1 semana, e é geralmente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. A temperatura de reação é de aproximadamente -20°C a 100°C, e é geralmente de aproximadamente 0°C a 60°C. Como um agente de acoplamento adequado, o agente que é utilizado na síntese de peptídeo pode ser utilizado, por exemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), carbodiimida solúvel em água (WSC), hexafluorofosfato-O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), 2-etóxi-N-etóxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, ácido tetrafluoro bórico 2-bromo-1-etilpiridínio (BEP), 2-cloro-1,3-cloreto de dimetilimidazolínio, benzotriazol-1-ilóxitris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (BOP), dietil azodicarboxilato-trifenilfosfina, dietil cianofosfato, dietilfosforilazido, 2-cloro1metilpiridínio iodeto, N,N'-carbonildiimidazol, benzotriazol-1-il-dietilfosfato, etila cloroformato ou isobutila cloroformiato são citados. Além disso, é desejável para conduzir a reação na presença de bases, tais como N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, 4-(dimetilamino)piridina ou trietilamina. O composto de amida (I^A) pode ser preparado através de haleto de acila correspondente, que é obtido pela reação com o agente de halogenação tal como cloreto de oxalil, oxicloreto de fósforo ou cloreto de tionila. O haleto de acila obtido pode ser convertido para o composto de amida correspondente (I^A) pelo tratamento do composto de amina (VIII), sem o uso de reagentes de condensação descritos nesta etapa.

A síntese do anel de azaindol (método 3) utilizando a reação de formação de anel no processo B-6 é mostrado como se segue.



Processo B-1

Nesta etapa, o composto de IX pode ser preparado pela hidrólise de compostos de éster (III). Esta reação é substancialmente idêntica àquela do processo A-4 e os mesmos reagentes e condições de reação no processo A-4 podem ser utilizados na forma similar do processo A-4.

Processo B-2

Nesta etapa, o composto de X pode ser preparado pela reação de amidação do composto de ácido carboxílico (IX) com o composto de amina (VIII). Esta reação é substancialmente idêntica àquela do processo A-5 e os mesmos reagentes e condições de reação no processo A-5 podem ser utilizados na forma similar do processo A-5.

Processo B-3

Nesta etapa, o composto (XI) pode ser preparado utilizando reação de acoplamento de Closs do composto (X) com um composto de acetileno protegido pelo grupo trialquilsilil tal como um grupo trimetilsilil na presença de uma quantidade catalítica de reagente de paládio e um reagente de paládio ou sal de cobre (I) e um ligante de fosfina em um solvente adequado, incluindo uma base ou utilizando apenas uma base própria como um solvente. Como exemplo de reagente de paládio, tetraquis(trifenilfosfina)paládio e cloreto de

bis(trifenilfosfina)paládio(II), são de preferência citados. Como um exemplo de sal de cobre (I), iodeto de cobre (I) e brometo de cobre (I) são de preferência citados. Como um ligante de fosfina, por exemplo, bis(difenilfosfino)butano (dppb) é citado. Como um exemplo de base, por exemplo dietilamina, trietilamina, 5 diisopropiletilamina, diciclohexilamina, carbonato de potássio e carbonato de sódio são citados. Além disso, como um solvente de reação, por exemplo tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida (DMF), acetonitril, etil acetato, hidrocarbonetos, tais como n-hexano, ciclohexano, benzeno, tolueno e dietileter são citados. O período de reação é de aproximadamente 5 minutos a 96 10 horas e é geralmente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. A temperatura de reação é de aproximadamente -78°C a 200°C, e é geralmente de aproximadamente -20°C a 80°C. Além disso, durante a reação, um reator de microondas pode ser utilizado.

Processo B-4

15 Nesta etapa, o composto (XII) pode ser preparado desprotegendo o grupo trialkilsilil utilizando um método usual, em geral, conhecido tal como um método descrito no John Wiley & Sons, Grupos de Proteção em Síntese Orgânica (1999). Como um método usual, a desproteção pode ser conduzida na presença de uma base tal como um carbonato de potássio e carbonato de sódio em um 20 solvente de álcool tal como um álcool metílico e álcool etílico.

Processo B-5

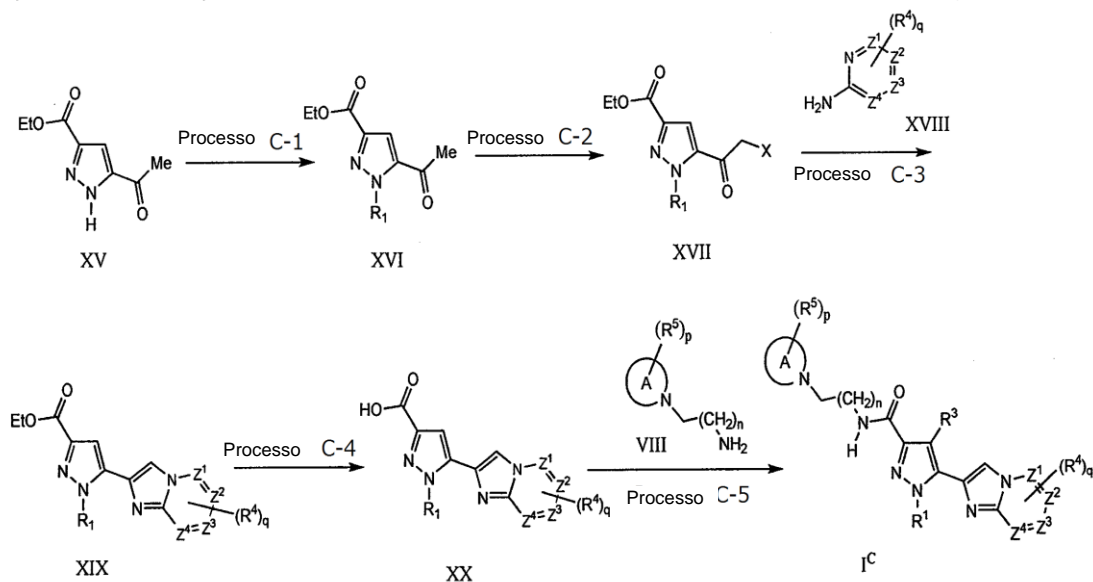
Esta reação é substancialmente idêntica àquela no processo B-3 e o composto (XIV) pode ser preparado pela reação de acoplamento de Sonogashira do compostos de acetileno (XII) e composto de arilhaeto (XIII), em que o 25 esquema P¹ é hidrogênio, grupo terc-butóxicarbonil ou grupo de proteção de amino tal como um grupo trifluoracetil, utilizando os mesmos reagentes e condições de reação no processo B-3 pode ser usado de forma similar ao do processo B-3.

Processo B-6

30 Nesta etapa, o composto (I^B) pode ser preparado pela reação de cicloadição intramolecular do composto de acetileno (XIV), utilizando uma base apropriada. Como uma base adequada, potássio terc-butóxido, sódio terc-butóxido, céσιο terc-butóxido, hidróxido de céσιο, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno (DBU), 1,1,3,3-tetrametilguanidina, trietilamina e assim por diante são 35 utilizados e a reação é conduzida em um solvente adequado. Como um solvente adequado, N,N-dimetilformamida(DMF), N-metilpirrolidinona (NMP), tolueno, 1,4-

dioxano, álcoois tais como metanol e etanol. O período de reação é de aproximadamente 5 minutos a 96 horas, e é geralmente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. A temperatura da reação é de aproximadamente -78°C a 250°C, e geralmente é de -20°C a 150°C. De preferência, é conduzida utilizando potássio terc-butóxido em DMF na faixa da temperatura ambiente para 80°C. Em outro método de cicloadição intramolecular pode ser conduzido utilizando um catalisador de paládio em que diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II), cobre(I)iodeto, trietilamina, DMF é citado como uma combinação representante. Além disso, um catalisador de metal ou complexos de metal, incluindo cobre, ouro, irídio, mercúrio, molibdênio, platina e ródio pode ser conduzido. Além disso, quando o substituinte de NHP¹ é o grupo fenol ou tiol, a cicloadição intramolecular pode ser conduzida sob condições acima descritas, resultando na preparação de benzotiofeno correspondente e derivados de benzofurano. Além disso, após a reação de ciclização, quando o grupo de proteção (P¹) permanece, a desproteção pode ser conduzida por uma condição adequada.

A síntese de anel de imidazol[1,2-a]piridina (método 4) utilizando a reação de formação de anel no processo C-3 é mostrada como se segue.



Processo C-1

Nesta etapa, o composto de XVI pode ser preparado pela reação de alquilação de N do composto XV que pode ser facilmente preparada utilizando uma base adequada e haleto de alquila de acordo com a literatura. Como uma base adequada, por exemplo, etóxido de sódio, potássio terc-butóxido, hidreto de potássio, hidreto de sódio, sódio bis(trimetilsilil)amida, carbonato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de césio, hidróxido de sódio são citados, mas não

limitados a eles. Além disso, como um solvente orgânico apropriado, por exemplo, tetra, N,N-dimetilformamida (DMF), dietiléter, acetonitril são citados. O período de reação é de aproximadamente 5 minutos a 96 horas, e é geralmente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. A temperatura de reação é de aproximadamente -78°C a 250°C, e é geralmente de aproximadamente -20°C a 150°C.

Processo C-2

Nesta etapa, o composto de XVII pode ser preparado pela reação de halogenação de alfa (X=Cl, Br, I) do composto (XVI) utilizando um reagente de halogenação apropriado. Como um reagente de halogenação adequado, por exemplo, bromo, cloro, cloreto de sulfúrio, brometo de hidrogênio, N-bromosuccinimida (NBS), 5,5-dibromo-2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxano, tribrometo de fenil trimetilamônio são citados. Como um solvente orgânico adequado, por exemplo, ácido acético, bissulfureto de carbono, éter, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida (DMF), hidrocarboneto halogenado tal como o diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorofórmio, tetracloreto de carbono pode ser utilizado. O período de reação é de aproximadamente 5 minutos a 96 horas, e é geralmente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. A temperatura de reação é de aproximadamente -78°C a 250°C, e é geralmente de aproximadamente -20°C a 150°C.

Processo C-3

Nesta etapa, o composto de XIX pode ser preparado pela reação de condensação do anel do composto halocetona-alfa (XVII) com um composto de amina apropriada na presença de um solvente adequado com o calor. Como um solvente adequado, por exemplo tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida (DMF), acetonitril, álcoois tais como metanol e etanol. O período de reação é de aproximadamente 5 minutos a 96 horas, e é geralmente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. A temperatura de reação é de aproximadamente 0°C a 250°C, e é geralmente de aproximadamente 30°C a 150°C.

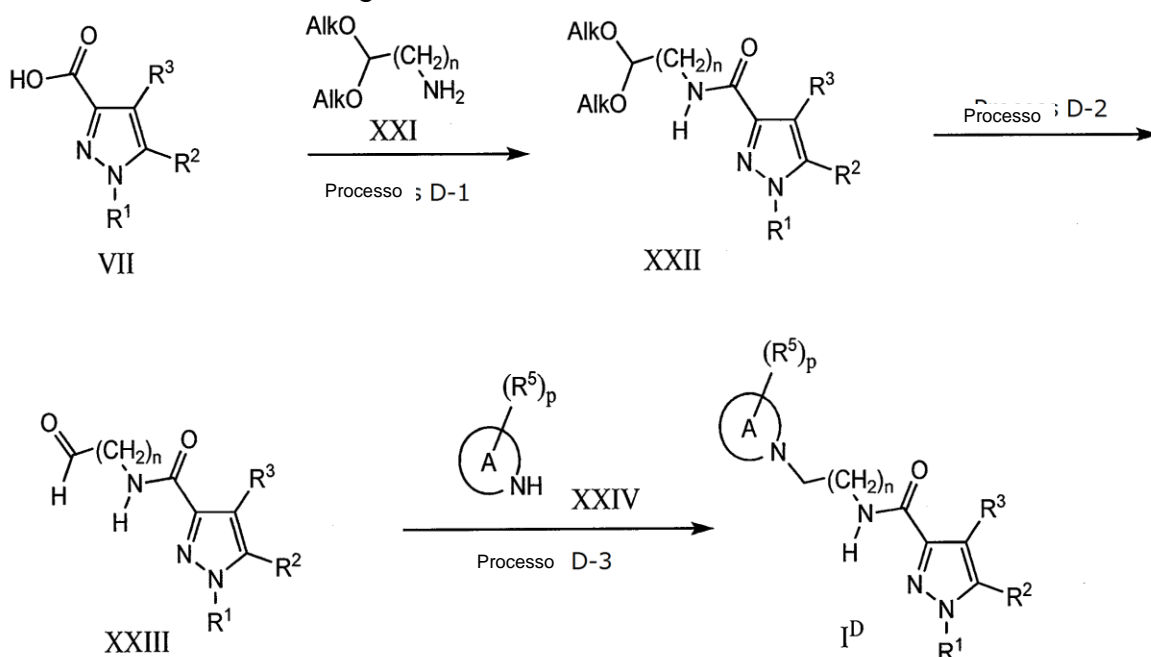
Processo C-4

Nesta etapa, o composto de XX pode ser preparado pela hidrólise do composto de éster (XIX). Esta reação é substancialmente idêntica àquela do processo A-4 e os mesmos reagentes e condições de reação no processo A-4 podem ser utilizados na forma similar do processo A-4.

Processo C-5

- Nesta etapa, o composto de I^C pode ser preparado pela reação de amidação do composto de ácido carboxílico (XX) com um composto de amina (VIII). Esta reação é substancialmente idêntica àquela do processo A-5 e os mesmos reagentes e condições de reação no processo A-5 podem ser utilizados na forma similar do processo de A-5.

A cadeia lateral de amina de troca (método 5) utilizando o processo D-3 é mostrada como se segue.



Processo D-1

- 10 Nesta etapa, o composto de XXII pode ser preparado pela reação de amidação do composto de ácido carboxílico (VII) com um composto de amina (XXI). Esta reação é substancialmente idêntica àquela no processo A-5 e os mesmos reagentes e condições de reação no processo A-5 podem ser utilizadas na forma similar a do processo A-5.

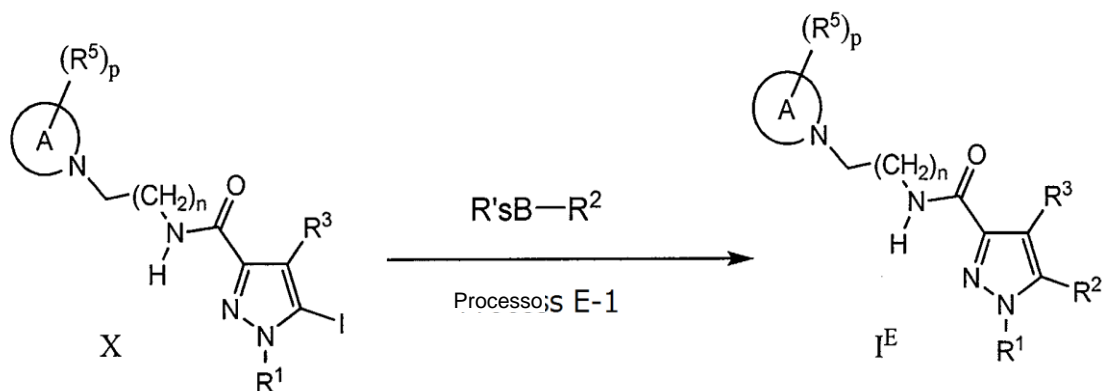
15 Processo D-2

- Nesta etapa, o composto (XXIII) pode ser preparado pela desproteção do grupo acetal utilizando um método usual conhecido, em geral, tal como um método descrito no John Wiley & Sons, Grupos de Proteção em Síntese Orgânica (1999). Como um método usual, a desproteção pode ser conduzida na presença de um ácido, tal como um ácido clorídrico diluído, ácido p-toluenosulfônico ou sob uma condição ácida em um solvente orgânico geral.

Processo D-3

Nesta etapa, o composto (I^D) pode ser preparado pela reação de aminação redutiva do composto aldeído (XXIII) com um composto de amina XXIV utilizando um agente de redução adequado. Como um agente de redução adequado, por exemplo, borohidreto de sódio (NaBH_4), cianoborohidreto de sódio (NaBH_3CN), triacetóxi borohidreto de sódio [$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$] são citados. Como um solvente adequado, por exemplo, ácido acético, tetrahydrofurano, hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorofórmio, tetracloreto de carbono são utilizados, e se for necessário, uma quantidade catalítica de ácido acético ou ácidos de Lewis como o tetracloreto de titânio, tetraisopropóxi titânio [$\text{Ti}(\text{O}-i\text{Pr})_4$] pode ser utilizado. Quando cianoborohidreto (NaBH_3CN) é utilizado, a reação também pode ser conduzida sob uma condição ácida. O período de reação é de aproximadamente 5 minutos a 96 horas, e é geralmente de aproximadamente 30 minutos a 24 horas. A temperatura de reação é de aproximadamente 0°C a 250°C , e é geralmente de aproximadamente 30°C a 100°C .

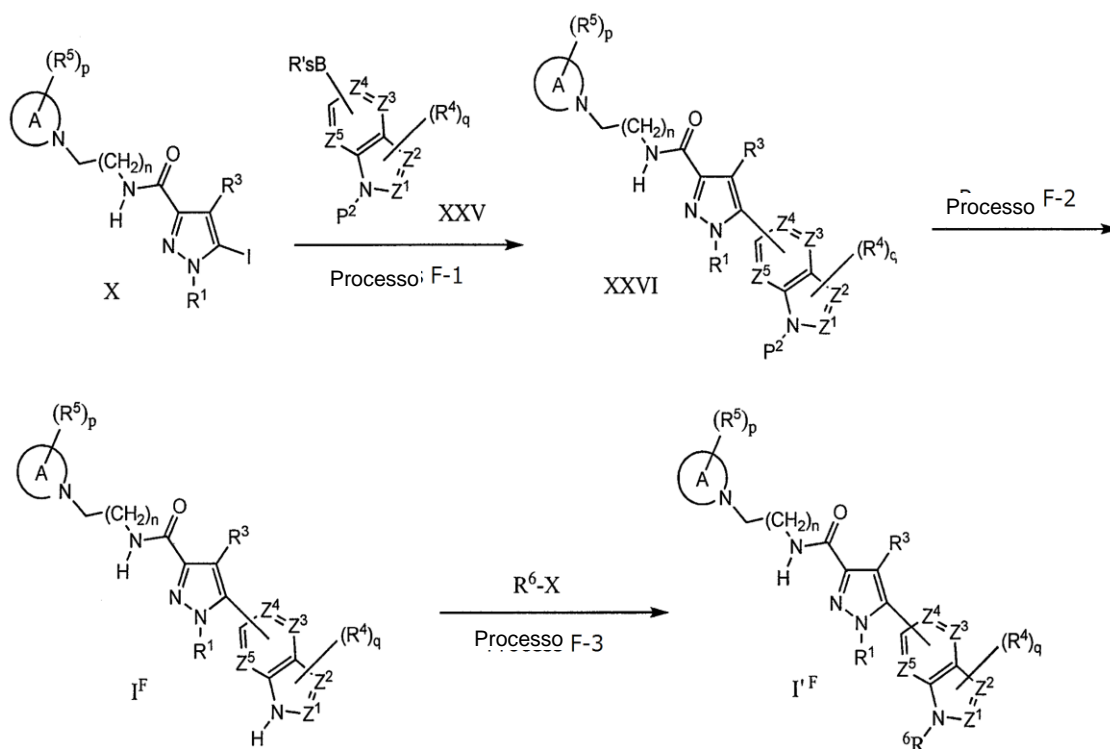
A cadeia lateral de amina de troca (método 6), utilizando o processo E- é mostrada como se segue.



Processo E-1

Nesta etapa, o composto de I^E pode ser preparado pela reação de acoplamento do composto halogenado (X) com um derivado de ácido arilborônico (ou éster). Esta reação é substancialmente idêntica àquela no processo A-2 e os mesmos reagentes e condições de reação no processo A-2 podem ser utilizados na forma similar à do processo A-2.

A cadeia lateral de R^2 de troca (método 7) utilizando o processo de F é mostrada como se segue. No seguinte XXVI, P^2 significa o grupo de proteção selecionado do grupo alcóxicarbonila inferior, grupo benzilóxicarbonil, grupo benzenosulfonil e 4-alkilbenzenosulfonil.



Processo F-1

Nesta etapa, o composto de XXVI pode ser preparado pela reação de acoplamento do composto halogenado (X) com o ácido heteroarilborônico (ou éster) XXV que pode ser protegido com o grupo terc-butóxicarbonil ou grupo benzenosulfonil ou 4-alkilbenzenosulfonil. Esta reação é substancialmente idêntica àquela no processo A-2 e os mesmos reagentes e condições de reação no processo A-2 podem ser utilizados na forma similar á do processo A-2.

10 Processo de F-2

Nesta etapa, o composto (I^F) pode ser preparado pela desproteção do grupo trialquilsilil e grupo arilsulfonil utilizando um método usual conhecido, em geral, tal como o método descrito no John Wiley & Sons, Proteção de Grupos em Síntese Orgânica (1999). Como um método usual, a desproteção do grupo terc-butóxicarbonil pode ser conduzida na presença de um catalisador ácido, como ácido clorídrico diluído, ácido p-toluenosulfônico sob condições ácidas em um solvente orgânico geral. A desproteção dos grupos benzenosulfonil ou 4-alkilbenzenosulfonil pode ser desprotegida na presença do reagente alcalino tal como o carbonato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de céσιο e hidróxido de sódio na combinação de um solvente orgânico geral.

Processo F-3

Nesta etapa, o composto (I^F) pode ser preparado convertendo a ligação de N-H sobre o anel de heteroarila em I^F para a ligação de N- R^6 . Quando o reagente R^6-X é alquilaletano, essa reação é substancialmente idêntica àquela no processo C-1, e a reação pode ser conduzida sob a mesma condição que o
5 processo C-1. Além disso, O-tosilato, O-mesilato e O-triflato que têm grupo de saída no grupo hidroxila (-OH) podem ser substituíveis. Além disso, quando R^6 é o grupo alquilsulfonil, a reação é substancialmente idêntica àquela no processo C-1 em que o cloreto de alquilsulfonil é utilizado sob a mesma condição que o processo C-1.

10 O intermediário (1A) é útil para a preparação do composto da presente invenção. Por exemplo, o intermediário X mostrado no processo B na síntese geral é efetivamente utilizado para a preparação do composto da presente invenção.

15 O intermediário (IB) é útil para a preparação do composto da presente invenção. Por exemplo, o intermediário VI eo VII no processo A, XIX e XX, no processo sintético C, XXI no processo sintético D na síntese geral é efetivamente utilizado para a preparação do composto da presente invenção.

Os efeitos farmacológicos dos compostos da presente invenção como um antagonista de 5-HT_{2B} podem ser estimados através da medição da pressão arterial pulmonar que aumenta em modelo de animal (rato, camundongo) exposto
20 à hipóxia crônica. A droga existente para a hipertensão arterial pulmonar (por exemplo, preparações de sildenafil e de prostaglandinas) e RS-127445, que é conhecido como um antagonista seletivo de 5-HT_{2B} pode ser utilizado para os compostos de referência.

25 Os outros efeitos farmacológicos dos compostos da presente invenção como um antagonista de 5-HT_{2B} podem ser estimado através da medição dos efeitos antidiarréicos em modelo de animal (rato, camundongo) exposto às drogas ou estresse. As drogas antidiarréicas existentes (por exemplo, loperamida e berberina) e RS-127445, que é conhecido como um antagonista seletivo de 5-
30 HT_{2B} podem ser utilizados para os compostos de referência.

Assim, compostos resultantes podem ser isolados e purificados na forma livre ou como um sal por um tratamento de formação de sal convencional. Isolamento e purificação podem ser alcançados pela aplicação de um procedimento químico convencional, tais como extração, concentração,
35 destilação, cristalização, filtração, recristalização, uma variedade de cromatografia e assim por diante.

Uma variedade de isômeros podem ser isolada por uma forma convencional utilizando a diferença das propriedades físico-químicas entre os isômeros. Por exemplo, os isômeros ópticos podem ser separados e purificados pela formação de sais diastereoméricos do racematos com um ácido orgânico opticamente ativo (por exemplo, o ácido tartárico) e recristalização fracional subsequente, ou por cromatografia de coluna utilizando uma fase estacionária quiral. Além disso, o composto opticamente ativo pode ser produzido utilizando um composto opticamente ativo adequado como um material de partida. Neste contexto, uma mistura de diastereoisômeros pode também ser separada pela cristalização fracionada ou cromatografia para o enantiômero(s) puro correspondente.

ADMINISTRAÇÃO ORAL

Os compostos da invenção podem ser administrados por via oral. A administração oral pode envolver deglutição, de modo que o composto entra no trato gastrointestinal, ou a administração bucal ou sublingual pode ser empregada através da qual o composto entra na corrente sanguínea diretamente da boca.

Formulações adequadas para administração oral incluem formulações sólidas tais como, por exemplo, comprimidos, cápsulas contendo partículas, líquidos ou pós, pastilhas (incluindo cheias de líquido), gomas de mascar, multi-partículas, nano-partículas, géis, solução sólida, lipossomas, filmes (incluindo o muco-adesivo), óvulos, sprays e formulações líquidas.

As formulações líquidas incluem, por exemplo, suspensões, soluções, xaropes e elixires. Tais formulações podem ser empregadas como preenchedores em cápsulas moles ou duras e normalmente compreendem um carreador, por exemplo, água, etanol, polietileno glicol, propileno glicol, metilcelulose, ou um óleo adequado, e um ou mais agentes emulsionantes e/ou agentes de suspensão. As formulações líquidas também podem ser preparadas pela reconstituição de um sólido, por exemplo, de um saquinho em água e outros.

Os compostos da invenção também podem ser utilizados em formas de desintegração rápidas, dissolução rápida, tais como aquelas descritas no Expert Opinion in Therapeutic Patentes, 11 (6), 981-986 por Liang Chen (2001).

Para formas de dosagem em comprimidos, dependendo da dose, a droga pode fazer-se de aproximadamente 1% em peso a aproximadamente 80% em peso da forma de dosagem, mais normalmente aproximadamente de 5% em peso a aproximadamente 60% em peso da forma de dosagem.

Além da droga como um ingrediente ativo, os comprimidos contêm geralmente um desintegrante. Exemplos de desintegrantes incluem glicolato de amido de sódio, carboximetil celulose de sódio, carboximetil celulose de cálcio, croscarmelose sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulose, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose substituída por alquila inferior, amido, amido pré-gelatinizado e alginato de sódio. Geralmente, o desintegrante compreenderá de aproximadamente 1% em peso a aproximadamente 25% em peso, de preferência aproximadamente 5% em peso a aproximadamente 20% em peso da forma de dosagem.

10 Ligantes são geralmente utilizados para transmitir qualidades coesivas para uma formulação de comprimidos. Uma formulação de comprimidos pode conter ligantes para transmitir outras qualidades coesivas ao invés da droga como um ingrediente ativo. Os ligantes adequados incluem a celulose microcristalina, gelatina, lactose (monohidrato, monohidrato seco por spray, anidro e outros), 15 manitol, xilitol, dextrose, sacarose, sorbitol, polietilenoglicol, gomas naturais e sintéticas, polivinilpirrolidona, amido pré-gelatinado, hidróxipropil celulose e hidróxipropil celulose, dehidrato de fosfato de cálcio dibásico e hidróxipropilmetilcelulose e outros.

Os comprimidos também podem compreender opcionalmente agentes 20 ativos de superfície, tal como lauril sulfato de sódio e polissorbato 80 e glidantes como o dióxido de silício e talco. Quando presentes, agentes ativos de superfície podem compreender de aproximadamente 0,2% em peso a aproximadamente 5% em peso do comprimido, e glidantes podem compreender de aproximadamente 0,2% em peso a aproximadamente 1% em peso do comprimido.

25 Os comprimidos também contêm geralmente lubrificantes, tais como estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, estearil fumarato de sódio, e as misturas de estearato de magnésio com lauril sulfato de sódio. Lubrificantes geralmente compreendem entre aproximadamente 0,25% em peso a aproximadamente 10% em peso, de preferência de aproximadamente 0,5% em 30 peso a aproximadamente 3% em peso do comprimido.

Outros ingredientes possíveis incluem anti-oxidantes, corantes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes mascarantes de sabor e outros.

Comprimidos exemplares contêm até aproximadamente 80% em peso de droga, de aproximadamente 10% em peso a aproximadamente 90% em peso 35 de ligante, de aproximadamente 0% em peso a aproximadamente 85% em peso de solvente, de aproximadamente 2% em peso a aproximadamente 10% em peso

de desintegrante, e de aproximadamente 0,25% em peso a aproximadamente 10% em peso de lubrificante.

Os métodos de preparação de comprimidos não são limitados, mas os métodos gerais para a preparação de comprimidos podem ser adequadamente utilizados. Por exemplo, misturas de comprimidos podem ser compactados diretamente ou através de rolo para formar comprimidos. Misturas de comprimidos ou porções de misturas podem ser, alternativamente, granuladas por umidade, secagem ou derretimento, congeladas derretidas ou extrudadas antes de se tornarem comprimidos. A formulação final pode compreender uma ou mais camadas e pode ser revestida ou sem revestimento, que pode até ser encapsulado.

Em termos de formulação de comprimidos, os conteúdos descritos em "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", por H. Lieberman e L. Lachman, Marcel Dekker, NY, 1980 (ISBN 0-8247-6918-X) podem ser referidos.

As formulações sólidas para a administração oral podem ser formuladas para ser imediata e/ou de libertação modificada. As formulações de libertação modificada incluem, por exemplo, libertação atrasada, sustentada, pulsada, controlada, orientada e programada.

As formulações de libertação modificada apropriadas para os fins da invenção são descritas na US Nº 6,106,864. Detalhes de outras tecnologias de libertação adequadas tais como dispersões de energia elevada e partículas osmóticas e revestidas podem ser encontrados em Verma et al, Tecnologia Farmacêutica On-line, 25(2), 1-14 (2001). A utilização de goma de mascar para conseguir libertação controlada é descrita no WO 00/35298.

ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL

Os compostos da invenção também podem ser administrados diretamente na corrente sanguínea, no músculo ou em um órgão interno. Meios adequados para administração parenteral incluem intravenoso, intra-arterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intrastemal, intracraniano, intramuscular e subcutâneo. Os dispositivos adequados para administração parenteral incluem injetores de agulha (incluindo micro-agulha), injetores livres de agulha e técnicas de infusão.

As formulações parenterais podem conter excipientes, tais como sais, carboidratos e agentes tampão (de preferência para um pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 9). Elas podem ser normalmente soluções aquosas, mas para algumas aplicações, elas podem ser mais adequadamente formuladas como

uma solução estéril não aquosa ou como uma forma seca para ser utilizada em conjunto com um veículo adequado, tal como água apirogênica estéril.

A preparação das formulações parenterais sob condições estéreis, por exemplo, por liofilização, podem ser facilmente conseguidas utilizando técnicas farmacêuticas padrão bem conhecidas por aqueles versados na técnica.

A solubilidade dos compostos da fórmula (I) utilizados na preparação de soluções parenterais pode ser aumentada pelo uso de técnicas de formulação apropriadas, tais como a incorporação de agentes que aumentam a solubilidade.

As formulações para a administração parenteral podem ser formuladas para ser de liberação imediata e/ou modificada. As formulações de liberação modificada incluem, por exemplo, liberação atrasada, sustentada, pulsada, controlada, orientada e programada. Assim, os compostos da invenção podem ser formulados como um sólido, semi-sólido ou líquido tixotrópico para a administração como um depósito implantado providenciando a liberação modificada do composto ativo. Exemplos de tais formulações incluem stents revestidos por droga e microesferas de PGLA.

ADMINISTRAÇÃO TÓPICA

Os compostos da invenção também podem ser administrados por via tópica para a pele ou mucosa, ou seja, dérmica ou transdérmicamente. As formulações típicas para esta finalidade incluem, por exemplo, géis, hidrogéis, loções, soluções, cremes, pomadas, pós de pó, molhos, espumas, filmes, manchas na pele, bolachas, implantes, esponjas, fibras, bandagens e microemulsões. Os lipossomas também podem ser utilizados. Carreadores típicos incluem, por exemplo, álcool, água, óleo mineral, vaselina líquida, vaselina branca, glicerina, polietileno glicol e propileno glicol ou água e outros. Os promotores de penetração podem ser incorporados - ver, por exemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finnin e Morgan (outubro 1999).

Outros meios de administração tópica incluem, por exemplo, entrega por eletroporação, iontoforese, fonoforese, sonoforese e injeção de micro agulha ou livre de agulha (por exemplo, Powderject (marca registrada), Bioject (marca registrada), etc.).

As formulações para administração tópica podem ser formuladas para serem de liberação imediata e/ou modificada. As formulações de liberação modificada incluem, por exemplo, liberação atrasada, sustentada, pulsada, controlada, orientada e programada.

OUTRAS TECNOLOGIAS

Os compostos da invenção podem ser combinados com entidades macromoleculares solúveis, tais como ciclodextrina e seus derivados adequados ou polímeros contendo polietileno glicol, para melhorar a sua solubilidade, taxa de dissolução, mascaração de sabor, biodisponibilidade e/ou estabilidade para
5 utilização em qualquer dos modos mencionados acima de administração.

Os complexos de ciclodextrina de droga, por exemplo, geralmente são considerados úteis para a maioria das formas de dosagem e vias de administração. Tanto complexos de inclusão quanto de não-inclusão podem ser utilizados. Como uma alternativa à complexação direta com a droga, a
10 ciclodextrina pode ser utilizada como um aditivo auxiliar, ou seja, como um carreador, diluente, ou solubilizante. São mais comumente utilizados para esses fins ciclodextrinas de alfa, beta e gama, cujos exemplos podem ser encontrados no WO 91/11172, WO 94/02518 e WO 98/55148.

KIT composto de várias partes

15 Está dentro do âmbito da presente invenção que duas ou mais composições farmacêuticas, pelo menos, uma das quais contém um composto de acordo com a invenção, podem ser convenientemente combinadas na forma de um kit adequado para administrar uma combinação, por exemplo, a coadministração das composições.

20 Assim, o kit da invenção compreende duas ou mais composições farmacêuticas separadas, pelo menos uma das quais contém um composto da fórmula (I), de acordo com a invenção, e os meios para manter separadamente referidas composições, tal como um recipiente, garrafa dividida ou pacote de folha dividida. Um exemplo de tal kit é o pacote de bolha familiar utilizado para a
25 embalagem de comprimidos, cápsulas e outros.

O kit da invenção é particularmente adequado para administrar diferentes formas de dosagem, por exemplo, oral e parenteral, para administrar as composições separadas em intervalos de dosagem diferentes, ou para titulação das composições separadas umas contra as outras. Para auxiliar o cumprimento,
30 o kit compreende normalmente direções para a administração e pode ser provido com um chamado auxiliar de memória.

DOSAGEM

Para a administração para pacientes humanos, com base em um sujeito humano médio com um peso de aproximadamente 65 kg a
35 aproximadamente 70 kg, a dose diária total dos compostos da invenção é geralmente na faixa de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg,

de preferência na faixa de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg e mais preferencialmente na faixa de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg. Dependendo, naturalmente, do modo de administração, por exemplo, a administração oral pode necessitar de uma dose diária total de aproximadamente

5 1 mg a aproximadamente 500 mg, enquanto que uma dose intravenosa pode exigir apenas de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 250 mg. A dose diária total pode ser administrada em dose única ou dividida. Estas doses podem ser adequadamente alteradas em função de condições de sexo, idade ou doença de seres humanos.

10 Conforme discutido acima, um composto da invenção apresenta atividade antagonista de 5-HT_{2B}. Um antagonista de 5-HT_{2B} da presente invenção pode ser útilmente combinado com outro composto farmacologicamente ativo, ou com dois ou mais outros compostos farmacologicamente ativos, particularmente no tratamento do câncer, doenças inflamatórias, doenças imunomodulatórias e

15 desordens gastrointestinais, por exemplo, desordem motora no trato digestivo e irritação sensorial ou ajustes da pressão arterial pulmonar e reparo arterial.

Por exemplo, o antagonista de 5-HT_{2B}, especialmente um composto da fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, conforme definido anteriormente, pode ser administrado simultâneo, seqüencial ou separadamente,

20 em combinação com um ou mais agentes selecionados a partir de:

[Lista 1]

Laxantes: são citados, por exemplo, Regulan (marca registrada) e Celevac (marca registrada);

Fator anticonvulsivante: são citados, por exemplo, mebeverina, pinaverio, brometo de otilonio e trimebutina que têm efeito relaxante do músculo liso, por exemplo

25 dicicloverina, hiosciamina e cimetrópico que têm ações anti-muscarínicas.

Droga de ação opióide/central: são citados, por exemplo, loperamida, naltrexona, metilnaltrexona, modulon (marca registrada) e alvimopan que são MOR agonistas; por exemplo fedotozina e asimadolina que são KOR agonistas; por exemplo

30 imipramina, amitriptilina, clomipramina, desipramina e lofepramina que são os antidepressivos tricíclicos; por exemplo sertralina, paroxetina, fluoxetina e escitalopram que são inibidores de recaptção de serotonina seletiva; por exemplo venlafaxina e duloxetina que são inibidores de recaptção de serotonina-noradrenalina seletiva; por exemplo, moclobemida que é um inibidor reversível da

35 monoamina oxidase, por exemplo diazepam, prazepam, clonazepam e dextofisopam que são agonistas de benzodiazepina; por exemplo oximorfona ER

e tramadol, que são analgésicos centrais; por exemplo, isocarboxazid, fenelzina, tranicpromina e selegilina, que são inibidores de oxidase de monoamina.

Moduladores de receptor serotoninérgico: são citados, por exemplo, alosetron, ondansetron, tropisetron, palonossetrom, ramosetron, mitrazapina, indisetron, 5 cilansetron, granisetron e dolasetron, que são antagonistas de 5-HT₃; por exemplo, tegaserode e mosaprida, que são agonistas de 5-HT₄; por exemplo MKC-733, que é agonista de 5-HT₃, por exemplo, renzaprida, que é antagonista de 5-HT₄/ antagonista de 5-HT₃; por exemplo indisetron, que é antagonista de 5-HT₃/5-HT₄; por exemplo DR-4004, SB-269970, SB-258719 e SB-258741, que 10 são antagonistas de 5-HT₇, por exemplo, buspirona e eipirona, que são agonistas ou antagonistas de 5-HT_{1A}; por exemplo buspirona, que é agonista de 5-HT_{1A}/1B/D; por exemplo, ergotamina, sumatriptano e rizatriptano, que são drogas de enxaqueca.

Fator de motilidade gastrointestinal: são citados, por exemplo, maropitant, 15 aprepitant e ezlopitant, que são antagonistas de NK₁, por exemplo nepadutant e saredutant, que são antagonistas de NK₂; por exemplo talnetant, que é antagonista de NK₃; por exemplo, CP-154526, NBI-35965 e CRA-1000, que são antagonistas do receptor de CRF₁; por exemplo dexloxiglumida, que são antagonistas do receptor de CCK-A; por exemplo mitemcinal e PF-4548043, que 20 são agonistas de motilina, por exemplo lubiprostona, que é agonista de canal de cloreto (tipo 2); por exemplo linaclotide, que é agonista de guanilato ciclase; por exemplo GTP-010, que é agonista de peptídeo-1 como glucagon; por exemplo ibutamoreno e capromorelina, que são agonistas do receptor da grelina.

Antibióticos: são citados, por exemplo, sulfacetamida, eritromicina, rifaximina, 25 tobramicina e ciprofloxacina.

Bactérias probióticas: são citadas, por exemplo, bifidobactérias, não patogênicas, infantis 35624 e E.coli.

Fator antianalgésico: são citados, por exemplo, clonidina, medetomidina, lofexidina, dexmedetomidina e AGN-2-3818, que são drogas de alfa₂-adrenérgico; 30 por exemplo solabegron, que é a droga beta₃-adrenérgico; por exemplo, GRC-10622, GW842166 e S-777469, que são agonistas de canabinóide 1 ou 2; por exemplo celecoxib, rofecoxib, vaidecoxib, etoricoxib e lumiracoxib que são inibidores de COX-2 seletivos; por exemplo piroxicam, naproxeno, ibuprofeno, diclofenaco e indometacina, que são drogas antiinflamatórias não-esteróides 35 (NSAIDSs); por exemplo dizocilpina, que é antagonista de NMDA, por exemplo, resiniferatoxina e capsazepina, que são moduladores de TRPs (subtipos V₁, V₃,

V4, M8, A1); por exemplo gabapentina, pregabalina e 3 metilgabapentina, que são ligantes de alfa-2-delta; por exemplo topiramato, cinolazepam e clonazepam, que são agonistas de GABA.

5 Fator anti-inflamatório: são citados, por exemplo, dexametasona, prednisolona, ciclesonida, e budesonida, que são hormônios adrenocorticais sintéticos; por exemplo anakinra, atilizumab e mepolizumab, que são terapêuticas a base de interleucina.

10 Fator anti-alérgico: são citados, por exemplo, montelucaste, zafirlucaste e pranlucaste, que são antagonistas de leucotrienos; por exemplo albuterol, levalbuterol, salmeterol, formotero e arformoterol, que são agoistas de beta-2; por exemplo roflumilaste, tiotrópio e israpafante, que são tratamentos de doença pulmonar obstrutiva de asma e/ou crônicas.

Outras terapêuticas: são citados por exemplo, polyful (marca registrada), Metamucil (marca registrada), crofelemer e cascas de psillium.

15 Hipertensão pulmonar associada: são citados, por exemplo, beraprost, que é derivado de prostaglandina; por exemplo sildenafil, que é um inibidor de PDE5; por exemplo, bosentano, que é antagonista da endotelina-1.

EXEMPLOS

20 A seguir, a presente invenção é descrita em detalhes pelos exemplos, mas os exemplos a seguir nunca limitam a presente invenção e várias alterações podem ser feitas sem se afastar do escopo da invenção. Também estão incluídas dentro do escopo da invenção essas várias alterações feitas sem se afastar do escopo da invenção.

25 A invenção é ilustrada nos seguintes exemplos não limitantes em que, salvo indicação em contrário: todas as operações foram realizadas em temperatura ambiente ou sala, ou seja, na faixa de aproximadamente 18-25°C, a evaporação do solvente foi realizada utilizando um evaporador rotativo sob pressão reduzida, com uma temperatura de banho de até aproximadamente 60°C; as reações foram monitoradas por cromatografia em camada fina (CCD) e tempos
30 de reação são dadas apenas para ilustração; pontos de fusão (m.p) dados não são corrigidos (polimorfismo pode resultar em diferentes pontos de fusão), a estrutura e a pureza de todos os compostos isolados foram assegurados por pelo menos uma das seguintes técnicas: TLC (placas de TLC pré-revestidas de Merck gel de sílica 60 F₂₅₄ ou placas de HPTLC pré-revestidas de Merck Nh₂ F_{254s}),
35 espectrometria de massa, ressonância nuclear magnética (NMR), espectros de absorção no de infravermelho vermelho (IR), ou microanálise. Os rendimentos

são apresentados apenas para fins ilustrativos. Cromatografia em coluna Flash foi realizada utilizando WAKO gel de sílica 300HG (40-60 micrômetros) ou Fuji Silysia Chromatorex (marca registrada) DU3050 (Tipo Amino, 30-50 micrômetros) ou sílica Biotage (32-63 mm, KP-Sil) ou amino ligado a sílica Biotage (35-75 mm, KP-NH).

O aparelho de microondas utilizado na reação foi otimizador Emrys (química pessoal) ou Initiator (marca registrada) Sixty (Biotage). O aparelho ultra sônico utilizado na reação foi Ultra Sonic Cleaner de Frequência Única (como ONE) As abreviações de solventes de reação são as seguintes: Tetrahidrofurano (THF), dimetilsulfóxido (DMSO) e dimetilformamida (DMF). Além disso, 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetraetiluronio hexafluorofosfato (HBTU).

A purificação utilizando HPLC no composto final foi realizada pelo aparelho e condições seguintes.

Aparelho: sistema MS-trigger AutoPurification (marca registrada), águas (chamado a seguir de aparelho de purificação A)

Coluna: XTerra C18, 19 x 50 mm, partículas de 5 um;

Método A: metanol ou acetonitrila/0.05% (v/v) de solução aquosa de ácido fórmico ou

Método B: metanol ou acetonitrila/0.01% (v/v) de solução aquosa de amônia.

A confirmação da pureza química no método de purificação utilizando aparelho de purificação A foi realizada pelo seguinte aparelho e condições.

Aparelho: Acquity ULTRA Performance LC no TUV Detector e espectrômetro de massa ZQ, waters,

Coluna: waters ACQUITY C18, 2,1 x 50mm, partículas de 1.7 micrômetros

Temperatura da coluna: 60°C, Taxa de fluxo: 10mL/min, detector de UV: 210nm,

Deteção de MS: modo positivo de ESI, método: QC_neutral_full_1pt5min

Eluente: solução de acetato de amônio de acetonitrila/10mM,

Graduação: 5% (0-0.1min), 5-95% (0,10-8min), 95% (0,8-1 min), Tempo para análise: 1,5 min.

A purificação utilizando HPLC foi realizada pelo seguinte aparelho e condições.

Aparelho: sistema de UV-trigger preparative HPLC, waters (chamado, a seguir, de aparelhos de purificação B)

Coluna: XTerra MS C18, 5 micrômetros, 19 x 50 mm ou 30 x 50 mm,

Detector: UV 254 nm,

Taxa de fluxo: 20 ml/min (19 x 50 mm) ou 40 ml/min (30 x 50 mm) à temperatura ambiente.

Dados espectrais de massa de baixa resolução (EI) foram obtidos em um espectrômetro de massa Integrity (waters) ou um espectrômetro de massa Automass 120 (JEOL) ou 6890GC/5793MSD (GC-MS Agilent Technologies).

Dados espectrais de massa de baixa resolução (ESI), foram obtidos pelo seguinte aparelho e condições.

Aparelho: sistema de waters Alliance HPLC no espectrômetro de massa ZQ ou ZMD e detector de UV,

Quando alguns átomos de bromo estão contidos na molécula, levando a razão de abundância de isótopo em consideração, dois ou mais valores numéricos podem ser descritos dependendo do número de átomos de bromo.

Coluna: waters XTerra (marca registrada) C18, 2,1 x 30 mm, partícula de 3,5 micrômetro,

Graduação: 4-96% (0-2 min), 96% (2-4 min), Taxa de fluxo; 0,5 mL/min,

Deteccção de UV: 254 nm,

Deteccção de MS: modo de ESI posi/nega,

Eluente: acetonitrila/0.025% (v/v) de solução aquosa de formiato de amônio (faixa completa Neutral), acetonitrila/0.05% de solução aquosa de ácido fórmico (faixa completa ácida), acetonitrila/0.01% de solução aquosa de amônia (faixa completa básica).

Os dados de NMR foram determinados em 270 MHz (espectrômetro JEOL JNM-LA 270) ou 300 MHz (JEOL JNM-LA300), utilizando clorofórmio deuterado (99,8% D) ou dimetilsulfóxido (99,9% D) como solvente, salvo indicação em contrário, em relação ao tetrametilsilano (TMS) como padrão interno em partes por milhão (ppm).

As abreviaturas convencionais utilizadas são: s = único, d = duplo, t = terceto, q = quarteto, m = multiplete, br.= amplo, etc. Espectros de IR foram medidos por um espectrômetro de infravermelho Shimadzu (IR-470). Rotações ópticas foram medidas utilizando um Polarímetro Digital JASCO DIP-370 (Japan Spectroscopic Co., Ltd.). Os símbolos químicos têm seus significados usuais; b.p. (Ponto de ebulição), m.p. (ponto de fusão), L (litro(s)), mL (mililitro(s)), g (grama(s)), mg (miligrama(s)), mol (moles), mmol (milimoles). Em seguida, grupo de proteção Ts significa ácido p-toluenosulfônico.

Composto de exemplo 1: Síntese de 5-(1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(piperidin-1-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermediário 2: Síntese de metil 3-ciano-2-sódiumoxi-2-propenoato

Um pequeno pedaço de metal de sódio (75,87 g, 2,79 mol) foi adicionado com várias porções de metanol refrigerado de gelo (1,2 L). Depois de desaparecer o metal de sódio, a mistura de ácido oxálico de dimetil (300 g, 2,541 mol) e acetonitrila (114,72 g, 2,79 mol) em metanol foi adicionada gota a gota à solução de metanol de metóxido de sódio preparada acima. Em seguida, concentrando-se a mistura sob vácuo deu o amarelo intermediário 2 (377,4 g, 99,5% de rendimento). Os intermediário 2 foi utilizados na próxima etapa sem purificação adicional.

10 Intermediário 3: Síntese de sulfato de metilhidrazina

O ácido sulfônico (23,4 g, 0,238 mol) foi adicionado gota a gota à 40% de solução de metilhidrazina (25 g, 0,217 mol). Depois de adicionado completamente, a mistura de reação foi agitada por 4 horas. A mistura resultante foi seca com gelo seco e o intermediário 3 foi obtido.

15 Intermediário 4: Síntese de metil 5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato

O intermediário 3 (280 g, 1,94 mol) foi adicionado à suspensão de metanol (1,5 L) do intermediário 2 (263,39 g, 1,77 mol). A mistura resultante foi agitada por 48 horas em temperatura ambiente. Depois disso, 2 M de hidróxido de sódio (200 ml) e diclorometano (1 L) foram adicionados à mistura de reação, e a camada orgânica foi separada. Depois a camada orgânica resultante foi lavada com cloreto de sódio saturado, e foi seca sobre sulfato de sódio anidro. Depois de filtrado o agente de secagem, concentrando o filtrado resultante no vácuo deu cristal amarelo do crude intermediário 4 (82.20g, rendimento de 30%). O intermediário 4 resultante foi utilizado na etapa seguinte, sem purificação adicional.

25 Intermediário 5: Síntese de metil 5-iodo -1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato

Um solução de sulfito de sódio (17,06 g, 0,247 mol) foi adicionada cuidadosamente gota a gota à solução de água-ácido acético (3/1 (v/v), 300 ml) do intermediário 4 (32,0 g, 0,206 mol) e iodeto de potássio (342,4 g, 2,06 mol). Depois de gotejar, a mistura de reação foi agitada por 3 horas a 0°C. Após a confirmação do consumo do intermediário 4 com acetato de TLC (acetato de etila: hexano = v (1: 4 (v/v))), a mistura resultante foi ajustada para pH10 para pH11 com a adição de carbonato de hidrogênio de sódio sólido. A camada aquosa foi extraída com 1100 mL de acetato de etila três vezes. Em seguida, a camada orgânica coletada foi seca sobre sulfato de sódio anidro. Após filtração, o filtrado concentrado sob pressão reduzida deu um intermediário 5 cru, viscoso e

marrom. O intermediário 5 cru resultante foi purificado por cromatografia em coluna utilizando gel de sílica (acetato de etila / éter de petróleo, (0/1-1/3 (v / v)) e o intermediário 5 (16,4 g, 30% de rendimento) como um cristal branco.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 6.98(s, 1H), 4.01(s, 3H), 3.92(s, 3H).

5 MS(ESI)m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+267$.

Intermediário 7: Síntese de 5-(1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico

Síntese de 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxabolan-2-il)-1H-indol por borilação de C-H

10 Uma solução de dioxiano absoluto (25 mL) de uma mistura de 1H-indol-(2,50 g, 21,3 mmol), $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$ (28,4 mg, 0,042 mmol), 4,4'-diterc-butil-2,2'-bipiridil(dtbpi)(22,9 mg, 0,085 mmol) e bis(pinacolato)diborano (3,25 g, 12,8 mmol) foi agitada a 80°C durante 1 hora. Esta solução de reação foi utilizada na próxima etapa sem nenhuma purificação.

15 Intermediário 6 por acoplamento de Suzuki: Síntese de metil 5-(1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato

20 O intermediário 5 (3,73 g, 14,0 mmol), tris(dibenzilidenacetona)dipaládio (0)(128 mg, 0,14 mmol), solução de fosfato de potássio (4,88 g, 23 mmol), triciclohexilfosfina (78,5 mg, 0,28 mmol) e água (3 mL) foi adicionada à solução de mistura de reação acima.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 8.40(br s, 1H), 7.68(d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.44(d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.25(m, 1H), 7.21-7.15(m, 1H), 7.04(s, 1H), 6.75(s, 1H), 4.15(s, 3H), 3.97(s, 3H).

25 Intermediário 7: Síntese de 5-(1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico

30 A solução de reação de metanol(15 ml)-THF(5 mL) do intermediário 6 (742 mg, 2,91 mmol), 2M de solução de hidróxido de sódio (5 mL, 10 mmol) foram agitados a 70°C durante 1 hora. Depois de arrefecer para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi ajustada para pH3 com 2M de solução de HCl e diluída com cloreto de sódio saturado. A mistura foi extraída com diclorometano, a camada orgânica combinada foi seca com sulfato de magnésio anidro. Após a filtração, a camada orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o produto cru do intermediário 7 (673 mg, 96%) foi isolado como um sólido branco.

35 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.58(s, 1H), 7.61(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.42(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.10(m, 2H), 7.09-7.02(m, 1H), 6.88(s, 1H), 4.12(s, 3H). Não foi observado pico causado por NH.

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺242, [M-H]⁻240.

Intermediário 7: Síntese alternativa de 5-(1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico

Intermediário 8: Síntese de terc-butil-2-[3-(metóxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]-1H-indol-1-carboxilato

5 Os intermediário 5 (3.14g, 11,8 mmol), acetato de paládio (265 mg, 1,18 mmol) e trifenilfosfina (1.24g, 4,71 mmol) foi dissolvido em solução de dioxano/tolueno (3,5/1 (v/v), 27 ml). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Depois disso, terc-butil-2-
10 (dihidróxiboranil)-1H-indol-1-ester ácido carboxílico (4.00g, 15,3 mmol), água (3 mL) e carbonato de sódio (3,12 g, 29,5 mmol) foi adicionado à solução de reação. A solução foi refluída durante 1,5 horas. Após o resfriamento, a solução de reação foi adicionado à água (150 ml). Então a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (150 mLx2). Depois a camada orgânica resultante foi seca sobre sulfato
15 de magnésio, os agentes de secagem foram filtrados. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi pré-tratado com cromatografia de coluna (acetato de etila) utilizando gel de sílica tratado com amina. Então, o intermediário 8 (1.72g, rendimento de 41%) foi obtido como sólido branco pela purificação utilizando cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano-éter (1.5/1-1/1) (v/v)).
20 ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.29(d, J=8.1Hz, 1H), 7.61(d, J=8.0Hz, 1H), 7.42(t, J=7.3Hz, 1H), 7.31(t, J=7.3Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 6.71(s, 1H), 3.96(s, 3H), 3.79(s, 3H), 1.39(s, 9H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺356.

Intermediário 7: Síntese de 5-(1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico

25 Uma solução de hidróxido de sódio de 2M (12,1 mL, 24,2 mmol) foi adicionada a uma solução de metanol do intermediário 8 (1,72 mmol g, 4,84) em 50°C durante 7 horas. Após o resfriamento, a mistura resultante foi adicionada à solução de reação até pH3. Em seguida, foi adicionada água à mistura. O
30 precipitado resultante foi filtrado e foi lavado com pequena quantidade de água. O intermediário 7 (106 g, rendimento de 90%) foi obtido como sólido branco.
¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.59(s, 1H), 7.61(d, J=7.3Hz, 1H), 7.42(d, J=8.1Hz, 1H), 7.18(t, J=8.0Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 7.06(t, J=8.1Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 4.12(s, 3H). NENHUM PICO CAUSADO POR NH FOI OBSERVADO.

35 MS(ESI)m/z: [M+H]⁺242, [M-H]⁻240.

Intermediário 10: Síntese de 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico

Intermediário 9: Síntese de terc-butil 5-fluoro-2-[3-(metóxicarbonil)-1-metil-1H-pirazol-5-il]-1H-indol-1-carboxilato

5 Carbonato de sódio (2,53 g, 23,89 mmol) e água (3 mL) foi adicionado ao intermediário 5 (2,50 g, 9,56 mmol), acetato de paládio (II) (215 mg, 0,96 mmol), trifetilfosfina (100 g, 3,82 mmol) e terc-butil-2-(dihidróxiboranil)-5-fluoro-1H-indol-1-éster ácido carboxílico (3,20 g, 11,47 mmol) na mistura de dioxano (20 mL) e tolueno (10 mL). A mistura resultante foi refluxida durante 1,5 horas. Após o
10 resfriamento para a temperatura ambiente, a solução de reação foi adicionada à água (80 mL) e extraída com acetato de etila (100 mL × 2). O extrato combinado foi seco sobre sulfato de magnésio anidro. O agente de secagem é filtrado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado com cromatografia de coluna (hexano/acetato de etila = 2:1 (v/v)) utilizando gel de sílica de amina. Em seguida, o intermediário 10 (990 mg, rendimento de 37%) foi
15 obtida como sólido branco.

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺374.

Intermediário 10: Síntese de 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico

20 Uma solução de hidróxido de sódio de 2M (6,6 mL, 13,26 mmol) foi adicionado em solução de THF (10 mL) do intermediária 9 (990 mg, 2,65 mmol). A solução resultante foi agitada a 45°C durante 2 horas e foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Então, uma solução de HCl de 2M (8 mL) foi adicionada ao resíduo
25 obtido. A solução resultante foi extraída com acetato de etila (120 mL × 2), e o extrato combinado foi seco sobre sulfato de magnésio anidro. Depois que os agentes de secagem foram filtrados, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Em seguida, o intermediário 10 cru (680 mg, rendimento de 100%) foi obtido como sólido amarelo marrom-claro

30 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/DMSO-d₆(1drop)) δ 10.49(br s, 1H), 7.40-7.25(m, 2H)7.13(s, 1H), 6.66(s, 1H), 7.00-6.94(m, 1H), 4.15(s, 3H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺260, [M-H]⁻258.

Composto de exemplo 1: Síntese de 5-(1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(piperidina-1-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

35 Uma solução de DMF (0,5 mL) de hexafluorofosfato O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (36 mg, 1,5 equivalente) foi adicionada a uma solução

de DMF (0,5 mL) do composto intermediário 7 (15 mg), amino (1,1 equivalente, 14 mg como 2-(piperidina-1-il)etano-1-amina), trietilamina (0,026 mL, 3 equivalente) na temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada a 50°C durante 2 horas. Depois a solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida, uma solução

5 de hidróxido de sódio de 1M (0,5 mL) foi adicionada ao resíduo, e a mistura foi extraída com acetato de etila (1 mL) duas vezes. O resíduo da “camada” orgânica combinada foi dissolvido em uma pequena quantidade de metanol. A solução foi carregada para um cartucho de SCX (cartucho de forte troca de cátions), seguido por lavagem com metanol (10 mL) e, finalmente, foi eluatado com uma solução de

10 amônia-metanol de 1M (8 mL). O produto cru obtido pela concentração foi purificado com um HPLC preparativo (o aparelho de purificação A escrito no início dos {exemplos}).

MS (ESI) m/z: [M + H]⁺352.

Exemplos sintetizados pela utilização de reação similar à descrita

15 acima são indicados abaixo:

Composto de exemplo 2:

5-(1H-indol-2-il)-N-[2-(4-metoxipiperidin-1-il)etil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Composto de exemplo 3:

N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etil]-5-(1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

20 Composto de exemplo 4:

N-[2-(4-etilpiperidin-1-il)etil]-5-(1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Composto de exemplo 5:

N-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)etil]-5-(1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Composto de exemplo 6:

25 1-(2-[[5-(1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il]formamida]etil)piperidine-3-carboxamida

Composto de exemplo 7:

5-(1H-indol-2-il)-1-metil-N-{2-[4-(propan-2-il)piperidin-1-il]etil}-1H-pirazol-3-carboxamida

30 Composto de exemplo 8:

5-(1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(4-metilpiperidin-1-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Composto de exemplo 9:

5-(1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Composto de exemplo 10:

35 5-(1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(2-metilpiperidin-1-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Composto de exemplo 11:

N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-5-(1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Composto de exemplo 12:

5 N-[2-(2,6-dimetilmorpholin-4-il)etil]-5-(1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Composto de exemplo 13:

5-(1H-indol-2-il)-1-metil-N-[3-(morpholin-4-il)propil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Composto de exemplo 14:

10 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-{2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]etil}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Composto de exemplo 15:

5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-{2-[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]etil}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Composto de exemplo 16:

15 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-{2-[(3S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il]etil}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Tabela 1

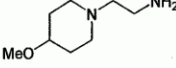
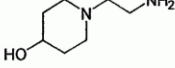
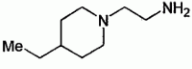
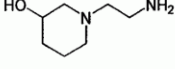
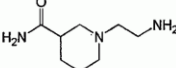
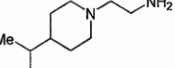
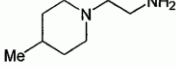
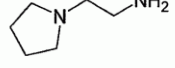
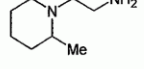
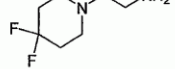
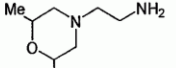
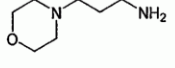
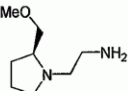
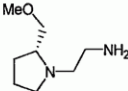
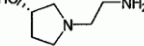
Número de composto de exemplo	Amina	Número de composto de exemplo	Amina
2		3	
4		5	
6		7	
8		9	
10		11	
12		13	
14		15	
16			

Tabela 2

Número de composto de exemplo	MS (ESI) m/z	Número de composto de exemplo	MS (ESI) m/z
2	[M+H] ⁺ 382	3	[M+H] ⁺ 368
4	[M+H] ⁺ 380	5	[M+H] ⁺ 368
6	[M+H] ⁺ 395	7	[M+H] ⁺ 394
8	[M+H] ⁺ 366	9	[M+H] ⁺ 338
10	[M+H] ⁺ 366	11	[M+H] ⁺ 388
12	[M+H] ⁺ 382	13	[M+H] ⁺ 368
14	[M+H] ⁺ 400	15	[M+H] ⁺ 400
16	[M+H] ⁺ 372		

Método sintético de Composto de exemplo 17: Síntese de 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

- 5 Intermediário 11: Síntese de metil 1-metil-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxilato
Tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (540 mg, 0,59 mmol) foi adicionado à solução misturada do intermediário 5 (1,57 g, 5,90 mmol), 3-ácido quinolinaborônico (102 g, 5,90 mmol), fosfato de potássio (1,88 g, 8,85 mmol) e 1,4-dioxano (65 mL) de tri(ciclohexil)fosfina (165 mg, 0,59 mmol) e água (15 mL).
- 10 A mistura de reação foi agitada a 100°C durante a noite (15 horas). Após arrefecimento à temperatura ambiente, a solução misturada foi diluído com um solvente de acetato de etila, e foi filtrada através de celite para a finalidade de eliminar o catalisador. Após a camada orgânica do filtrado ser separada, a camada aquosa foi extraída novamente com um solvente de acetato de etila.
- 15 Após a camada combinada orgânica ser lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio saturado, seca sobre sulfato de sódio. Após filtração, o resíduo foi obtido. A purificação do resíduo com cromatografia de coluna (hexano-acetato de etila = (1/1)(v/v) a (2/3)(v/v)) usando gel de sílica concedeu o intermediário 11 (873 mg, rendimento de 55%) como cristal ligeiramente amarelo.
- 20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.99(d, J=2.2Hz, 1H), 8.23(d, J=2.2Hz, 1H), 8.18(d, J=8.8Hz, 1H), 7.79-7.75(m, 2H), 7.54-7.52(m, 1H), 7.04(s, 1H), 4.05(s, 3H), 3.98(s, 3H).

MS(ESI)m/z; [M+H]⁺268.

Intermediário 12: Síntese de 1-metil-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-ácido carboxílico

- 25 Uma solução de metanol (30 mL) do intermediário 11 (870 mg, 3,25 mmol) e 2M de solução de hidróxido de sódio (4,20 mL, 8,20 mmol) foi agitada a 75°C durante 2 horas. Após a remoção do solvente, a solução remanescente foi ajustada para

PH6 a 7 com uma solução de ácido clorídrico. O sólido precipitado foi sujeito a filtração de sucção, seco na presença de pentóxido de fósforo em vácuo, e concedeu o intermediário 12 (790 mg, rendimento de 96%), como um cristal marrom claro.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.8(br s, 1H), 9.11(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.69(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.1,3-8.04(m, 2H), 7.90-7.81(m, 1H), 7.75-7.66(m, 1H), 7.13(s, 1H), 4.05(s, 3H).

MS(ESI)m/z; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 254, $[\text{M}-\text{H}]^-$ 252.

- 10 Método sintético de Composto de exemplo 17: Síntese de 1-metil-N-[2-(morfolin-1-il)etil]-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com a forma similar do Composto de exemplo 1, o Composto de exemplo 17 (628 mg, 86% de rendimento) foi obtido como um cristal branco a partir do intermediário 12 (506 mg, 2,00 mmol) e 4-(2-aminoetil)morfolina (286 mg, 2,20 mmol).

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.21(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.17(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.90(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.94-7.76(m, 1H), 7.70-7.60(m, 1H), 7.34-7.22(m, 1H), 7.01(s, 1H), 4.00(s, 3H), 3.79-3.72(m, 4H), 3.63-3.54(m, 2H), 2.66-2.48(m, 6H).

MS(ESI)m/z; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366.

- 20 Exemplos sintetizados pela utilização da reação similar descrita acima são indicados abaixo:

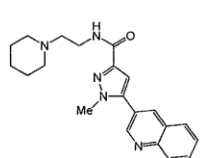
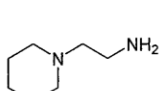
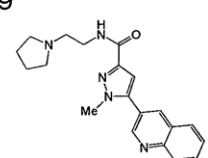
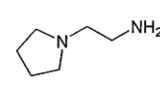
Composto de exemplo 18:

1-metil-N-[2-(piperidina-1-il)etil]-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

Composto de exemplo 19:

- 25 1-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

Tabela 3

Número de composto de exemplo	Amina	Número de composto de exemplo	Âmina
18 		19 	
MS (ESI) m / z		MS (ESI) m / z	
$[\text{M} + \text{H}]^+$ 364		$[\text{M} + \text{H}]^+$ 350	

Composto de exemplo 20: Síntese de 1-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-5-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermediário 13: Síntese de terc-butil 2-(dihidróxiboranil)-1H-pirrolo[3,2-b]-piridina-1-carboxilato

n-Butil lítio (8,3 mL, 1,65 m, solução de hexano) foi adicionado gota a gota à solução de THF (10 ml) de diisopropilamina (1,39 g, 13,8 mmol) em condição de
5 de frio gelado sob a atmosfera de nitrogênio durante 5 minutos. Agitando a mistura obtida em condições de frio gelado durante 20 minutos concedeu uma solução de THF de diisopropilamida de lítio.

A solução de THF de diisopropilamida de lítio preparada acima foi adicionada gota a gota à mistura de THF (20 ml) de terc-butil-1H-pirrolo-[3,2-b]piridina-1-
10 carboxilato 12 (2,00 g, 9,16 mmol) e éster triisopropil de ácido bórico (2,76 g, 14,66 mmol) a -20°C sob a atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. Após a mistura resultante ser agitada a -10°C durante 3 horas, uma solução de hidrogenossulfato de potássio 10% foi adicionada à solução de reação e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada de extrato obtida foi lavada
15 com uma solução de cloreto de sódio saturada, e foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. Após filtração, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para isolar intermediário 13 cru. O intermediário 13 obtido foi suspenso em éter diisopropil. A precipitação obtida foi filtrada e o intermediário 13 cristalino (1,90 g, rendimento de 79%) foi obtida.

20 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45(1H, d, J=4.4Hz), 8.36(2H, s), 8.33(1H, d, J=8.8Hz), 7.28(1H, dd, J=8.1, 5.1Hz), 6.72(1H, s), 1.61(9H, s).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺263.

Intermediário 14: Síntese de metil 5-{1-[(terc-butóxi)carbonil]-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato

25 De acordo com o método de geração do intermediário 8, o intermediário 14 (0,37 g, 27% de rendimento) foi sintetizado a partir do intermediário 13 (1,3 g, 5,0 mmol) e o intermediários 5 (10 g, 3,8 mmol).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61(1H, d, J=5.1Hz), 8.53(1H, d, J=8.8Hz), 7.34(1H, dd, J=8.8, 5.1Hz), 6.93(2H, s), 3.96(3H, s), 3.82(3H, s), 1.41(9H, s).

30 MS(ESI)m/z: [M+H]⁺357.

Intermediário 15: Síntese de 1-metil-5-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-1H-pirazol-3-ácido carboxílico

De acordo com o método similar (hidrólise) da síntese alternativa descrita no intermediário 7, o intermediário 15 (87mg) foi sintetizado a partir do
35 intermediário 14 (210 mg, 0,59 mmol) com 61% de rendimento.

¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.83(1H, br s), 8.38(1H, d, J=2.9Hz), 7.80(1H, d, J=8.1Hz), 7.21(1H, s), 7.18(1H, dd, J=4.4, 8.1Hz), 7.04(1H, s), 4.15(3H, s). Nenhum pico causado por NH foi observado.

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺243.

5 Composto de exemplo 20: Síntese de 1-metil-N-[2-(pirrolidin-1-il) etil]-5-{1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

O intermediário 15 (120 mg, 0,5 mmol) e N-(2-amino-etil)pirrolidina (59 mg, 0,5 mmol) foi dissolvido em DMF (4 mL). Trietilamina (260 mg, 2,6 mmol) e N-(3-dimetilaminopropil)-N'-hidrocloro de etilcarbodiimida (98 mg, 0,5 mmol) e 1-
10 hidróxibenzotriazol monohidrato (39 mg, 0,3 mmol) foram sucessivamente adicionados à mistura resultante em temperatura ambiente. A mistura obtida foi agitada em temperatura ambiente durante 2 dias. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o produto resultante cru foi purificado com um sistema de HPLC preparativo (o aparelho de purificação B) para conceder o produto cristalino
15 (15 mg, 9% de rendimento).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺339.

Um sistema de HPLC preparativo (o aparelho de purificação A), que foi utilizado para a purificação no Composto de exemplo 1, foi utilizado para purificação adicional.

20 Composto de exemplo 21: Síntese de N-[2-(3-hidróxipiperidin-1-il)etil]-1-metil-5-{1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método do Composto de exemplo 20, o Composto de exemplo 21 (16 mg, 34% de rendimento) foi obtido a partir do intermediário 15 (30 mg, 0,12 mmol) e 1-(2-aminoetil)piperidin-3-ol (27 mg, 0,19 mmol).

25 MS(ESI)m/z:[M+H]⁺369.

Um sistema de HPLC preparativo (o aparelho de purificação A), que foi utilizado para a purificação no Composto de exemplo 1, foi utilizado para purificação adicional.

30 Composto de exemplo 22: Síntese de 1-metil-5-{5-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermediário 16: Síntese de 5-iodo-1-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico

Uma solução de hidróxido de sódio de 2M (56,4 mmol, 28,2 ml) foi adicionada a uma solução de metanol (100 mL) do intermediário 5 (6,0 g, 22,6 mmol) e a mistura foi aquecida a 50°C. Duas horas depois, o solvente de metanol
35 foi removido sob pressão reduzida, e a solução restante foi ajustada para pH2 a 3, com uma solução de HCl de 2M sob condição de frio gelado. Após o cristal

precipitado obtido ser dissolvido em acetato de etila, a camada orgânica foi separada e, em seguida a camada aquosa foi extraída com acetato de etila duas vezes. Depois a camada orgânica extraída combinada ser lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada, e seca sobre sulfato de sódio anidro.

5 Após a filtração, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para conceder um intermediária 16 cru (5,68 g, quantitativo) como um sólido amarelo claro.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ 12.81(br s, 1H), 6.89(s, 1H), 3.92(s, 3H).

MS(ESI)m/z; [M+H] $^+$ 253, [M-H] $^-$ 251.

Intermediário 17: Síntese da Síntese de 5-iodo1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

10

4-(2-amino-etil)morfolina (4,15 g, 31,9 mmol), trietilamina (12,1 mL, 86,9 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (8,9 g, 57,9 mmol) e N-(3-dimetilamino-propil)-N'-hidroclorato de etilcarbodiimida (11,1 g, 57,9 mmol) foram sucessivamente adicionados a uma solução de diclorometano (150 ml) do intermediário 16 (7,3 g, 29,0 mmol) à temperatura ambiente. Após a mistura resultante ser agitada em temperatura ambiente durante 20 horas, a solução de bicarbonato de sódio saturada foi adicionada à solução de reação, e a camada aquosa foi extraída com diclorometano. A camada orgânica obtida foi seca sobre sulfato de sódio anidro. Após a filtração, o filtrado foi concentrado sob pressão

15

20 reduzida, e o intermediário 17 cru foi isolado. A purificação com cromatografia de coluna (acetato de etila/metanol = 9/1 (v/v)) utilizando gel de sílica concedeu o intermediário 15 (9,8 g, rendimento de 93%), como um cristal branco.

20

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ 6.95(s, 1H), 3.95(s, 3H), 3.80-3.64(m, 4H), 3.62-3.40(m, 2H), 2.57(t, J=6.3Hz, 2H), 2.54-2.37(m, 4H). Nenhum pico causado por NH foi observado.

25

MS(ESI)m/z; [M+H] $^+$ 365.

Intermediário 18: Síntese de 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-[2-(trimetilsilil)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

30

Trietilamina (6,12 mL, 43,9 mmol) foi adicionado a uma solução de THF (45 mL) do intermediário 17 (4,00 g, 10,98 mmol) de iodeto de cobre (I) (209 mg, 1,10 mmol), trimetilsililacetileno (2,33 mL, 16,5 mmol) e diclorobis(acetonitrila)paládio(II) cloreto (770 mg, 1,10 mmol), sob a atmosfera de nitrogênio e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Depois disso, a mistura resultante foi filtrada através de celite e o filtrado

35 obtido foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 30/1 (v/v)), utilizando gel de

35

sílica para conceder o intermediário 18 (3,67 g, 100% de rendimento) como um sólido amarelo-marrom.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.14(br s, 1H), 6.90(s, 1H), 3.93(s, 3H), 3.78-3.70(m, 4H), 3.58-3.48(m, 2H), 2.62-2.45(m, 6H), 0.28(s, 9H).

5 MS(ESI)m/z; $[\text{M}+\text{H}]^+335$.

Intermediário 19: Síntese de 5-etinil-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Uma solução de metanol (60 mL) do intermediário 18 (3,43 g, 10,3 mmol) e carbonato de potássio (2,13 g, 15,4 mmol) foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Depois disso, a mistura de reação foi filtrada através de celite e o filtrado obtido foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com uma solução/água de solução de cloreto de sódio saturada (1/1 (V/V)) (40 ml) e diclorometano (200 ml). Após o procedimento de extração, a camada orgânica foi separada. Após a camada orgânica obtida ser seca sobre sulfato de sódio anidro, o agente de secagem foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = (30/1-20/1) (v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o intermediário 19 (2,23 g, 83% de rendimento) como sólido marrom-claro.

10 $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ 7.20(br s, 1H), 6.96(s, 1H), 3.96(s, 3H), 3.77-3.70(m, 4H), 3.58-3.48(m, 3H), 2.62-2.46(m, 6H).

15 MS(ESI)m/z; $[\text{M}+\text{H}]^+263$.

Intermediário 20: Síntese de 5-[2-(3-amino-6-metilpiridin-2-il)etinil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Acetato de paradio (19 mg, 0,027 mmol) foi adicionado à solução de acetonitrila (5,0 mL) do intermediário 19 (308 mg, 1,18 mmol), 3-amino-2-bromo-6-metilpiridina (200 mg, 107 mmol), 1,4-bis(difenilfosfina)butano (dppb) (18,3 mg, 0,043 mmol) e carbonato de potássio (444 mg, 3,21 mmol), sob a atmosfera de nitrogênio. A mistura resultante foi agitada em 80°C durante 15 horas. Depois disso, a mistura resultante foi filtrada através de celite e o filtrado obtido foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 25/1-10/1 (v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o intermediário 20 (36,9 mg, 9,4% de rendimento) como um cristal amarelo escuro.

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.18(br s, 1H), 7.03-6.98(m, 3H), 4.14(br s, 2H), 4.04(s, 3H), 3.78-3.71(m, 4H), 3.59-3.50(m, 2H), 2.63-2.45(m, 6H), 2.47(s, 3H).

30 MS(ESI)m/z; $[\text{M}+\text{H}]^+369$.

Composto de exemplo 22: Síntese de 1-metil-5-{5-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Terc-butóxido de potássio (56 mg, 0,5 mmol) foi adicionado à solução de DMF (1 mL) do intermediário 20 (36,9 mg, 0,1 mmol) em temperatura ambiente em um período. A mistura resultante foi aquecida sob agitação a 35°C durante 2 horas. Após a reação completa, a mistura resultante foi tratada com água (0,5 mL) e o solvente foi removido pela concentração sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 25/1-10/1(v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o Composto de exemplo 22 (31,3 mg, 84% de rendimento) como um cristal de amarelo claro.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.4(br s, 1H), 7.70(d, J=8.8Hz, 1H), 7.50-7.40(m, 1H), 7.42(s, 1H), 7.06(d, J=8.8Hz, 1H), 6.87(s, 1H), 4.15(s, 3H), 3.80-3.69(m, 4H), 3.67-3.55(m, 2H), 2.68(s, 3H), 2.66-2.57(m, 2H), 2.55-2.44(m, 4H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺369, [M-H]⁻367.

Composto de exemplo 23: Síntese de 5-{5,7-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermediário 21: Síntese de 5-[2-(3-amino-4,6-dimetilpiridin-2-il)etil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético do intermediário 20, o intermediário 21 (46,8 mg, 13,3% de rendimento) foi obtido como amorfo amarelo-escuro a partir do intermediário 19 (240 mg, 0,915 mmol) e 3-amino-2-bromo-4,6-dimetilpiridina (184 mg, 0,915 mmol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.20(m, 1H), 7.02(s, 1H), 6.91(s, 1H), 4.11(br s, 2H), 4.04(s, 3H), 3.80-3.71(m, 4H), 3.60-3.50(m, 2H), 2.65-2.48(m, 6H), 2.43(s, 3H), 2.19(s, 3H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺383, [M+HCO₂]⁻427.

Composto de exemplo 23: Síntese de 5-{5,7-dimetil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético similar do composto de exemplo 22, o composto de exemplo 23 (31,3 mg, 84% de rendimento) foi obtido como um cristal de amarelo claro a partir do intermediário 21 (46,8 mg, 0,122 mmol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.75(br s, 1H), 7.40-7.35(m, 1H), 7.18(s, 1H), 6.88(s, 1H), 6.82(s, 1H), 4.09(s, 3H), 3.80-3.67(m, 4H), 3.57-3.44(m, 2H), 2.62(s, 3H), 2.60-2.40(m, 6H), 2.54(s, 3H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺383, [M-H]⁻381.

Composto de exemplo 24: Síntese do 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{1H-pirrolo [2,3-b]piridina-2-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermediário 22: Síntese de 5-[2-(2-aminopiridin-3-il)etinil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

5 Trietilamina (404 mg, 4,0 mmol) foi adicionado a uma solução de THF (6 mL) do intermediário 19 (262 mg, 1,00 mmol), 2-amino-3-iodopiridina (264 mg, 1,20 mmol), diclorobis(acetonitrila)paládio (II), (70,1 mg, 0,1 mmol) e cobre(I) (19 mg, 0,1 mmol) sob a atmosfera de nitrogênio. A solução de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 7,5 horas. Depois disso, a mistura resultante foi

10 filtrada através de celite e o filtrado obtido foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 20/1 (v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o intermediário 22 (207 mg, 58,4% de rendimento) como um cristal amarelo.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14-8.08(m, 1H), 7.65-7.60(m, 1H), 7.27-7.20(m, 1H), 6.99(s, 1H), 6.73-6.65(m, 1H), 5.06(br s, 2H), 4.01(s, 3H), 3.78-3.71(m, 4H), 3.59-3.50(m, 2H), 2.63-2.47(m, 6H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺355, [M-H]⁻353.

Composto de exemplo 24: Síntese de 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{1H-pirrolo [2,3-b]piridina-2-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

20 De acordo com o método sintético similar do composto de exemplo 22, o composto de exemplo 24 (51,5 mg, 26% de rendimento) foi obtido como um cristal amarelo a partir do intermediário 22 (200 mg, 0,56 mmol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.2(br s, 1H), 8.45-8.38(m, 1H), 8.04-7.97(m, 1H), 7.36(s, 1H), 7.40-7.30(m, 1H), 7.23-7.14(m, 1H), 6.69(s, 1H), 4.16(s, 3H), 3.82-3.73(m, 4H), 3.71-3.62(m, 2H), 2.70-2.61(m, 2H), 2.60-2.50(m, 4H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺355, [M-H]⁻353.

Composto de exemplo 25: Síntese de 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{5H-pirrolo[3,2-d]pirimidin-6-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermediário 23: Síntese de 5-[2-(5-aminopiridin-4-il)etinil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

30 De acordo com o método sintético do intermediário 22, o intermediário 23 (112 mg, 41% de rendimento) foi obtido como um sólido marrom escuro por aquecimento sob agitação em 100°C durante 16 horas forma o composto 19 (200 mg, 0,762 mmol) e 4-bromopirimidin-5-amina (159 mg, 0,914 mmol).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.64(s, 1H), 8.34(s, 1H), 7.09(s, 1H), 4.41(br s, 2H), 4.06(s, 3H), 3.82-3.69(m, 4H), 3.64-3.51(m, 2H), 2.62-2.46(m, 6H). No peak was observed caused by NH.

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺356, [M-H]⁻354.

5 Composto de exemplo 25: Síntese do 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{5H-pirrolo [3,2-d]pirimidin-6-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético similar do composto de exemplo 22, o composto de exemplo 25 cru (41 mg, o rendimento de 37%) foi obtido como um sólido marrom claro a partir do intermediário 23 (112 mg, 0,315 mmol).

10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.51(br s, 1H), 9.03(s, 1H), 9.00(s, 1H), 7.65(s, 1H), 6.94(s, 1H), 4.22(s, 3H), 3.80-3.62(m, 6H), 2.67-2.42(m, 6H). No peak was observed caused by NH.

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺356, [M-H]⁻354.

15 Um sistema de HPLC preparativo (o aparelho de purificação A), que foi utilizado para a purificação no composto do exemplo 1, foi utilizado para purificação adicional.

Composto de exemplo 26: Síntese de 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

20 Intermediário 24: Síntese de 5-[2-(4-aminopiridin-5-il)etinil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético similar do intermediário 22, o composto 19 (200 mg, 0,762 mmol) e 5-iodopirimidin-4-amina (253 mg, 1,14 mmol) foram aquecidos sob agitação em 90°C durante 16 horas para conceder o intermediário 24 cru (129 mg), como xarope amarelo claro.

25 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56(s, 1H), 8.44(s, 1H), 7.32-7.28(m, 1H), 7.00(s, 1H), 6.08(br s, 2H), 4.00(s, 3H), 3.76-3.73(m, 4H), 3.57-3.51(m, 2H), 2.63-2.49(m, 6H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺356, [M-H]⁻354.

30 Composto de exemplo 26: Síntese do 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-6-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético similar do composto de exemplo 22, o intermediário 24 (115 mg, 0,324 mmol) foi aquecido sob agitação em 70°C durante 1 hora. Em seguida, composto de exemplo cru 26 (41 mg, 37% de rendimento) foi obtido como um sólido marrom claro.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 12.01(br s, 1H), 9.03(s, 1H), 8.90(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.55-7.51(m, 1H), 6.77(s, 1H), 4.22(s, 3H), 3.96-3.90(m, 2H), 3.78-3.75(m, 4H), 2.72-2.51(m, 6H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺356, [M-H]⁻354.

5 Um sistema de HPLC preparativo (o aparelho de purificação A), que foi utilizado para a purificação no composto de exemplo 1, foi utilizado para purificação adicional.

Composto de exemplo 27: Síntese do 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-1H-pirazole-3-carboxamida

10 Intermediário 25: Síntese de 5-{2-[3-amino-6-(trifluorometil)piridin-2-il]etinil}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazole-3-carboxamida

De acordo com o método sintético similar do intermediário 20, o intermediário 19 (262 mg, 1,00 mmol) e 3-amino-2-iodo-6-trifluorometilpiridina (288 mg, 1,00 mmol) foi aquecido sob agitação em 80°C durante 14 horas e o produto bruto foi obtido. O produto foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol=30/1-20/1(v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o intermediário 25 (245 mg, 58% de rendimento) como um cristal branco.

15 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48(d, J=8.8Hz, 1H), 7.28-7.20(m, 1H), 7.15(d, J=8.8Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 4.67(br s, 2H), 4.05(s, 3H), 3.80-3.69(m, 4H), 3.59-3.49(m, 2H), 2.63-2.45(m, 6H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺423, [M-H]⁻421.

Composto de exemplo 27: Síntese do 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-[5-(trifluorometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il]-1H-pirazole-3-carboxamida

25 De acordo com o método sintético similar do composto de exemplo 22, o produto cru foi obtido como um cristal branco a partir do intermediário 25 (240 mg, 0,578 mmol) e terc-butóxido de potássio (324 mg, 2,89 mmol). O produto foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 15/1(v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o intermediário 27 (187 mg, 78% de rendimento) como um cristal branco.

30 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.3(br s, 1H), 8.17-8.08(m, 1H), 8.03(d, J=8.8Hz, 1H), 7.64(d, J=8.8Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.21(s, 1H), 4.17(s, 3H), 3.62-3.52(m, 4H), 3.4, 4-3.30(m, 2H), 2.54-2.36(m, 6H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺383, [M-H]⁻381.

35 Composto de exemplo 28: Síntese de 1-metil-5-{5-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermediário 26: Síntese de 5-[2-(2-amino-5-metilpiridin-3-il)etnil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético similar do intermediário 20, o intermediário 19 (393 mg, 1,50 mmol) e 2-amino-3-iodo-5-metilpiridina (421 mg, 1,80 mmol) foram aquecidos sob agitação em 80°C durante 14 horas, e o produto cru foi obtido. O produto foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 30/1-20/1(v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o intermediário 26 (245 mg, 58% de rendimento) como um cristal branco.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94(d, J=2.2Hz, 1H), 7.46(d, J=2.2Hz, 1H), 7.30-7.18(m, 1H), 6.98(s, 1H), 4.88(br s, 2H), 4.00(s, 3H), 3.78-3.70(m, 4H), 3.60-3.50(m, 2H), 2.64-2.46(m, 6H), 2.21(s, 3H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺369.

Composto de exemplo 28: Síntese de 1-metil-5-{5-metil-1H-pirrol-2-il}piridin-2-il}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético similar do composto de exemplo 22, o produto cru foi obtido a partir do intermediário 26 (460 mg, 1,25 mmol) e terc-butóxido de potássio (1200 mg, 10,7 mmol). O produto foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 50/1(v/v)), utilizando gel de sílica de amina e foi recristalizado a partir de metanol e diisopropil éter para conceder o composto de exemplo 28 (229 mg, 50% de rendimento) como um cristal branco.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.8(br s, 1H), 8.25(d, J=1.5Hz, 1H), 7.78(br s, 1H), 7.38-7.27(m, 1H), 7.34(s, 1H), 6.59(s, 1H), 4.14(s, 3H), 3.80-3.62(m, 6H), 2.68-2.50(m, 6H), 2.47(s, 3H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺369.

Composto de exemplo 29: Síntese de 5-{5-fluoro-1H-pirrol-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermediário 27: 5-[2-(2-amino-5-fluoropiridin-3-il)etnil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Trietilamina (309 mg, 3,05 mmol) foi adicionada em solução de THF (10 mL) do intermediário 19 (200 mg, 0,76 mmol), 5-fluoro-3-iodopiridin-2-amina (218 mg, 0,915 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II) dicloreto (54 mg, 0,076 mmol), iodeto de cobre (I) (14,5 mg, 0,076 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante dois dias. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo marrom oleoso obtido foi purificado com cromatografia de coluna (acetato de etila como um solvente), utilizando gel de

sílica de amina para conceder o intermediário 27 (187 mg, 66% de rendimento) como um sólido branco.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00(d, J=2.9Hz, 1H), 7.39(dd, J=2.9, 8.0Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 4.91(br s, 2H), 4.01(s, 3H), 3.74(t, J=4.4Hz, 4H), 3.54(dd, J=5.9, 11.7Hz, 2H), 2.59(t, J=6.6Hz, 2H), 2.50-2.20(m, 4H). Nenhum pico causado por NH de amida foi observado.

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺373.

Composto de exemplo 29: Síntese de 5-{5-fluoro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

10 De acordo com o método sintético similar do composto de exemplo 22, o produto cru foi obtido a partir do intermediário 27 (180 mg, 0,48 mmol) e terc-butóxido de potássio (271 mg, 2,41 mmol). O produto foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 10/1(v/v)), utilizando gel de sílica e foi recristalizado a partir de metanol e diisopropil éter para conceder o
15 intermediário 29 (110 mg, 61% de rendimento) como um cristal branco.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.30(br s, 1H), 8.23(d, J=2.2Hz, 1H), 7.64(dd, J=2.9, 8.8Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.41(br s, 1H), 6.66(d, J=2.2Hz, 1H), 4.17(s, 3H), 3.83-3.70(m, 6H), 2.66(t, J=5.9Hz, 2H), 2.56-2.50(m, 4H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺373, [M-H]⁻371.

20 Composto de exemplo 30: Síntese de 5-{5-ciano-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermediário 28: 5-[2-(3-amino-6-cianopiridin-2-il)etil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

25 De acordo com o método similar sintético do intermediário 20, o intermediário 19 (262 mg, 1,00 mmol) e 3-amino-2-iodo-6-cianopiridina (245 mg, 1,00 mmol) foram aquecidos sob agitação em 80°C durante 14 horas, e o produto cru foi obtido. O produto foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 20/1(v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o intermediário 28 (231 mg, 61% de rendimento) como um sólido marrom claro.

30 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20-8.12(m, 1H), 7.68(d, J=8.8Hz, 1H), 7.18(d, J=8.8Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 6.83(br s, 2H), 4.02(s, 3H), 3.60-3.53(m, 4H), 3.40-3.30(m, 2H), 2.48-2.35(m, 6H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺380.

35 Composto de exemplo 30: 5-{5-ciano-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético similar do composto de exemplo 22, o produto cru foi obtido a partir do intermediário 28 (227 mg, 0,60 mmol) e terc-butóxido de potássio (674 mg, 6,00 mmol). O produto foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano / metanol = 15/1 (v/v)), utilizando gel de sílica e foi recristalizado a partir de metanol e diisopropil éter para conceder o

5 composto de exemplo 30 (229 mg, 50% de rendimento) como um cristal branco.
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.5(br s, 1H), 8.20-8.12(m, 1H), 8.00(d, J=8.8Hz, 1H), 7.76(d, J=8.8Hz, 1H), 7.22(total 2H due to overlapping different (s, 1H) peaks), 4.17(s, 3H), 3.62-3.52(m, 4H), 3.43-3.30(m, 2H), 2.55-2.35(m, 6H).
 10 MS(ESI)m/z: [M+H]⁺380, [M-H]⁻378.

Composto de exemplo de 31: Síntese de 5 - {6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridina-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H -pirazol-3-carboxamida

Intermediário 29: 5-[2-(5-fluoropiridin-3-nitropiridin-2-il)etinil]-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

15 De acordo com o método sintético similar do composto de exemplo 29, o intermediário 29 (307 mg, 50% de rendimento) foi obtido como um sólido amarelo-amarrozado a partir do intermediário 19 (400 mg, 1,53 mmol), 2-cloro-5-fluoro -3-nitropiridina (323 mg, 1,83 mmol), bis(trifenilfosfina)dicloreto de paládio(II) (176 mg, 0,15 mmol), iodeto de cobre(I) (29 mg, 0,15 mmol) e trietilamina(617 mg, 6,10 mmol).

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81(d, J=2.2Hz, 1H), 8.24(dd, J=2.2, 7.3Hz, 1H), 7.18(s, 1H), 4.13(s, 3H), 3.75(t, J=5.1Hz, 4H), 3.58-3.52(m, 2H), 2.59(t, J=5.9Hz, 2H), 2.58-2.49(m, 4H). Nenhum pico caudado por NH amida foi observado.

25 Intermediário 30: 5-[2-(3-amino-5-fluoropiridin-2-il)etinil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Uma solução de metanol do intermediário 29 (690 mg, 1,72 mmol), cloreto de tin(II) (4,877 mg, 25,7 mmol), cloreto de amônio (1376 mg, 25,7 mmol) e água (927 mg, 51,4 mmol) foi agitada em 80°C durante 16 horas. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura foi ajustada para pH12 com uma solução de hidróxido de sódio de 2M. A mistura obtida foi filtrada através de celite, e foi lavada com metanol. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com dicloromethano e foi lavada com solução de cloreto de sódio saturada, e seca sobre sulfato de sódio anidro. Depois que o agente de secagem foi filtrado, o resíduo obtido foi concentrado sob pressão reduzida para

30 conceder o intermediário 30 cru (405 mg, 63%) como um sólido amarelo.
 35 MS(ESI)m/z: [M+H]⁺373, [M-H]⁻371.

Composto de exemplo 31: 5-{6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético similar do composto de exemplo 22, o produto cru foi obtido a partir do intermediário 30 (400 mg, 107 mmol) e terc-butóxido de potássio (603 mg, 5,37 mmol). O produto foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 20/1(v/v)), utilizando gel de sílica e foi recristalizado a partir de metanol para conceder o composto de exemplo 31 (71 mg, 18% de rendimento) como um sólido branco.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.23(br s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.46(d, J=8.8Hz, 1H), 7.22(s, 1H), 6.87(s, 1H), 4.14(s, 3H), 3.77-3.73(m, 4H), 3.60-3.50(m, 2H), 2.63-2.50(m, 6H). Nenhum pico causado por NH de pirrolo[3,2-b]piridina foi observado. MS(ESI)m/z: [M+H]⁺373, [M-H]⁻371.

Composto de exemplo 32: Síntese de 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]5-{5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermediário 31: 5-[2-(3-amino-pirazin-2-il)etinil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético similar do intermediário 20, o intermediário 19 (393 mg, 1,50 mmol) e 2-amino-3-chloropirazina (233 mg, 1,80 mmol) foram aquecidos sob agitação em 80°C durante 14 horas e o produto cru foi obtido. O produto foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 20/1-15/1 (v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o intermediário 31 (272 mg, 51% de rendimento) como um sólido amarelo claro.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04(d, J=2.2Hz, 1H), 7.99(d, J=2.2Hz, 1H), 7.30-7.20(m, 1H), 7.07(s, 1H), 5.13(br s, 2H), 4.05(s, 3H), 3.80-3.70(m, 4H), 3.60-3.50(m, 2H), 2.65-2.45(m, 6H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺380, [M-H]⁻378.

Composto de exemplo 32: 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]5-{5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético similar do composto de exemplo 22, o produto cru foi obtido a partir do intermediário 31 (267 mg, 0,75 mmol) e terc-butóxido de potássio (420 mg, 3,76 mmol). O produto foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 20/1-15/1 (v/v)) utilizando gel de sílica e foi recristalizado a partir de metanol e diisopropil éter para conceder o composto de exemplo 32 (183 mg, o rendimento de 69%) como um cristal branco.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.6(br s, 1H), 8.46(d, J=2.9Hz, 1H), 8.31(d, J=2.9Hz, 1H), 8.18-8.09(m, 1H), 7.25(s, 1H), 7.13(s, 1H), 4.17(s, 3H), 3.62-3.53(m, 4H), 3.43-3.30(m, 2H), 2.55-2.35(m, 6H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺356, [M-H]⁻354.

5 Composto de exemplo 33: Síntese de 5-{5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermediário 32: 5-[2-(2-amino-5-cianopiridin-3-il)etnil]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético similar do intermediário 20, o intermediário 19 (393 mg, 1,50 mmol) e 2-amino-3-iodo-5-cianopiridina (441 mg, 1,80 mmol) foram aquecidos sob agitação em 80°C durante 14 horas, e o produto cru foi obtido. O produto foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 15/1 (v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o intermediário 32 (122 mg, 21% de rendimento) como um sólido amarelo claro.

15 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43(d, J=2.2Hz, 1H), 8.16(d, J=2.2Hz, 1H), 8.18-8.08(m, 1H), 7.50(br s, 2H), 7.02(s, 1H), 4.00(s, 3H), 3.60-3.53(m, 4H), 3.40-3.30(m, 2H), 2.48-2.35(m, 6H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺380, [M-H]⁻378.

20 Composto de exemplo 33: 5-{5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético similar do composto exemplo 22, o produto cru foi obtido a partir do intermediário 32 (122 mg, 0,32 mmol) e terc-butóxido de potássio (360 mg, 3,20 mmol). O produto foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 15/1 (v/v)), utilizando gel de sílica e foi recristalizado de metanol e diisopropil éter para conceder o composto de exemplo 33 (57 mg, 47% de rendimento) como um cristal branco.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.9(br s, 1H), 8.68(d, J=2.2Hz, 1H), 8.60(d, J=2.2Hz, 1H), 8.16-8.08(m, 1H)7.22(s, 1H), 7.04(s, 1H)4.14(s, 3H), 3.62-3.53(m, 4H), 3.42-3.30(m, 2H), 2.55-2.35(m, 6H).

30 MS(ESI)m/z: [M+H]⁺380, [M-H]⁻378.

Composto de exemplo 34: Síntese de 5-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermediário 33: Síntese de etil 5-acetil1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato

Uma solução de DMF (10 ml) de etil 5-acetil1H-pirazol-3-carboxilato (1,50 g, 8,23 mmol, referência: US5470862) foi adicionada gota a gota a uma suspensão de DMF (10 mL) de 60% (w/w; em óleo) de hidreto de sódio (442 mg,

11,5 mmol) em condição gelada. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos, e iodometano (103 mL, 16,5 mmol) foi adicionado à solução de reação e foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Depois disso, a solução de reação foi adicionada à água (20 mL) e a camada aquosa foi extraída com éter (80 ml x 2). Após a camada orgânica obtida ser seca sobre sulfato de magnésio, o agente de secagem foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna (hexano/acetato de etila = 10/1-6/1 (v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o intermediário 33 (180 mg, 11% de rendimento) como um cristal branco.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36(s, 1H), 4.43(q, J=7.3Hz, 2H), 4.24(s, 3H), 2.56(s, 3H), 1.42(t, J=7.3Hz, 3H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺197.

Intermediário 34: Síntese de etil 5-(2 bromoacetil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato

Brometo de feniltrimetilamonio (148 mg, 0,40 mmol) foi adicionado a uma solução de THF (1 mL) do intermediário 33 (79 mg, 0,40 mmol) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente durante 1,5 horas. A solução de reação obtida foi adicionada à água (20 mL). A camada aquosa foi extraída com éter (20 ml x 2). Após a camada orgânica obtida ser seca sobre sulfato de magnésio, o agente de secagem foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O sólido residual foi lavado com uma pequena quantidade de isopropil éter/hexano = 1/2 (v/v), e o intermediários 34 (114 mg, quantitativa) foi obtido como um cristal branco.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45(s, 1H), 4.44(q, J=7.3Hz, 2H), 4.31(s, 2H), 4.26(s, 3H), 1.42(t, J=7.3Hz, 3H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺275 & 277.

Intermediário 35: Síntese de etil 5-{imidazo[1,2-a]piridina-2-il}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilato

Uma solução de metanol (2 mL) do intermediário 34 (114 mg, 0,41 mmol) e 2-aminopiridina (39 mg, 0,41 mmol) foi aquecida em refluxo durante 20 horas. Após o resfriamento, a solução de reação foi adicionada a uma solução de bicarbonato de sódio saturado (20 mL) e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (20 ml x 2). A camada orgânica obtida foi seca sobre sulfato de magnésio. Depois que os agentes de secagem foram filtrados, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com cromatografia de

coluna (hexano/acetato de etila = 1/3 (v/v)) utilizando gel de sílica para conceder o intermediário 35 (64 mg, 57% de rendimento) como um sólido amarelo claro.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16(d, J=6.6Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.65(d, J=8.8Hz, 1H), 7.28-7.20(m, 1H), 7.09(s, 1H), 6.87(t, J=7.3Hz, 1H), 4.43(q, J=6.6Hz, 2H),
5 4.34(s, 3H), 1.43(t, J=6.6Hz, 3H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺271.

Intermediário 36: Síntese de 5-{imidazo[1,2-a]piridina-2-il}-1-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico

Uma solução de hidróxido de sódio de 2M (0,25 mL, 0,50 mmol) foi
10 adicionada a uma solução de metanol (1 ml) do intermediário 35 (60 mg, 0,22 mmol) e a mistura foi agitada em 70°C durante 1 hora. Após o resfriamento, uma solução de HCl de 2M (0,25 mL, 0,50 mmol) foi adicionada à solução de reação, e a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida para conceder o intermediário 36 (54 mg) de um cristal branco como uma mistura de cloreto de
15 sódio. O intermediário foi utilizado para a reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57(d, J=7.3Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 7.64(d, J=10.2Hz, 1H), 7.33(t, 10.3Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 6.98(t, J=7.3Hz, 1H), 4.25(s, 3H). Nenhum pico causado por COOH foi observado.

20 MS(ESI)m/z: [M+H]⁺243, [M-H]⁻241.

Composto de exemplo 34: Síntese de 5-{imidazo[1,2-a] piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Hexafluorofosfato O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (126 mg, 0,33 mmol) foi adicionado à solução de acetonitrila (1 mL) do intermediário 36
25 (54 mg), 4-(2-amino-etil)morfolina (32 mg, 0,24 mmol) e trietilamina (0,09 mL, 0,67 mmol) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente. Depois disso, a solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 30/1 (v/v)) utilizando gel de sílica tratado com amina para conceder produtos oleosos incolores crus (79 mg).

30 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17(d, J=7.3Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.63(d, J=9.5Hz, 1H), 7.30-7.20(m, 1H), 7.04(s, 1H), 6.86(t, J=6.6Hz, 1H), 6.15(br s, 1H), 4.30(s, 3H), 3.78-3.68(m, 4H), 3.61-3.53(m, 2H), 2.65-2.45(m, 6H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺355.

Um sistema de HPLC preparativo (o aparelho de purificação A), que foi
35 utilizado para a purificação no composto de exemplo 1, foi utilizado para purificação adicional.

Composto de exemplo 35: Síntese de 5-(1,3-benzotiazol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Uma solução de DMSO (0,7 mL) do intermediário 17 (100 mg, 0,275 mmol), benzotiazol (31 mg, 0,229 mmol), iodeto de cobre (I) (44 mg, 0,229 mmol),
 5 trifenilfosfina (12 mg, 0,046 mmol) e fosfato de tripotássio (97 mg, 0,458 mmol) foi agitada em 160°C durante 1 hora sob a atmosfera de nitrogênio. O resíduo resultante foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 10/1 (v/v)) e foi tratado com SCX (cartucho de forte troca de cátions) em uma maneira similar ao composto de exemplo 1, para conceder o produto 35 cru (100
 10 mg).

Um sistema de HPLC preparativo (o aparelho de purificação A), que foi usado para a purificação do composto de exemplo 1, foi utilizado para a purificação adicional.

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺372.

15 Composto de exemplo 36: Síntese de 5-{5-fluoro-1-metil-1H-pirrol-2,3-b}piridina-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Iodeto de metila (14,2 mg, 0,10 mmol) foi adicionado a uma solução de acetonitrila (5 mL). O composto de exemplo 29 (30 mg, 0,08 mmol) e carbonato de céσιο (52 mg, 0,16 mmol). A solução de reação foi agitada em 60°C durante 3
 20 horas. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a solução de reação foi diluída com diclorometano. Depois a solução resultante foi lavada com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, e foi seca sobre sulfato de sódio. Depois que o agente de secagem foi filtrado, o filtrado foi concentrado sob
 25 sistema de HPLC preparativo (o aparelho de purificação A), que foi utilizado para a purificação no composto de exemplo 1, foi utilizado para purificação adicional.

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺387.

Composto de exemplo 37: 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-{2-[(2R)-2-(hidróximetil)pirrolidin-1-il]etil}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

30 Intermediário 37: Síntese de N-(2, 2 dimetóxi-etil)-5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Hexafluorofosfato O-benzotriazol-1-il-N,N',N',N'-tetrametiluronio (505 mg, 1,33 mmol) foi adicionado a uma solução de acetonitrila (10 mL) do intermediário 10 (230 mg, 0,89 mmol), amino-acetaldeído dietil aceta (93 mg, 0,89
 35 mmol), trietilamina (0,50 mL, 3,55 mmol) em temperatura ambiente. A solução de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A solução de

reação foi diluída com acetato de etila. Depois que a solução resultante foi lavada com água, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio. Depois que o agente de secagem foi filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna (hexano/acetato de etila = 1/2

5 (v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o intermediário 37 (307 mg, quantitativo) como um sólido branco.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.28(s, 1H), 7.42-7.39(m, 1H), 7.32-7.26(m, 1H), 7.20-7.12(m, 2H), 7.05-6.98(m, 1H), 6.68(d, J=1.5Hz, 1H), 4.50(t, J=5.9Hz, 1H), 4.11(s, 3H), 3.64(t, J=5.9Hz, 2H), 3.42(s, 6H).

10 MS(ESI)m/z: [M-H]⁻345.

Intermediário 38: Síntese de 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-N-(2-oxoetil)-1H-pirazol-3-carboxamida

Uma solução de HCl de 2M (5 mL) foi adicionada a uma solução de THF (5 mL) do intermediário 37 (294 mg, 0,85 mmol) e a solução resultante foi

15 agitada em 50°C durante 2 horas. Após o resfriamento, a solução de reação foi neutralizada com a adição de uma solução de hidróxido de sódio de 2M (5 mL), e foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica obtida foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada, e foi seca sobre sulfato de magnésio. Depois que os agentes de secagem foram filtrados, o filtrado foi concentrado sob

20 pressão reduzida para conceder o intermediário 38 (300 mg, quantitativo) como um sólido branco. O intermediário foi utilizado para a reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺301

Composto de exemplo 37: 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-{2-[(2R)-2-

25 (hidróximetil)pirrolidin-1-il]etil}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Uma solução de THF (4,2 mL) do intermediário 38 (30 mg, 0,10 mmol), (R)-(-)-2-pirrolidinametanol (15 mg, 0,15 mmol) e ácido acético (0,15 mL) foi agitada na temperatura ambiente durante 10 minutos. Depois disso, uma solução de THF (0,2 mL) do triacetóxi-borohidreto de sódio (63 mg, 0,30 mmol) foi

30 adicionado à solução, e a solução resultante foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. Após a solução de reação ter sido concentrada, o resíduo foi completamente dissolvido com a adição de acetato de etila (0,7 mL) e uma solução de hidróxido de sódio de 2M (0,5 mL). Depois a camada orgânica obtida foi carregada para o SCX (cartucho de forte troca de cátions), lavada com metanol

35 (5 mL), e finalmente foi eluída com amônia-metanol (1M, 4 mL). O produto cru

obtido pela concentração foi purificado com um HPLC preparativo (o aparelho de purificação A escrito no início dos EXEMPLOS).

MS (ESI) m/z: [M + H]⁺386.

Exemplos sintetizados pela utilização de reação similar às descritos acima são indicados abaixo:

- 5 Composto de exemplo 38: 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-{2-[(3R)-3-(hidróxipirrolidin-1-il)etil]}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida
- Composto de exemplo 39: 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-{2-[(3S)-3-(hidróxipiperidin-1-il)etil]}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida
- 10 Composto de exemplo 40: 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-N-{2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il]etil}-1H-pirazol-3-carboxamida
- Composto de exemplo 41: N-[2-(3, 3-difluoroazetidín-1-il)etil]-5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida
- Composto de exemplo 42: 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-{2-[(2S)-2-(hidróximetil)pirrolidin-1-il]etil}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida
- 15 Composto de exemplo 43: 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-{2-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]etil}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida
- Composto de exemplo 44: 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-{2-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]etil}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida
- 20 Composto de exemplo 45: 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-N-[2-(4-fluoropiperidin-1-il)etil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida
- Composto de exemplo 46: 5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(1,4-oxazepam-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida
- Composto de exemplo 47: N-[2-(azetidín-1-il)etil]-5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-
- 25 1H-pirazol-3-carboxamida

Tabela 4


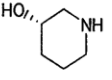


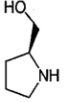





Número de composto de exemplo	Amina	Número de composto de exemplo	Amina
3 8		3 9	
4 0		4 1	
4 2		4 3	
4 4		4 5	
4 6		4 7	

Tabela 5

Número de composto de exemplo	MS (ESI) m/z	Número de composto de exemplo	MS (ESI) m/z
3 8	[M + H] ⁺ 372	3 9	[M + H] ⁺ 386
4 0	[M + H] ⁺ 384	4 1	[M + H] ⁺ 378
4 2	[M + H] ⁺ 386	4 3	[M + H] ⁺ 374
4 4	[M + H] ⁺ 374	4 5	[M + H] ⁺ 388
4 6	[M + H] ⁺ 386	4 7	[M + H] ⁺ 342

5 Método sintético alternativo do composto de Exemplo 17: Síntese de 1-metil-N-[2 - (morfolin-4-il)etil]-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético similar do intermediário 11 acima, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (66 mg, 0,0723 mmol) foi adicionado ao 1,4-dioxano (20 mL)- solução misturada de água (3 mL) do intermediário 17 (526 mg, 1,44 mmol), 3-ácido quinolinoborônico (250 mg, 1,44 mmol), fosfato de potássio (458 mg, 2,16 mmol) e da triciclohexilfosfina (40,4 mg, 0,14 mmol). A solução de reação foi agitada em 100°C durante a noite (15 horas). O resíduo obtido foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 20/1 (v/v)), utilizando gel de sílica para conceder um cristal branco. Então o composto de exemplo 17 (204 mg, 39% de rendimento) foi obtido como um cristal branco por recristalização a partir de hexano-acetato de etila.

Exemplos sintetizados pela utilização da reação similar às descritas acima, ou utilizando a condição de reação no intermediário 8 são mostradas abaixo:

Composto de exemplo 48

15 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(quinolin-6-il)-1H-pirazole-3-carboxamida

Composto de exemplo 49:

1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(quinolin-7-il)-1H-pirazole-3-carboxamida

Composto de exemplo 50:

1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(naftalen-2-il)-1H-pirazole-3-carboxamida

20 Composto de exemplo 51:

5-(6-metoxinaftalen-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazole-3-carboxamida

Composto de exemplo 52:

5-(7-metoxinaftalen-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazole-3-carboxamida

Composto de exemplo 53:

25 5-(1-benzotiofen-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazole-3-carboxamida

Composto de exemplo 54:

1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(quinoxalin -6-il)-1H-pirazole-3-carboxamida

Tabela 6

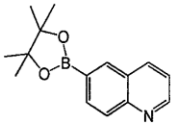
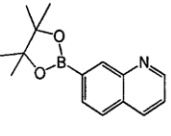
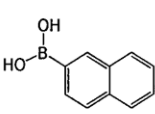
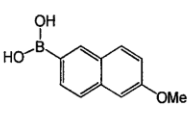
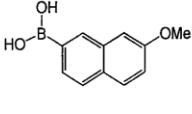
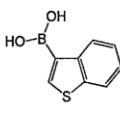
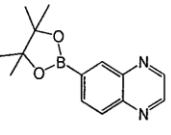
Número de composto de exemplo	Reagente Químico	Número de composto de exemplo	Reagente Químico
4 8		4 9	
5 0		5 1	
5 2		5 3	
5 4			

Tabela 7

Número de composto de exemplo	MS (ESI) m / z	Número de composto de exemplo	MS (ESI) m / z
4 8	[M + H] ⁺ 3 6 6	4 9	[M + H] ⁺ 3 6 6
5 0	[M + H] ⁺ 3 6 5	5 1	[M + H] ⁺ 3 9 5
5 2	[M + H] ⁺ 3 9 5	5 3	[M + H] ⁺ 3 7 1
5 4	[M + H] ⁺ 3 6 7		

Síntese de compostos de exemplo 55: Síntese de 5-(1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermediário 39: Síntese de 5-[1-(benzenosulfonil)-1H-indol-3-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

O intermediário 17 (200 mg, 0,55 mmol), acetato de paládio (25 mg, 0,11 mmol) e trifenilfosfina (58 mg, 0,22 mmol) foi dissolvido em solução de dioxano/tolueno (3,3/1 (v/v), 5,2 mL) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Depois disso, 1-(fenilsulfonil)-3-ácido indoleborônico (215 mg, 0,71 mmol), água (1,2 mL), e carbonato de sódio (233

mg, 2,20 mmol) foi adicionado à solução de reação, e a mistura resultante foi aquecida em refluxo durante 16 horas. Após o resfriamento, a solução de reação foi diluída com acetato de etila. O sulfato de sódio foi adicionado à solução resultante para remover a água e a mistura resultante foi filtrada. Depois o filtrado
5 foi concentrado sob pressão reduzida, o resíduo foi pré tratado com cromatografia de coluna (acetato de etila) utilizando gel de sílica. Depois disso, a camada orgânica obtida foi carregada para SCX (cartucho de forte troca de cátions), lavada com metanol e foi finalmente eluída com amônia-metanol (1M). O eluato foi concentrado sob pressão reduzida para conceder o intermediário 39 (271 mg,
10 quantitativo) como produto cru. O intermediário foi utilizado para a reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺494.

Composto de exemplo 55: Síntese de 5-(1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

15 O intermediário 39 (271 mg) foi dissolvido em metanol (5 mL), e uma solução de hidróxido de sódio de 2M (5 mL) foi adicionada à solução, a solução resultante foi agitada em 70°C durante 30 minutos. Após o resfriamento, a água (10 mL) foi adicionada à solução de reação, e a mistura resultante foi extraída com diclorometano (50 mL) três vezes. Depois a camada orgânica combinada foi
20 seca sobre sulfato de magnésio, o agente de secagem foi filtrado e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 10/1 (v/v)), utilizando gel de sílica para dar o produto cru (169 mg) como um sólido marrom claro. Um sistema de HPLC preparativo (o aparelho de purificação A), que foi usado para a purificação do
25 composto de exemplo 1, foi utilizado para purificação adicional.

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺354.

Síntese do compostos de exemplo 56: 1-metil-5-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

30 O composto de exemplo 55 (50 mg) foi dissolvido em acetonitrila (1 mL) e carbonato de cézio (138 mg, 0,42 mmol) e iodeto de metila (0,013 mL, 0,21 mmol) foi adicionado à solução resultante e a mistura foi aquecida em refluxo durante 1 hora. Após o resfriamento, as substâncias insolúveis foram retiradas por filtração, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 10/1 (v/v)), utilizando gel
35 de sílica para conceder o produto cru (45 mg), como xarope incolor. Um sistema

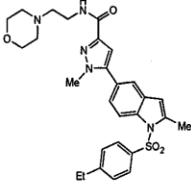
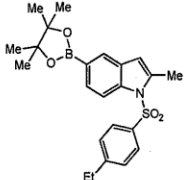
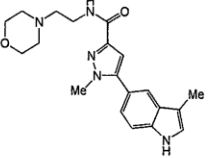
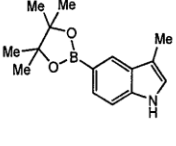
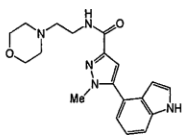
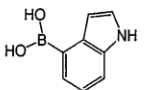
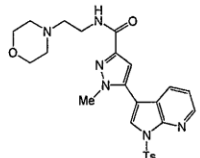
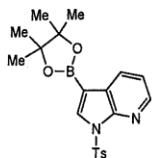
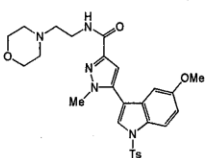
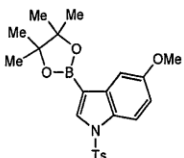
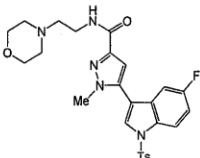
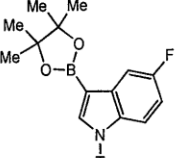
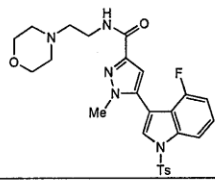
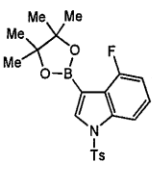
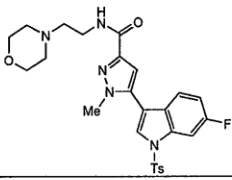
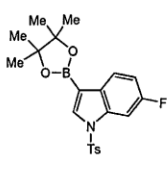
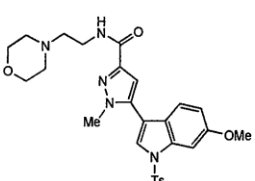
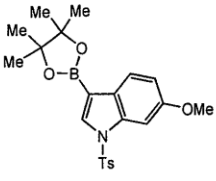
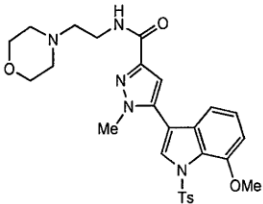
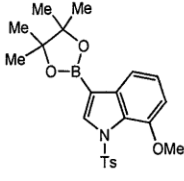
de HPLC preparativo (o aparelho de purificação A), que foi utilizado para a purificação no composto de exemplo 1, foi utilizado para purificação adicional.

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺368.

Intermediários e exemplos sintetizados pela utilização de reação

- 5 similar às descritas acima são os indicados abaixo:

Tabela 8

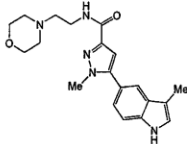
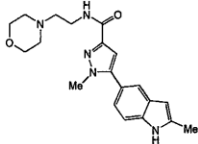
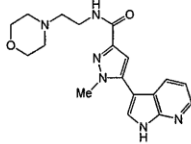
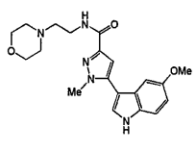
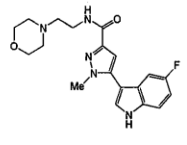
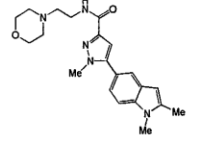
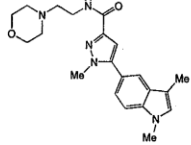
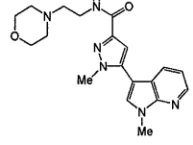
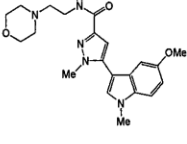
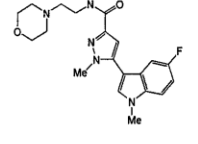
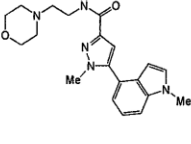
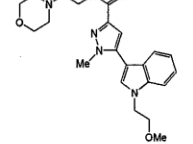
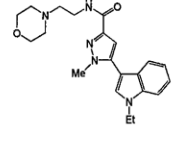
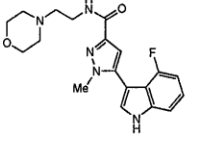
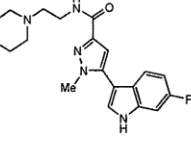
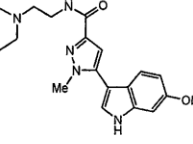
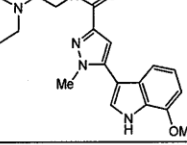
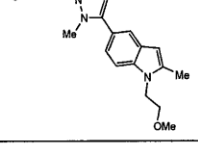
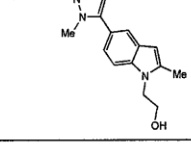
Número do Intermediário/ Composto de Exemplo	Ácido borônico	Número do Intermediário/ Composto de Exemplo	Ácido borônico
Intermediate 4 0 		Example Compound number 5 7 	
$[M + H]^+$ 5 3 6	boronic acid	$[M + H]^+$ 3 6 8	
Intermediate 4 1 		Intermediate 4 2 	
$[M + H]^+$ 3 5 4		$[M + H]^+$ 4 9 5	
Intermediate 4 3 		Intermediate 4 4 	
$[M + H]^+$ 5 3 8		$[M + H]^+$ 5 2 6	
Intermediate 4 5 		Intermediate 4 6 	
$[M + H]^+$ 5 2 6		$[M + H]^+$ 5 2 6	
Intermediate 4 7 		Intermediate 4 8 	
$[M + H]^+$ 5 3 8		$[M + H]^+$ 5 3 8	

- Composto de exemplo 57: 1-metil-5-(3-metil-1H-indol-5-il)-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida
- Composto de exemplo 58: 1-metil-5-(2-metil-1H-indol-5-il)-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida
- 5 Composto de exemplo 59: 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-1H-pirazol-3-carboxamida
- Composto de exemplo 60: 5-(5-metóxi-1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida
- Composto de exemplo 61: 5-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-10 1H-pirazol-3-carboxamida
- Composto de exemplo 62: 5-(1, 2-dimetil-1H-indol-5-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida
- Composto de exemplo 63: 5-(1,3-dimetil-1H-indol-5-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida
- 15 Composto de exemplo 64: 1-metil-5-{1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida
- Composto de exemplo 65: 5-(5-metóxi-1-metil-1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida
- Composto de exemplo 66: 5-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3- carboxamida
- 20 Composto de exemplo 67: 1-metil-5-(1-metil-1H-indol-4-il)-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida
- Composto de exemplo 68: 5-[1-(2-metóxi-1H-indol-3-il)] -1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida
- 25 Composto de exemplo 69: 5-(1-etil-1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida
- Composto de exemplo 70: 5-(4-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida
- Composto de exemplo 71: 5-(6-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida
- 30 Composto de exemplo 72: 5-(6-metóxi-1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida
- Composto de exemplo 73: 5-(7-metóxi-1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida
- 35 Composto de exemplo 74: 5-[1-(2-metóxi-1H-indol-5-il)-2-metil-1H-indol-5-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Composto de exemplo 75: 5-[1-(2-hidróxi-2-metil-1H-indol-5-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

- Exemplos sintetizados pela utilização de reação similar às descritas acima são indicados abaixo: em que, facilmente reconhecido por aqueles versados na técnica, haletos de alquila substituídos correspondendo aos exemplos podem ser utilizado ao invés de iodeto de metila.

Tabela 9

Número de composto de exemplo	Número de composto de exemplo	Número de composto de exemplo	Número de composto de exemplo
57 	58 	59 	60 
$[M + H]^+$ 368	$[M + H]^+$ 368	$[M + H]^+$ 355	$[M + H]^+$ 384
61 	62 	63 	64 
$[M + H]^+$ 372	$[M + H]^+$ 382	$[M + H]^+$ 382	$[M + H]^+$ 369
65 	66 	67 	68 
$[M + H]^+$ 398	$[M + H]^+$ 386	$[M + H]^+$ 368	$[M + H]^+$ 412
69 	70 	71 	72 
$[M + H]^+$ 382	$[M + H]^+$ 372	$[M + H]^+$ 372	$[M + H]^+$ 384
73 	74 	75 	
$[M + H]^+$ 384	$[M + H]^+$ 426	$[M + H]^+$ 412	

Composto de exemplo 76: Síntese de 5-(4-metanosulfonil-1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermediário 49: Síntese do 1-(benzenosulfonil)-4-(metilsulfanil)-1H-indol

Metanotiolato de sódio (1300 mg, 18,16 mmol) e uma solução de um 1N HCl-dietil éter (20 mL) foi adicionado em um banho de gelo para uma solução de THF (50 mL) de 1-(benzenosulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indol-4-ona (1250 mg, 4,54 mmol), que foi preparado a partir de 4, 5, 6, 7-tetrahidro-1H-4-ona, em referência à literatura de patente (JP-7-247263A), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Depois o dietil éter (30 mL) foi adicionado à mistura. A mistura resultante foi lavada com uma solução de bicarbonato de sódio saturada (50 mL), e foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. Depois o agente de secagem foi filtrado, o filtrado obtido foi concentrado sob pressão reduzida para conceder um resíduo oleoso. O resíduo oleoso foi dissolvido em tolueno (15 mL), e DDQ (1500 mg, 6,81 mmol) foi adicionado à mistura. A mistura foi aquecida em refluxo durante 2 horas. Após o resfriamento, a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida para conceder o intermediário 49 oleoso bruto.

O intermediário 49 cru obtido foi purificado com cromatografia de coluna (hexano-etilacetato = 10:1 (v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o intermediário 49 (690 mg, 50% de rendimento) como um semi-sólido branco.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.79(m, 3H), 7.58(d, J=4.0Hz, 1H), 7.57-7.50(m, 1H), 7.46-7.41(m, 2H), 7.43-7.24(m, 1H), 7.08(d, J=7.3Hz, 1H), 6.78(d, J=3.7Hz, 1H), 3.58(s, 3H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺304.

Intermediário 50: Síntese de [1-(benzenosulfonil)-4-(metilsulfanil)-1H-indol-2-il]borandiol

n-butillítio (2,5 mL, 4,12 mmol, solução de ciclohexano de 1.65M) foi adicionado gota a gota a uma solução de THF (5 mL) de diisopropilamina (417 mg, 0,58 mmol) em um banho de gelo, e a mistura foi agitada durante 20 minutos, o que concedeu diisopropilamida de lítio.

O diisopropilamida de lítio preparado acima foi adicionado gota a gota em um banho de gelo a uma solução de THF (25 mL) do intermediário 49 (833 mg, 2,75 mmol) e o éster de ácido triisopropilborônico (620 mg, 3,29 mmol), que foi preparado separadamente. Duas horas depois, a mesma quantidade de diisopropilamida de lítio também foi adicionada gota a gota em um banho de gelo. Depois a mistura foi agitada em um banho de gelo durante 1 hora, uma solução de HCl de 1M foi adicionada à mistura, e a solução foi ajustada para o pH3. A solução resultante foi extraída com acetato de etila (25 mL x 2), e a mistura combinada foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. Depois que o agente de

secagem foi filtrado, o filtrado obtido foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado com cromatografia de coluna (hexano/acetato de etila) utilizando gel de sílica para conceder o intermediário 50 cru (953 mg, 100% de rendimento) como um semi-sólido amarelo.

5 Intermediário 51: Síntese de 5-[1-(benzenosulfonil)-4-(metilsulfanil)]-1H-indol-2-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com a forma similar à síntese do intermediário 8 no composto do exemplo 1, o intermediário 51 (390 mg, 29% de rendimento) foi obtido como um semi-sólido branco a partir do intermediário 17 (909 mg, 2,50 mmol), os intermediário 50 (953 mg, 2,74 mmol), acetato de paládio (II) (56 mg, 0,25 mmol), trifenilfosfina (262 mg, 1,00 mmol) e carbonato de sódio (661 mg, 6,24 mmol).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺539.

15 Intermediário 52: Síntese de 5-[1-(benzenosulfonil)-4-(metanosulfonil)-1H-indol-2-il]-1-metil-N-[2-(morfolin-4-yl)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

O composto de oxona-persulfato (683 mg, 1,11 mmol) foi adicionado a uma solução de dioxano/água (8 ml / 3 ml) do intermediário 51 (200 mg, 0,37 mmol) em temperatura ambiente. A solução de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2,5 horas. A solução de reação foi seca sobre sulfato de magnésio anidro. Depois o agente de secagem foi filtrado, o filtrado obtido foi concentrado sob pressão reduzida para conceder o intermediário 52 cru oleoso amarelo (61 mg, 29% de rendimento).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺572.

25 Composto de exemplo 76: Síntese de 5-(4-metanosulfonil-1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Tetrabutilamoniofluorado monohidreto (140 mg, 0,53 mmol) foi adicionado a uma solução de TF (5 mL) do intermediário 52 (61 mg, 0,11 mmol) e a mistura foi aquecida em refluxo durante 3 horas. Após arrefecimento à temperatura ambiente, o resíduo obtido sob pressão reduzida foi purificado com SCX (cartucho de forte troca de cátions) em forma similar ao composto de 1 para conceder o produto cru 76 como um sólido amarelo. Purificação adicional com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 10/1 (v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o composto de exemplo 76 (17 mg, 37% de rendimento) como um sólido amarelo.

35 MS(ESI)m/z: [M+H]⁺432.

Composto de exemplo 77: Síntese de 5-(4-acetamido-1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Composto de exemplo 78: Síntese de 5-(4-metanosulfonamido-1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

5 Intermediário 55: Síntese de 5-(1H-4-amino-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida dihidroclorida

Intermediário 53: Síntese do 1-(tert-butil)-4-(di-tert-butil)amino-2-ácido indoleborônico

n-Butillítio (0,63 mL, 1,65 M, solução de hexano) foi adicionado gota a
10 gota a uma solução de TF resfriada (5 mL) de diisopropilamina (105 mg, 104 mmol) em condição gelada durante 5 minutos, sob atmosfera de nitrogênio. A mistura resultante foi agitada durante 20 minutos, o que concedeu uma solução de TF de diisopropilamida de lítio.

Uma solução de TF diisopropilamida de lítio preparada acima foi
15 adicionada gota a gota em um banho de gelo a uma solução de TF (5 mL) de 1-(terc-butil)-4-(di-terc-butil)aminoindol (300 mg, 0,694 mmol) e borato de triisopropil (157 mg, 0,832 mmol), que foi preparado separadamente. Depois a solução de reação foi agitada em um banho de gelo durante 1 hora, a solução foi ajustada ao pH3 com a adição de uma solução de HCl de 1M. A solução resultante foi
20 extraída com acetato de etila (15 mL x 2), e a solução combinada foi seca sobre sulfato de magnésio anidro para conceder o produto 53 cru de 1-(terc-butil)-4-(diterc-butil)amino-2-ácido indolborônico. O produto cru foi utilizado para a reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

Intermediário 54: Síntese de 5-[1-(tert-butil)-4-(di-tert-butil)amino-indol-2-il]-1-metil-
25 N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Um intermediário 17 (178 mg, 0,49 mmol), acetato de paládio (14 mg, 0,063 mmol) e trifenilfosfina (52 mg, 0,20 mmol) foram dissolvidos em solução de dioxano/tolueno (3,3 / 1 (v / v), 5,2 mL), e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos. Depois disso, 1-(terc-butil)-4-(diterc-butil)amino-2-
30 ácido indolborônico 53 (256 mg, 0,54 mmol), água (5 mL), e carbonato de sódio (129 mg, 1,22 mmol) foram adicionados à solução de reação, e a mistura foi aquecida em refluxo durante 1,5 horas. Após o resfriamento, a solução de reação foi diluída com acetato de etila e sulfato de sódio foi adicionado à solução para a remoção da água. Então, a solução resultante foi filtrada. Depois o filtrado foi
35 concentrado sob pressão reduzida, o produto foi purificado com cromatografia de coluna (acetato de etila), utilizando gel de sílica revestido de amina para conceder

5-{1-(terc-butil)-4-(diterc-butil)amino-indol-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida 54 e 5-{4-(diterc-butil)aminoindol-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida foi obtido como a mistura (127 mg, sólido incolor). Essa mistura não foi sujeita a qualquer isolamento adicional e foi utilizada para a reação seguinte.

Intermediário 55: Síntese de 5-(1H-4-amino-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida dihidroclorida

A mistura (127 mg) que contém o intermediário 54 acima e uma solução de HCl-metanol 10% (15 mL) em 100 mL do frasco foi agitada sob a atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente durante 16 horas. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida, e 5-(1H-4-aminoindol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida sal de dicloridrato 55 foi obtido (99 mg, quantitativa).

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.50-7.47(m, 1H), 7.23-7.08(m, 4H), 4.10(s, 3H), 4.03-3.99(m, 2H), 3.87-3.76(m, 4H), 3.67-3.63(m, 2H), 3.43-3.40(m, 2H), 3.29-3.19(m, 2H). Não foram observados mais prótons devido à sobreposição de picos de solvente com base em CD₃OD.

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺369.

Os compostos de exemplos abaixo estão substancialmente na mesma forma como o processo de F-3 descrito acima, e foi preparado sob a condição selecionada do processo F-3.

Composto de exemplo 77: Síntese de 5-(4-acetamido-1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Composto de exemplo 78: 5-(4-metanosulfonamido-1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

O composto de exemplo 77 e compostos 78 na tabela seguinte foram preparados na presença de base (triethylamina) em solução de 1,2-dicloroetano utilizando o reagente de cada um (cloreto de acetila ou anidrido acético, cloreto de metanosulfonil) e o intermediário 55. Um sistema de HPLC preparativo (o aparelho de purificação A), que foi utilizado para a purificação no composto do exemplo 1, foi utilizado para purificação adicional.

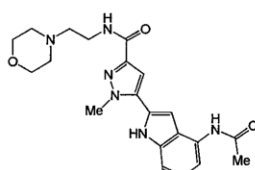
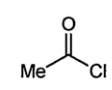
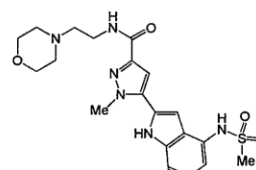

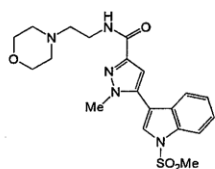

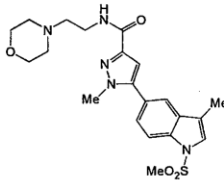

Composto de exemplo 79: Síntese de 5-(1-metanosulfonil-1H-indol-3-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Composto de exemplo 80: Síntese de 5-(1-metanosulfonil-3-metil-1H-indol-5-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

O composto de exemplo 79 e o composto 80 na tabela seguinte foram preparados na presença de base (hidreto de sódio) em uma solução de DMF utilizando o reagente de cada um (cloreto de metanosulfonyl) e o intermediário 55. Um sistema de HPLC preparativo (o aparelho de purificação A), que foi utilizado para a purificação no composto de exemplo 1, foi utilizado para purificação adicional.

Os reagentes e exemplos são mostrados abaixo.

Tabela 10

Número de composto de exemplo	Reagente	Número de composto de exemplo	Reagente
<p>77</p> 		<p>78</p> 	
<p>[M + H]⁺ 411</p>		<p>[M + H]⁺ 447</p>	
<p>79</p> 		<p>80</p> 	
<p>[M + H]⁺ 432</p>		<p>[M + H]⁺ 446</p>	

10 Composto de exemplo 81: Síntese do 1-metil-5-(3-metil-1H-indol-1-il)-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

3-metilindol (27 mg, 0,21 mmol), carbonato de céσιο (179 mg, 0,55 mmol) e iodeto de cobre (I) (52 mg, 0,28 mmol) foram adicionados a uma solução de intermediário 17 (50 mg, 0,14 mmol) dissolvida em DMF (1 mL), e a mistura foi agitada em 110°C durante 20 horas. Após o resfriamento, as substâncias insolúveis foram retiradas por filtração, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi pré-tratado com cromatografia de coluna (diclorometano/etanol (10/1) (v/v)) utilizando gel de sílica tratada com amina e foi então carregado para o SCX (cartucho de forte troca de cátions), lavado com metanol (10 mL) e foi finalmente eluído com amônia-metanol (1M, 8 mL). O

produto cru obtido pela concentração foi purificado com um HPLC preparativo (o aparelho de purificação A escrito no início dos EXEMPLOS).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺368.

Composto de exemplo 82: Síntese de 5-{5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-N-[2-

5 (3, 3-difluoroazetidín-1-il)etil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermediário 56: Síntese de N-(2, 2-dietoxietil)-5-iodine -1-metil-1H-pirazol-3-

De acordo com o método sintético similar do composto do exemplo 1, trietilamina (3,32 mL, 23,80 mmol) foi adicionada a uma solução de mistura de
10 DMF anidrosa (50 mL) do intermediário 16 (2,00 g, 7,94 mmol), aminoacetaldeído dietil acetal (1,27 g , 9,52 mmol) e HBTU (4,52 g, 11,9 mmol) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente. O resíduo resultante foi purificado com cromatografia de coluna (hexano/acetato de etilacetatoetil = 2: 1 (v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o intermediário 56 (3.84g) como um óleo amarelo
15 claro.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.99(br s, 1H), 6.94(s, 1H), 4.61-4.55(m, 1H), 3.94(s, 3H), 3.80-3.68(m, 2H), 3.64-3.50(m, 4H), 1.23(t, J=7.0Hz, 6H).

Intermediário 57: Síntese de N-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]-5-iodo-1-metil-1H-

20 A mistura de reação de uma solução de TF (50 mL) do intermediário 56 (3,84 g, 10,45 mmol) e uma solução de HCl de 2M (25 mL) foi agitada em 50°C durante 2 horas. Após esfriar até a temperatura ambiente, a mistura de reação foi ajustada para mais do que pH10 com uma solução de bicarbonato de sódio saturada e foi extraída com acetato de etila duas vezes. A camada orgânica
25 obtida foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada, e foi seca sobre hidrocloreto de sódio. Depois o agente de secagem foi filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para conceder uma sólido amarelo claro. Triacetóxi borohidrida de sódio (6,64 g, 31,35 mmol) foi adicionado em várias porções à mistura de 1,2-dicloroetan (50 mL) do intermediário de aldeído cru e 3,
30 3-monocloridrato de difluoroazetidina (1,35 g, 10,45 mmol) e acetato de etila (10 mL). Depois a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 15 horas, a mistura de reação foi ajustada para mais do que pH10 com solução de bicarbonato de sódio saturada, e a solução foi extraída com diclorometano três
35 vezes. A camada orgânica resultante foi lavada com solução de cloreto de sódio saturada, e seca sobre sulfato de sódio. Depois o agente de secagem foi filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado

com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol= 40/1-30/1 (v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o intermediário 57 (2,93 g, 76% de rendimento) como um óleo incolor.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.05(br s, 1H), 6.94(s, 1H), 3.95(s, 3H), 3.70-3.58(m, 4H), 3.47-3.39(m, 2H), 2.80-2.74(m, 2H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺371.

Intermediário 58: Síntese de N-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]-1-metil-5-[2-(trimetilsilil)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o mesmo método sintético do intermediário 18 descrito no composto de exemplo 22, trietilamina (3,46 mL, 24,86 mmol) foi adicionada a uma solução de TF anidrosa (30 mL) do intermediário 57 (2. 30 g, 6,21 mmol), trimetilsililacetileno (1,32 mL, 9,32 mmol), iodeto de cobre(I) (118 mg, 0,621 mmol) e diclorobis(acetonitrila) cloreto de paládio(II) (436 mg, 0,621 mmol) e a mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 1,5 horas. Depois do tratamento regular, o resíduo foi purificado com cromatografia de coluna (hexano/acetato de etila = 3: 2-1:1 (v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o intermediário 58 (1,76 g, 83% de rendimento) como um óleo marrom amarelado. E o intermediário 58 resultado foi utilizado para a próxima etapa sem obter qualquer dado físico.

Intermediário 59: Síntese de N-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]-5-etil-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

Uma mistura de metanol (30 mL) do intermediário 58 (1,76 g, 5,17 mmol) e carbonato de potássio (107 g, 7,75 mmol) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. Depois que a reação foi concluída, carbonato de potássio foi filtrado. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi diluído com diclorometano novamente, e foi lavado com água, seguida por uma solução de cloreto de sódio saturada. Então, a solução foi seca sobre sulfato de sódio. Depois o agente de secagem foi filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado com cromatografia de coluna (hexano / acetato de etila = 1: 2 (v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o intermediário 59 (1,32 g, 95% de rendimento) como um sólido amarelo claro.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.12(br s, 1H), 6.95(s, 1H), 3.96(s, 3H), 3.70-3.54(m, 5H), 3.48-3.40(m, 2H), 2.82-2.74(m, 2H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺269.

Intermediário 60: Síntese de 5-[2-(2-amino-5-cianopiridin-3-il)etinil] -N-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético do intermediário 20, o intermediário 59 (300 mg, 1,12 mmol) e 2-amino-3-iodo-5-cianopiridina (329 mg, 1,34 mmol) foram aquecidos sob agitação em 85°C durante 14 horas, e o intermediário 60 (29,0 mg, 6,7% de rendimento) foi obtido como um sólido amarelo claro.

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺386, [M-H]⁻384.

Composto de exemplo 82: Síntese de 5-{5-ciano-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il}-N-[2-(3, 3-difluoroazetidín-1-il)etil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método similar para o processo de síntese do composto de exemplo 22, o composto de exemplo 82 (21 mg, 72% de rendimento) foi obtido como um sólido amarelo claro a partir do intermediário 60 (29 mg, 0,075 mmol).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.85(br s, 1H), 8.68(d, J=2.2Hz, 1H), 8.59(d, J=2.2Hz, 1H), 8.20-8.12(m, 1H), 7.23(s, 1H), 7.04(s, 1H), 4.14(s, 3H), 3.68-3.53(m, 4H), 3.31-3.20(m, 2H), 2.73-2.63(m, 2H)

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺355, [M-H]⁻353.

Composto de exemplo 83: Síntese de N-[2-(3, 3-difluoroazetidín-1-il)etil]-1-metil-5-{1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermediário 61: Síntese de 5-[2-(2-aminopiridin-3-il)etinil] -N-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético do intermediário 18, o intermediário 59 (250 mg, 1,12 mmol) e 3-iodo-2-aminopiridina (226 mg, 1,03 mmol) foram agitados na temperatura ambiente durante 3 horas para conceder o intermediário 61 (50,3 mg, 15% de rendimento) como um sólido amarelo claro.

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺361.

Composto de exemplo 83: Síntese de N-[2-(3, 3-difluoroazetidín-1-il)etil]-1-metil-5-{1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método similar para o processo de síntese do composto de exemplo 22, o composto de exemplo 83 (37,9 mg, 75% de rendimento) foi obtido como um sólido amarelo claro a partir do intermediário 61 (50 mg, 0,075 mmol).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.19(br s, 1H), 8.31-8.26(m, 1H), 8.15-8.08(m, 1H), 8.05-7.98(m, 1H), 7.18-7.08(m, 2H), 6.89(s, 1H), 4.12(s, 3H), 3.66-3.54(m, 4H), 3.30-3.20(m, 2H), 2.72-2.63(m, 2H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺361, [M-H]⁻359.

Composto de exemplo 84: Síntese de 5-{6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermediário 62: Síntese de etila 5-{6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilate

5 De acordo com o método de síntese similar do intermediário 35 no composto de exemplo 34, uma solução de metanol (2 mL) do intermediário 34 (114 mg, 0,41 mmol) e 2-amino-5-fluoropiridina (39 mg, 0,41 mmol) foi aquecido sob agitação durante 20 horas. O resíduo foi purificado com cromatografia de
10 o intermediário 62 (101 mg, 48% de rendimento) como um sólido amarelo claro.
1H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11-8.09(m, 1H), 7.81(s, 1H), 7.65-7.60(m, 1H), 7.21-7.14(m, 1H), 7.07(s, 1H), 4.43(t, J=7.3Hz, 2H), 4.33(s, 3H), 1.42(t, J=7.3Hz, 3H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺289.

15 Intermediário 63: Síntese de 5-{6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico

De acordo com o método sintético similar do intermediário 36 no composto de exemplo 34, uma solução de hidróxido de sódio de 2M (0,175 mL, 0,350 mmol) foi adicionada a uma solução de metanol (5 mL) do intermediário 62
20 (101 mg, 0,350 mmol), e a mistura resultante foi agitada em 70°C durante 1 hora. Após a neutralização com uma solução de HCl de 2M, o intermediário 63 (67 mg, 73% de rendimento) foi obtido como um cristal branco. O intermediário foi utilizado para a reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

1H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75(br s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.70-
25 7.65(m, 1H), 7.39-7.33(m, 1H), 7.06(s, 1H), 4.24(s, 3H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺261.

Composto de exemplo 84: Síntese de 5-{6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético similar do composto do exemplo 1,
30 o composto de exemplo 84 cru (52,3 mg, 54% de rendimento) foi obtido como um cristal branco a partir do intermediário 63 (67 mg, 0,257 mmol) e 4-(2-aminoetil) morfolina (36,9 mg, 0,283 mmol). Um sistema de HPLC preparativo (o aparelho de purificação A), que foi utilizado para a purificação no composto do exemplo 1, foi utilizado para purificação adicional.

35 MS(ESI)m/z: [M+H]⁺373.

Composto de exemplo 85: Síntese de 5-{7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermediário 64: Síntese de etila 5-{7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilate

5 De acordo com o método sintético similar do intermediário 35 no composto de exemplo 34, uma solução de metanol (2 mL) do intermediário 34 (114 mg, 0,41 mmol) e 2-amino-4-fluoropiridina (39 mg, 0,41 mmol) foi aquecida sob agitação durante 20 horas. Em seguida, o resíduo foi purificado com cromatografia de coluna (hexano/acetato de etila = 1/3 (v/v)), utilizando gel de
10 sílica para conceder o intermediário 64 (120 mg, 57% de rendimento) como um sólido amarelo claro.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10(br s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.65-7.60(m, 1H), 7.22-7.15(m, 1H), 7.07(s, 1H), 4.46-4.40(t, J=7.3Hz, 2H), 4.33(s, 3H), 1.42(t, J=7.3Hz, 3H).

15 MS(ESI)m/z: [M+H]⁺289.

Intermediário 65: Síntese de 5-{7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico

De acordo com o método sintético similar do intermediário 36 no composto de exemplo 34, uma solução de hidróxido de sódio de 2M (0,21 mL, 0,416 mmol) foi adicionado a uma solução de metanol (5 mL) do intermediário 64
20 (120 mg, 0,416 mmol), e a mistura resultante foi agitada em 70°C durante 1 hora. Após a neutralização com uma solução de HCl de 2M, o intermediário 65 (67 mg) foi obtido como um cristal branco. O intermediário foi utilizado para a reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.81-8.79(m, 1H), 8.41(s, 1H), 7.75-7.70(m, 1H), 7.46-7.39(m, 1H), 7.07(s, 1H), 4.23(s, 3H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺261.

Composto de exemplo 85: Síntese de 5-{7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

30 De acordo com o método sintético similar do composto do exemplo 1, o composto de exemplo 85 cru (102 mg) foi obtido como um cristal branco a partir do intermediário 65 (67 mg, 0,257 mmol) e 4-(2-aminoetil)morfolina (36,9 mg, mmol 0,283). Um sistema de HPLC preparativo (o aparelho de purificação A), que foi utilizado para a purificação no composto do exemplo 1, foi utilizado para
35 purificação adicional.

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺373.

Composto de exemplo 86: Síntese de 5-{6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermediário 66: Síntese de etila 5-{6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-3-carboxilate

5 De acordo com o método sintético similar do intermediário 35 no composto 34, uma solução de etanol (10 mL) do intermediário 34 (235mg, 0,854 mmol) e 2-amino-5-bromopiridina (148 mg, 0,854 mmol) foi aquecida em refluxo durante 20 horas e, em seguida o resíduo foi purificado com cromatografia de
10 coluna (hexano/acetato de etila 1/4 (v/v) diclorometano/metanol = 30/1 (v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o intermediário 66 (106 mg, o rendimento de 36%) foi obtido como um sólido amarelo claro.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.56-7.53(m, 1H), 7.32-7.27(m, 1H), 7.09-7.08(m, 1H), 4.4, 4-4.39(m, 2H), 4.34-4.33(m, 3H), 1.42(t, J=7.3Hz, 3H)

15 MS(ESI)m/z: [M+H]⁺349 & 351.

Intermediário 67: Síntese de 5-{6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico

De acordo com o método sintético similar do intermediário 36 no composto de exemplo 34, uma solução de hidróxido de sódio de 2M (0,304 mL, 0,608 mmol) foi adicionada a uma solução de metanol (15 mL) do intermediário 66
20 (106 mg, 0,304 mmol), e a mistura resultante foi agitada em 70°C durante 1 hora. Após a neutralização com solução de HCl de 2M, o intermediário 67 (66,7 mg) foi obtido como sólido branco. O intermediário foi utilizado para a reação seguinte, sem qualquer purificação adicional.

25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93(s, 1H), 8.38(s, 1H), 7.65(d, J=10.4Hz, 1H), 7.50(d, J=10.4Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 4.23(s, 3H)

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺321 & 323.

Intermediário 68: Síntese de 5-{6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

30 De acordo com o método sintético similar do composto de exemplo 1, o intermediário 68 cru (77 mg, 0,078 mmol) foi obtido a partir do intermediário 67 (67 mg, 0,209 mmol) e 4-(2-aminoetil)morfolina (29,9 mg, 0,23 mmol). Em seguida, o resíduo foi purificado com SCX, e intermediário 68 (74,9 mg, 83% de rendimento) foi obtido como sólido branco.

35 MS(ESI)m/z: [M+H]⁺433 & 435.

Composto de exemplo 86: Síntese de 5-{6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Uma mistura de DMF anidrosa (4 mL) do intermediário 68 (74,9 mg, 0,173 mmol) e cianeto de zinco (12,5 mg, 0,107 mmol) e tetraquis(trifenilfosfina) paládio (20,0 mg, 0,017 mmol) foi agitada em 100°C durante 20 horas. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a água foi adicionada à solução de reação, e a mistura resultante foi extraída com solução de acetato de etila/tolueno (01/09). Como a maioria dos compostos foram transferidos para a camada aquosa, a camada aquosa foi concentrada sob pressão reduzida novamente. O resíduo sólido resultante foi fracionado com uma pequena quantidade de metanol. O sólido obtido foi seco sob pressão reduzida para conceder o composto de exemplo 86 cru (58,0 mg, 88% de rendimento) como um sólido branco. Um sistema de HPLC preparativo (o aparelho de purificação A), que foi utilizado para a purificação do composto do exemplo 1, foi utilizado para purificação adicional.

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺380, [M-H]⁻378.

Composto de exemplo 87: Síntese de N-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]-1-metil-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético similar ao intermediário 11 no composto de exemplo 17, a solução de 1,4-dioxano do (10 mL) intermediário 57 (224 mg, 0,605 mmol) e ácido 3-quinolinaborônico (122 mg, 0,666 mmol) foi aquecido sob agitação em 100°C durante 15 horas, o resíduo resultante foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 30/1-20/1 (v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o composto de exemplo 81 (181 mg, 80% produção) como o sólido marrom claro. O composto de exemplo (181 mg) foi purificado por recristalização a partir de acetato de etila e solução de hexano para conceder o composto de exemplo 87 (121 mg).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.00-8.97(m, 1H), 8.23-8.14(m, 2H), 7.93-7.77(m, 2H), 7.69-7.60(m, 1H), 7.19(br s, 1H), 7.01(s, 1H), 4.00(s, 3H), 3.73-3.61(m, 4H), 3.54-3.45(m, 2H), 2.86-2.78(m, 2H).

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺372.

Composto de exemplo 88: Síntese de 5-{7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

Intermediário 69: Síntese do 5-acetil-1-metil-1H-pirazol-3-ácido carboxílico

De acordo com o método sintético similar para o intermediário 16 no composto de exemplo 22, uma solução de hidróxido de sódio de 2M (2,55 mL, 5,10 mmol) foi adicionada a uma solução de metanol (12 mL) do intermediário 33

(500 mg, 2,55 mmol), e a mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 16 horas. Após neutralização com uma solução de HCl de 2M, o resíduo foi lavado com água fria para conceder o intermediário 69 (220 mg, 51% de rendimento) como um sólido branco.

5 MS(ESI)m/z: [M+H]⁺169, [M-H]⁻167.

Intermediário 70: Síntese de 5-acetilN-(2, 2-dietoxietil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético similar para o intermediário 56 no composto de exemplo 82, trietilamina (397 mg, 3,93 mmol) foi adicionada à
10 solução mista de DMF anidrosa (5 mL) do intermediário 69 (220 mg, 1,31 mmol) e aminoacetaldehida dietil acetal (192 mg, 1,44 mmol), HBTU (595 mg, 1,57 mmol). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Depois do tratamento regular, o resíduo resultante foi purificado com cromatografia de coluna (hexano/acetato de etila = 2/1 (v/v)), utilizando gel de sílica para conceder
15 o intermediário 70 (351 mg, 95% de rendimento) como um sólido branco.

MS(ESI)m/z: [M-H]⁻282.27.

Intermediário 71: Síntese de 5-(2-bromoacetil)-N-(2,2-dietoxietil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético similar do intermediário 34 no
20 Composto de Exemplo 34, brometo de feniltrimetilamonia (466 mg, 1,24 mmol) foi adicionado a uma solução de THF (5 mL) do intermediário 70 (351 mg, 1,24 mmol), a mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente. Após o tratamento regular, o resíduo obtido foi purificado com cromatografia de coluna (hexano/acetato de etila = 3/1 (v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o
25 intermediário 71 (223 mg, 50% de rendimento) como um sólido branco.

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺362 & 364, [M-H]⁻360 & 362.

Intermediário 72: Síntese de 5-{7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-N-(2,2-dietoxietil)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético similar para o intermediário 35 no
30 composto de exemplo 34, uma solução de etanol (10 mL) do intermediário 71 (222,9 mg, 0,615 mmol) e 2-amino-4-cianopiridina (73,3 mg, 0,615 mmol) foi aquecida sob agitação durante 15 horas. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 30/1 (v/v)), utilizando gel de sílica para conceder o intermediário 72 (174,1 mg, 74% de rendimento) como um
35 sólido amarelo claro.

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺337.

Composto de exemplo 88: Síntese de 5-{7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida

De acordo com o método sintético similar o intermediário 57 no composto de exemplo 82, a mistura de reação de uma solução de THF (5 mL) do intermediário 72 (174,1 mg, 0,455 mmol) e uma solução de HCl de 2M (2,5 mL) foi agitada em 50°C durante 1 hora. Após arrefecimento até a temperatura ambiente, a solução de reação foi ajustada para mais do que pH10 com uma solução de hidróxido de sódio de 2M (2,5 mL), e a solução resultante foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica obtida foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada, e a solução foi seca sobre sulfato de sódio. Depois o agente de secagem foi filtrado, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, e um sólido amarelo claro foi obtido. Triacetóxi-borohidreto de sódio (289,3 mg, 1,365 mmol) foi adicionado à mistura do intermediário de aldeído cru e 1, 2 dicloroetano (5 mL) de morfolina (39,2 mg, 0,455 mmol) e ácido acético (1 mL) na temperatura ambiente. Depois a mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante 15 horas, a mistura de reação foi ajustada para mais do que pH10 com uma solução de bicarbonato de sódio, e a solução foi extraída com diclorometano, três vezes, a camada orgânica obtida foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada e foi seca sobre sulfato de sódio. Depois que o agente de secagem foi filtrada, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna (diclorometano/metanol = 30/1-10/1 (v/v)) utilizando gel de sílica. Então, o composto de exemplo 88 (7 mg, 4% de rendimento) foi obtido como sólido laranja claro.

MS(ESI)m/z: [M+H]⁺380.

As listas dos intermediários para a sintetização do composto de exemplo são mostradas na seguinte tabela 11-1 a 11-4-.

Tabela 11-1

Número de Intermediário	Estrutura	Número de Intermediário	Estrutura	Número de Intermediário	Estrutura
2	 <chem>COC(=O)C=C(C#N)O[Na]</chem> C₅H₄NNaO₃	3	MeNHNH₂.H₂SO₄	4	 <chem>COC(=O)c1c[nH]n1C</chem> C₆H₉N₃O₂
5	 <chem>COC(=O)c1c[nH]n1C</chem> C₆H₇IN₂O₂	6	 <chem>COC(=O)c1c[nH]n1C</chem> C₁₄H₁₃N₃O₂	7	 <chem>OC(=O)c1c[nH]n1C</chem> C₁₃H₁₁N₃O₂
8	 <chem>COC(=O)c1c[nH]n1C</chem> C₁₉H₂₁N₃O₄	9	 <chem>COC(=O)c1c[nH]n1C</chem> C₁₉H₂₀FN₃O₄	10	 <chem>OC(=O)c1c[nH]n1C</chem> C₁₃H₁₀FN₃O₂
11	 <chem>COC(=O)c1c[nH]n1C</chem> C₁₅H₁₃N₃O₂	12	 <chem>OC(=O)c1c[nH]n1C</chem> C₁₄H₁₁N₃O₂	13	 <chem>OC(=O)c1c[nH]n1C</chem> C₁₂H₁₅BN₂O₄
14	 <chem>COC(=O)c1c[nH]n1C</chem> C₁₈H₂₀N₄O₄	15	 <chem>OC(=O)c1c[nH]n1C</chem> C₁₂H₁₀N₄O₂	16	 <chem>OC(=O)c1c[nH]n1C</chem> C₅H₅IN₂O₂
17	 <chem>COC(=O)c1c[nH]n1C</chem> C₁₁H₁₇IN₄O₂	18	 <chem>OC(=O)c1c[nH]n1C</chem> C₁₆H₂₆N₄O₂Si	19	 <chem>OC(=O)c1c[nH]n1C</chem> C₁₃H₁₈N₄O₂

Tabela 11-2

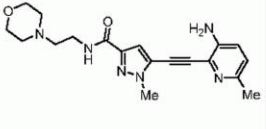
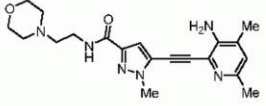
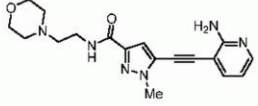
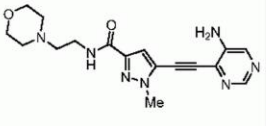
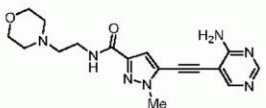
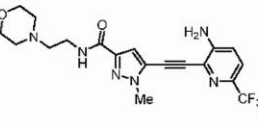
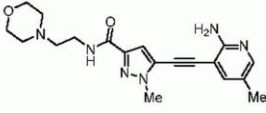
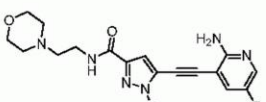
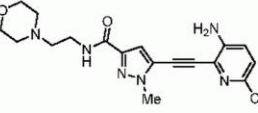
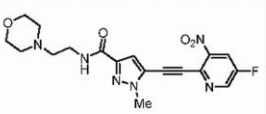
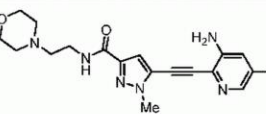
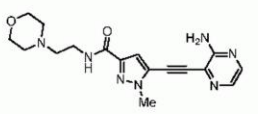
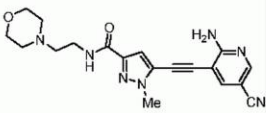
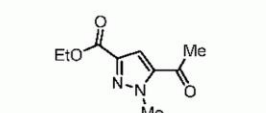
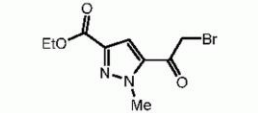
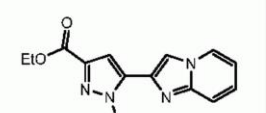
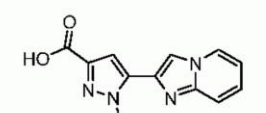
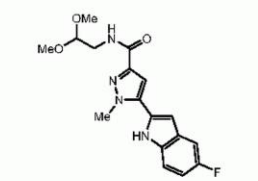
Número de Intermediário	Estrutura	Número de Intermediário	Estrutura	Número de Intermediário	Estrutura
20	 <chem>C19H24N6O2</chem>	21	 <chem>C20H26N6O2</chem>	22	 <chem>C18H22N6O2</chem>
23	 <chem>C17H21N7O2</chem>	24	 <chem>C17H21N7O2</chem>	25	 <chem>C19H21F3N6O2</chem>
26	 <chem>C19H24N6O2</chem>	27	 <chem>C18H21FN6O2</chem>	28	 <chem>C19H21N7O2</chem>
29	 <chem>C18H19FN6O4</chem>	30	 <chem>C18H21FN6O2</chem>	31	 <chem>C17H21N7O2</chem>
32	 <chem>C19H21N7O2</chem>	33	 <chem>C9H12N2O3</chem>	34	 <chem>C9H11BrN2O3</chem>
35	 <chem>C14H14N4O2</chem>	36	 <chem>C12H10N4O2</chem>	37	 <chem>C17H19FN4O3</chem>

Tabela 11-3

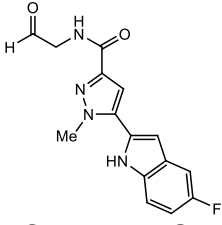
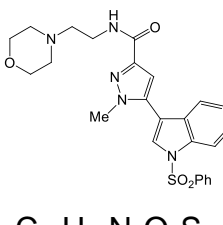

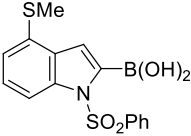
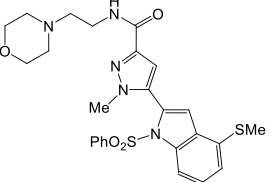
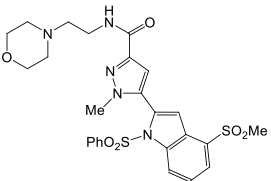
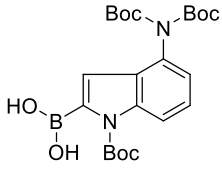
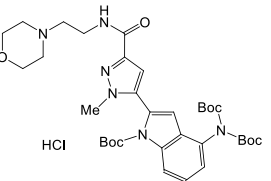
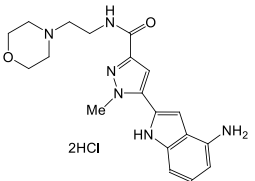
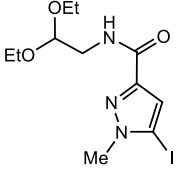
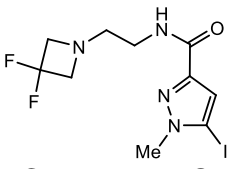
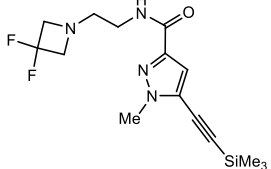
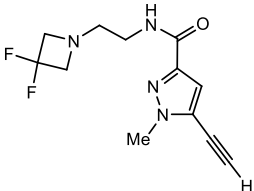
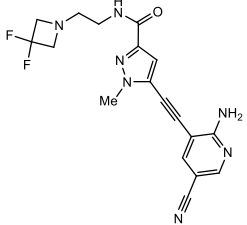
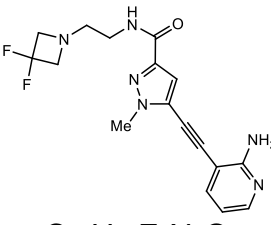
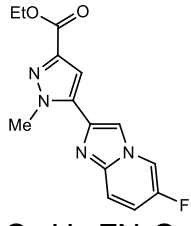
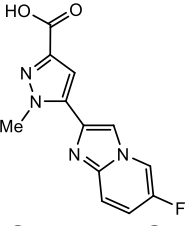
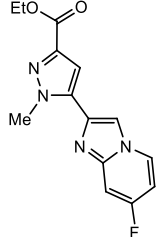
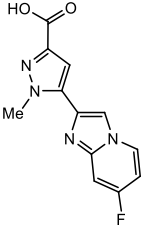
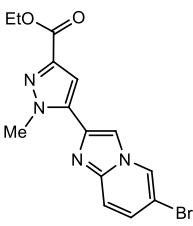
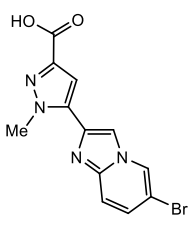
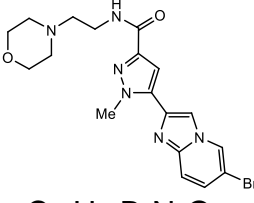
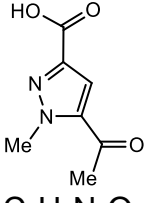
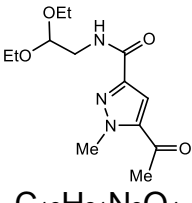
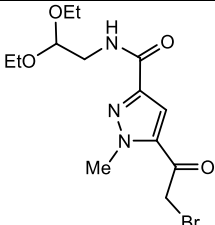
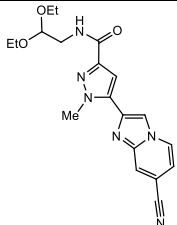
úmero intermediário	Estrutura	úmero intermediário	Estrutura	úmero intermediário	Estrutura
38	 <chem>C15H13FN4O2</chem>	39	 <chem>C25H27N5O4S</chem>	49	 <chem>C15H13NO2S2</chem>
50	 <chem>C15H14BNO4S2</chem>	51	 <chem>C26H29N5O4S2</chem>	52	 <chem>C26H29N5O6S2</chem>
53	 <chem>C23H33BN2O8</chem>	54	 <chem>C34H48N6O8</chem>	55	 <chem>C19H24N6O2</chem>
56	 <chem>C11H18IN3O3</chem>	57	 <chem>C10H13F2IN4O</chem>	58	 <chem>C15H22F2N4OSi</chem>
59	 <chem>C12H14F2N4O</chem>	60	 <chem>C18H17F2N7O</chem>	61	 <chem>C17H18F2N6O</chem>
62	 <chem>C14H13FN4O2</chem>	63	 <chem>C12H9FN4O2</chem>	64	 <chem>C14H13FN4O2</chem>

Tabela 11-4

Número intermediário	Estrutura	Número intermediário	Estrutura	Número intermediário	Estrutura
65	 <chem>C12H9FN4O2</chem>	66	 <chem>C14H13BrN4O2</chem>	67	 <chem>C12H9BrN4O2</chem>
68	 <chem>C18H21BrN6O2</chem>	69	 <chem>C7H8N2O3</chem>	70	 <chem>C13H21N3O4</chem>
71	 <chem>C13H20BrN3O4</chem>	72	 <chem>C19H22N6O3</chem>		

[Ensaio de ligação de 5-HT_{2B} humano]

As afinidade de ligação do receptor de 5-HT_{2B} dos compostos desta invenção são determinadas pelos procedimentos seguintes.

- 5 Células de CHO-K1 transfectadas de 5-HT_{2B} humano foram obtidas de Euroscreen (Nº de cat: ES-314-F) e cultivadas em casa. As células coletadas foram suspensas em 50 mM de HEPES (pH 7,4) suplementados com coquetel inibidor da protease (SIGMA, diluição 1:100) e 1 mM de EDTA, homogeneizado utilizando um disruptor Polytron PT1200 definido na potência máxima durante 30
- 10 segundos no gelo. Os homogeneizados foram centrifugados em 1.000 rpm em 4°C durante 5 min e os sobrenadantes foram congelados em -80°C durante 10 min. Os sobrenadantes foram congelados, em seguida, re-suspensos em 50 mM de HEPES (pH 7,4), homogeneizados e centrifugados mais uma vez da mesma maneira. Os sobrenadantes foram centrifugados em 25.000 rpm em 4°C durante
- 15 60 min. Os pellets foram então ressuspensos em 50 mM de HEPES (pH 7,4), homogeneizados, divididos e armazenados em -80°C até o uso. Uma alíquota de frações de membrana foi utilizada para determinação da concentração de

proteína utilizando o kit de análise protéica BCA (PIERCE) e o leitor de placa ARVOsx (Wallac).

Para os experimentos de ligação ao receptor, 20 microL de compostos de teste foram incubados com 100 microL de [3H]-mesulergina (GE Healthcare, 5 10 nM) e 80 microL de homogenato de membrana (20 mcg de proteína) durante 120 minutos em temperatura ambiente. A ligação não específica foi determinada em 10 microM de mianserin (SIGMA) na concentração final. Todas as incubações foram encerradas por filtração a vácuo rápida superior a 0,2(v/v)% de PEI papéis filtro de vidro embebidos utilizando colheitadeira de Filtermate (PerkinElmer), 10 seguido de cinco lavagens com 50 mM de HEPES (pH 7,4). A radioatividade de ligação de receptor foi quantificada por contagem de cintilação líquida utilizando TopCount (PerkinElmer).

Como resultado do experimento, todos os compostos de exemplos mostraram afinidade de receptor 5-HT_{2B} humano.

15 [Ensaio de influxo de cálcio utilizando células de CHO-K1 transfectadas de 5-HT_{2B} humano]

As afinidades de ligação ao receptor de 5-HT_{2B} dos compostos desta invenção são determinadas pelos procedimentos seguintes.

Células CHO-K1 transfectadas de 5-HT_{2B} humano foram obtidas de Euroscreen e 20 cultivadas. As células foram cultivadas em 37°C e 5% de CO₂ em meio de UltraCHO (Cambrex) suplementado com 400 mcrog/mL G418, 250 mcrog/mL de zeocina, 100 U/mL de penicilina, 100 mcrog/ml de estreptomicina e 1 (v/v)% de FBS dialisado (soro fetal bovino). Após o crescimento para 60-80% de confluência, o meio de cultura das células foi substituído por tampão de KRH (1,8 25 mM CaCl₂, 1 mM de MgSO₄, 115 mM de NaCl, 5,4 mM de KCl, 11 mM de D-glicose, 0,96 mM de NaH₂PO₄, 25 mM de HEPES, ajustado para pH7,4 com NaOH), incluindo 5 microM Fura-2 AM. As células foram incubadas durante 120 minutos em temperatura ambiente. Após a incubação, as células foram desacopladas com 0,05 (w/w)% de Tripsina/1 mM de EDTA e lavadas com PBS. 30 Em seguida, essas células foram suspensas em tampão de KRH para dar 1,0 x 10⁶ células/mL.

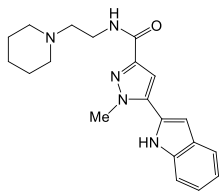
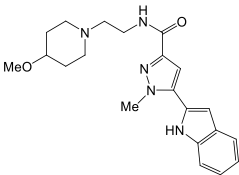
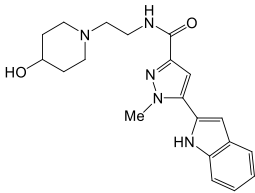
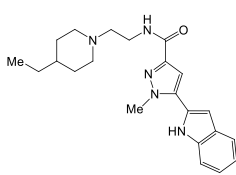
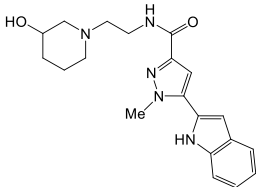
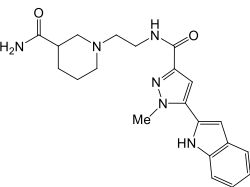
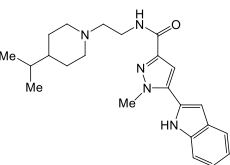
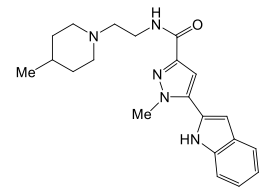
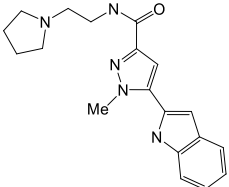
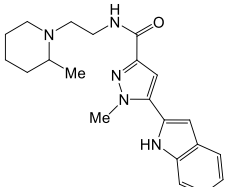
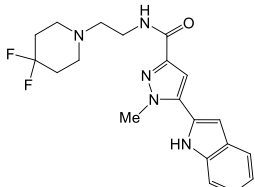
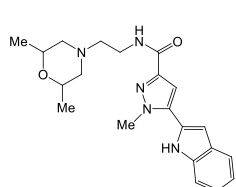
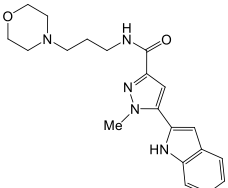
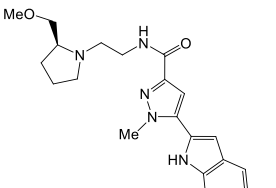
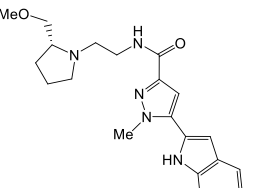
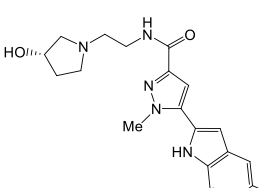
Os compostos desta invenção foram preparados em placas de 384 well (50 microL/well). Os 34 microL de suspensão de células (3,4 x 10⁴ células) foi distribuído em cada well da placa de ensaio preta 384 well com fundo 35 transparente. As placas de ensaio foram ajustadas sobre o FDSS6000 (Hamamatsu Photonics), e o monitoramento do sinal foi iniciado. Trinta segundos

depois, 6 microL das várias diluições dos compostos foram adicionadas a cada well automaticamente e o FDSS6000 continuou a monitorar em mais 4,5 minutos para o exame da atividade antagonista. Em seguida, as células foram incubadas durante 10 minutos em temperatura ambiente sob a escuridão. As placas de

5 ensaio foram re-ajustadas no FDSS6000, e o monitoramento do sinal foi iniciado. Trinta segundos depois, 20 microL de 9 nM 5-HT foi adicionado a cada well automaticamente e o FDSS6000 continuou a monitorar em mais 4,5 minutos para o exame dos valores de IC₅₀ dos compostos de teste. Este experimento foi referido à Br. J. Pharmacol, Setembro de 1999, 128(1):. 13-20.

10 As atividades antagonistas do receptor de 5-HT_{2B} (IC₅₀, nM) de todos os 88 compostos de exemplos mostrados pela Tabela 12 a Tabela 15 seguintes foram a partir de 0,1 nM a 100 nM.

Tabela 12

Número do Composto de exemplo	Número do Composto de exemplo	Número do Composto de exemplo	Número do Composto de exemplo
 1	 2	 3	 4
 5	 6	 7	 8
 9	 10	 11	 12
 13	 14	 15	 16

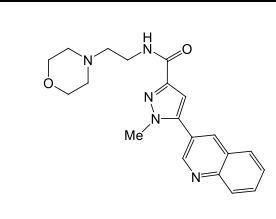
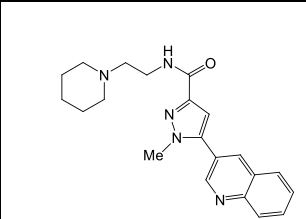
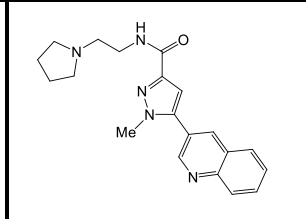
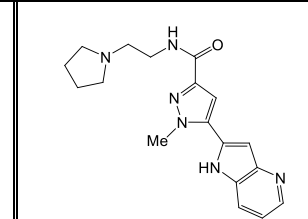
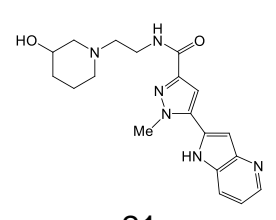
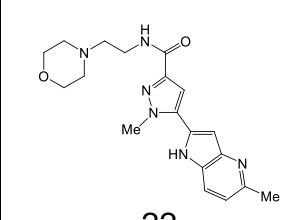
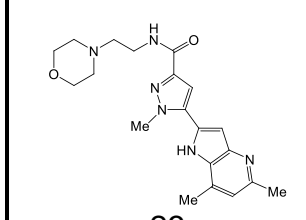
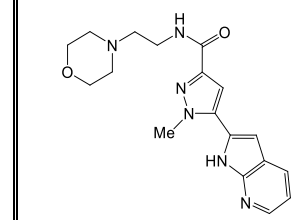
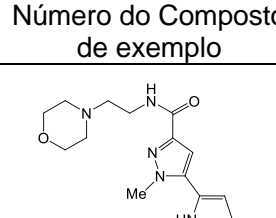
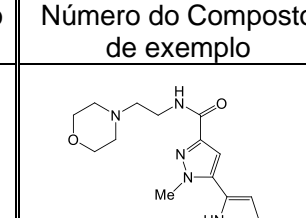
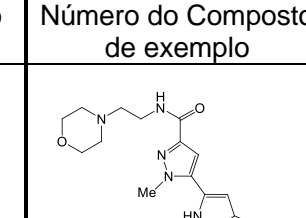
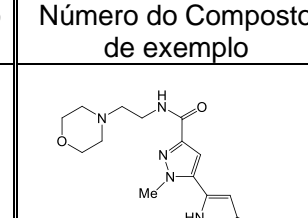
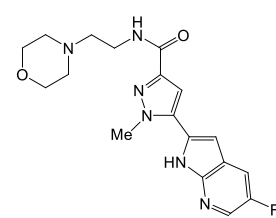
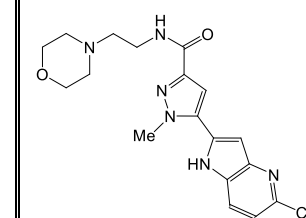
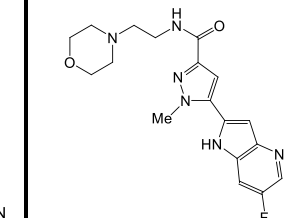
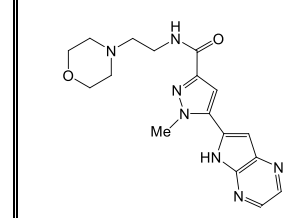
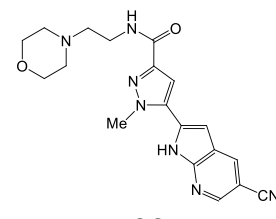
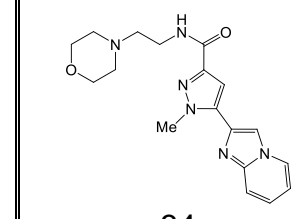
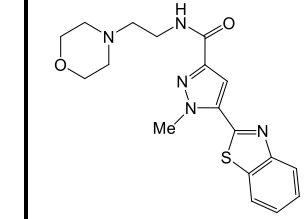
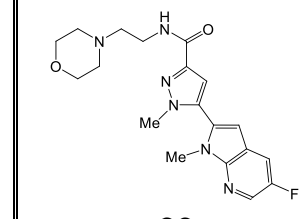
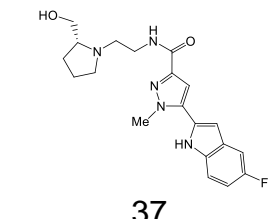
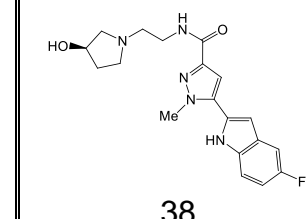
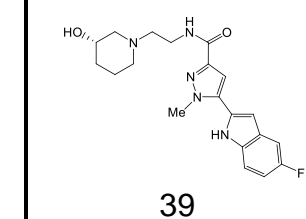
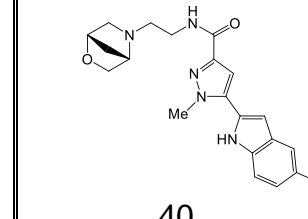
 17	 18	 19	 20
 21	 22	 23	 24

Tabela 13

Número do Composto de exemplo	Número do Composto de exemplo	Número do Composto de exemplo	Número do Composto de exemplo
 25	 26	 27	 28
 29	 30	 31	 32
 33	 34	 35	 36
 37	 38	 39	 40

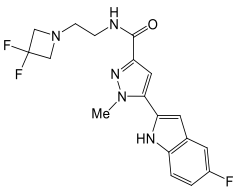
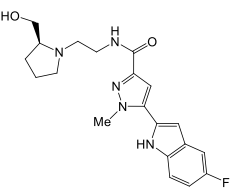
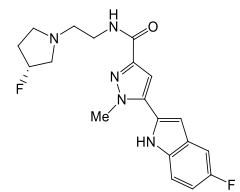
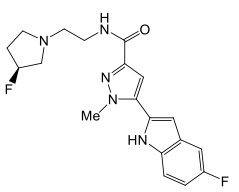
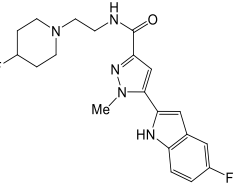
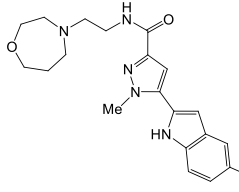
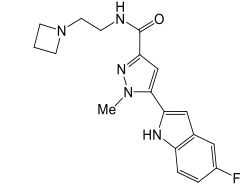
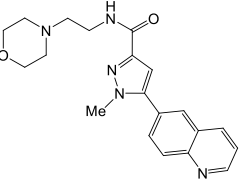
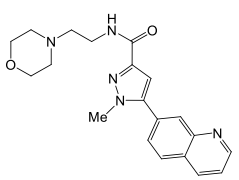
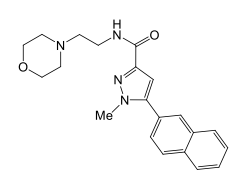
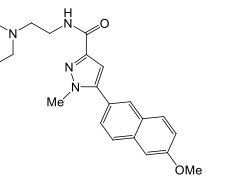
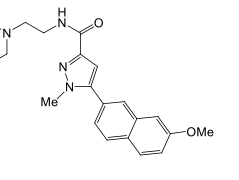
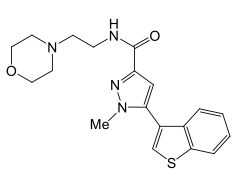
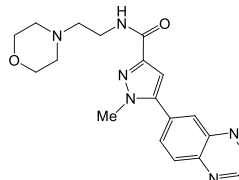
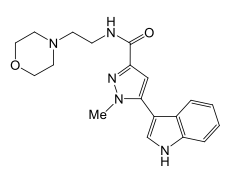
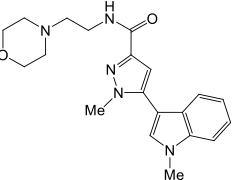
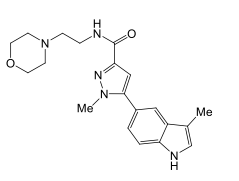
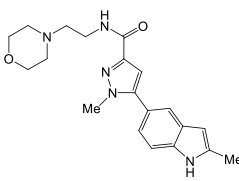
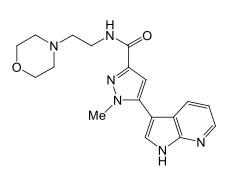
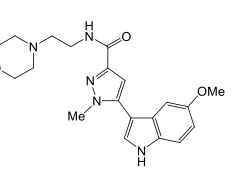
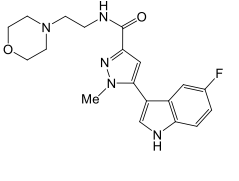
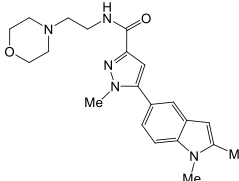
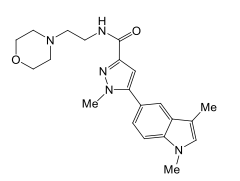
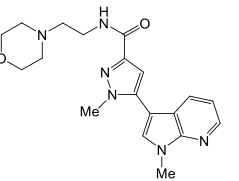
 41	 42	 43	 44
 45	 46	 47	 48

Tabela 14

Número do Composto de exemplo	Número do Composto de exemplo	Número do Composto de exemplo	Número do Composto de exemplo
 49	 50	 51	 52
 53	 54	 55	 56
 57	 58	 59	 60
 61	 62	 63	 64

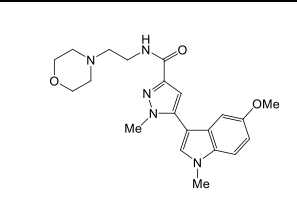
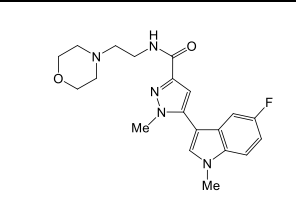
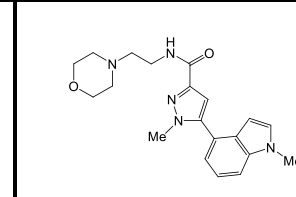
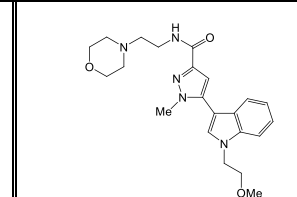
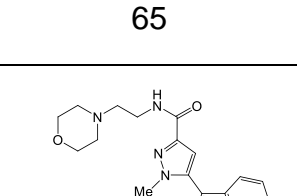
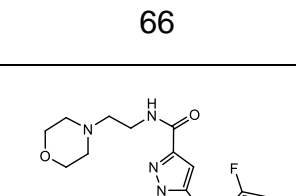
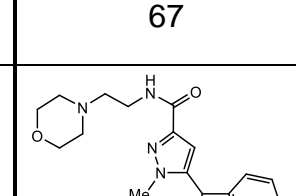
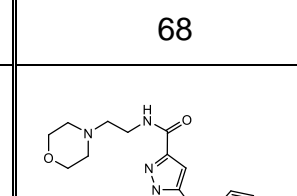
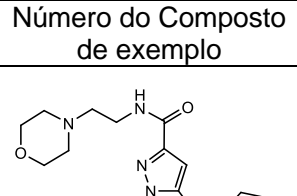
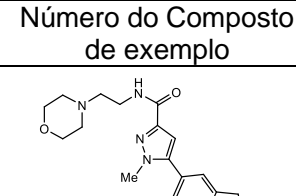
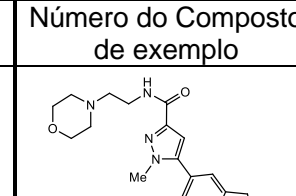
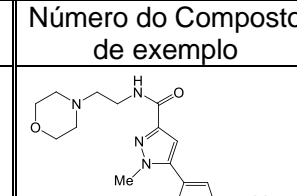
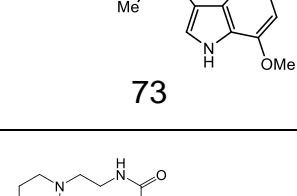
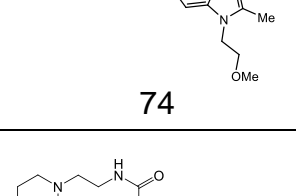
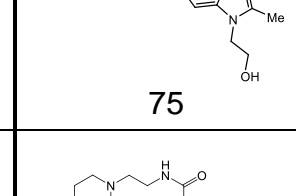
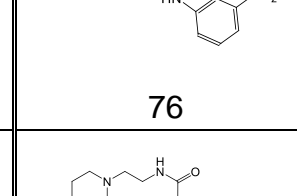
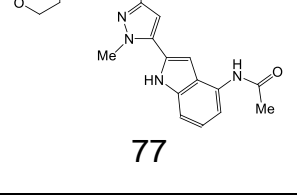
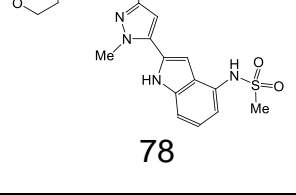
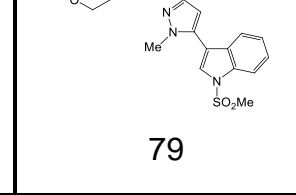
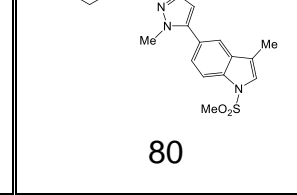
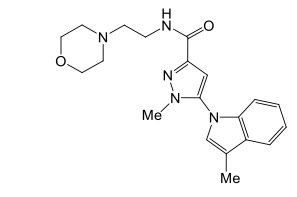
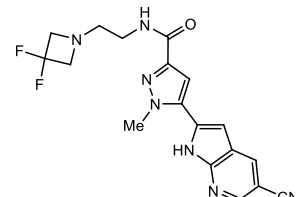
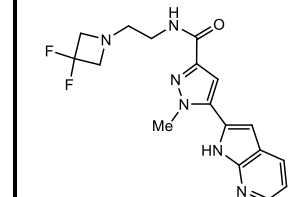
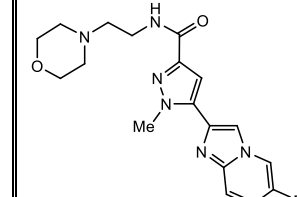
 65	 66	 67	 68
 69	 70	 71	 72

Tabela 15

Número do Composto de exemplo	Número do Composto de exemplo	Número do Composto de exemplo	Número do Composto de exemplo
 73	 74	 75	 76
 77	 78	 79	 80
 81	 82	 83	 84
 85	 86	 87	 88

[Ensaio de influxo de cálcio utilizando células 3T3 transfectadas de 5-HT_{2B} humano]

As afinidades de ligação ao receptor 5-HT_{2B} dos compostos desta invenção são determinadas pelos procedimentos seguintes.

5 As células 3T3 transfectadas de 5-HT_{2B} humano foram preparadas em casa. As células foram cultivadas em 37°C e 5% de CO₂ em meio de DMEM (Invitrogen) suplementado com 400 mcrog/mL G418, 100 U/mL de penicilina, 100 mcrog/ml de estreptomicina e 10(v/v)% de FBS. Após o crescimento para 60-80% de confluência, o meio de cultura das células foi substituído com tampão de KRH
10 (1,8 mM de CaCl₂, 1 mM de MgSO₄, 115 mM de NaCl, 5,4 mM de KCl, 11 mM de D-glicose, 0,96 mM de NaH₂PO₄, 25 mM de HEPES, ajustado para pH 7,4 com NaOH), incluindo 5 microM de Fura-2 AM. As células foram incubadas durante 120 minutos em temperatura ambiente. Após a incubação, as células foram desacopladas com 0,05% de tripsina/1 mM de EDTA e lavadas com PBS. Essas
15 células foram suspensas em tampão de KRH para dar 0,3 x 10⁶ células/mL.

Os compostos desta invenção foram preparados em placas de 384-well (50 microL/well). Os 34 microL de suspensão de células (1,0 x 10⁴ células) foi distribuído em cada well da placa de ensaio preto de 384-well com fundo transparente. As placas de ensaio foram ajustadas no FDSS6000 (Hamamatsu
20 Photonics), e o monitoramento do sinal foi iniciado. Trinta segundos depois, 6 microL das várias diluições dos compostos foram adicionados a cada well automaticamente e o FDSS6000 continuou a monitorar em mais 4,5 minutos para o exame da atividade antagonista. Em seguida, as células foram incubadas durante 10 minutos em temperatura ambiente sob a escuridão. As placas de
25 ensaio foram re-ajustadas no FDSS6000, e o monitoramento do sinal foi iniciado. Trinta segundos depois, 20 microL de 90 nm de 5-HT foi adicionado a cada well automaticamente e o FDSS6000 continuou a monitorar em mais 4,5 minutos para o exame dos valores de IC₅₀ dos compostos de teste. Este experimento foi referido para Br. J. Pharmacol, em Setembro de 1999, 128 (1):. 13-20.

30 [Ensaio de influxo de cálcio utilizando células 3T3 transfectadas de 5-HT_{2B} humano]

As afinidades de ligação ao receptor 5-HT_{2B} dos compostos desta invenção são determinadas pelos procedimentos seguintes.

35 As células 3T3 transfectadas de 5-HT_{2B} humano foram preparadas em casa. As células foram cultivadas em 37°C e 5% de CO₂ em meio de DMEM (Invitrogen) suplementado com 20 mcrog/mL de G418, 100 U/mL de penicilina,

100 mcrog/ml de estreptomicina e 10(v/v)% de FBS. Após o crescimento para 60-80% de confluência, o meio de cultura das células foi substituído por tampão de KRH (1,8 mM de CaCl₂, 1 mM de MgSO₄, 115 mM de NaCl, 5,4 mM de KCl, 11 mM de D-glicose, 0,96 mM de NaH₂PO₄, 25 mM de HEPES, ajustado ao pH 7,4 com NaOH), incluindo 5 microM de Fura-2 AM. As células foram incubadas durante 120 minutos em temperatura ambiente. Após a incubação, as células foram isoladas, com 0,05% de tripsina/1 mM de EDTA e lavadas com PBS. Essas células foram suspensas em tampão de KRH para dar 0,45 x 10⁶ células/mL.

Os compostos desta invenção foram preparados em placas de 384-well (50 microL /well). Os 34 microL de suspensão de células (1,5 x 10⁴ células) foi distribuído em cada well da placa de ensaio preta de 384-well com fundo transparente. As placas de ensaio foram ajustadas no FDSS6000 (Hamamatsu Photonics), e o monitoramento do sinal foi iniciado. Trinta segundos depois, 6 microL das várias diluições dos compostos foram adicionados a cada well automaticamente e o FDSS6000 continuou a monitorar em mais 4,5 minutos para o exame da atividade antagonista. Em seguida, as células foram incubadas durante 10 minutos em temperatura ambiente sob a escuridão. As placas de ensaio foram re-ajustadas no FDSS6000, e o monitoramento do sinal foi iniciado. Trinta segundos depois, 20 microL de 3 nM de 5-HT foi adicionado a cada well automaticamente e o FDSS6000 continuou a monitorar em mais 4,5 minutos para o exame dos valores de IC₅₀ dos compostos de teste. Este experimento foi referido para Br. J. Pharmacol, em Setembro de 1999, 128(1):. 13-20.

[Avaliação dos efeitos terapêuticos sobre IBS no rato]

Os efeitos farmacológicos dos compostos de teste nesta invenção foi avaliado através da medição do efeito de melhora contra a inferiorização do limite de dor em estimulação de extensão do cólon em modelo de IBS induzido por TNBS. Para detalhes, consultar a literatura, Katsuyo Ohashi et al, Pharmacology, 81 (2):. 144-150(2008).

Método experimental

A incisão mediana foi realizada sob anestesia em animais, ratos SD machos, 240-270 g. A solução de TNBS (50mg/kg, 30% metanol) foi tratada no início do cólon nos ratos. Após o tratamento, o ceco é colocado de volta na cavidade abdominal. A parede muscular é então suturada. Após a operação os animais foram alojados no ambiente normal, e foram utilizados para a avaliação farmacológica após 7 dias a partir da cirurgia. A estimulação de extensão do cólon foi utilizada para a avaliação dos compostos, Diop L. et al, J Pharmacol Exp

Ther.302(3): 1013-1022 (2002). O balão (5cm de comprimento) é introduzido através do ânus e mantido em posição (ponta do balão é de 5 cm a partir do ânus). Em seguida, o balão foi insuflado progressivamente até o passo de 5 mm de Hg, de 0 a 70 mm de Hg utilizando Barostat (Barostat DISTENDER II R, G & J, Canadá). O limite de dor foi avaliada pela pressão que correspondeu à a primeira contração abdominal produzida (cólica abdominal: Wesselmann U et al, (1998) Neurosci Lett 246: 73-76).

O resultado do composto do Exemplo 24 foi mostrado na figura 1. O número de animais é de 8 em cada grupo. Os dados no gráfico apresentaram uma media. A barra mostrou 25% e 75% destes valores. A análise estatística foi realizada com teste fechado utilizando teste de Mann-Whitney.

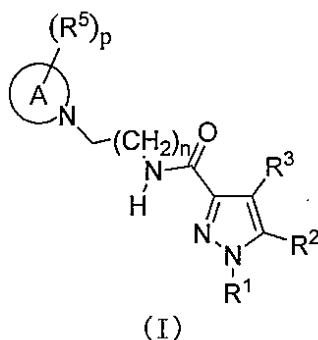
O eixo vertical revelou uma pressão de limite de dor. Neste caso, 10mg/kg deu os efeitos aprimorados contra a inferiorização do limiter de dor em TNBS. Portanto, novos derivados de pirazol-3-carboxamida podem ser úteis para o tratamento de IBS.

APLICABILIDADE INDUSTRIAL

Um composto desta invenção é útil como um antagonista seletivo de um receptor de 5-HT_{2B} e é útil para o pré-tratamento ou prevenção de várias doenças associadas a um receptor de 5-HT_{2B}.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da seguinte fórmula geral (I) ou seu sal farmacologicamente aceitável:

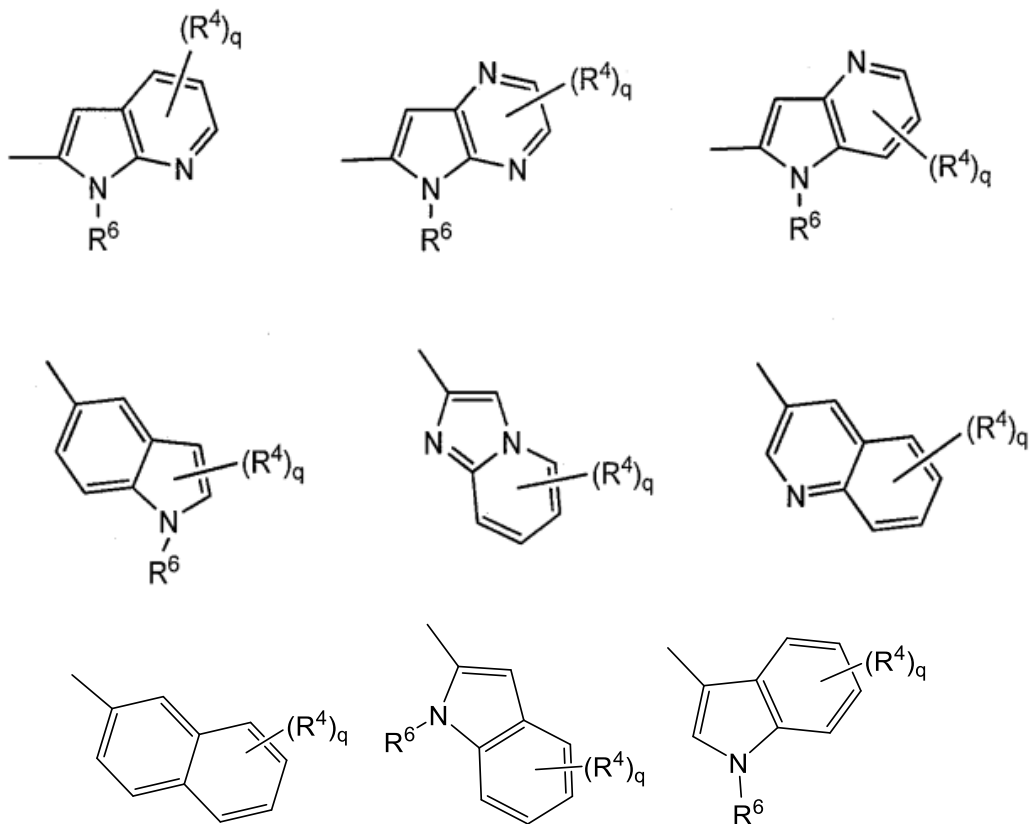


5 **caracterizado** pelo fato de que

A é uma morfolina, piperidina, pirrolidina ou azetidina que se liga em N;

R¹ é um C₁-C₆ grupo alquil, ou um C₁-C₆ grupo haloalquil;

R² é representado pela seguinte fórmula geral:



10

R³ é um átomo de halogênio ou hidrogênio;

R⁴ é um C₁-C₆ grupo alquil, um C₁-C₆ grupo haloalquil, OH, OMe, halogênio, -(CH₂)_aOH, CONH₂, CN, NH₂, NHC(OMe), SO₂Me ou NHSO₂Me;

q é 0, 1, 2 ou 3; (R⁴)_q pode substituir um dos dois anéis ou ambos os anéis;

R⁵ é um C₁-C₆ grupo alquil, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_aOMe, halogênio ou CONH₂, quando p é plural, R⁵ pode ser igual ou diferente; ou R⁵ pode combinar
5 com o outro R⁵;

R⁶ é hidrogênio ou um C₁-C₆ grupo alquil;

a é independentemente 0, 1 ou 2;

n é 1 ou 2; e

p é 0, 1, ou 2 ou 3.

10 2. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que

n é 1;

p é 0, 1 ou 2; e

q é 0, 1 ou 2.

15 3. Composto ou seu sal farmacologicamente aceitável, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que é selecionado do grupo constituído por:

1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

20 1-metil-5-{5-metil-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;

1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxamida;

25 1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-{7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-6-il}-1H-pirazol-3-carboxamida;

1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-5-[5-(trifluorometil)-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida;

1-metil-5-{5-metil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;

30 5-{5-fluoro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;

5-{5-ciano-1H-pirrol[3,2-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;

5-{6-fluoro-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;

1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]5-{5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-6-il}-1H-pirazol-3-carboxamida;

5 5-{5-ciano-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;

5-{5-fluoro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;

10 N-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]-5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-[2-(azetidín-1-il)etil]-5-(5-fluoro-1H-indol-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-carboxamida;

1-metil-5-(2-metil-1H-indol-5-il)-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;

15 5-(1,2-dimetil-1H-indol-5-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;

5-(4-acetamido-1H-indol-2-il)-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;

20 5-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;

5-{6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;

5-{7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;

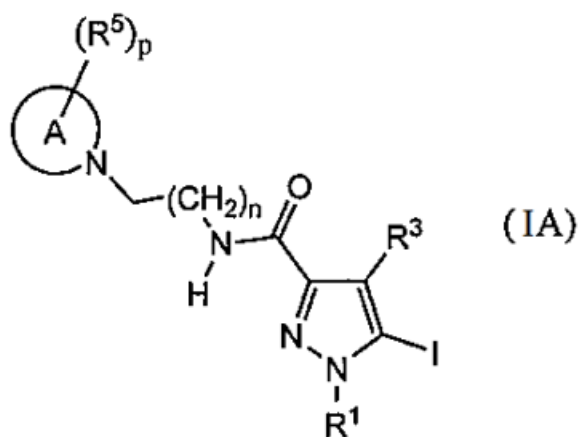
25 5-{6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida;

N-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]-1-metil-5-(quinolin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

30 N-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)etil]-1-metil-5-{1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il}-1H-pirazol-3-carboxamida; e

5-{7-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-1-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxamida.

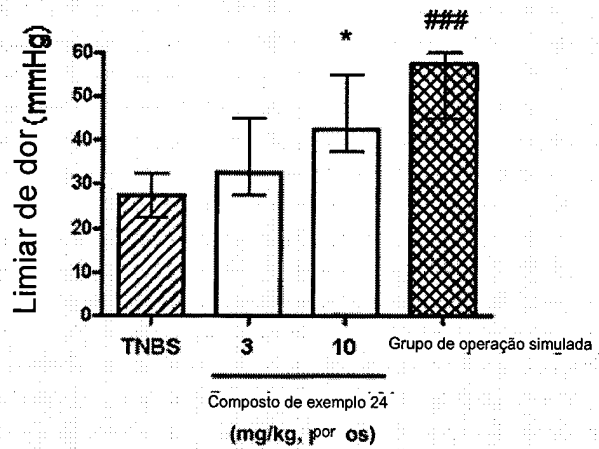
4. Intermediário do composto definido na reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que é representado pela fórmula geral (1A):



em que cada descrição é definida na reivindicação 1.

5. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que compreende o composto ou seu sal farmacêuticamente aceitável conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, e um carreador farmacêuticamente aceitável.

6. Uso do composto ou seu sal farmacêuticamente aceitável conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para a prevenção ou tratamento de enxaqueca, dor inflamatória, dor nociceptiva, dor neuropática, fibromialgia, dor lombar crônica, dor visceral, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), constipação, diarreia, desordem gastrointestinal funcional, síndrome do intestino irritável, asma, osteoartrite, artrite reumatoide, doença de Crohn, colite ulcerativa, glomerulonefrite, nefrite, dermatite, hepatite, vasculite, isquemia renal, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, isquemia cerebral, doença de Alzheimer, obstrução reversível das vias aéreas, síndrome da doença respiratória do adulto, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), hipertensão pulmonar (HP), pneumonia intersticial idiopática, bronquite, fibrose hepática, alveolite fibrosante criptogênica, esclerose múltipla, depressão, ansiedade ou obesidade.



*P value < 0.05, vs TNBS Grupo de controle

P value < 0.001, vs TNBS (Grupo de controle)