

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2010.03.26	(73) Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH BINGER STRASSE 173 55216 INGELHEIM AM RHEIN DE
(30) Prioridade(s): 2009.03.31 WO PCT/VE2009/000574 2009.04.01 WO PCT/EP2009/053907 2009.09.30 EP 09171906	
(43) Data de publicação do pedido: 2012.02.08	(72) Inventor(es): DENNIS FIEGEN DE THOMAS FOX DE RICCARDO GIOVANNINI DE CORNELIA DORNER-CIOSSEK DE CHRISTIAN EICKMEIER DE
(45) Data e BPI da concessão: 2014.01.08 040/2014	(74) Mandatário: ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO RUA DO PATROCÍNIO, N° 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE 1-HETEROCICLIL-1,5-DI-HIDRO-PIRAZOLO[3,4- D]PIRIMIDIN-4-ONA E SUA UTILIZAÇÃO COMO MODULADORES DE PDE9A**

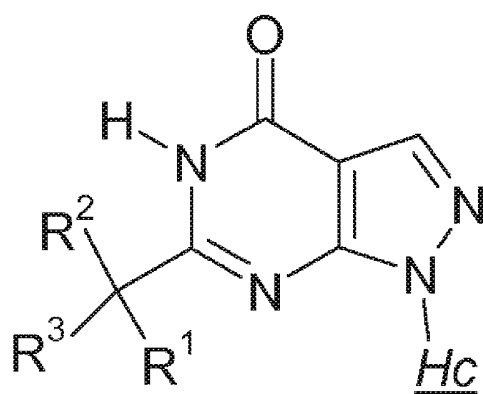
(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A NOVAS PIRAZOLOPIRIMIDINONAS 1,6-DISSUBSTITUÍDAS DE FÓRMULA (I), NAS QUAIS HC É UM GRUPO TETRA-HIDROPIRANILO E R1 É O GRUPO V-W-*, DE ACORDO EM QUE V E W, INDEPENDENTEMENTE UM DO OUTRO, PODEM SER UM GRUPO ARILO OU UM GRUPO HETEROARILO, OS QUAIS, INDEPENDENTEMENTE UM DO OUTRO, PODEM ESTAR OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDOS. DE ACORDO COM UM ASPECTO DA INVENÇÃO, OS NOVOS COMPOSTOS SÃO PARA UTILIZAÇÃO COMO MEDICAMENTOS OU PARA O FABRICO DE MEDICAMENTOS, EM PARTICULAR MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DE ESTADOS RELATIVOS A DÉFICES NA PERCEPÇÃO, CONCENTRAÇÃO, APRENDIZAGEM OU MEMÓRIA. OS NOVOS COMPOSTOS SÃO TAMBÉM PARA O FABRICO DE MEDICAMENTOS E/OU PARA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO DE, E. G., DOENÇA DE ALZHEIMER, EM PARTICULAR, PARA O DÉFICE COGNITIVO ASSOCIADO À DOENÇA DE ALZHEIMER.

RESUMO

"DERIVADOS DE 1-HETEROCICLIL-1,5-DI-HIDRO-PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-4-ONA E SUA UTILIZAÇÃO COMO MODULADORES DE PDE9A"

A invenção refere-se a novas pirazolopirimidinonas 1,6-dissubstituídas de fórmula (I), nas quais Hc é um grupo tetra-hidropiraniilo e R¹ é o grupo V-W*, de acordo em que V e W, independentemente um do outro, podem ser um grupo arilo ou um grupo heteroarilo, os quais, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos. De acordo com um aspecto da invenção, os novos compostos são para utilização como medicamentos ou para o fabrico de medicamentos, em particular medicamentos para o tratamento de estados relativos a défices na percepção, concentração, aprendizagem ou memória. Os novos compostos são também para o fabrico de medicamentos e/ou para utilização no tratamento de, e. g., doença de Alzheimer, em particular, para o défice cognitivo associado à doença de Alzheimer.

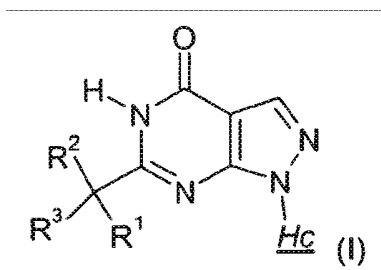


(I)

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE 1-HETEROCICLIL-1,5-DI-HIDRO-PIRAZOLO[3,4-D]PIRIMIDIN-4-ONA E SUA UTILIZAÇÃO COMO MODULADORES DE PDE9A"

A invenção refere-se a novas pirazolopirimidinonas 1,6-dissubstituídas de fórmula (I),



na qual Hc é um grupo tetra-hidropiraniilo e R^1 é o grupo V-W-*, de acordo com o que V e W, independentemente um do outro, podem ser um grupo arilo ou um grupo heteroarilo, os quais, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos.

De acordo com um aspecto da invenção os novos compostos são para utilizar como medicamentos ou para o fabrico de medicamentos, em particular, medicamentos para o tratamento de estados relativos a défices na percepção, concentração, aprendizagem ou memória. Tais estados podem estar, por exemplo, associados à doença de Alzheimer. Os novos compostos são também, por exemplo, para o fabrico de medicamentos e/ou para utilizar no tratamento de, e. g., doença de Alzheimer, em particular, para o défice cognitivo associado à doença de Alzheimer. Os compostos da invenção são inibidores de PDE 9.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A inibição da fosfodiesterase 9A (PDE9A) é um dos conceitos actuais para encontrar novas vias de acesso para o tratamento de défices cognitivos devido a distúrbios do SNC como a doença de Alzheimer ou devido a qualquer outro processo neurodegenerativo do cérebro. Com a presente invenção são apresentados novos compostos que seguem este conceito.

A fosfodiesterase 9A é um membro da grande família de fosfodiesterases. Estas enzimas modulam os níveis dos nucleótidos cíclicos monofosfato cíclico 5'-3' de adenosina (cAMP) e monofosfato cíclico 5'-3' de guanosina (cGMP). Estes nucleótidos cíclicos (cAMP e cGMP) são mensageiros secundários importantes e, por conseguinte, desempenham um papel central nas cascatas de transdução de sinal celular. Cada um deles reactiva, *inter alia*, mas não exclusivamente, proteína-cinases. A proteína-cinase activada pelo cAMP é chamada proteína-cinase A (PKA) e a proteína-cinase activada pelo cGMP é chamada proteína-cinase G (PKG). Por sua vez, as PKA e PKG activadas são capazes de fosforilar um número de proteínas efectoras celulares (e. g., canais iónicos, receptores acoplados a proteína G, proteínas estruturais, factores de transcrição). Deste modo, os mensageiros secundários cAMP e cGMP podem controlar uma grande variedade de processos fisiológicos numa grande variedade de órgãos. No entanto, os nucleótidos cíclicos são também capazes de actuar directamente sobre as moléculas efectoras. Assim, sabe-se, por exemplo, que o cGMP é capaz de actuar directamente sobre os canais iónicos e é, desse modo, capaz de influenciar a concentração celular de iões (revisão em: Wei et al.,

Prog. Neurobiol., **1998**, 56, 37-64). As fosfodiesterases (PDE) são um mecanismo de controlo para a actividade de cAMP e cGMP e, desse modo, como consequência, para os processos fisiológicos correspondentes. As PDE hidrolisam os monofosfatos cíclicos aos monofosfatos inactivos AMP e GMP. Actualmente, encontram-se definidas 11 famílias de PDE com base na homologia de sequência dos genes correspondentes. Os genes individuais das PDE dentro de uma família são diferenciados por letras (e. g., PDE1A e PDE1B). Se ocorrerem também diferentes variantes de excisão-união dentro de um gene, isto é, então indicado por um número adicional depois das letras (e. g., PDE1A1).

A PDE9A humana foi clonada e sequenciada em 1998. A identidade de aminoácidos com outras PDE não excede 34% (PDE8A) e nunca é inferior a 28% (PDE5A). Com uma constante de Michaelis-Menten (K_m) de 170 nanomolar (nM), a PDE9A tem alta afinidade para o cGMP. Além disso, a PDE9A é selectiva para o cGMP (K_m para cAMP=230 micromolar (μM)). A PDE9A não tem qualquer domínio de ligação a cGMP, sugerindo que a actividade enzimática não é regulada pelo cGMP. Numa análise de transferência de Western foi demonstrado que a PDE9A é expressa em humanos *inter alia* nos testículos, cérebro, intestino delgado, músculo esquelético, coração, pulmão, timo e baço. A expressão mais alta foi encontrada no cérebro, intestino delgado, rim, próstata, cólon e baço (Fisher et al., *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (25), 15559-15564; Wang et al., *Gene*, **2003**, 314, 15-27). O gene para a PDE9A humana está localizado no cromossoma 21q22.3 e compreende 21 exões. Foram identificadas 4 variantes de excisão-união alternativas da PDE9A (Guipponi et al., *Hum. Genet.*, **1998**, 103, 386-392). Os inibidores clássicos da PDE não inibem a PDE9A humana. De facto, os IBMX, dipiridamole, SKF94120, rolipram e vinpocetina não exibem qualquer inibição da enzima

isolada em concentrações até 100 micromolar (μM). Foi demonstrada uma IC_{50} de 35 micromolar (μM) para o zaprinast (Fisher et al., *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (25), 15559-15564).

A PDE9A murídea foi clonada e sequenciada em 1998 por Soderling et al. (*J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (19), 15553-15558). Tal como a forma humana, esta tem alta afinidade para o cGMP com uma K_m de 70 nanomolar (nM). Foi encontrada uma expressão particularmente alta no rim, cérebro, pulmão e fígado de ratinho. A PDE9A murídea também não é inibida pelo IBMX em concentrações inferiores a 200 micromolar; a IC_{50} para o zaprinast é de 29 micromolar (Soderling et al., *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (19), 15553-15558). Foi determinado que a PDE9A é fortemente expressa em algumas regiões do cérebro de rato. Estas incluem o bulbo olfatório, hipocampo, córtex, gânglios basais e cérebro anterior basal (Andreeva et al., *J. Neurosci.*, **2001**, 21 (22), 9068-9076). Em particular, o hipocampo, córtex e cérebro anterior basal desempenham um papel importante nos processos de aprendizagem e memória. Como já foi mencionado acima, a PDE9A distingue-se por ter uma afinidade particularmente alta para o cGMP. Por conseguinte, a PDE9A é activa mesmo a concentrações fisiológicas baixas, em contraste com a PDE2A ($K_m=10$ micromolar (μM); Martins et al., *J. Biol. Chem.*, **1982**, 257, 1973-1979), PDE5A ($K_m=4$ micromolar (μM); Francis et al., *J. Biol. Chem.*, **1980**, 255, 620-626), PDE6A ($K_m=17$ micromolar; Gillespie e Beavo, *J. Biol. Chem.*, **1988**, 263 (17), 8133-8141) e PDE11A ($K_m=0,52$ micromolar; Fawcett et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2000**, 97 (7), 3702-3707). Em contraste com a PDE2A (Murashima et al., *Biochemistry*, **1990**, 29, 5285-5292), a actividade catalítica da PDE9A não é aumentada pelo cGMP porque esta não tem qualquer domínio GAF (domínio de ligação de cGMP através do qual a actividade da PDE é aumentada alostericamente) (Beavo et al.,

Current Opinion in Cell Biology, 2000, 12, 174-179). Por conseguinte, os inibidores de PDE9A podem conduzir a um aumento na concentração de base de cGMP.

Estas linhas gerais tornarão evidente que a PDE9A participa em processos fisiológicos específicos de um modo característico e único, o qual distingue caracteristicamente o papel da PDE9A de qualquer um dos outros membros da família das PDE.

O documento WO04099210 divulga pirazolopirimidinonas substituídas com 6-arilmetilo, as quais são inibidores de PDE9. Os compostos não têm uma unidade heterocíclica não aromática na posição 1 da pirazolopirimidina.

O documento WO04096811 divulga bicíclcos heterocíclicos como inibidores de PDE9 para o tratamento de diabetes, incluindo diabetes tipo 1 e tipo 2, hiperglicemia, dislipidemia, tolerância reduzida à glucose, síndrome metabólica e/ou doença cardiovascular.

Outra técnica anterior é dirigida a derivados de nucleósidos quimicamente semelhantes. Como exemplos é referido o documento WO02057425, o qual divulga derivados de nucleósidos, os quais são inibidores da polimerase de ARN viral dependente de ARN, ou o documento WO01060315, o qual divulga derivados de nucleósidos para o tratamento de infecção por hepatite C ou o documento EP679657, o qual divulga compostos que servem como análogos de ribonucleósidos ou o documento US2002058635, o qual divulga compostos L-nucleósidos de purina, nos quais os anéis de purina e o açúcar estão modificados, funcionalizados ou ambos. Assim, por exemplo, o açúcar tem de apresentar pelo menos um grupo OH esterificado.

O documento W006084281 divulga inibidores da enzima de activação E1 que têm uma unidade sulfonamida.

O documento W005051944 divulga nucleósidos contendo oxetano, para o tratamento de distúrbios relacionados com análogos de nucleósidos tal como distúrbios que envolvem proliferação celular e infecção.

O documento W09840384 divulga pirazolopirimidinonas que são inibidores de PDE1, 2 e 5 e podem ser empregues para o tratamento de distúrbios cardiovasculares e cerebrovasculares e distúrbios do sistema urogenital.

Os documentos CH396924, CH396925, CH396926, CH396927, DE1147234, DE1149013 descrevem pirazolopirimidinas que têm um efeito dilatador coronário e que podem ser empregues para o tratamento de perturbações do fluxo sanguíneo do miocárdio.

A Pat. U.S. n° 3732225 descreve pirazolopirimidinas que têm um efeito anti-inflamatório e de diminuição da glicemia.

O documento DE2408906 descreve estirilpirazolopirimidinonas que podem ser empregues como agentes antimicrobianos e anti-inflamatórios para o tratamento de, por exemplo, edema.

OBJECTIVO DA INVENÇÃO

Alterações no padrão de substituição de pirazolopirimidinonas resultam em alterações interessantes no

que se refere à actividade biológica, respectivamente alterações na afinidade para enzimas alvo diferentes.

Por conseguinte, é um objectivo da presente invenção proporcionar compostos como aqui descritos, em particular nas reivindicações, que modulam eficazmente a PDE9A para desenvolver um medicamento, em particular face a doenças ou condições, cujo tratamento é acessível através da modulação da PDE9A.

É outro objectivo da presente invenção proporcionar compostos que são úteis para o fabrico de um medicamento para o tratamento de distúrbios do SNC.

É ainda outro objectivo da presente invenção proporcionar compostos que apresentam um perfil de segurança favorável.

É outro objectivo da presente invenção proporcionar compostos que têm um perfil selectivamente favorável em favor da inibição da PDE9A, relativamente a outros membros da família de PDE e outros alvos farmacológicos e, por esta razão, pode proporcionar uma vantagem terapêutica.

É ainda outro objectivo proporcionar um medicamento que possa não só servir para o tratamento mas também para a prevenção ou modificação da doença ou estado correspondente.

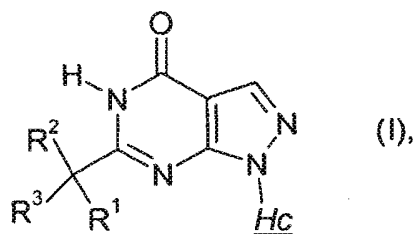
A presente invenção proporciona ainda uma composição farmacêutica compreendendo um composto como aqui descrito, em particular, nas reivindicações, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção divulga ainda um método de tratamento de qualquer dos estados, como aqui descritos, num mamífero necessitado desse tratamento, de um modo preferido, um humano, compreendendo administrar ao mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como aqui descrito, em particular nas reivindicações.

A presente invenção proporciona ainda um composto como aqui descrito, em particular nas reivindicações, para ser utilização num método de tratamento do corpo humano ou animal por terapia.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA PRESENTE INVENÇÃO

Os compostos da presente invenção são caracterizados pela fórmula geral (I):



com as seguintes definições (os substituintes podem ser impressos a negrito para uma melhor leitura):

O substituinte Hc é definido pelas seguintes definições Hcⁱ, de acordo com o que o índice i descreve a ordem de preferência, que aumenta desde Hc¹ até, de um modo preferido, (i. e., Hc²), e assim por diante:

Hc¹:

Hc é tetra-hidropiranil-,

em que um ou mais átomo(s) de carbono endocíclico(s) do mesmo podem estar opcionalmente substituídos com um ou - quando apropriado - com um ou dois substituintes independentemente seleccionados do grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, -F₃C-CH₂-, alquil-C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- e até um átomo de carbono endocíclico pode estar substituído com oxo.

Hc²:

Hc é 4-tetra-hidropiranil-,

em que um ou mais átomo(s) de carbono endocíclico(s) do mesmo podem estar opcionalmente substituídos com um ou - quando apropriado - com um ou dois substituintes independentemente seleccionados do grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil-C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- e até um átomo de carbono endocíclico pode estar substituído com oxo.

Hc³:

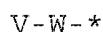
Hc é 4-tetra-hidropiranilo não substituído.

Será evidente que sempre que Hc é tetra-hidropiranilo - não substituído ou não, estará ligado à estrutura (factualmente ao azoto n° 1, ver a definição de "estrutura" (=N1)) por um dos átomos de carbono endocíclicos do referido tetra-hidropiranilo.

O substituinte R^1 é definido pelas seguintes definições $R^{1,j}$, respectivamente $R^{1,j}$, em que o índice j descreve a ordem de preferência, que aumenta desde $R^{1,1}$ até definições mais preferidas como $R^{1,2}$ e assim por diante:

$R^{1,1}$:

sendo R^1 o grupo



em que

W é fenilo ou heteroarilo;

V é fenilo ou heteroarilo;

V está, de um modo preferido, ligado na posição 2 de W , pelo que a posição 1 de W é o ponto de ligação de W ao grupo CR^2R^3 na fórmula (I);

$-*$ é o ponto de ligação através do qual W está ligado ao grupo CR^2R^3 na fórmula (I);

em que W e V , independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil- C_{1-6} -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil- C_{3-7} -(destes de um modo preferido heterocicloalquil- C_{3-5} -), $H-O$ -alquil- C_{1-6} -, alquil- C_{1-6} - O -alquil- C_{1-6} -, cicloalquil- C_{3-7} - O -

alquil-C₁₋₆-, cicloalquil-C₃₋₇-alquil-C₁₋₃-O-alquil-C₁₋₆-, fenil-O-alquil-C₁₋₆-, benzil-O-alquil-C₁₋₆-, H-O-, alquil-C₁₋₆-O-, cicloalquil-C₃₋₇-O-, cicloalquil-C₃₋₇-alquil-C₁₋₃-O-, fenil-O-, benzil-O-, N-morfolinilo e NC-, de um modo preferido com um substituinte seleccionado do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil-C₁₋₆-, F₃C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil-C₃₋₇- (destes, de um modo preferido, heterocicloalquil-C₃₋₅-), alquil-C₁₋₆-O-, cicloalquil-C₃₋₆-O-, cicloalquil-C₃₋₆-CH₂-O-, aril-CH₂-O- e NC-.

R^{1,2}:

sendo **R¹** o grupo

V-W-*

em que

W é fenilo ou um heteroarilo, sendo o heteroarilo seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

V é fenilo ou heteroarilo, sendo o heteroarilo seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

V está, de um modo preferido, ligado na posição 2 de **W**, pelo que a posição 1 de **W** é o ponto de ligação de **W** ao grupo CR²R³ na fórmula (I);

-* é o ponto de ligação através do qual **W** está ligado ao grupo CR²R³ na fórmula (I)

em que W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil-C₁₋₆-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil-C₃₋₇- (destes de um modo preferido heterocicloalquil-C₃₋₅-), H-O-alquil-C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O-alquil-C₁₋₆-, cicloalquil-C₃₋₇-O-alquil-C₁₋₆-, cicloalquil-C₃₋₇-alquil-C₁₋₃-O-alquil-C₁₋₆-, fenil-O-alquil-C₁₋₆-, benzil-O-alquil-C₁₋₆-, H-O-, alquil-C₁₋₆-O-, cicloalquil-C₃₋₇-O-, cicloalquil-C₃₋₇-alquil-C₁₋₃-O-, fenil-O-, benzil-O-, N-morfolinilo e NC-, de um modo preferido com um substituinte seleccionado do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil-C₁₋₆-, F₃C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil-C₃₋₇- (destes de um modo preferido heterocicloalquil-C₃₋₅-), alquil-C₁₋₆-O-, cicloalquil-C₃₋₆-O-, cicloalquil-C₃₋₆-CH₂-O-, aril-CH₂-O- e NC-.

R^{1,3}:

sendo R¹ o grupo

V-W-*

em que

W é fenilo ou um heteroarilo, sendo o heteroarilo seleccionado do grupo de piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

V é fenilo ou heteroarilo, sendo o heteroarilo seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

V está, de um modo preferido, ligado na posição 2 de W, pelo que a posição 1 de W é o ponto de ligação de W ao grupo CR^2R^3 na fórmula (I);

-* é o ponto de ligação através do qual W está ligado ao grupo CR^2R^3 na fórmula (I)

em que W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil- C_{1-6} -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil- C_{3-7} - (destes de um modo preferido heterocicloalquil- C_{3-5} -), $H-O$ -alquil- C_{1-6} -, alquil- $C_{1-6}-O$ -alquil- C_{1-6} -, cicloalquil- $C_{3-7}-O$ -alquil- C_{1-6} -, cicloalquil- C_{3-7} -alquil- $C_{1-3}-O$ -alquil- C_{1-6} -, fenil- O -alquil- C_{1-6} -, benzil- O -alquil- C_{1-6} -, $H-O$ -, alquil- $C_{1-6}-O$ -, cicloalquil- $C_{3-7}-O$ -, cicloalquil- C_{3-7} -alquil- $C_{1-3}-O$ -, fenil- O -, benzil- O -, N-morfolinilo e NC -, de um modo preferido com um substituinte seleccionado do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil- C_{1-6} -, F_3C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil- C_{3-7} - (destes de um modo preferido heterocicloalquil- C_{3-5} -), alquil- $C_{1-6}-O$ -, cicloalquil- $C_{3-6}-O$ -, cicloalquil- $C_{3-6}-CH_2-O$ -, aril- CH_2-O - e NC -.

$R^{1,4}$:

sendo R^1 o grupo

V-W-*

em que

W é fenilo ou piridinilo,

V é fenilo ou heteroarilo, sendo o heteroarilo seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

V está, de um modo preferido, ligado na posição 2 de W, pelo que a posição 1 de W é o ponto de ligação de W ao grupo CR^2R^3 na fórmula (I);

-* é o ponto de ligação através do qual W está ligado ao grupo CR^2R^3 na fórmula (I)

em que W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil- C_{1-6} -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil- C_{3-7} - (destes de um modo preferido heterocicloalquil- C_{3-5} -), $H-O$ -alquil- C_{1-6} -, alquil- $C_{1-6}-O$ -alquil- C_{1-6} -, cicloalquil- $C_{3-7}-O$ -alquil- C_{1-6} -, cicloalquil- C_{3-7} -alquil- $C_{1-3}-O$ -alquil- C_{1-6} -, fenil- O -alquil- C_{1-6} -, benzil- O -alquil- C_{1-6} -, $H-O$ -, alquil- $C_{1-6}-O$ -, cicloalquil- $C_{3-7}-O$ -, cicloalquil- C_{3-7} -alquil- $C_{1-3}-O$ -, fenil- O -, benzil- O -, N-morfolinilo e NC -, de um modo preferido, com um substituinte seleccionado do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil- C_{1-6} -, F_3C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil- C_{3-7} - (destes, de um modo preferido, heterocicloalquil- C_{3-5} -), alquil- $C_{1-6}-O$ -, cicloalquil- $C_{3-6}-O$ -, cicloalquil- $C_{3-6}-CH_2-O$ -, aril- CH_2-O - e NC -,

em que de um modo mais preferido W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais

substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, $\text{H}_3\text{C}-$, $\text{F}_3\text{C}-$, $\text{CH}_3\text{O}-$, N-morfolinilo e $\text{NC}-$, de um modo mais preferido, seleccionado do grupo de flúor, $\text{H}_3\text{C}-$, $\text{F}_3\text{C}-$, $\text{CH}_3\text{O}-$ e $\text{NC}-$;

$\text{R}^{1.5}$:

sendo R^1 o grupo

$\text{V}-\text{W}-*$

em que

W é fenilo ou piridilo,

V é fenilo ou heteroarilo, sendo o heteroarilo seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

V está, de um modo preferido, ligado na posição 2 de W , pelo que a posição 1 de W é o ponto de ligação de W ao grupo CR^2R^3 na fórmula (I);

$-*$ é o ponto de ligação através do qual W está ligado ao grupo CR^2R^3 na fórmula (I);

em que W pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, $\text{H}_3\text{C}-$, $\text{F}_3\text{C}-$, $\text{CH}_3\text{O}-$ e $\text{NC}-$, de um modo preferido, seleccionado do grupo de flúor, cloro e $\text{F}_3\text{C}-$;

e em que V pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, H₃C-, terc-butil-, F₃C-, CH₃O-, ciclobutiloxi-, N-morfolinilo, benzil-O- e NC-.

$R^{1.6}$:

sendo R¹ o grupo

V-W-*

em que

W é fenilo de acordo com o que W está opcionalmente substituído com um flúor, cloro ou F₃C-;

V é heteroarilo que é seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo, em que

V está opcionalmente substituído com 1 a 4, de um modo preferido, 1 ou 2, de um modo mais preferido, 1 substituinte, independentemente seleccionados uns dos outros, do grupo de flúor, cloro, H₃C-, terc-butil-, F₃C-, CH₃O-, ciclobutiloxi-, N-morfolinilo, benzil-O- e NC-,

V está ligado na posição 2 de W, pelo que a posição 1 de W é o ponto de ligação de W ao grupo CR²R³ na fórmula (I);

-* é o ponto de ligação através do qual W está ligado ao grupo CR²R³ na fórmula (I)

Para cada definição de R^1 (i. e. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, $R^{1.5}$, $R^{1.6}$):

- sempre que V pode ser oxadiazolilo, o isómero preferido é 1,2,4-oxadiazol-3-ilo;
- sempre que V pode ser triazolilo, o isómero preferido é 1,2,4-triazol-1-ilo;
- sempre que V pode ser pirazolilo, este é de um modo preferido pirazol-1-ilo ou pirazol-4-ilo;
- sempre que V pode ser furanilo, este é de um modo preferido furan-2-ilo;
- sempre que V pode ser piridilo, este pode ser de um modo preferido 2-, 3- ou 4-piridilo, de um modo mais preferido piridin-2-ilo;
- sempre que V pode ser pirimidinilo, este pode ser de um modo preferido 5-pirimidinilo;
- sempre que V pode ser piridazinilo, este pode ser de um modo preferido 3- ou 4-piridazinilo.

R^2 :

sendo R^2 seleccionado do grupo de H-, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - e alquil- C_{1-3} -, sendo R^2 , de um modo preferido, H.

R^3 :

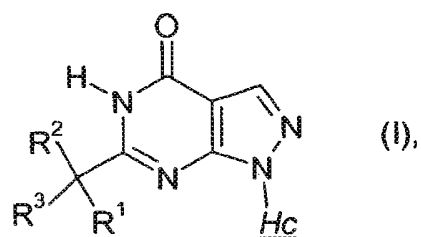
sendo R^3 seleccionado do grupo de H-, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - e alquil- C_{1-3} -, sendo R^3 , de um modo preferido, H.

As isoformas, tautómeros, estereoisómeros, solvatos, hidratos e/ou os sais de adição potenciais de qualquer composto de acordo com a invenção, particularmente os seus sais fisiologicamente aceitáveis com ácidos ou bases inorgânicos ou orgânicos ou as suas associações são também objectos da presente invenção.

As formas de realização genéricas individuais (geniais) de compostos de acordo com fórmula (I) são definidas pelos grupos de Hc^i , $R^{1,j}$ e R^2 e R^3 como descritos acima. Assim, dadas as definições acima, as formas de realização de compostos individuais preferidos da invenção são completamente caracterizados pelo termo $(Hc^i, R^{1,j})$ se R^2 e R^3 forem como definidos acima e se para cada letra i e j for dado um número individual. Os índices variam uns independentemente dos outros.

O seguinte quadro matriz (Quadro 1) mostra as formas de realização, ilustrativas e por ordem de preferência crescente da primeira linha para a última linha, E-1 a E-24 da invenção que são consideradas preferidas. Isto significa que a forma de realização E-24, representada pelas entradas na última linha do quadro 1 é a forma de realização mais preferida de todas:

Quadro 1: Formas de realização genéricas preferidas (geniais) E-1 a E-24 da invenção: Os compostos da presente invenção são caracterizados pela fórmula geral (I):



com

	<u>Hc</u>	R^1	R^2	R^3
E-1	<u>Hc</u> ¹	$R^{1.1}$	definido pela nota de rodapé ¹⁾	definido pela nota de rodapé ²⁾
E-2	<u>Hc</u> ¹	$R^{1.2}$	definido pela nota de rodapé ¹⁾	definido pela nota de rodapé ²⁾
E-3	<u>Hc</u> ¹	$R^{1.3}$	definido pela nota de rodapé ¹⁾	definido pela nota de rodapé ²⁾
E-4	<u>Hc</u> ¹	$R^{1.4}$	definido pela nota de rodapé ¹⁾	definido pela nota de rodapé ²⁾
E-5	<u>Hc</u> ¹	$R^{1.5}$	definido pela nota de rodapé ¹⁾	definido pela nota de rodapé ²⁾
E-6	<u>Hc</u> ¹	$R^{1.6}$	definido pela nota de rodapé ¹⁾	definido pela nota de rodapé ²⁾
E-7	<u>Hc</u> ¹	$R^{1.5}$	sendo H	sendo H
E-8	<u>Hc</u> ¹	$R^{1.6}$	sendo H	sendo H

E-9	<u>Hc</u> ²	$R^{1.1}$	definido pela nota de rodapé ¹⁾	definido pela nota de rodapé ²⁾
E-10	<u>Hc</u> ²	$R^{1.2}$	definido pela nota de rodapé ¹⁾	definido pela nota de rodapé ²⁾
E-11	<u>Hc</u> ²	$R^{1.3}$	definido pela nota de rodapé ¹⁾	definido pela nota de rodapé ²⁾
E-12	<u>Hc</u> ²	$R^{1.4}$	definido pela nota de rodapé ¹⁾	definido pela nota de rodapé ²⁾
E-13	<u>Hc</u> ²	$R^{1.5}$	definido pela nota de rodapé ¹⁾	definido pela nota de rodapé ²⁾

(continuação)

	<u>Hc</u>	R^1	R^2	R^3
E-14	<u>Hc</u> ²	$R^{1.6}$	definido pela nota de rodapé ¹⁾	definido pela nota de rodapé ²⁾
E-15	<u>Hc</u> ²	$R^{1.5}$	sendo H	sendo H
E-16	<u>Hc</u> ²	$R^{1.6}$	sendo H	sendo H

E-17	<u>Hc</u> ³	$R^{1.1}$	definido pela nota de rodapé ¹⁾	definido pela nota de rodapé ²⁾
E-18	<u>Hc</u> ³	$R^{1.2}$	definido pela nota de rodapé ¹⁾	definido pela nota de rodapé ²⁾
E-19	<u>Hc</u> ³	$R^{1.3}$	definido pela nota de rodapé ¹⁾	definido pela nota de rodapé ²⁾
E-20	<u>Hc</u> ³	$R^{1.4}$	definido pela nota de rodapé ¹⁾	definido pela nota de rodapé ²⁾
E-21	<u>Hc</u> ³	$R^{1.5}$	definido pela nota de rodapé ¹⁾	definido pela nota de rodapé ²⁾
E-22	<u>Hc</u> ³	$R^{1.6}$	definido pela nota de rodapé ¹⁾	definido pela nota de rodapé ²⁾
E-23	<u>Hc</u> ³	$R^{1.5}$	sendo H	sendo H
E-24	<u>Hc</u> ³	$R^{1.6}$	sendo H	sendo H

Notas de rodapé:

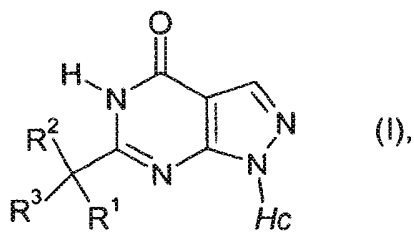
¹⁾ a definição refere-se a: sendo R^2 seleccionado do grupo de H-, flúor, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- e alquil- $C_{1-3}-$, sendo R^2 , de um modo preferido, H.

²⁾ a definição refere-se a: sendo R^3 seleccionado do grupo de H-, flúor, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- e alquil- $C_{1-3}-$, sendo R^3 , de um modo preferido, H.

Em todas estas formas de realização do quadro 1 é preferido que cada de R^2 e R^3 seja H.

Sempre que apropriado, a matéria objecto da invenção refere-se também às isoformas, tautómeros, estereoisómeros, solvatos, hidratos e aos sais de qualquer composto, particularmente os seus sais fisiologicamente aceitáveis com ácidos ou bases inorgânicos ou orgânicos adequados, ou às suas combinações.

Uma tal forma de realização de acordo com a invenção refere-se a um composto de acordo com fórmula geral (I)

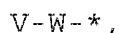


com

sendo Hc tetra-hidropiranil-, de um modo preferido 4-tetra-hidropiranilo,

em que um ou mais átomo(s) de carbono endocíclico(s) do mesmo podem estar opcionalmente substituídos com um ou - quando apropriado - com dois substituintes independentemente seleccionados do grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil-C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- e até um átomo de carbono endocíclico pode estar substituído com oxo;

sendo R¹ o grupo



em que

W é seleccionado do grupo de fenilo ou heteroarilo;

V é seleccionado do grupo de fenilo ou heteroarilo;

V está, de um modo preferido, ligado na posição 2 de W, pelo que a posição 1 de W é o ponto de ligação de W ao grupo CR^2R^3 na fórmula (I);

-* é o ponto de ligação através do qual W está ligado ao grupo CR^2R^3 na fórmula (I);

em que W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil- C_{1-6} -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil- C_{3-7} - (destes de um modo preferido heterocicloalquil- C_{3-5} -), $H-O$ -alquil- C_{1-6} -, alquil- $C_{1-6}-O$ -alquil- C_{1-6} -, cicloalquil- $C_{3-7}-O$ -alquil- C_{1-6} -, cicloalquil- C_{3-7} -alquil- $C_{1-3}-O$ -alquil- C_{1-6} -, fenil- O -alquil- C_{1-6} -, benzil- O -alquil- C_{1-6} -, $H-O$ -, alquil- $C_{1-6}-O$ -, cicloalquil- $C_{3-7}-O$ -, cicloalquil- C_{3-7} -alquil- $C_{1-3}-O$ -, fenil- O -, benzil- O -, N-morfolinilo e NC -, de um modo preferido, com um substituinte seleccionado do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil- C_{1-6} -, F_3C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil- C_{3-7} - (destes, de um modo preferido, heterocicloalquil- C_{3-5} -), alquil- $C_{1-6}-O$ -, cicloalquil- $C_{3-6}-O$ -, cicloalquil- $C_{3-6}-CH_2-O$ -, aril- CH_2-O - e NC -;

sendo R^2 seleccionado do grupo de H-, flúor, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- e alquil- $C_{1-3}-$, sendo R^2 de um modo preferido H;

sendo R^3 seleccionado do grupo de H-, flúor, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- e alquil- $C_{1-3}-$, sendo R^3 de um modo preferido H;

e os seus sais, de um modo preferido, os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Noutra forma de realização, os compostos da invenção são compostos de acordo com fórmula geral (I), com

sendo Hc tetra-hidropiranil-, de um modo preferido, 4-tetra-hidropiraniolo,

em que um ou mais átomo(s) de carbono endocíclico(s) do mesmo podem estar opcionalmente substituídos com um ou - quando apropriado - com um ou dois substituintes independentemente seleccionados do grupo de flúor, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , alquil- $C_{1-6}-$, alquil- $C_{1-6}-O-$ e até um átomo de carbono endocíclico pode estar substituído com oxo;

sendo R^1 o grupo

V-W-*,

em que

W é seleccionado do grupo de fenilo ou um heteroarilo, sendo o heteroarilo seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

V é seleccionado do grupo de fenilo ou heteroarilo, sendo o heteroarilo seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

V está, de um modo preferido, ligado na posição 2 de W, pelo que a posição 1 de W é o ponto de ligação de W ao grupo CR^2R^3 na fórmula (I);

em que W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil- C_{1-6} -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil- C_{3-7} - (destes de um modo preferido heterocicloalquil- C_{3-5} -), $H-O$ -alquil- C_{1-6} -, alquil- $C_{1-6}-O$ -alquil- C_{1-6} -, cicloalquil- $C_{3-7}-O$ -alquil- C_{1-6} -, cicloalquil- C_{3-7} -alquil- $C_{1-3}-O$ -alquil- C_{1-6} -, fenil- O -alquil- C_{1-6} -, benzil- O -alquil- C_{1-6} -, $H-O$ -, alquil- $C_{1-6}-O$ -, cicloalquil- $C_{3-7}-O$ -, cicloalquil- C_{3-7} -alquil- $C_{1-3}-O$ -, fenil- O -, benzil- O -, N-morfolinilo e NC -, de um modo preferido, com um substituinte seleccionado do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil- C_{1-6} -, F_3C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil- C_{3-7} - (destes de um modo preferido, heterocicloalquil- C_{3-5} -), alquil- $C_{1-6}-O$ -, cicloalquil- $C_{3-6}-O$ -, cicloalquil- $C_{3-6}-CH_2-O$ -, aril- CH_2-O - e NC -;

sendo R^2 seleccionado do grupo de H -, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - e alquil- C_{1-3} -, sendo R^2 , de um modo preferido, H ;

sendo R^3 seleccionado do grupo de H -, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - e alquil- C_{1-3} -, sendo R^3 , de um modo preferido, H ;

e os seus sais, de um modo preferido seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Noutra forma de realização, os compostos da invenção são compostos de acordo com fórmula geral (I), com

sendo Hc tetra-hidropiranyl-,

em que um ou mais átomo(s) de carbono endocíclico(s) do mesmo podem estar opcionalmente substituídos com um ou - quando apropriado - com um ou dois substituintes independentemente seleccionados do grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil-C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- e até um átomo de carbono endocíclico pode estar substituído com oxo;

sendo R¹ o grupo

V-W-*,

em que

W é seleccionado do grupo de fenilo ou um heteroarilo, sendo o heteroarilo seleccionado do grupo de piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

V é seleccionado do grupo de fenilo ou heteroarilo, sendo o heteroarilo seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

V está, de um modo preferido, ligado na posição 2 de W, pelo que a posição 1 de W é o ponto de ligação de W ao grupo CR^2R^3 na fórmula (I);

em que W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil- C_{1-6} -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil- C_{3-7} - (destes de um modo preferido heterocicloalquil- C_{3-5} -), $H-O$ -alquil- C_{1-6} -, alquil- $C_{1-6}-O$ -alquil- C_{1-6} -, cicloalquil- $C_{3-7}-O$ -alquil- C_{1-6} -, cicloalquil- C_{3-7} -alquil- $C_{1-3}-O$ -alquil- C_{1-6} -, fenil- O -alquil- C_{1-6} -, benzil- O -alquil- C_{1-6} -, $H-O$ -, alquil- $C_{1-6}-O$ -, cicloalquil- $C_{3-7}-O$ -, cicloalquil- C_{3-7} -alquil- $C_{1-3}-O$ -, fenil- O -, benzil- O -, N-morfolinilo e NC -, de um modo preferido, com um substituinte seleccionado do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil- C_{1-6} -, F_3C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil- C_{3-7} - (destes, de um modo preferido, heterocicloalquil- C_{3-5} -), alquil- $C_{1-6}-O$ -, cicloalquil- $C_{3-6}-O$ -, cicloalquil- $C_{3-6}-CH_2-O$ -, aril- CH_2-O - e NC -;

sendo R^2 seleccionado do grupo de H -, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - e alquil- C_{1-3} -, sendo R^2 de um modo preferido H ;

sendo R^3 seleccionado do grupo de H -, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - e alquil- C_{1-3} -, sendo R^3 de um modo preferido H ;

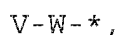
e os seus sais, de um modo preferido os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Noutra forma de realização, os compostos da invenção são compostos de acordo com fórmula geral (I), com

sendo Hc tetra-hidropiranyl-,

em que um ou mais átomo(s) de carbono endocíclico(s) do mesmo podem estar opcionalmente substituídos com um ou - quando apropriado - com um ou dois substituintes independentemente seleccionados do grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil-C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- e até um átomo de carbono endocíclico pode estar substituído com oxo;

sendo R¹ o grupo



em que

W é seleccionado do grupo de fenilo ou piridinilo,

V é seleccionado do grupo de fenilo ou heteroarilo, sendo o heteroarilo seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

V está, de um modo preferido, ligado na posição 2 de W, pelo que a posição 1 de W é o ponto de ligação de W ao grupo CR²R³ na fórmula (I);

em que W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil-C₁₋₆-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil-C₃₋₇- (destes de um modo preferido heterocicloalquil-C₃₋₅-), H-O-alquil-C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O-alquil-C₁₋₆-, cicloalquil-C₃₋₇-O-alquil-C₁₋₆-, cicloalquil-C₃₋₇-

alquil-C₁₋₃-O-alquil-C₁₋₆-, fenil-O-alquil-C₁₋₆-, benzil-O-alquil-C₁₋₆-, H-O-, alquil-C₁₋₆-O-, cicloalquil-C₃₋₇-O-,
 cicloalquil-C₃₋₇-alquil-C₁₋₃-O-, fenil-O-, benzil-O-,
 N-morfolinilo e NC-, de um modo preferido, com um substituinte seleccionado do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil-C₁₋₆-, F₃C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil-C₃₋₇- (destes, de um modo preferido heterocicloalquil-C₃₋₅-), alquil-C₁₋₆-O-, cicloalquil-C₃₋₆-O-, cicloalquil-C₃₋₆-CH₂-O-, aril-CH₂-O- e NC-,

em que, de um modo preferido, W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, H₃C-, F₃C-, CH₃O-, N-morfolinilo e NC-, de um modo preferido seleccionado do grupo de flúor, H₃C-, F₃C-, CH₃O- e NC-;

sendo R² seleccionado do grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- e alquil-C₁₋₃-, sendo R², de um modo preferido, H;

sendo R³ seleccionado do grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- e alquil-C₁₋₃-, sendo R³, de um modo preferido, H;

e os seus sais, de um modo preferido, os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Noutra forma de realização, os compostos da invenção são compostos de acordo com fórmula geral (I), com

sendo Hc tetra-hidropiranil-,

em que um ou mais átomo(s) de carbono endocíclico(s) do mesmo podem estar opcionalmente substituídos com um ou - quando apropriado - com um ou dois substituintes independentemente

seleccionados do grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil-C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- e até um átomo de carbono endocíclico pode estar substituído com oxo;

sendo R¹ o grupo

V-W-*,

em que

W é seleccionado do grupo de fenilo ou piridilo,

V é seleccionado do grupo de fenilo ou heteroarilo, sendo o heteroarilo seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

V está, de um modo preferido, ligado na posição 2 de W, pelo que a posição 1 de W é o ponto de ligação de W ao grupo CR²R³ na fórmula (I);

em que W pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, H₃C-, F₃C-, CH₃O- e NC-, de um modo preferido, seleccionado do grupo de flúor, cloro e F₃C-;

e em que V pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, H₃C-, terc-butil-, F₃C-, CH₃O-, ciclobutiloxi-, N-morfolinilo, benzil-O- e NC-;

sendo R^2 seleccionado do grupo de H-, flúor, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- e alquil- $C_{1-3}-$, sendo R^2 , de um modo preferido, H;

sendo R^3 seleccionado do grupo de H-, flúor, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- e alquil- $C_{1-3}-$, sendo R^3 , de um modo preferido, H;

e os seus sais, de um modo preferido, os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Noutra forma de realização, os compostos da invenção são compostos de acordo com fórmula geral (I), com

sendo Hc tetra-hidropiranyl-,

em que um ou mais átomo(s) de carbono endocíclico(s) do mesmo podem estar opcionalmente substituídos com um ou - quando apropriado - com um ou dois substituintes independentemente seleccionados do grupo de flúor, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , alquil- $C_{1-6}-$, alquil- $C_{1-6}-O-$ e até um átomo de carbono endocíclico pode estar substituído com oxo;

sendo R^1 o grupo

$V-W-*$,

em que

W é fenilo de acordo com o que W está opcionalmente substituído com um flúor, cloro ou F_3C- ;

V é heteroarilo que é seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo, em que

V está opcionalmente substituído com 1 a 4, de um modo preferido, 1 ou 2, de um modo mais preferido, 1 substituinte, independentemente seleccionados uns dos outros do grupo de flúor, cloro, H₃C-, terc-butil-, F₃C-, CH₃O-, ciclobutiloxi-, N-morfolinilo, benzil-O- e NC-,

V está ligado na posição 2 de W, pelo que a posição 1 de W é o ponto de ligação de W ao grupo CR²R³ na fórmula (I);

sendo R² seleccionado do grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- e alquil-C₁₋₃-, sendo R², de um modo preferido, H;

sendo R³ seleccionado do grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- e alquil-C₁₋₃-, sendo R³, de um modo preferido, H;

e os seus sais, de um modo preferido, os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Noutra forma de realização, os compostos da invenção são compostos de acordo com fórmula geral (I), com

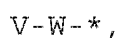
sendo Hc 4-tetra-hidropiranyl-,

em que cada átomo de carbono endocíclico do mesmo pode estar opcionalmente substituído com um ou - quando apropriado - com um ou dois substituintes independentemente seleccionados do grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil-C₁₋₆-,

alquil-C₁₋₆-O- e até um átomo de carbono endocíclico pode estar substituído com oxo,

sendo, de um modo preferido, Hc 4-tetra-hidropiranyl- não substituído;

sendo R¹ o grupo



em que

W é seleccionado do grupo de fenilo ou piridinilo,

V é seleccionado do grupo de fenilo ou heteroarilo, sendo o heteroarilo seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

V está, de um modo preferido, ligado na posição 2 de W, pelo que a posição 1 de W é o ponto de ligação de W ao grupo CR²R³ na fórmula (I);

em que W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil-C₁₋₆-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil-C₃₋₇- (destes de um modo preferido heterocicloalquil-C₃₋₅-), H-O-alquil-C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O-alquil-C₁₋₆-, cicloalquil-C₃₋₇-O-alquil-C₁₋₆-, cicloalquil-C₃₋₇-alquil-C₁₋₃-O-alquil-C₁₋₆-, fenil-O-alquil-C₁₋₆-, benzil-O-alquil-C₁₋₆-, H-O-, alquil-C₁₋₆-O-, cicloalquil-C₃₋₇-O-, cicloalquil-C₃₋₇-alquil-C₁₋₃-O-, fenil-O-, benzil-O-,

N-morfolinilo e NC-, de um modo preferido, com um substituinte seleccionado do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil-C₁₋₆-, F₃C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil-C₃₋₇- (destes, de um modo preferido, heterocicloalquil-C₃₋₅-), alquil-C₁₋₆-O-, cicloalquil-C₃₋₆-O-, cicloalquil-C₃₋₆-CH₂-O-, aril-CH₂-O- e NC-,

em que, de um modo mais preferido, W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, H₃C-, F₃C-, CH₃O-, N-morfolinilo e NC-, de um modo mais preferido, seleccionado do grupo de flúor, H₃C-, F₃C-, CH₃O- e NC-;

sendo R² seleccionado do grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- e alquil-C₁₋₃-, sendo R², de um modo preferido, H;

sendo R³ seleccionado do grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- e alquil-C₁₋₃-, sendo R³, de um modo preferido, H;

e os seus sais, de um modo preferido, seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Noutra forma de realização, os compostos da invenção são compostos de acordo com fórmula geral (I), com

sendo Hc 4-tetra-hidropiranyl-,

em que cada átomo de carbono endocíclico do mesmo pode estar opcionalmente substituído com um ou - quando apropriado - com um ou dois substituintes independentemente seleccionados do grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil-C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- e até um átomo de carbono endocíclico pode estar substituído com oxo,

sendo, de um modo preferido, Hc 4-tetra-hidropiranyl- não substituído;

sendo R^1 o grupo

$V-W-*$,

em que

W é seleccionado do grupo de fenilo ou piridilo,

V é seleccionado do grupo de fenilo ou heteroarilo, sendo o heteroarilo seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

V está, de um modo preferido, ligado na posição 2 de W , pelo que a posição 1 de W é o ponto de ligação de W ao grupo CR^2R^3 na fórmula (I);

em que W pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, H_3C- , F_3C- , CH_3O- e $NC-$, de um modo preferido, seleccionado do grupo de flúor, cloro e F_3C- ;

e em que V pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, H_3C- , terc-butil-, F_3C- , CH_3O- , ciclobutiloxi-, N-morfolinilo, benzil-O- e $NC-$;

sendo R^2 seleccionado do grupo de H-, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - e alquil- C_{1-3} -, sendo R^2 , de um modo preferido, H;

sendo R^3 seleccionado do grupo de H-, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - e alquil- C_{1-3} -, sendo R^3 , de um modo preferido, H;

e os seus sais, de um modo preferido, os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Noutra forma de realização, os compostos da invenção são compostos de acordo com fórmula geral (I), com

sendo Hc 4-tetra-hidropiranyl-,

em que cada átomo de carbono endocíclico do meso pode estar opcionalmente substituído com um ou - quando apropriado - com um ou dois substituintes independentemente seleccionados do grupo de flúor, NC -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, alquil- C_{1-6} -, alquil- $C_{1-6}-O$ - e até um átomo de carbono endocíclico pode estar substituído com oxo,

sendo, de um modo preferido Hc 4-tetra-hidropiranyl- não substituído;

sendo R^1 o grupo

V-W-*,

em que

W é fenilo de em que W está opcionalmente substituído com um flúor, cloro ou F_3C -;

V é heteroarilo que é seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo, em que

V está opcionalmente substituído com 1 a 4, de um modo preferido 1 ou 2, de um modo mais preferido, 1 substituinte, independentemente seleccionados uns dos outros do grupo de flúor, cloro, $\text{H}_3\text{C}-$, terc-butil-, $\text{F}_3\text{C}-$, $\text{CH}_3\text{O}-$, ciclobutiloxi-, N-morfolinilo, benzil-O- e NC-,

V está ligado na posição 2 de W, pelo que a posição 1 de W é o ponto de ligação de W ao grupo CR^2R^3 na fórmula (I);

sendo R^2 seleccionado do grupo de H-, flúor, $\text{F}_3\text{C}-$, $\text{HF}_2\text{C}-$, $\text{FH}_2\text{C}-$ e alquil- $\text{C}_{1-3}-$, sendo R^2 , de um modo preferido, H;

sendo R^3 seleccionado do grupo de H-, flúor, $\text{F}_3\text{C}-$, $\text{HF}_2\text{C}-$, $\text{FH}_2\text{C}-$ e alquil- $\text{C}_{1-3}-$, sendo R^3 , de um modo preferido, H;

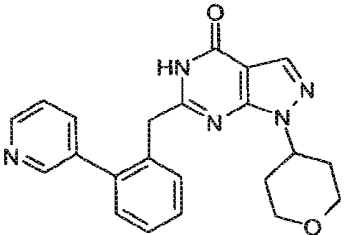
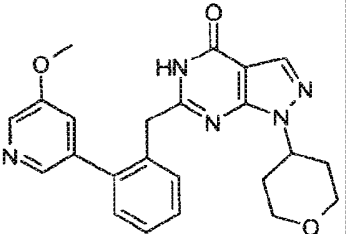
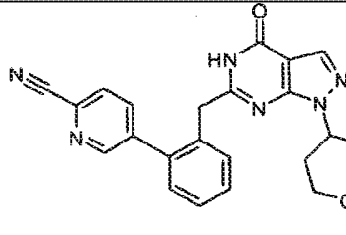
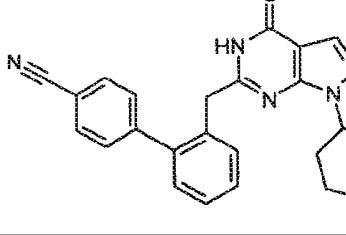
e os seus sais, de um modo preferido, os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

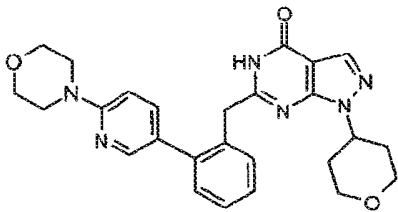
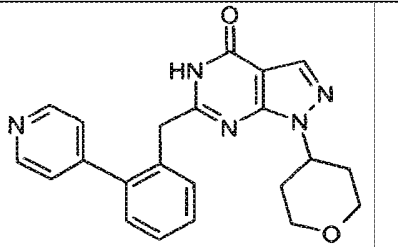
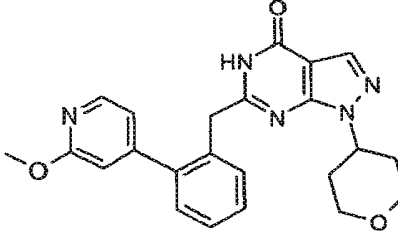
Compostos especificamente preferidos

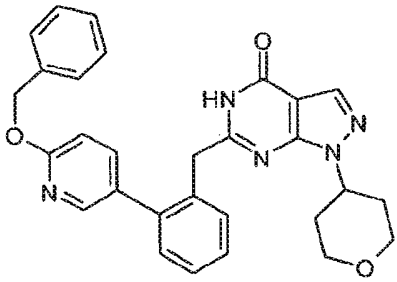
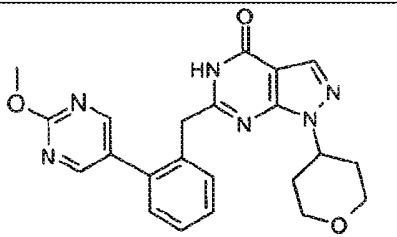
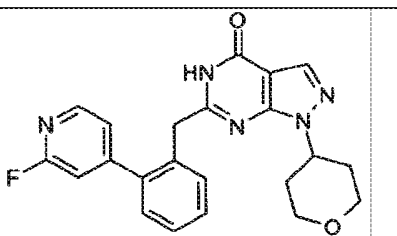
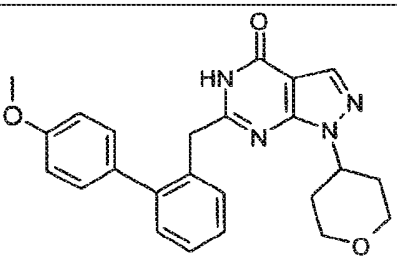
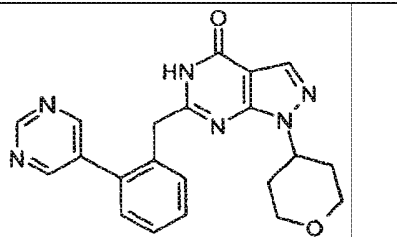
Cada dos compostos apresentados no quadro seguinte (Quadro 2) é específica e individualmente preferido de acordo com a invenção. Os compostos listados são descritos em pormenor na secção "**Formas de realização ilustrativas**". A lista seguinte apresenta os compostos específicos da invenção como compostos "neutros", *i. e.*, não estão na forma de sais e semelhantes. Os

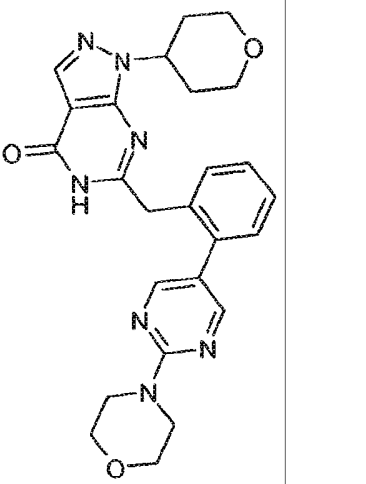
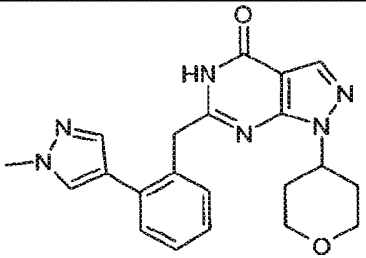
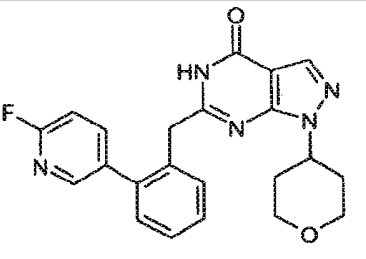
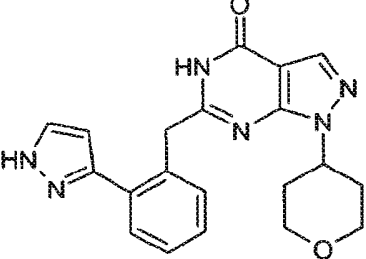
números dos exemplos correspondem à numeração de acordo com a secção "**Formas de realização ilustrativas**". Pode encontrar-se informação mais específica na secção "**Formas de realização ilustrativas**".

Quadro 2: *formas de realização específicas preferidas. Os números de referência correspondem aos utilizados na parte experimental. A primeira coluna refere-se ao número do exemplo/número de referência respectivamente, a segunda coluna à estrutura.*

219	
220	
221	
222	

223	
224	
225	

226	
227	
228	
229	
230	

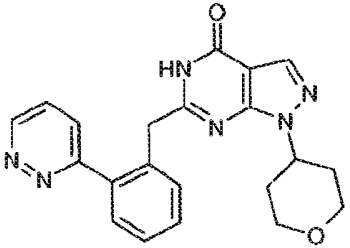
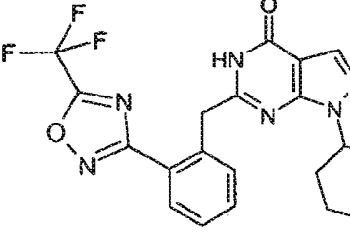
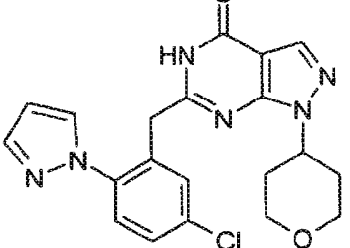
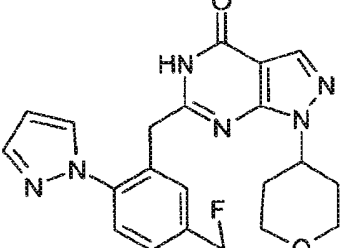
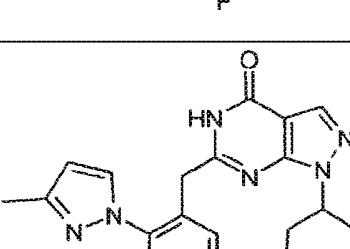
230-1	
230-2	
230-3	
230-5	

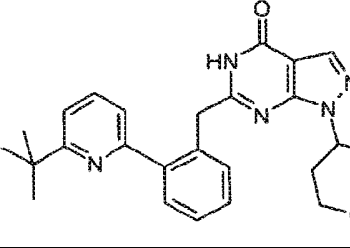
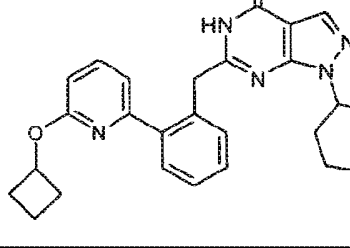
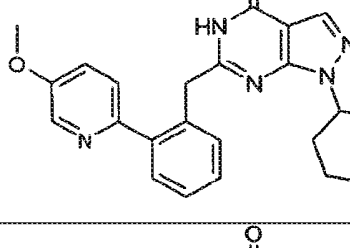
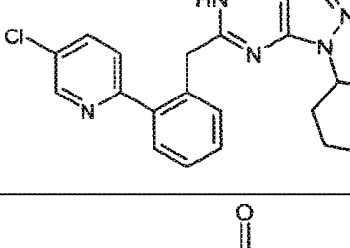
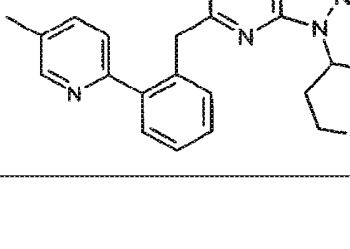
231	
232	
234	
239	
240	

241	
242	
243	
244	
245	

246	
247	
248	
249	

250	
251	
252	
253	

254	
255	
256	
257	
258	

259	
260	
261	
262	
263	

A invenção refere-se também aos compostos do quadro 2, na forma das isoformas, tautômeros, solvatos, hidratos ou dos sais de qualquer dos compostos listados, em particular aos seus sais fisiologicamente aceitáveis com ácidos ou bases inorgânicos ou orgânicos, ou às suas combinações.

O quadro acima (Quadro 2) ilustra também ainda a fórmula geral (I) e como ler as formas de realização genéricas (geniais) E-1 a E-24 do Quadro 1 e E-25 a E-48 do Quadro 3: por exemplo, o composto 261, 6-[2-(5-Metoxi-piridin-2-il)-benzil]-1-(tetra-hidro-piran-4-il)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona, corresponde à fórmula geral (I) em que Hc é tetra-hidropiran-4-ilo, V e W, os quais formam R^1 (i. e. V-W-*), são definidos como: W = fenilo, em que o referido fenilo está ligado através da sua posição 1 ao grupo CR^2R^3 de fórmula (I); V = 5-Metoxi-piridin-2-ilo, em que V está ligado na posição 2 de W (i. e., W tem um padrão de substituição 1, 2/substituição orto); e sendo R^2 e R^3 H.

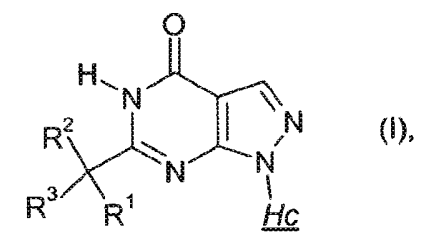
Outras formas de realização da invenção

Outra forma de realização da invenção refere-se a compostos de acordo com fórmula geral (I), pelo que os compostos são seleccionados do grupo de compostos do Quadro 2 com os números de referência de exemplos: 219; 220; 221; 222; 223; 224; 225; 226; 227; 228; 229; 230; 230-1; 230-2; 230-3; 231; 232; 234; e quando apropriado uma isoforma, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato ou sais de quaisquer destes compostos, em particular os seus sais fisiologicamente aceitáveis com ácidos ou bases inorgânicos ou orgânicos, ou as suas combinações.

Outra forma de realização de acordo com a invenção refere-se a compostos de acordo com a fórmula geral (I), pelo que os compostos são seleccionados do grupo de compostos do Quadro 2 com os números de referência de exemplos: 230-5; 239; 240; 241; 242; 243; 244; 245; 246; 247; 248; 249; 250; 251; 252; 253; 254; 255; 256; 257; 258; 259; 260; 261; 262; 263; e quando apropriado uma isoforma, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato ou sais de quaisquer destes compostos, em particular os seus sais fisiologicamente aceitáveis com ácidos ou bases inorgânicos ou orgânicos, ou as suas combinações.

Outro grupo da forma de realização da invenção é definido pelo Quadro 3.

Quadro 3: um composto caracterizado pela fórmula geral (I):



com

	<u>Hc</u>	R^1	R^2	R^3
E-25	<u>Hc</u> ¹	$R^{1.1}$	definido pela nota de rodapé ³⁾	definido pela nota de rodapé ⁴⁾
E-26	<u>Hc</u> ¹	$R^{1.2}$	definido pela nota de rodapé ³⁾	definido pela nota de rodapé ⁴⁾
E-27	<u>Hc</u> ¹	$R^{1.3}$	definido pela nota de rodapé ³⁾	definido pela nota de rodapé ⁴⁾
E-28	<u>Hc</u> ¹	$R^{1.4}$	definido pela nota de rodapé ³⁾	definido pela nota de rodapé ⁴⁾

(continuação)

	<u>Hc</u>	R^1	R^2	R^3
E-29	<u>Hc</u> ¹	$R^{1.5}$	definido pela nota de rodapé ³⁾	definido pela nota de rodapé ⁴⁾
E-30	<u>Hc</u> ¹	$R^{1.6}$	definido pela nota de rodapé ³⁾	definido pela nota de rodapé ⁴⁾
E-31	<u>Hc</u> ¹	$R^{1.5}$	sendo H	sendo H
E-32	<u>Hc</u> ¹	$R^{1.6}$	sendo H	sendo H

E-33	<u>Hc</u> ²	$R^{1.1}$	definido pela nota de rodapé ³⁾	definido pela nota de rodapé ⁴⁾
E-34	<u>Hc</u> ²	$R^{1.2}$	definido pela nota de rodapé ³⁾	definido pela nota de rodapé ⁴⁾
E-35	<u>Hc</u> ²	$R^{1.3}$	definido pela nota de rodapé ³⁾	definido pela nota de rodapé ⁴⁾
E-36	<u>Hc</u> ²	$R^{1.4}$	definido pela nota de rodapé ³⁾	definido pela nota de rodapé ⁴⁾
E-37	<u>Hc</u> ²	$R^{1.5}$	definido pela nota de rodapé ³⁾	definido pela nota de rodapé ⁴⁾
E-38	<u>Hc</u> ²	$R^{1.6}$	definido pela nota de rodapé ³⁾	definido pela nota de rodapé ⁴⁾
E-39	<u>Hc</u> ²	$R^{1.5}$	sendo H	sendo H
E-40	<u>Hc</u> ²	$R^{1.6}$	sendo H	sendo H

E-41	<u>Hc</u> ³	$R^{1.1}$	definido pela nota de rodapé ³⁾	definido pela nota de rodapé ⁴⁾
E-42	<u>Hc</u> ³	$R^{1.2}$	definido pela nota de rodapé ³⁾	definido pela nota de rodapé ⁴⁾
E-43	<u>Hc</u> ³	$R^{1.3}$	definido pela nota de rodapé ³⁾	definido pela nota de rodapé ⁴⁾
E-44	<u>Hc</u> ³	$R^{1.4}$	definido pela nota de rodapé ³⁾	definido pela nota de rodapé ⁴⁾
E-45	<u>Hc</u> ³	$R^{1.5}$	definido pela nota de rodapé ³⁾	definido pela nota de rodapé ⁴⁾
E-46	<u>Hc</u> ³	$R^{1.6}$	definido pela nota de rodapé ³⁾	definido pela nota de rodapé ⁴⁾

(continuação)

	<u>Hc</u>	R^1	R^2	R^3
E-47	<u>Hc</u> ³	$R^{1.5}$	sendo H	sendo H
E-48	<u>Hc</u> ³	$R^{1.6}$	sendo H	sendo H

com a condição de que o composto não é um composto seleccionado do grupo de compostos do Quadro 2 com os números de referência de exemplos: 219; 220; 221; 222; 223; 224; 225; 226; 227; 228; 229; 230; 230-1; 230-2; 230-3; 231; 232; 234 ou quando apropriado uma isoforma, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato ou sais de quaisquer destes compostos, em particular não é um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis com ácidos ou bases inorgânicos ou orgânicos, ou as suas combinações.

Notas de rodapé:

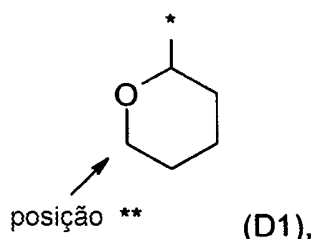
³⁾ a definição refere-se a: sendo R^2 seleccionado do grupo de H-, flúor, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- e alquil- $C_{1-3}-$, sendo R^2 de um modo preferido H.

⁴⁾ a definição refere-se a: sendo R^3 seleccionado do grupo de H-, flúor, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- e alquil- $C_{1-3}-$, sendo R^3 de um modo preferido H.

Em todas estas formas de realização do quadro 3, é preferido que cada de R^2 e R^3 seja H.

Quando apropriado, a matéria objecto da invenção refere-se também à isoforma, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, ou sais de quaisquer destes compostos, em particular os seus sais fisiologicamente aceitáveis com ácidos ou bases inorgânicas ou orgânicas, ou as suas combinações;

Noutra forma de realização da invenção pode ser preferido que se Hc em qualquer das formas de realização descritas acima puder ser um grupo definido pela fórmula seguinte D1



em que o * é o ponto de ligação ao grupo pirazolo na fórmula geral (I), então na posição **, não há qualquer substituinte que tenha um grupo -CH₂- integral através do qual este esteja ligado ou, de um modo ainda mais preferido, nesta posição ** não há qualquer substituinte de todo.

Noutra forma de realização da invenção pode ser preferido em qualquer das formas de realização supramencionadas que, sendo Hc tetra-hidropiraniolo, então não exista qualquer grupo CH₃ que esteja ligado em posição alfa ao átomo endocíclico de oxigénio.

Noutra forma de realização da invenção pode ser também preferido em qualquer das formas de realização supramencionadas que, sendo Hc tetra-hidropiraniolo, então não exista qualquer grupo alquil-C₁₋₆ que esteja ligado em posição alfa ao átomo endocíclico de oxigénio.

TERMOS E DEFINIÇÕES UTILIZADAS

Aos termos que não estão aqui especificamente definidos devem ser dados os significados que lhes seriam dados por um especialista na técnica à luz da divulgação e do contexto. Os exemplos incluem aqueles substituintes ou átomos específicos que são apresentados pelos seus códigos de 1 ou 2 letras, como H para hidrogénio, N para azoto, C para carbono, O para oxigénio, S para enxofre e semelhantes. Opcionalmente, mas não obrigatoriamente, a letra é seguida de um hífen para indicar uma ligação. Como utilizados na descrição, salvo indicação em contrário, os seguintes termos têm o significado indicado e aplicam-se as seguintes convenções.

Nos grupos, radicais ou unidades definidas abaixo, o número de átomos de carbono é frequentemente especificado depois do grupo, por exemplo, alquilo-C₁₋₆ significa um grupo alquilo ou radical alquilo possuindo 1 a 6 átomos de carbono. Em geral, para os grupos que são constituídos por dois ou mais subgrupos, o grupo designado em último lugar é o ponto de ligação do radical, por exemplo, "alquil-O-" significa um radical monovalente da fórmula alquil-O-, o qual está ligado através do seu átomo de oxigénio do mesmo (i. e., alcoxilo). Se o termo de um substituinte começa ou termina com um sinal menos ou hífen, i. e. - este sinal realça o ponto de ligação como no alquil-O- ilustrativo supramencionado, em que o "O" está ligado ao grupo em que o alquil-O- é um substituinte. Salvo aqui indicação em contrário, as definições convencionais de termos, controlo e valências atómicas estáveis convencionais, pensa-se e obtém-se em todas as fórmulas e grupos.

Em geral, se os termos são especificamente definidos num dado contexto, tais definições específicas devem prevalecer sobre as definições mais gerais como delineadas neste parágrafo.

Em geral, pretende-se todas as "**formas tautoméricas e formas isoméricas e misturas**", sejam isómeros geométricos ou isómeros ópticos individuais ou misturas racémicas ou não racémicas de isómeros, de uma estrutura ou composto químico, a menos que a estereoquímica ou forma isomérica específica seja especificamente indicada no nome ou estrutura do composto. As definições específicas prevalecem.

O termo "**substituído**" como aqui utilizado, explicita ou implicitamente, significa que qualquer um ou mais hidrogénio(s) no átomo designado estão substituídos com um membro do grupo de substituintes indicado, com a condição de que não seja excedida a valência normal do átomo designado. No caso de um substituinte estar ligado através de uma ligação dupla, e. g., um substituinte oxo, esse substituinte substitui dois átomos de hidrogénio no átomo designado. A substituição deve resultar num composto estável. Neste contexto, "estável" significa, de um modo preferido, um composto que de um ponto de vista farmacêutico é suficientemente estável em termos químicos e físicos para ser utilizado como um ingrediente farmacêutico activo de uma composição farmacêutica.

Se um substituinte não é definido, este deve ser hidrogénio.

Pelo termo "**opcionalmente substituído**" pretende-se referir que o grupo correspondente está, ou não, substituído.

A frase "**farmaceuticamente aceitável**" é aqui utilizada para referir aqueles compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que, no âmbito de parecer médico idóneo, são adequadas para utilização em contacto com os tecidos de humanos e animais sem toxicidade, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação excessivas, em proporção com um relação benefício/risco razoável.

Como aqui utilizado, "**sal ou sais farmaceuticamente aceitáveis**" referem-se a derivados dos compostos divulgados em que o composto parental é modificado preparando os seus sais de ácido ou base, de um modo preferido, sais de adição. Os exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis de um composto de acordo com a invenção que tem uma função básica (e. g., um grupo amino) incluem, mas não estão limitados a, sais de ácidos minerais ou orgânicos; e semelhantes. Os compostos com propriedades ácidas podem formar sais com alcalis ou bases orgânicas. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais não tóxicos convencionais ou os sais de amónio quaternário do composto parental preparados, por exemplo, a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos não tóxicos. Por exemplo, esses sais não tóxicos convencionais incluem aqueles derivados de ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfâmico, ácido fosfórico, ácido nítrico e semelhantes; e os sais preparados a partir de ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido panótico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido fenilacético, ácido glutâmico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido sulfanílico, ácido 2-acetoxibenzóico, ácido fumárico, ácido toluenossulfónico, ácido

metanossulfónico, ácido etanodissulfónico, ácido oxálico, ácido isetiónico e semelhantes.

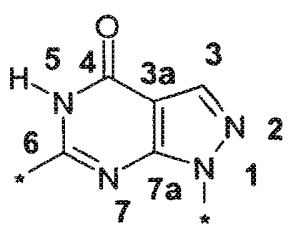
Os sais farmacêuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto parental com propriedades básicas ou ácidas por métodos químicos convencionais. Geralmente, tais sais podem ser preparados fazendo reagir um composto da presente invenção que tem propriedades básicas com uma quantidade estequiométrica do ácido apropriado (respectivamente, compostos com propriedades ácidas com uma quantidade estequiométrica da base apropriada) em água ou num solvente orgânico, ou numa mistura do dois; geralmente, são preferidos meios não aquosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol ou acetonitrilo.

"**Profármacos**" são considerados compostos que libertam um fármaco parental activo da presente invenção *in vivo* quando esse profármaco é administrado a um indivíduo mamífero. Os profármacos de acordo com a presente invenção são preparados modificando grupos funcionais presentes no composto da invenção de tal forma que estas modificações são retransformadas nos grupos funcionais originais sob estados fisiológicos. Os profármacos incluem compostos da presente invenção em que um grupo hidroxilo, amino ou sulfidrílo é ligado a qualquer grupo que é retransformado no referido grupo hidroxilo, amino ou sulfidrílo livre, quando o profármaco da presente invenção é administrado a um indivíduo mamífero. Os exemplos de profármacos incluem, mas não estão limitados a, derivados acetato, formato e benzoato de grupos funcionais álcool e amina nos compostos da presente invenção.

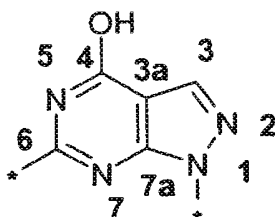
"**Metabolitos**" são considerados como derivados dos compostos de acordo com a presente invenção que são formados *in vivo*. Os metabolitos activos são aqueles metabolitos que provocam um efeito farmacológico. Entender-se-á que os metabolitos dos compostos de acordo com a presente invenção são também um objecto da presente invenção, em particular os metabolitos activos.

Alguns dos compostos podem formar "**solvatos**". Para os objectivos da invenção, o termo "solvatos" refere-se àquelas formas dos compostos que formam, no estado sólido ou líquido, um complexo por coordenação com moléculas de solvente. Os hidratos são uma forma específica de solvatos, nos quais a coordenação ocorre com água. De acordo com a presente invenção, o termo é, de um modo preferido, utilizado para solvatos sólidos, tal como solvatos amorfos ou, de um modo mais preferido, cristalinos.

"**Estrutura**": A estrutura dos compostos de acordo com a presente invenção é representada pela seguinte estrutura central. A numeração das posições dos átomos endocíclicos é indicada a negrito:



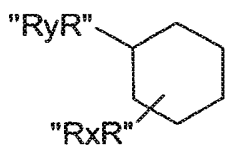
Será evidente para o especialista na técnica que esta estrutura pode ser descrita pela sua forma tautomérica de "enol"



No contexto da presente invenção, ambas as representações estruturais da estrutura devem ser consideradas como objecto da presente invenção, mesmo que seja apresentado apenas um dos dois representantes. Sem pretender limitar ou ficar ligado, pensa-se que para a maioria dos compostos nos estados ambientais e, com isto, em estados que são os estados relevantes para uma composição farmacêutica compreendendo os referidos compostos, o equilíbrio das formas tautoméricas está deslocado para o lado da representação de pirazolopirimidin-4-ona. Por conseguinte, todas as formas de realização são apresentadas como derivados de pirazolopirimidin-4-ona ou mais exactamente como derivados de pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona.

"Ligações": Se numa fórmula química de um sistema de anel ou num grupo definido um substituinte está directamente ligado a um átomo ou um grupo como "RyR" nas fórmula abaixo, isto significa que o substituinte está apenas ligado ao átomo correspondente. Se, contudo, a partir de um substituinte como "RxR" a ligação não está especificamente ligada a um átomo do sistema de anel mas desenhada para o centro do anel ou grupo, isto significa que este substituinte "RxR" pode estar ligado a

qualquer átomo significativo do sistema de anel/grupo, salvo indicação em contrário.



O símbolo de ligação "-" (= sinal menos) ou o símbolo "-*" (= sinal menos seguido de um sinal de asterisco) representa a ligação através da qual um substituinte está ligado à correspondente parte remanescente da molécula/estrutura. Nos casos em que o sinal menos não parece ser suficientemente claro, pode ser adicionado um asterisco ao símbolo de ligação "-" para determinar o ponto de ligação da referida ligação à parte principal correspondente da molécula/estrutura.

Em geral, a ligação a um dos grupos heterocicloalquilo ou heteroarilo aqui definidos pode ser efectuada através de um átomo de carbono endocíclico ou, opcionalmente, através de um átomo de azoto endocíclico desse grupo heterocicloalquilo ou heteroarilo.

O termo "**arilo**", utilizado neste pedido, denota um grupo fenilo, bifenilo, indanilo, indenilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaftilo ou naftilo, de um modo preferido, denota um grupo fenilo ou naftilo, de um modo mais preferido um grupo fenilo. Esta definição aplica-se para a utilização de "**arilo**" em qualquer contexto na presente descrição na ausência de uma outra definição.

O termo "**alquilo-C_{1-n}**" denota um grupo hidrocarboneto saturado, ramificado ou não ramificado com 1 a n átomos de C, em que n é um número seleccionado do grupo de 2, 3, 4, 5 ou 6. Os exemplos de tais grupos incluem metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo, *terc*-pentilo, *n*-hexilo, *iso*-hexilo etc.

Esta definição aplica-se para a utilização de "alquilo" em qualquer contexto razoável da presente descrição, na ausência de uma outra definição.

Nos casos em que o termo "**alquilo-C_{1-n}**" é utilizado no meio de outros dois grupos/substituintes como, por exemplo, em "**cicloalquil-C_{1-n}-alquil-C_{1-n}-O-**", isto significa que a unidade "**alquilo-C_{1-n}**" estabelece uma ponte entre os referidos outros dois grupos. No presente exemplo, esta estabelece uma ponte entre o cicloalquilo-C_{1-n} e o oxigénio como em "ciclopropil-metil-oxi-". Será evidente, que nestes casos "**alquilo-C_{1-n}**" tem o significado de um espaçador "**alquilen-C_{1-n}**" como metileno (-CH₂-), etileno (e. g., -CH₂-CH₂-), etc. Os grupos que são ligados em ponte pelo "**alquilo-C_{1-n}**" podem estar ligados ao "**alquilo-C_{1-n}**" em qualquer sua posição. De um modo preferido o grupo do lado direito está localizado na extremidade distal direita do grupo alquilo e o grupo da esquerda no lado distal esquerdo do grupo alquilo (e. g., para HO-alquil-C₃-: 3-hidroxi-propan-1-ilo). O mesmo aplica-se a outros substituintes.

O termo "**cicloalquilo-C_{3-n}**" denota um grupo monocíclico saturado com 3 a n átomos de C endocíclicos. De um modo preferido, n tem um valor de 4 a 7 (= 4, 5, 6 ou 7). Não há

quaisquer átomos endocíclicos diferentes de átomos de carbono. Os exemplos de tais grupos incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo etc. Esta definição aplica-se para "cicloalquilo" em qualquer contexto razoável da presente descrição, na ausência de uma outra definição.

O termo "**heteroarilo**" utilizado neste pedido denota um sistema de anel heterocíclico, mono- ou bicíclico aromático, o qual inclui no próprio sistema de anel, além de pelo menos um átomo de C, um ou mais heteroátomo(s) independentemente seleccionado(s) de N, O e/ou S. Um sistema de anel monocíclico consiste, de um modo preferido, de 5 a 6 membros endocíclicos, um sistema de anel bicíclico consiste, de um modo preferido, de 8 a 10 membros endocíclicos. São preferidos os heteroarilos com até 3 heteroátomos, mais preferidos até 2 heteroátomos, mais preferidos com 1 heteroátomo. O heteroátomo preferido é N. Os exemplos de tais unidades são benzimidazolilo, benzisoxazolilo, benzo[1,4]-oxazinilo, benzoxazol-2-onilo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, 1,3-benzodioxolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxadiazolilo, benzoxazolilo, cromanilo, cromenilo, cromonilo, cinolinilo, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo, 3,4-di-hidrobenzo[1,4]oxazinilo, 2,3-di-hidroindolilo, 1,3-di-hidroisobenzofuranilo, 2,3-di-hidroisoindolilo, 6,7-di-hidropirrolizinilo, di-hidroquinolin-2-onilo, di-hidroquinolin-4-onilo, furanilo, imidazo[1,2-a]pirazinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazolilo, imidazopiridilo, imidazo[4,5-d]tiazolilo, indazolilo, indolizinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isobenzotienilo, isocromanilo, isocromenilo, isoindoílo, isoquinolin-2-onilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, 1,2,4-oxadiazóilo, 1,3,4-oxadiazóilo, 1,2,5-oxadiazóilo, oxazolopiridilo,

oxazolilo, 2-oxo-2,3-di-hidrobenzimidazolilo,
 2-oxo-2,3-di-hidroindolilo, 1-oxoindanilo, ftalazinilo,
 pteridinilo, purinilo, pirazinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo,
 pirazolo[1,5-a]pirimidinilo, pirazolilo, piridazinilo,
 piridopirimidinilo, piridilo (piridinilo), N-óxido de piridilo,
 pirimidinilo, pirimidopirimidinilo, pirrolopiridilo,
 pirrolopirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolin-4-onilo,
 quinolinilo, quinoxalinilo, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolinilo,
 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolinilo, tetrazolilo,
 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo,
 tiazolilo, tieno[2,3-c]imidazolilo, tieno[3,2-b]pirrolilo,
 tieno[3,2-b]tiofenilo, tienilo, triazinilo ou triazolilo.

Os grupos heteroarilo preferidos são definidos no contexto correspondente.

A definição pirazole inclui os isómeros 1H-, 3H- e 4H-pirazole. De um modo preferido, pirazolilo denota 1H-pirazolilo.

A definição imidazole inclui os isómeros 1H-, 2H- e 4H-imidazole. Uma definição preferida de imidazolilo é 1H-imidazolilo.

A definição triazole inclui os isómeros 1H-, 3H- e 4H-[1,2,4]-triazole bem como 1H-, 2H- e 4H-[1,2,3]-triazole. Por conseguinte, a definição triazolilo inclui 1H-[1,2,4]-triazol-1-, -3- e -5-ilo, 3H[1,2,4]-triazol-3- e -5-ilo, 4H[1,2,4]-triazol-3-, -4- e -5-ilo, 1H-[1,2,3]-triazol-1-, -4- e -5-ilo, 2H[1,2,3]-triazol-2-, -4- e -5-ilo bem como 4H[1,2,3]-triazol-4- e -5-ilo.

O termo tetrazole inclui os isómeros 1H-, 2H- e 5H-tetrazole. Por conseguinte, a definição tetrazolilo inclui 1H-tetrazol-1- e -5-ilo, 2H-tetrazol-2- e -5-ilo e 5H-tetrazol-5-ilo.

A definição indole inclui os isómeros 1H- e 3H-indole. O termo indolilo denota, de um modo preferido, 1H-indol-1-ilo.

O termo isoindole inclui os isómeros 1H- e 2H-isoindole.

Esta definição aplica-se a "**heteroarilo**" em qualquer contexto razoável da presente descrição, na ausência de uma outra definição.

O termo "**heterocicloalquilo**" no contexto da presente invenção denota um sistema de anel de 3 a 8 membros, de um modo preferido 5-, 6- ou 7 membros ou um sistema de anel bicíclico de 5-12 membros saturado, cujos átomos endocíclicos são átomos de carbono e 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos, seleccionados de N, O e/ou S, o S opcionalmente na forma de SO ou SO₂. São preferidos 1, 2 ou 3, mais preferido 1 heteroátomos.

O número preferido de átomos de carbono endocíclicos é 3 a 7 além dos referidos 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos seleccionados de N, O e/ou S. Tais grupos heterocicloalquilo são identificados como heterocicloalquilo-C₃₋₇.

São preferidos os anéis heterocicloalquilo saturados com 5, 6 ou 7 átomos endocíclicos, dos quais 1 ou 2 são heteroátomos e os restantes são átomos de C.

O exemplo preferido para heterocicloalquilo inclui o grupo morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, oxatianilo, ditianilo, dioxanilo, pirrolidinilo, tetra-hidrofuranilo, dioxolanilo, oxatiolanilo, imidazolidinilo, tetra-hidropirranilo, pirrolinilo, tetra-hidrotienilo, oxazolidinilo, homopiperazinilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, azetidino, 1,3-diazaciclo-hexanilo ou pirazolidinilo.

Esta definição aplica-se para "**heterocicloalquilo**" em qualquer contexto razoável da presente descrição, na ausência de uma outra definição específica.

O termo "**oxo**" denota um átomo de oxigénio como substituinte que está ligado por uma ligação dupla, de um modo preferido, está ligado a um átomo de C. No caso de oxo ser utilizado como um substituinte, o oxo substitui dois átomos de hidrogénio do átomo correspondente do composto não substituído.

Os termos "**piridilo**" e "**piridinilo**" são utilizados igualmente (em paralelo) para definir um substituinte piridina.

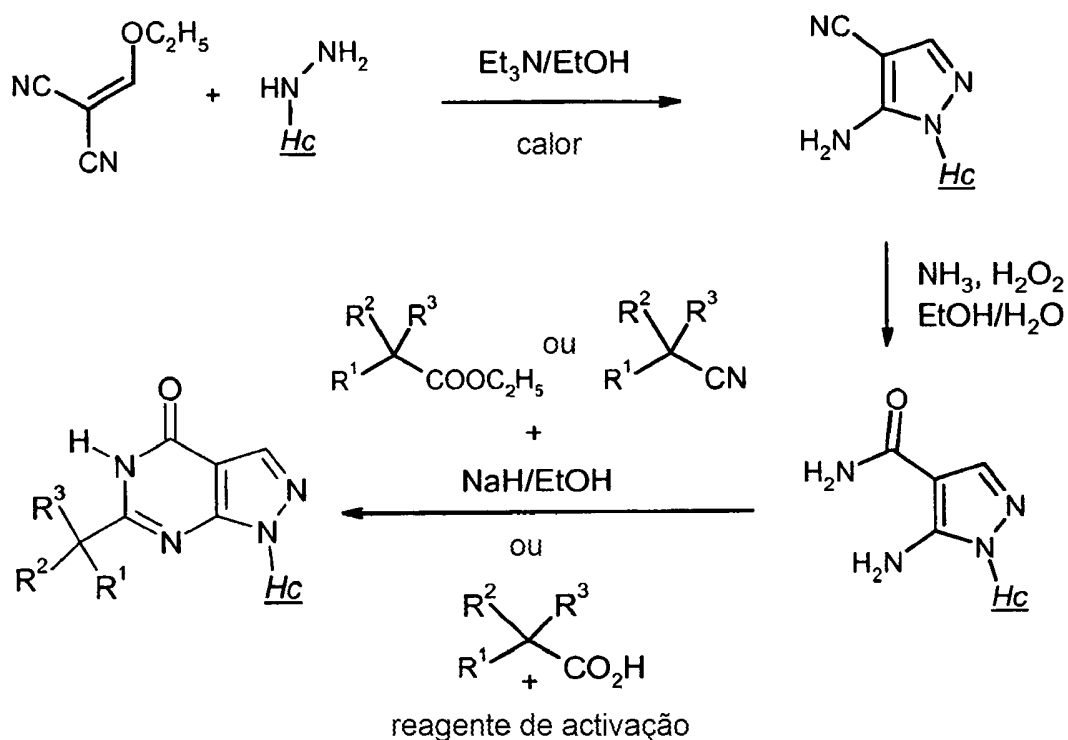
As expressões "**prevenção**", "**profilaxia**", "**tratamento profilático**" ou "**tratamento preventivo**" aqui utilizadas devem ser entendidas como sinónimas e no sentido de que o risco para desenvolver uma condição mencionada acima é reduzido, especialmente num doente possuindo alto risco para as referidas condições ou uma anamnese correspondente. Assim, a expressão "prevenção de uma doença" como aqui utilizada significa o tratamento e cuidado de um indivíduo em risco de desenvolver a doença antes do início clínico da doença. A finalidade da prevenção é combater o desenvolvimento da doença, estado ou

distúrbio, e inclui a administração dos compostos activos para prevenir ou atrasar o início dos sintomas ou complicações e para prevenir ou atrasar o desenvolvimento de doenças, estados ou distúrbios relacionados. O sucesso do referido tratamento profiláctico reflecte-se estatisticamente por uma incidência reduzida do referido estado numa população de doentes em risco de sofrer deste estado em comparação com uma população de doentes equivalente sem tratamento profiláctico.

A expressão "**tratamento**" ou "**terapia**" significa, de um modo preferido, o tratamento terapêutico de doentes (e. g., humanos) que já desenvolveram uma ou mais dos referidos estados de forma manifesta, aguda ou crónica, incluindo o tratamento sintomático para aliviar os sintomas da indicação específica ou o tratamento causal para inverter ou inverter parcialmente a condição ou para retardar a progressão da indicação na maior medida possível, dependendo do estado e da sua gravidade. Assim, a expressão "tratamento de uma doença" como aqui utilizada significa o tratamento e cuidado de um doente que desenvolveu a doença, estado ou distúrbio. A finalidade do tratamento é combater a doença, condição, distúrbio ou um seu sintoma. O tratamento inclui a administração dos compostos activos para eliminar ou controlar a doença, estado ou distúrbio, bem como para aliviar os sintomas ou complicações associadas à doença, estado ou distúrbio.

Os esquemas seguintes ilustram geralmente, a título de exemplo, vias para fabricar os compostos da presente invenção. Os substituintes abreviados podem ser como definidos para as formas de realização de fórmula (I) se não estiverem definidos de outro modo no contexto dos esquemas:

Esquema 1



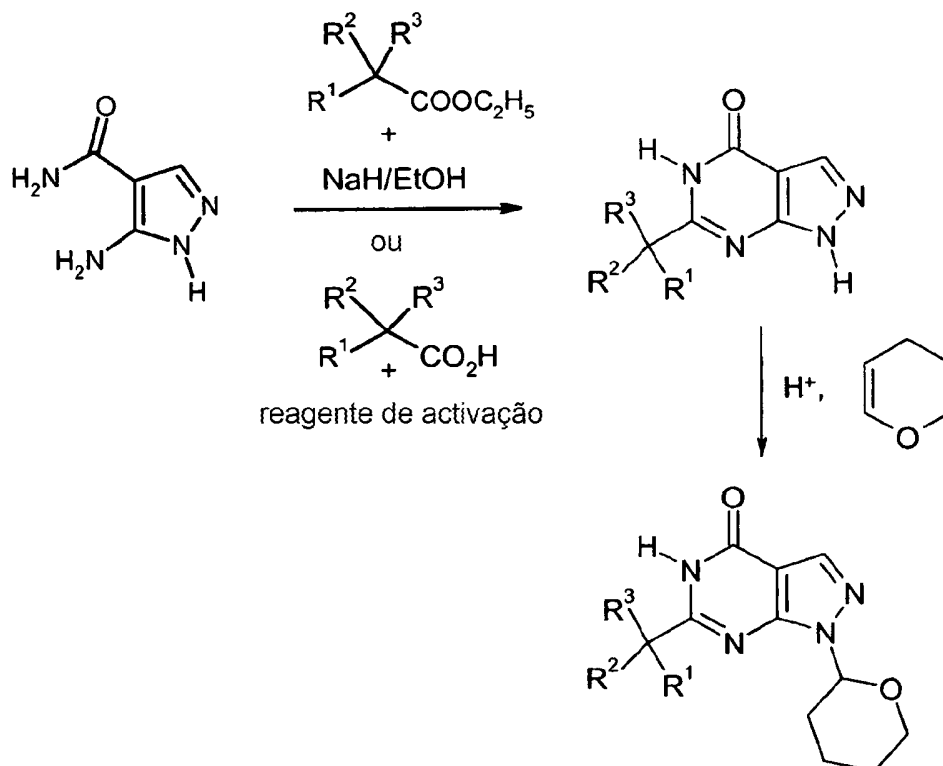
HN(N)Hc : o grupo hidrazino está ligado a um átomo de C do grupo tetra-hidropirranilo.

Esquema 1: Num primeiro passo, 2-etoximetileno-malononitrilo é condensado com hidrazinas monossubstituídas aquecendo num solvente apropriado como etanol na presença de uma base (e. g., trietilamina) para formar os correspondentes 5-amino-1H-pirazole-4-carbonitrilos. Estes compostos são convertidos num segundo passo às correspondentes amidas, e. g., por tratamento de um solução etanólica com amónia (25% em água) e peróxido de hidrogénio (35% em água). Num terceiro passo, o

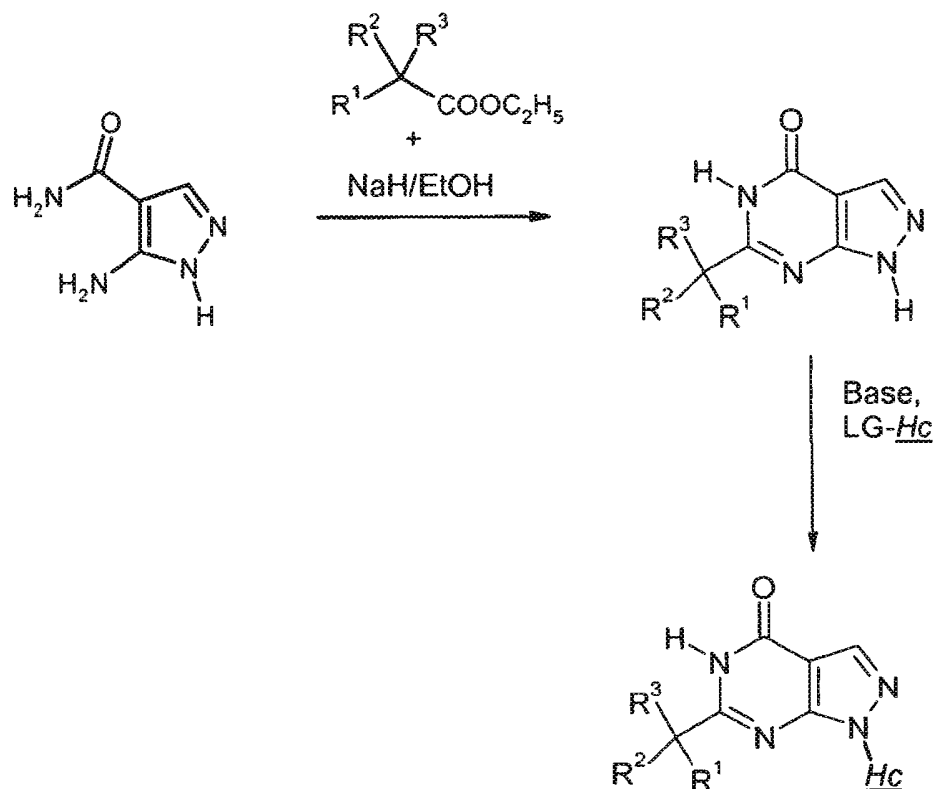
aquecimento com ésteres carboxílicos em condições básicas (e. g., hidreto de sódio em etanol) ou ácidos carboxílicos com um reagente de activação (e. g. ácido polifosfórico) leva a pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas como produtos finais [cf., por exemplo, A. Miyashita *et al.*, *Heterocycles* **1990**, 31, 1309ff].

Os esquemas 2 e 3 ilustram métodos alternativos para preparar os compostos finais: nestes métodos de fabrico exemplificados, amidas de ácido 5-amino-1H-pirazole-4-carboxílico são condensadas num primeiro passo com um derivado éster apropriado, seguido de um segundo passo de alquilação com electrófilos adequados.

Esquema 2



Esquema 3



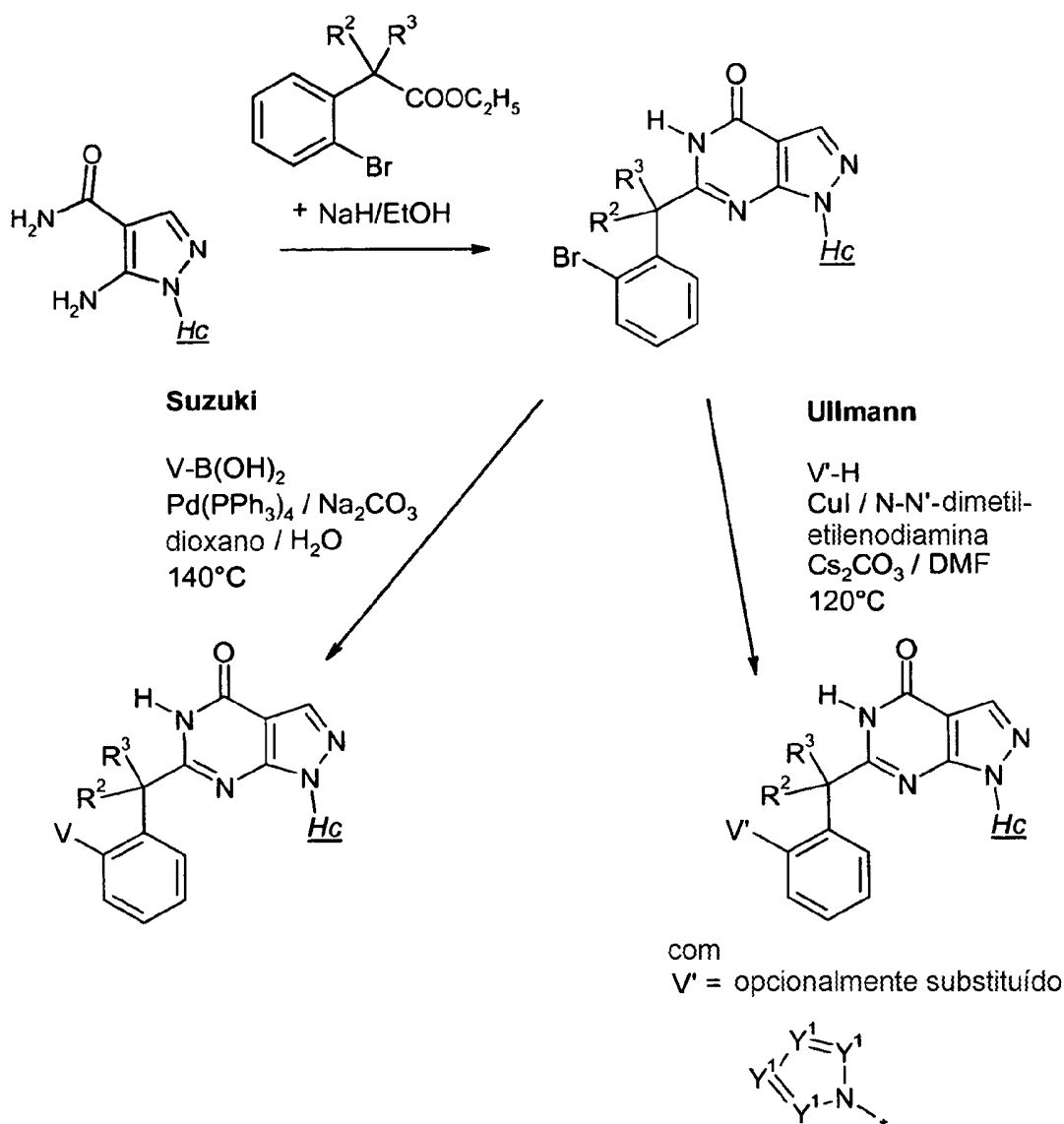
$LG = Br-, Cl-, I-, CH_3-SO_2-O-, p\text{-toluenossulfonil-}$, o qual está ligado a Hc por um dos átomos de carbono endocíclicos do grupo tetra-hidropiranoóilo.

Base = $N(C_2H_5)_3$, $KOtBu$, NaH

Os esquemas 4 e 5 ilustram métodos alternativos para preparar os compostos finais: nos métodos de fabrico exemplificados amidas de ácido 5-amino-1H-pirazole-4-carboxílico são condensadas num primeiro passo com derivados éster de ácido (2-bromo-fenil)-acético, seguido de um segundo passo de substituição do átomo de bromo por um resíduo aromático ou heteroaromático, e. g., utilizando condições reaccionais de tipo Suzuki ou Ullmann. Alternativamente, como representado no

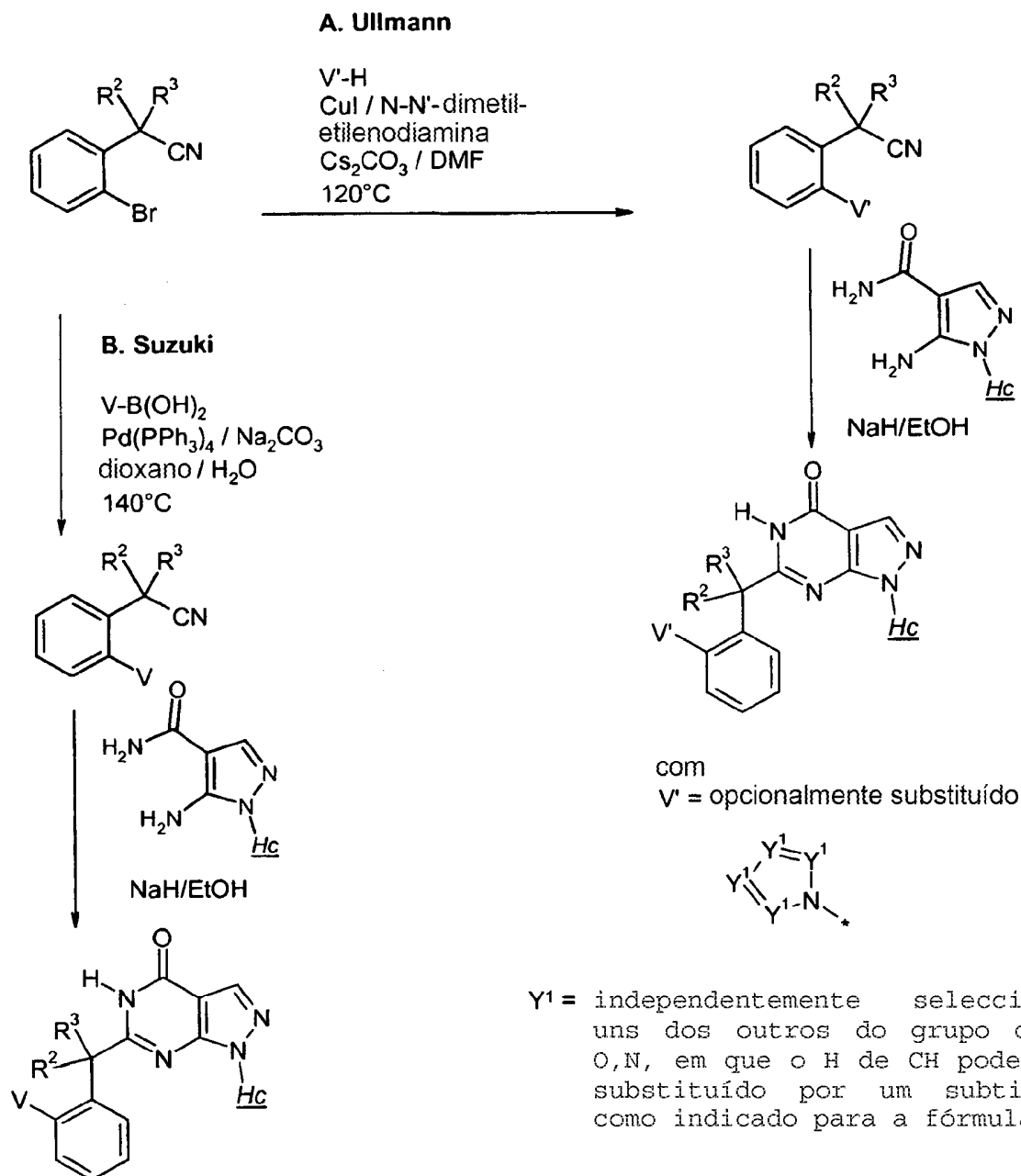
esquema 5, o resíduo aromático ou heteroaromático é primeiro inserido num resíduo fenil-acetonitrilo e condensado com amidas de ácido 5-amino-1H-pirazole-4-carboxílico num segundo passo.

Esquema 4



Y¹ = independentemente seleccionados uns dos outros do grupo de CH, O, N, em que o H de CH pode estar substituído por um substituinte como indicado para a fórmula (I).

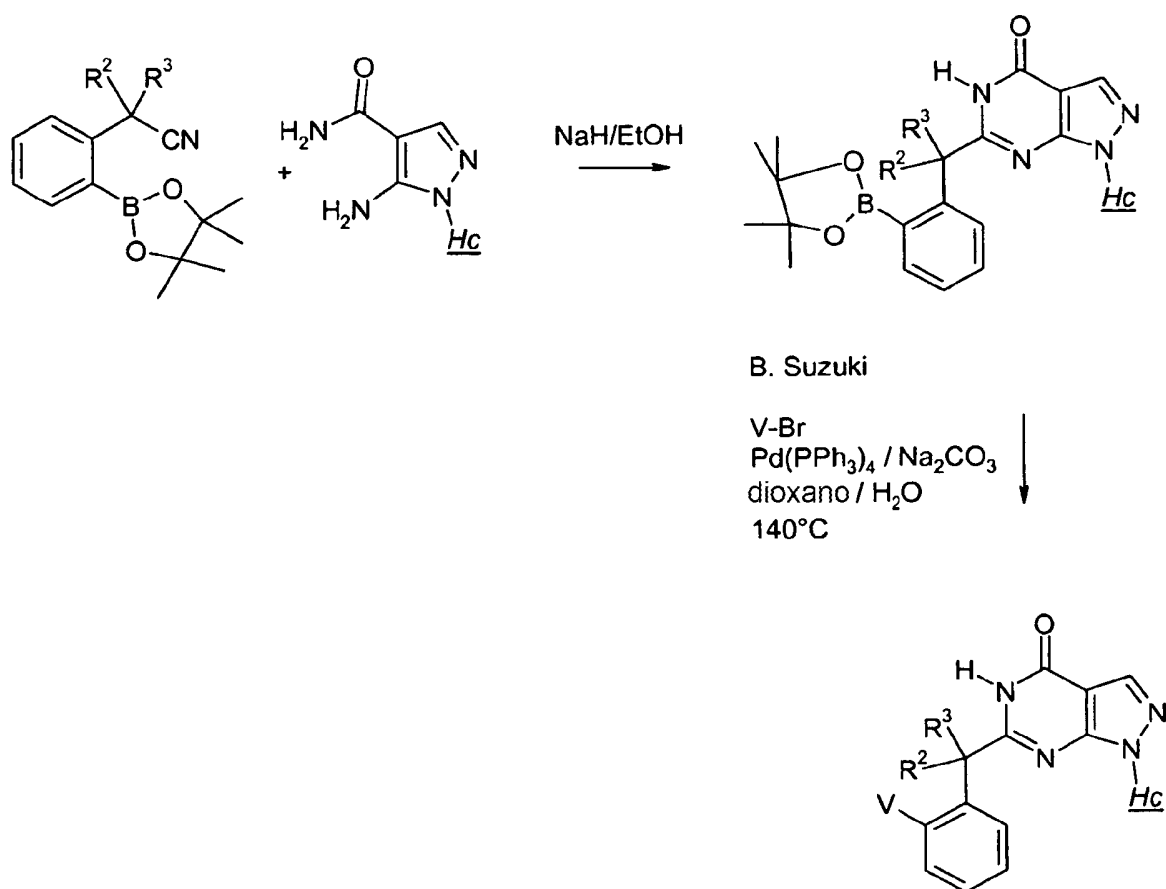
Esquema 5



Além disso, a síntese de compostos finais pode ser também conseguida através da preparação de um derivado de ácido

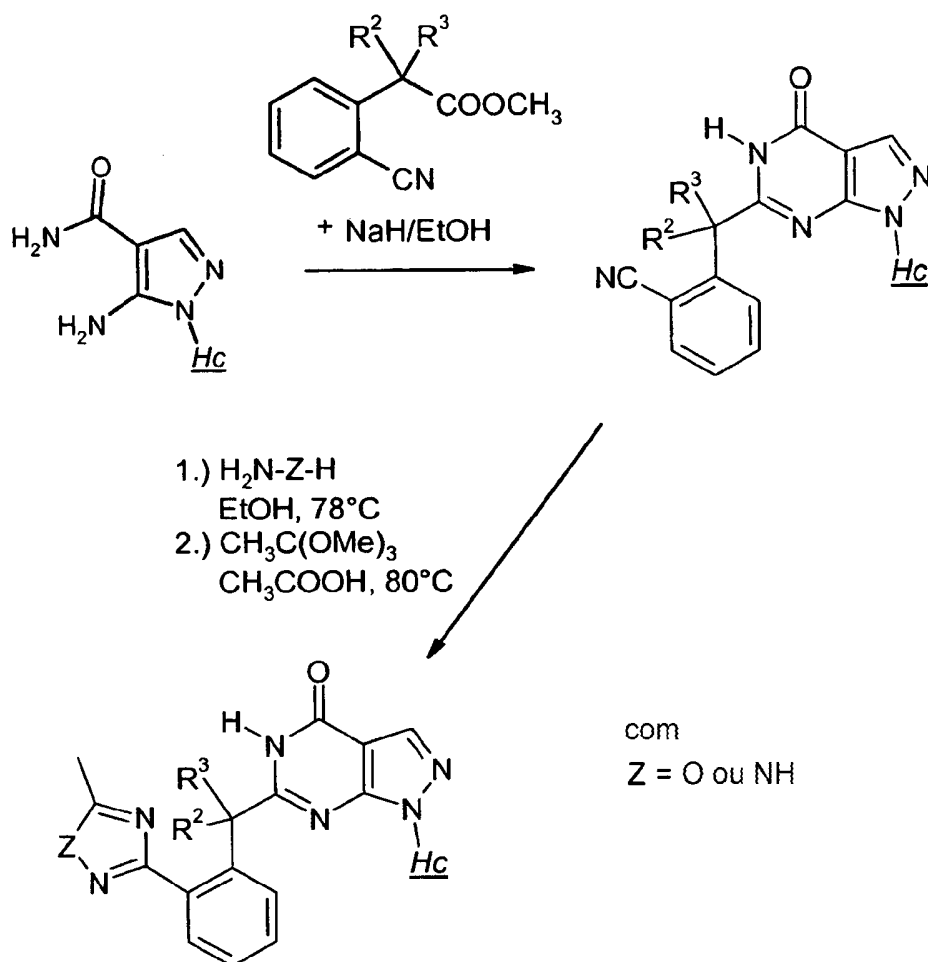
borônico, seguida de um acoplamento cruzado de tipo Suzuki num segundo passo (Esquema 6).

Esquema 6



O Esquema 7 ilustra um método alternativo para preparar os compostos finais: no método de fabrico exemplificado amidas de ácido 5-amino-1H-pirazole-4-carboxílico são condensadas num primeiro passo com derivados éster de ácido (2-ciano-fenil)-acético, seguido de um segundo passo de transformação do grupo nitrilo num grupo heteroaromático de 5 membros.

Esquema 7

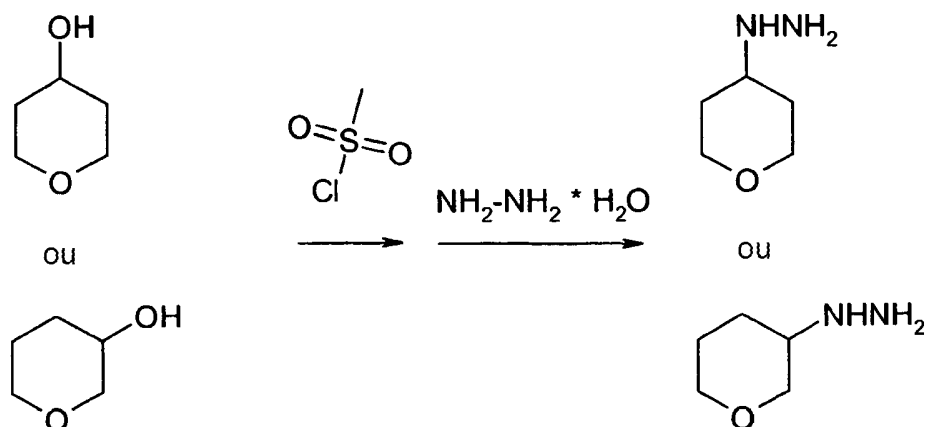


Outros processos alternativos para preparar pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas são conhecidos na técnica e podem ser igualmente utilizados para sintetizar os compostos da invenção (ver, por exemplo: P. Schmidt et al., *Helvetica Chimica Acta* 1962, 189, 1620ff.).

Os derivados de hidrazina monossustituídos que são utilizados no passo 1 do esquema 1 podem ser preparados por substituição nucleófila no derivado mesilato correspondente

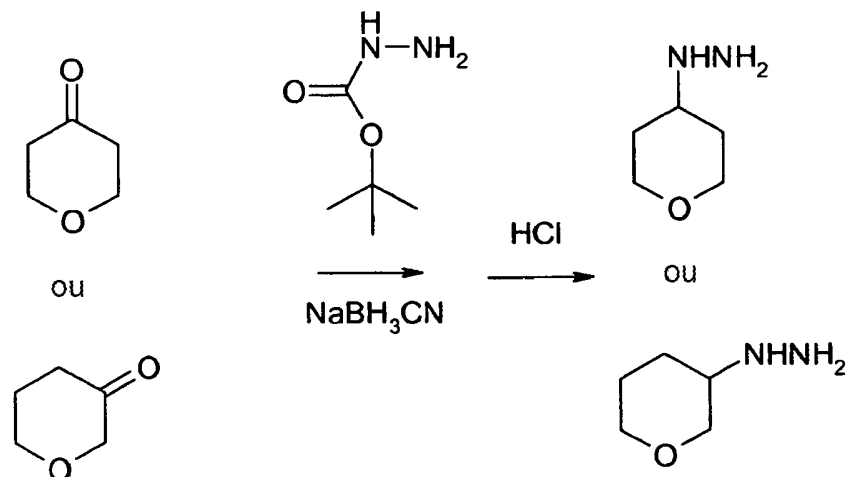
(esquema 8) ou por redução do intermediário hidrazona como representado no esquema 9 [cf., por exemplo, J. W. Timberlake et al., "Chemistry of Hydrazo-, Azo-, and Azoxy Groups"; Patai, S., Ed.; 1975, Capítulo 4; S. C. Hung et al., *Journal of Organic Chemistry* 1981, 46, 5413-5414].

Esquema 8



O grupo tetra-hidropiraniolo pode estar ainda opcionalmente substituído como definido.

Esquema 9



O grupo tetra-hidropiraniilo pode estar ainda opcionalmente substituído como definido.

Informação adicional pode ser também encontrada no documento W004099210 (em particular página 9, último parágrafo até à página 14, linha 8).

Os compostos da invenção apresentam uma gama de efeitos farmacológicos valiosa que não podia ter sido prevista. Estes são caracterizados, em particular, pela inibição de PDE9A.

De um modo preferido, os compostos de acordo com a presente invenção exibem um alto perfil selectividade tendo em vista a inibição ou modulação de membros específicos da família de PDE9 ou outras famílias de PDE, com uma clara preferência (selectividade) para a inibição de PDE9A.

Supõe-se que os compostos da presente invenção apresentam um perfil de segurança favorável para o objectivo de tratamento médico.

Supõe-se que os compostos da presente invenção apresentam um perfil favorável em relação à estabilidade metabólica ao longo de um determinado intervalo de tempo para o objectivo de tratamento médico.

Supõe-se que os compostos da presente invenção apresentam um perfil favorável em relação à biodisponibilidade para o objectivo de tratamento médico.

MÉTODO DE TRATAMENTO

A presente invenção refere-se a compostos, os quais são considerados eficazes no tratamento de doenças. Os compostos de acordo com a invenção são inibidores eficazes e selectivos de fosfodiesterase 9A e podem ser utilizados para o desenvolvimento de medicamentos. De um modo preferido, tais medicamentos devem ser utilizados para o tratamento de doenças nas quais a inibição da PDE9A pode desenvolver um efeito terapêutico, profiláctico ou de modificação da doença. De um modo preferido, os medicamentos devem ser utilizados para melhorar a percepção, concentração, cognição, aprendizagem ou memória, como aquelas que ocorrem, em particular, em situações/doenças/síndromes, tais como: défice cognitivo ligeiro, défices de aprendizagem e memória associados à idade, perdas de memória associadas à idade, demência vascular, traumatismo cranioencefálico, acidente vascular cerebral, demência que ocorre após acidentes vasculares cerebrais (demência pós-acidente vascular cerebral), demência

pós-traumática, deficiências de concentração gerais, deficiências de concentração em crianças com problemas de aprendizagem e memória, doença de Alzheimer, demência de corpo de Lewy, demência com degenerescência dos lobos frontais, incluindo síndrome de Pick, doença de Parkinson, paralisia nuclear progressiva, demência com degenerescência corticobasal, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doença de Huntington, esclerose múltipla, degenerescência talâmica, demência de Creutzfeld-Jacob, demência de HIV, epilepsia, epilepsia do lobo temporal, esquizofrenia ou psicose de Korsakoff.

Outro aspecto da presente invenção refere-se ao tratamento de uma doença que é acessível por modulação da PDE9A, em particular distúrbios do sono como insônia ou narcolepsia, distúrbio bipolar, síndrome metabólica, obesidade, diabetes mellitus, incluindo diabetes tipo 1 ou tipo 2, hiperglicemia, dislipidemia, tolerância reduzida à glucose, ou uma doença dos testículos, cérebro, intestino delgado, músculo esquelético, coração, pulmão, timo ou baço.

Assim, o aspecto médico da presente invenção pode ser resumido na medida em que se considera que um composto de acordo com qualquer das formas de realização genéricas (geniais) da invenção como aqui delineadas ou um composto seleccionado do grupo daqueles ("espécie") especificamente divulgados é utilizado como um medicamento.

De um modo preferido, um medicamento desse tipo é para o tratamento de uma doença do SNC.

Numa utilização alternativa, o medicamento é para o tratamento de uma doença do SNC, cujo tratamento é acessível pela inibição da PDE9.

Numa utilização alternativa, o medicamento é para o tratamento de uma doença que é acessível pela inibição da PDE9, especificamente PDE9A.

Numa utilização alternativa, o medicamento é para o tratamento, melhoria e/ou prevenção de déficit cognitivo que está relacionado com a percepção, concentração, cognição, aprendizagem ou memória.

Numa utilização alternativa, o medicamento é para o tratamento, melhoria e/ou prevenção de déficit cognitivo que está relacionado com défices de aprendizagem e memória associados à idade, perdas de memória associadas à idade, demência vascular, traumatismo cranioencefálico, acidente vascular cerebral, demência que ocorre após acidentes vasculares cerebrais (demência pós-acidente vascular cerebral), demência pós-traumática, deficiências de concentração gerais, deficiências de concentração em crianças com problemas de aprendizagem e memória, doença de Alzheimer, demência de corpo de Lewy, demência com degenerescência dos lobos frontais, incluindo síndrome de Pick, doença de Parkinson, paralisia nuclear progressiva, demência com degenerescência corticobasal, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doença de Huntington, esclerose múltipla, degenerescência talâmica, demência de Creutzfeld-Jacob, demência de HIV, epilepsia, epilepsia do lobo temporal, esquizofrenia com demência ou psicose de Korsakoff.

Numa utilização alternativa, o medicamento é utilizado no tratamento de doença de Alzheimer.

Numa utilização alternativa, o medicamento é para o tratamento de distúrbios do sono, distúrbio bipolar, síndrome metabólica, obesidade, diabetes mellitus, hiperglicemia, dislipidemia, tolerância reduzida à glucose, ou uma doença dos testículos, cérebro, intestino delgado, músculo esquelético, coração, pulmão, timo ou baço.

Num outro aspecto da invenção, a presente invenção refere-se ao método de tratamento ou prevenção de um estado ou doença seleccionada dos grupos de estados e doenças listados acima, de acordo com o que o método compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a invenção a um humano necessitado do mesmo.

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

Os medicamentos para administração, os quais são também matéria da presente invenção, compreendem um composto de acordo com a presente invenção numa quantidade terapêuticamente eficaz e um veículo farmacêutico. Por "quantidade terapêuticamente eficaz" entende-se que se o medicamento for aplicado através do regime apropriado adaptado ao estado do doente, a quantidade do referido composto de fórmula (I) será suficiente para tratar, para prevenir ou para desacelerar eficazmente a progressão da doença correspondente ou, de outro modo, para melhorar o estado de um doente que sofre de uma tal doença. Pode suceder que a "quantidade terapêuticamente eficaz" numa monoterapia difira da

"quantidade terapeuticamente eficaz" numa terapia de associação com outro medicamento.

A gama de dose dos compostos de fórmula geral (I) aplicável por dia pode ser desde 0,1 a 5000 mg, de um modo preferido, desde 0,1 a 1000 mg, de um modo preferido desde, 2 a 500 mg, de um modo mais preferido, desde 5 a 250 mg, de um modo muito preferido, desde 10 a 100 mg. De um modo preferido, uma unidade de dosagem (e. g., um comprimido) pode conter entre 2 e 250 mg, de um modo particularmente preferido entre 10 e 100 mg dos compostos de acordo com a invenção.

A quantidade farmacologicamente eficaz ou dosagem terapêutica efectiva dependerá de factores conhecidos pelos especialistas na técnica, tais como idade, peso, género ou outra condição do doente, via de administração, gravidade da doença e semelhantes.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser administrados por via oral, parentérica (intravenosa, intramuscular, etc.), intranasal, sublingual, inalada, intratecal, tópica ou rectal. As preparações adequadas para administrar os compostos de acordo com a presente invenção incluem, por exemplo, adesivos, comprimidos, cápsulas, pílulas, pastilhas, drageias, pós, trociscos, supositórios, preparações líquidas, tais como soluções, suspensões, emulsões, gotas, xaropes, elixires, ou preparações gasosas, tais como aerossóis, sprays e semelhantes. O teor do(s) composto(s) farmacologicamente activo(s) deve situar-se na gama desde 0,05 a 90% em peso, de um modo preferido, 0,1 a 50% em peso da composição como um todo. Os comprimidos adequados podem ser obtidos, por exemplo, misturando a(s) substância(s) activa(s) com excipientes conhecidos, por

exemplo diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou lactose, desintegrantes, tais como amido de milho ou ácido algínico, aglutinantes, tais como amido ou gelatina, lubrificantes, tais como estearato de magnésio ou talco e/ou agentes para retardar a libertação, tais como carboximetilcelulose, acetato ftalato de celulose ou poli(acetato de vinilo). Os comprimidos podem compreender também várias camadas.

Os comprimidos revestidos podem ser preparados em conformidade, revestindo núcleos produzidos de modo análogo aos comprimidos com substâncias normalmente utilizadas para revestimentos de comprimidos, por exemplo, colidona ou goma-laca, goma-arábica, talco, dióxido de titânio ou açúcar. Para conseguir libertação retardada ou prevenir incompatibilidades o núcleo pode consistir também de um número de camadas. Analogamente, o revestimento do comprimido pode consistir de um número de camadas para conseguir a libertação retardada, possivelmente utilizando os excipientes mencionados acima para os comprimidos.

Os xaropes ou elixires contendo as substâncias activas ou as suas associações de acordo com a invenção podem conter adicionalmente um edulcorante, tais como sacarina, ciclamato, glicerol ou açúcar e um intensificador de aroma, e. g., um aromatizante, tais como vanilina ou extracto de laranja. Aqueles podem conter também adjuvantes de suspensão ou espessantes, tal como carboximetilcelulose sódica, humectantes, tais como, por exemplo, produtos de condensação de álcoois gordos com óxido de etileno, ou conservantes tal como p-hidroxibenzoatos.

As soluções são preparadas de maneira habitual, e. g., com a adição de agentes isotónicos, conservantes tais como p-hidroxibenzoatos ou estabilizantes, tais como sais de metais alcalinos do ácido etilenodiaminotetracético, utilizando opcionalmente emulsionantes e/ou dispersantes, embora se for utilizada água como diluente podem ser opcionalmente utilizados, por exemplo, solventes orgânicos como solubilizantes ou auxiliares de dissolução, e as soluções podem ser transferidas para frasquinhos de injeção ou frascos de infusão.

As cápsulas contendo uma ou mais substâncias activas ou associações de substâncias activas podem ser preparadas, por exemplo, misturando as substâncias activas com veículos inertes tais como lactose ou sorbitol e empacotando-as em cápsulas de gelatina.

Os supositórios adequados podem ser preparados, por exemplo, misturando com veículos proporcionados para esse efeito, tais como gorduras neutras ou polietilenoglicol ou os seus derivados.

Os excipientes que podem ser utilizados incluem, por exemplo, água, solventes orgânicos farmacêuticamente aceitáveis tais como parafinas (e. g., fracções de petróleo), óleos vegetais (e. g., óleo de amendoim ou sésamo), álcoois mono- ou polifuncionais (e. g., etanol ou glicerol), veículos tais como e. g., pós minerais naturais (e. g., caulinos, argilas, talco, cré), pós minerais sintéticos (e. g., ácido silícico altamente dispersado e silicatos), açúcares (e. g., cana de açúcar, lactose e glucose), emulsionantes (e. g., lignina, licores de sulfito gastos, metilcelulose, amido e polivinilpirrolidona) e

lubrificantes (e. g., estearato de magnésio, talco, ácido esteárico e laurilsulfato de sódio).

Para utilização oral os comprimidos podem conter, além dos veículos especificados, aditivos, tais como citrato de sódio, carbonato de cálcio e fosfato dicálcico em conjunto com várias substâncias adicionais, tais como amido, de um modo preferido amido de batata, gelatina e semelhantes. Lubrificantes, tais como estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio e talco podem ser também utilizados para produzir os comprimidos. No caso de suspensões aquosas as substâncias activas podem ser combinadas com vários intensificadores de aroma ou corantes, além dos excipientes supramencionados.

A dosagem dos compostos de acordo com a invenção é naturalmente muito dependente do método de administração e da queixa que está a ser tratada.

ASSOCIAÇÕES COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS ACTIVAS

Noutro aspecto a presente invenção refere-se a uma terapia de associação em que um composto de acordo com a presente invenção é administrado em conjunto com outro composto activo. Por conseguinte, a invenção refere-se também a formulações farmacêuticas que proporcionam uma tal associação de ingredientes activos, pelo que um dos quais é um composto da presente invenção. Tais associações podem ser associações de dose fixa (os ingredientes activos que se pretende combinar são objecto da mesma formulação farmacêutica) ou associações de dose livre (os ingredientes activos estão em formulações farmacêuticas separadas).

Consequentemente, um outro aspecto da presente invenção refere-se a uma associação de cada dos compostos da presente invenção, de um modo preferido, pelo menos um composto de acordo com a presente invenção, com outro composto seleccionado do grupo de, por exemplo, inibidores de beta-secretase; inibidores de gama-secretase; moduladores de gama-secretase; inibidores de agregação amilóide, tal como, e. g., alzhemed; substâncias neuroprotectoras e/ou modificadoras da doença que actuam directa ou indirectamente; antioxidantes, tais como, e. g., vitamina E, ginko biloba ou ginkgolídeo; substâncias anti-inflamatórias, tais como, e. g., inibidores de Cox, NSAIDs possuindo adicional ou exclusivamente propriedades de redução de A β (Abeta); inibidores da HMG-CoA-redutase, tais como estatinas; inibidores de acetilcolinesterase, tais como donepezil, rivastigmina, tacrina, galantamina; antagonistas do receptor de NMDA, tal como, e. g., memantina; agonistas do receptor de AMPA; moduladores positivos do receptor de AMPA, AMPcinas, inibidores do transportador de glicina 1; inibidores de recaptção do receptor de monoamina; substâncias que modulam a concentração ou libertação de neurotransmissores; substâncias que induzem a secreção da hormona do crescimento, tais como o mesilato de ibutamoreno e capromorelina; antagonistas ou agonistas inversos do receptor de CB-1; antibióticos, tais como minociclina ou rifampicina; inibidores de PDE1, PDE2, PDE4, PDE5 e/ou PDE10, agonistas inversos do receptor de GABAA; antagonistas do receptor de GABAA; agonistas ou agonistas parciais ou moduladores positivos do receptor nicotínico; agonistas ou agonistas parciais ou moduladores positivos do receptor nicotínico alfa4beta2; agonistas ou agonistas parciais do receptor nicotínico alfa7; antagonistas do receptor de histamina H3; agonistas ou agonistas parciais do receptor de

5-HT₄; antagonistas do receptor de 5-HT₆; antagonistas do receptor adrenérgico alfa₂, antagonistas de cálcio; agonistas ou agonistas parciais ou moduladores positivos do receptor muscarínico M₁; antagonistas do receptor muscarínico M₂; antagonistas do receptor muscarínico M₄; moduladores positivos do receptor metabotrópico de glutamato 5; antagonistas do receptor metabotrópico de glutamato 2 e outras substâncias que modulam os receptores ou enzimas de um modo que aumenta a eficácia e/ou segurança dos compostos de acordo com a invenção e/ou reduz os efeitos secundários indesejados.

Esta invenção refere-se ainda a composições farmacêuticas contendo um ou mais, de um modo preferido, uma substância activa. Pelo menos uma substância activa é seleccionada dos compostos de acordo com a invenção e/ou dos seus sais correspondentes. De um modo preferido, a composição compreende apenas um tal composto activo. No caso de mais do que um composto activo, o outro pode ser seleccionado do grupo de parceiros de associação supramencionado, tais como alzhemed, vitamina E, ginkgolídeo, donepezil, rivastigmina, tacrina, galantamina, memantina, mesilato de ibutamorenol, capromorelina, minociclina e/ou rifampicina. Opcionalmente, a composição compreende outros ingredientes, tais como veículos e/ou diluentes inertes.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser também utilizados em associação com imunoterapias, tais como, e. g., imunização activa com Abeta ou as suas partes ou imunização passiva com anticorpos ou fragmentos de anticorpos anti-Abeta humanizados para o tratamento das doenças e estados supramencionados.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser também combinados com Dimebon.

As associações de acordo com a presente invenção podem ser proporcionadas simultaneamente numa única e mesma forma de dosagem, *i. e.*, na forma de uma preparação de associação, por exemplo as duas componentes podem ser incorporadas num comprimido, *e. g.*, em camadas diferentes do referido comprimido. A associação pode ser também proporcionada separadamente, na forma de uma associação livre, *i. e.*, os compostos da presente invenção são proporcionados numa forma de dosagem e o um ou mais dos parceiros de associação supramencionados são proporcionados noutra forma de dosagem. Estas duas formas de dosagem podem ser formas de dosagem iguais, por exemplo, uma co-administração de dois comprimidos, um contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto da presente invenção e um contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do parceiro de associação supramencionado. Se desejado, pode também combinar-se formas de administração diferentes. Pode ser proporcionado qualquer tipo de formas de administração adequadas.

O composto de acordo com a invenção, ou um seu sal fisiologicamente aceitável, em associação com outra substância activa pode ser utilizado simultaneamente ou em tempos escalonados, mas particularmente próximos. Se administradas simultaneamente, as duas substâncias activas são dadas ao doente em conjunto; se administradas em tempos escalonados, as duas substâncias activas são dadas ao doente sucessivamente dentro de um período inferior ou igual a 12, particularmente, inferior ou igual a 6 horas.

As formas de dosagem ou administração não estão limitadas limitado, no quadro da presente invenção pode ser utilizada qualquer forma de dosagem adequada. De modo ilustrativo, as formas de dosagem podem ser seleccionadas de preparações sólidas, tais como adesivos, comprimidos, cápsulas, pílulas, pastilhas, drageias, pós, trociscos, supositórios, preparações líquidas, tais como soluções, suspensões, emulsões, gotas, xaropes, elixires, ou preparações gasosas, tais como aerossóis, sprays e semelhantes.

As formas de dosagem são vantajosamente formuladas em unidades de dosagem, sendo cada unidade de dosagem adaptada para fornecer uma dose única de cada componente activo que está presente. Dependendo da via de administração e forma de dosagem, os ingredientes são seleccionados em conformidade.

A dosagem para os parceiros de associação supramencionados é convenientemente $1/5$ da dose mais baixa normalmente recomendada até $1/1$ da dose normalmente recomendada.

As formas de dosagem são administradas ao doente, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4 vezes por dia dependendo da natureza da formulação. No caso de formulações de libertação retardada ou prolongada ou outras formulações farmacêuticas, as mesmas podem ser aplicadas de modo diferente (e. g., uma vez por semana ou mês, etc.). Prefere-se que os compostos da invenção sejam administrados três ou menos vezes, de um modo mais preferido, uma vez ou duas vezes por dia.

EXEMPLOS

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

Exemplos para ilustração, que não pretendem ser limitativos:

Serão agora descritas formulações farmacêuticas, para ilustração, em que a expressão "substância activa" denota um ou mais compostos de acordo com a invenção incluindo os seus sais. No caso de uma das associações supramencionadas com uma ou mais outras substâncias activas, a expressão "substância activa" pode incluir também as substâncias activas adicionais.

Exemplo A

Comprimidos contendo 100 mg de substância activa

Composição: comprimido

substância activa	100,0 mg
lactose	80,0 mg
amido de milho	34,0 mg
polivinilpirrolidona	4,0 mg
estearato de magnésio	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

Exemplo B

Comprimidos contendo 150 mg de substância activa

Composição: comprimido

substância activa	150,0	mg
lactose em pó	89,0	mg
amido de milho	40,0	mg
sílica coloidal	10,0	mg
polivinilpirrolidona	10,0	mg
estearato de magnésio	<u>1,0</u>	<u>mg</u>
	300,0	mg

Exemplo C

Cápsulas de gelatina dura contendo 150 mg de substância activa

Composição: cápsula

substância activa	150,0	mg
amido de milho (seco)	aprox. 80,0	mg
lactose	aprox. 87,0	mg
estearato de magnésio	<u>3,0</u>	<u>mg</u>
	aprox. 320,0	mg

Exemplo D

Composição: supositório

substância activa	150,0 mg
polietileno glicol 1500	550,0 mg
polietileno glicol 6000	460,0 mg
monoestearato de polioxietileno sorbitano	<u>840,0 mg</u>
	2.000,0 mg

Exemplo E

Composição: Ampolas contendo 10 mg de substância activa

substância activa	10,0 mg
ácido clorídrico 0,01 N q.b.	
água bidestilada	ad 2,0 mL

Exemplo F

Composição: ampolas contendo 50 mg de substância activa

substância activa	50,0 mg
ácido clorídrico 0,01 N q.b.	
água bidestilada	ad 10,0 mL

A preparação de qualquer das formulações supramencionadas pode ser realizada seguindo procedimentos correntes.

ENSAIO BIOLÓGICO

O efeito *in vitro* dos compostos da invenção pode ser demonstrado com os seguintes ensaios biológicos.

Protocolo de ensaio de PDE9A2:

O ensaio de actividade enzimática de PDE9A2 foi realizado como um ensaio de proximidade de cintilação (SPA), em geral de acordo com o protocolo do fabricante (GE Healthcare, antigamente Amersham Biosciences, número de produto: TRKQ 7100).

Como fonte de enzima foi utilizado um lisado (PBS com 1% de Triton X-100 suplementado com inibidores de protease, os detritos celulares foram removidos por centrifugação a 13000 rpm durante 30 min) de células SF 9 que expressam a PDE9A2 humana. A quantidade total de proteína incluída no ensaio variou em função da eficácia de infecção e produção das células SF9 e situa-se na gama de 0,1-100 ng.

Em geral, as condições de ensaio foram as seguintes:

- volume de ensaio total: 40 microlitros
- quantidade de proteína: 0,1-50 ng
- concentração de substrato (cGMP): 20 nanomolar; ~1 mCi/L
- tempo de incubação: 60 min à temperatura ambiente
- concentração final de DMSO: 0,2-1%

Os ensaios foram realizados no formato de 384 poços. Os reagentes de ensaio, bem como a enzima e o substrato foram diluídos em tampão de ensaio. O tampão de ensaio continha Tris

50 mM, MgCl_2 8,3 mM, EGTA 1,7 mM, 0,1% de BSA, 0,05% de Tween 20; o pH do tampão de ensaio foi ajustado a 7,5. A reacção foi parada aplicando um inibidor de PDE9 específico (e. g., compostos de acordo com o documento WO04099210 ou WO04099211, como um dos enantiómeros do exemplo 37, e. g., 1-(2-Clorofenil)-6-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propil]-1,5-di-hidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona) em excesso.

Referências:

Wunder F, Tersteegen A, Rebmann A, Erb C, Fahrig T, Hendrix M. Characterization of the first potent and selective PDE9 inhibitor using a cGMP reporter cell line. *Molecular Pharmacology*. Dezembro 2005; 68(6):1775-81.

van der Staay F J, Rutten K, Bärfacker L, Devry J, Erb C, Heckroth H, Karthaus D, Tersteegen A, van Kampen M, Blokland A, Prickaerts J, Reymann K G, Schröder UH, Hendrix M. The novel selective PDE9 inhibitor BAY 73-6691 improves learning and memory in rodents. *Neuropharmacology*. Outubro 2008; 55(5):908-18.

Protocolo do ensaio de PDE1C:

O ensaio foi realizado de uma maneira análoga aos ensaios de PDE9A2, com as seguintes diferenças: em vez de PDE9A2 foi utilizado PDE1C e o tampão de ensaio continha ainda Calmodulina 50 nM, CaCl_2 3 mM. A reacção pode ser parada aplicando o mesmo inibidor que aquele que é delineado acima, (1-(2-Clorofenil)-6-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propil]-1,5-di-hidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona).

Determinação da % de Inibição:

A actividade do controlo positivo (menos o controlo negativo = fundo) é fixada em 100% e a actividade na presença de composto de ensaio é expressa relativamente a estes 100%. Nesta configuração pode ser possível uma inibição acima de 100% devido à natureza da variação do controlo positivo no ensaio. No que se segue é apresentada a inibição da PDE9A2 para uma concentração de 10 μ M, se nada for indicado em contrário.

Determinação da IC₅₀:

A IC₅₀ pode ser calculada com o GraphPadPrism ou outro software adequado fixando o controlo positivo como 100 e o controlo negativo como 0. Para o cálculo da IC₅₀ são seleccionadas e testadas diluições dos compostos de ensaio (substratos) seguindo o protocolo supramencionado.

Dados

A seguir, os dados da % de inibição (%I) a uma concentração de 10 micromolar (a 10 microM) e os valores de IC₅₀ para a inibição da PDE9A2 [nanomolar (nM)] ilustrarão que os compostos de acordo com a presente invenção são adequados para inibir a PDE9, especificamente a PDE9A2. Isto evidencia que os compostos proporcionam propriedades farmacológicas úteis (Quadro 4). Os exemplos não pretendem ser limitativos.

Nesta configuração pode ser possível uma inibição acima de 100% devido à natureza da variação do controlo positivo no ensaio.

O quadro proporciona também os valores de selectividade (S) que mostram uma preferência dos compostos para a PDE9A em relação à PD1C. A selectividade é a razão (IC_{50} para inibição de PDE1C)/(IC_{50} para inibição de PDE9A2).

Os números dos exemplos referem-se aos exemplos finais como delineados na secção "**Formas de realização ilustrativas**".

Todos os dados são medidos de acordo com o procedimento aqui descrito.

Quadro 4

%I (a 10 microM): inibição a uma concentração de 10 micromolar.

IC_{50} (nM): valores de IC_{50} para inibição da PDE9A2 [nanomolar (nM)]

S: valores de selectividade $[(IC_{50} \text{ para inibição da PDE1C}) / (IC_{50} \text{ para inibição da PDE9A2})]$

N° do Exemplo	%I (a 10 microM)	IC_{50} (nM)	S	N° do Exemplo	%I (a 10 microM)	IC_{50} (nM)	S
219	103	12	179	225	102	6	290
220	104	5	526	226	101	9	225
221	103	6	98	227	101	8	147
222	104	15	131	228	101	6	244
223	100	5	1717	229	99	14	135
224	100	12	146	230	101	12	145

(continuação)

230-1	98	5	197	248	97	45	28
230-2	102	5	286	249	101	28	68
230-3	99	11	135	250	99	24	184
230-5	98	6	274	251	101	38	27
231	95	18	135	252	96	11	493
232	99	7	245	253	99	34	56
234	101	3	>3333	254	97	20	238
239	92	2	400	255	101	41	12
240	100	5	126	256	103	5	123
241	100	6	368	257	103	31	10
242	96	23	>429	258	100	7	122
243	96	18	114	259	102	3	942
244	99	26	110	260	103	7	266
245	95	21	22	261	102	4	580
246	94	55	17	262	101	20	451
247	98	27	42	263	102	8	1116

Efeito *in vivo*:

O efeito *in vivo* dos compostos desta invenção podem ser testados no ensaio de Reconhecimento de Objecto Novo de acordo com o procedimento de Prickaerts et al., (*Neuroscience* **2002**, 113, 351-361) ou no ensaio de alternância espontânea do labirinto em T de acordo com os procedimentos descritos por van der Staay et al., (*Neuropharmacology* **2008**, 55, 908-918). Para mais informação relativamente ao ensaio biológico faz-se também referência a estas duas citações.

Além da propriedade de inibição para o alvo PDE9, os compostos de acordo com a presente invenção podem proporcionar outras propriedades farmacocinéticas vantajosas.

Por exemplo, os compostos de acordo com a invenção podem apresentar uma ou mais vantagens na área de um metabolismo equilibrado, baixo risco de originar interacções fármaco-fármaco e/ou eliminação equilibrada.

Os compostos podem também apresentar uma ou mais vantagens adicionais ou alternativas na área da biodisponibilidade, alta fracção absorvida, propriedades de transporte hematoencefálico, um tempo de residência (mrt) favorável (e. g. média alto), exposição favorável no compartimento do efeito, entre outras.

FABRICO QUÍMICO

Nesta secção serão divulgados compostos de acordo com a invenção bem como compostos quimicamente semelhantes que não apresentam o motivo exacto como definido para R¹. A via de fabrico para ambos os tipos de compostos ilustrará o método de fabrico para os compostos de acordo com a invenção.

Abreviaturas:

<i>APCI</i>	<i>Ionização química à pressão atmosférica</i>
<i>DAD</i>	<i>detector de matriz de díodos</i>
<i>DMSO</i>	<i>dimetilsulfóxido</i>
<i>ESI</i>	<i>ionização por electropulverização (em MS)</i>
<i>Exp.</i>	<i>exemplo</i>

<i>Pf.</i>	<i>ponto de fusão</i>
<i>h</i>	<i>hora(s)</i>
<i>HPLC</i>	<i>cromatografia líquida de alta eficiência</i>
<i>HPLC-MS</i>	<i>cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detecção por espectrometria de massa</i>
<i>GC-MS</i>	<i>cromatografia em fase gasosa com detecção por espectrometria de massa</i>
<i>MPLC</i>	<i>cromatografia líquida de média pressão</i>
<i>mL</i>	<i>mililitro</i>
μL	<i>microlitro</i>
<i>min</i>	<i>minutos</i>
<i>MS</i>	<i>espectrometria de massa</i>
<i>racem.</i>	<i>racémico</i>
<i>ta</i>	<i>temperatura ambiente</i>
<i>Tr</i>	<i>tempo de retenção (em HPLC)</i>
<i>Rf</i>	<i>factor de retenção (em TLC)</i>
<i>TBTU</i>	<i>Tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazole-1-il)-1,1,3,3-Tetrametilurónio</i>
<i>TFA</i>	<i>ácido trifluoroacético</i>
<i>TLC</i>	<i>cromatografia em camada fina</i>

Métodos de LC-MS:

Método A

Instrumento: HPLC/MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, Armadilha de iões LCQduo.; coluna: Sunryse MS-C18, 5 μm , 4,6x100 mm; eluente A: água + formato de amónio 20 mM; eluente B: acetonitrilo + formato de amónio 20 mM; gradiente: A/B (95:5) durante 1 min, em seguida até A/B (5:95) em 7 min durante

1,5 min; caudal: 0,85 mL/min; detecção por UV: 254 nm; fonte de iões: ESI

Método 1

Tipo de aparelho de MS: Waters Micromass ZQ; Tipo de aparelho de HPLC: Waters Alliance 2695, detector de matriz de díodos Waters 2996; coluna: Varian Microsorb 100 C18, 30×4,6 mm, 3,0 µm; eluente A: água + 0,13% de TFA, eluente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% de B → 0,18 min 5% de B → 2,0 min 98% de B → 2,2 min 98% de B → 2,3 min 5% de B → 2,5 min 5% de B; caudal: 3,5 mL/min; detecção por UV: 210-380 nm.

Método 2

Tipo de aparelho de MS: Waters Micromass ZQ; Tipo de aparelho de HPLC: Waters Alliance 2695, detector de matriz de díodos Waters 2996; coluna: Merck Cromolith Performance RP18e, 100×1 mm; eluente A: água + 0,13% de TFA, eluente B: acetonitrilo; gradiente: 0,0 min 5% de B → 0,2 min 5% de B → 1,6 min 98% de B → 1,9 min 98% de B → 2,0 min 5% de B → 2,2 min 5% de B; caudal: 3,5 mL/min; detecção por UV: 210-380 nm.

Método 1D

Instrumento: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, Quadrupolo MSQ; coluna: Sunryse MS-C18, 5 µm, 4,6×100 mm; eluente A: 90% de água + 10% de acetonitrilo + formato de amónio 10 mM;

eluente B: 90% de acetonitrilo + 10% de água + formato de amónio 10 mM; gradiente: A (100) durante 1 min, em seguida até B (100) em 7 min durante 1 min; caudal: 1,2 mL/min; detecção por UV: 254 nm; fonte de iões: APCI.

Método 1E

Instrumento: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, Quadrupolo MSQ; coluna: Symmetry C8, 5 µm, 3×150 mm; eluente A: 90% de água + 10% de acetonitrilo + formato de amónio 10 mM; eluente B: 90% de acetonitrilo + 10% de H₂O + formato de amónio 10 mM; gradiente: A (100) durante 1,5 min, em seguida até B (100) em 10 min durante 1,5 min; caudal: 1,2 mL/min; detecção por UV: 254 nm; fonte de iões: APCI

Método 1E Fusion

Instrumento: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, Quadrupolo MSQ; coluna: Synergi Fusion-RP80A, 4 µm, 4,60×100 mm; eluente A: 90% de água + 10% de acetonitrilo + formato de amónio 10 mM; eluente B: 90% de acetonitrilo + 10% de H₂O + formato de amónio 10 mM; gradiente: A (100%) durante 1,5 min, em seguida até B (100%) em 10 min durante 1,5 min; caudal: 1,2 mL/min; detecção por UV: 254 nm; fonte de iões: APCI

Método 1E Hydro

Instrumento: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, Quadrupolo MSQ; coluna: Synergi Hydro-RP80A, 4 µm, 4,60×100 mm; eluente A: 90% de água + 10% de acetonitrilo + formato de amónio 10 mM; eluente B: 90% de acetonitrilo + 10% de H₂O + formato de amónio 10 mM; gradiente: A (100%) durante 1,5 min, em seguida até B (100%) em 10 min durante 1,5 min; caudal: 1,2 mL/min; detecção por UV: 254 nm; fonte de iões: APCI

Método 2F

Instrumento: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, Armadilha de iões Finnigan LCQduo; coluna: Symmetry-C18, 5 µm, 3×150 mm; eluente A: 95% de água + 5% de acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico; eluente B: 95% de acetonitrilo + 5% de água + 0,1% de ácido fórmico; gradiente: A/B (95/5) durante 1,5 min, em seguida até A/B (5/95) em 10 min durante 1,5 min; caudal: 1 mL/min; detecção por UV: 254 nm; fonte de iões: ESI

Método 2L

Instrumento: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, Armadilha de iões Finnigan LCQduo;

coluna: Symmetry Shield, 5 µm, 4,6×150 mm; eluente A: 90% de água + 10% de acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico; eluente B: 90% de acetonitrilo + 10% de água + 0,1% de ácido fórmico; gradiente: A/B (70/30) em 1,5 min até A/B (50/50) em seguida até

B (100%) em 7 min e durante 9,5 min; caudal: 0,85 mL/min; detecção por UV: 254 nm; fonte de iões: ESI

Método 2M

Instrumento: HPLC-MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, Armadilha de iões Finnigan LCQduo;

coluna: Symmetry Shield, 5 μ m, 4,6x150 mm; eluente A: 90% de água + 10% de acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico; eluente B: 90% de acetonitrilo + 10% de água + 0,1% de ácido fórmico; gradiente: A/B (90/10) durante 1,5 min, em seguida até A/B (5/95) em 10 min durante 2 min; caudal: 1,2 mL/min; detecção por UV: 254 nm; fonte de iões: APCI

Método Grad_C8_Ácido

Instrumento: HPLC-MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, Quadrupolo ZQ; coluna: Xterra MS-C8, 3,5 μ m, 4,6x50 mm; eluente A: água + 0,1% de TFA + 10% de acetonitrilo; eluente B: acetonitrilo; gradiente: A/B (80:20), em seguida até A/B (10:90) em 3,25 min durante 0,75 min; caudal: 1,3 mL/min; detecção por UV: 254 nm; fonte de iões: ESI

Método Grad_C18_Ácido

Instrumento: HPLC-MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, Quadrupolo ZQ; coluna: Sunfire MS-C18, 3,5 μ m, 4,6x50 mm; eluente

A: água + 0,1% de TFA + 10% de acetonitrilo; eluente B: acetonitrilo; gradiente: A/B (80:20), em seguida até A/B (10:90) em 3,25 min durante 0,75 min; caudal: 1,3 mL/min; detecção por UV: 254 nm; fonte de iões: ESI.

Método Grad_90_10_C8_Ácido

Instrumento: HPLC-MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, Quadrupolo ZQ; coluna: Xterra MS-C8, 3,5 µm, 4,6×50 mm; eluente A: água + 0,1% de TFA + 10% de acetonitrilo; eluente B: acetonitrilo; gradiente: A (100%), em seguida até A/B (10:90) em 3,25 min durante 0,75 min; caudal: 1,3 mL/min; detecção por UV: 254 nm; fonte de iões: ESI.

Método Grad_90_10_C18_Ácido

Instrumento: HPLC-MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, Quadrupolo ZQ; coluna: Xterra MS-C18, 3,5 µm, 4,6×50 mm; eluente A: água + 0,1% de TFA + 10% de acetonitrilo; eluente B: acetonitrilo; gradiente: A (100%), em seguida até A/B (10:90) em 3,25 min durante 0,75 min; caudal: 1,3 mL/min; detecção por UV: 254 nm; fonte de iões: ESI.

Método Grad_C8_NH₄COOH

Instrumento: HPLC-MS Waters. HPLC Alliance 2695 DAD, Quadrupolo ZQ. Coluna: Xterra MS-C8, 3,5 µm, 4,6×50 mm; eluente A: água + formato de amónio 5 mM + 10% de acetonitrilo; eluente

B: acetonitrilo; gradiente: 100% de A, em seguida até A/B (10:90) em 3,25 min durante 0,75 min; caudal: 1,3 mL/min; detecção por UV: 254 nm; fonte de iões: ESI.

Método 5

Tipo de aparelho de MS: Waters Micromass ZQ; Tipo de aparelho de HPLC: Waters Alliance 2695, detector de matriz de díodos Waters 2996; coluna: Varian Microsorb 100 C18, 30×4,6 mm, 5,0 µm; eluente A: água + 0,15% de TFA, eluente B: metanol; gradiente: 0,0 min 5% de B → 0,15 min 5% de B → 2,55 min 100% de B → 2,70 min 100% de B → 2,80 min 5% de B 3,05 min 5% de B; caudal: 4,8 mL/min; detecção por UV: 210-400 nm.

Método 6

Tipo de aparelho de MS: Waters Micromass ZQ; Tipo de aparelho de HPLC: Waters Alliance 2695, detector de matriz de díodos Waters 2996; coluna: Waters Sunfire C18, 20×4,6 mm, 5,0 µm; eluente A: água + 0,15% de TFA, eluente B: metanol; gradiente: 0,0 min 5% de B → 0,25 min 5% de B → 1,90 min 100% de B → 2,05 min 100% de B → 2,15 min 5% de B → 2,30 min 5% de B; caudal: 5,2 mL/min; detecção por UV: 210-400 nm.

Método 7

Tipo de aparelho de MS: Waters Micromass ZQ; Tipo de aparelho de HPLC: Waters Alliance 2695, detector de matriz de

díodos Waters 2996; coluna: Waters Varian Microsorb C18, 20x4,6 mm, 5,0 µm; eluente A: água + 0,15% de TFA, eluente B: metanol; gradiente: 0,0 min 5% de B → 0,25 min 5% de B → 1,90 min 100% de B → 2,05 min 100% de B → 2,15 min 5% de B → 2,30 min 5% de B; caudal: 5,2 mL/min; detecção por UV: 210-400 nm.

Métodos de HPLC Quiral

Instrumento: Agilent 1100. Coluna: Chiralpak AS-H Daicel, 4,6 µm, 4,6x250 mm;

Método Quiral 1: eluente: hexano/etanol 97/3 (isocrático); caudal: 1,0 mL/min; detecção por UV: 254 nm.

Método Quiral 2: eluente: hexano/etanol 98/2 (isocrático); caudal: 1,0 mL/min; detecção por UV: 254 nm

Método Quiral 3: eluente: hexano/etanol 80/20 (isocrático); caudal: 1,0 mL/min; detecção por UV: 254 nm

Métodos de GC/MS

Método 3A

Instrumento: GC/MS Finnigan. Trace GC, quadrupolo MSQ. Coluna: DB-5MS, 25 m x 0,25 mm x 0,25 µm; gás transportador: hélio, caudal constante 1 mL/min; programa do forno: 50 °C (patamar de 1 minuto), até 100 °C a 10 °C/min, até 200 °C a 20 °C/min, até

300 °C a 30 °C/min eluente, detecção: quadrupolo trace MSQ, fonte de iões: gama de varrimento de IE: 50-450 u.

Método 3A.1

Instrumento: GC/MS Finnigan Thermo Scientific. Trace GC Ultra, quadrupolo simples DSQ II. Coluna: DB-5MS UI, 25 m×0,25 mm×0,25 µm; gás transportador: hélio, caudal constante 1 mL/min; programa do forno: 50 °C (patamar de 1 minuto), até 100 °C a 10 °C/min, até 200 °C a 20 °C/min, até 300 °C a 30 °C/min eluente, detecção: quadrupolo simples trace DSQ

Aquecimento com microondas:

Tipos de aparelho de microondas:

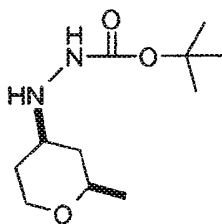
- Discover(R) CEM instruments, munido de vasos de 10 e 35 mL;
- Tipo de aparelho de microondas: Biotage Initiator Sixty.

Comentário geral sobre a apresentação das estruturas

Alguns compostos têm um ou mais centros quirais. A estrutura representada não mostrará necessariamente todas as concretizações estereoquímicas possíveis do composto mas apenas uma. No entanto, nesses casos surge uma expressão como "cis -

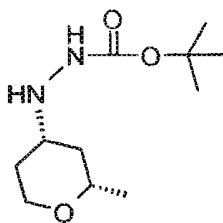
mistura racêmica" junto da estrutura para assinalar as outras opções estereoquímicas.

Um exemplo é dado para o Exemplo 7D, abaixo. A fórmula estrutural apresentada é



Cis - mistura racêmica

A expressão "cis - mistura racêmica" adicionada dirige-se à segunda opção estereoquímica:



Este princípio aplica-se também a outras estruturas representadas.

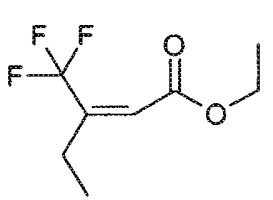
Síntese

A seguir é descrito o fabrico de compostos que exemplificam a presente invenção. No caso do processo de fabrico de um composto específico não ter sido literalmente divulgado, o

especialista na técnica encontrará uma descrição de processos análogos nestas descrições que, em princípio, pode seguir. Em alguns sítios é referido, os exemplos podem ser preparados por analogia com outro exemplo. Se for feita referência a um tal "processo análogo" as condições reaccionais são aproximadamente as mesmas, mesmo que as proporções molares de reagentes e produtos tenham de ser ajustadas. Será também evidente que os materiais de partida, dentro de um processo descrito, podem ser quimicamente modificados para conseguir os mesmos resultados, i. e., se é descrita uma reacção de condensação de um éster, em que a componente alcoólica é um grupo de saída mas não objecto do produto, esta componente alcoólica pode variar sem alterações significativas do procedimento como tal.

Compostos de partida:

Exemplo 1A



Uma solução de 70 g (201 mmol) de carbetoximetileno trifenilfosforano em 300 mL de éter dietílico foi arrefecida até 0 °C e foi adicionado 25 g (198 mmol) de 1,1,1-trifluorobutanona. A solução foi aquecida até à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. A mistura reaccional foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida (700 mbar e 40 °C de temperatura do banho). O resíduo foi purificado por destilação sob vácuo (170 mbar e 130 °C de

temperatura do banho, fracção principal: 95-96 °C). Foram obtidos 29 g (75%) do produto como um óleo incolor.

HPLC-MS (Método 1): T_r : 1,77 min

MS (ESI pos): $m/z = 196$ (M+H)⁺

Exemplo 1AA



Foram suspensos 400 mg (10,0 mmol) de hidreto de sódio (60% em óleo mineral) em 10 mL de THF e arrefecidos até 4 °C. Enquanto era agitada, foi adicionada uma solução de 1,3 mL (8,99 mmol) de acetato de trimetilfosfonio em 10 mL de THF. A mistura foi agitada durante 1 h à mesma temperatura. Depois disto, foi adicionada uma solução de 4,4-difluorociclo-hexanona em 10 mL de THF a 0 °C. A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 14 h. Foram adicionados THF e água e o THF foi evaporado. O remanescente foi diluído com acetato de etilo, lavado com água e solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e evaporado para produzir 1,49 g (95%) do produto.

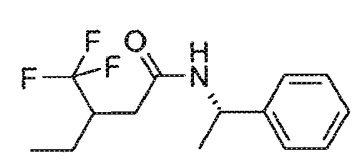
MS (EI): $m/z = 190$ (M)⁺

Os exemplos 1B, 1C, 1D, 1E, 2A, 2B, 2C e 2D seguintes mostram como os ácidos racémicos, ácido 3-trifluorometil-pentanóico e ácido 3-trifluorometil-butírico, podem ser

transformados nas duas formas enantioméricas do ácido livre. A resolução pode ser feita através da separação de intermediários diastereoméricos. As duas formas enantioméricas puras do ácido livre serão designadas enantiómero A, enantiómero B, respectivamente. Os intermediários diastereoméricos correspondentes serão designados diastereómero A, diastereómero B, respectivamente.

O mesmo princípio pode ser aplicado à resolução enantiomérica de outras misturas racêmicas, se apropriado.

Exemplo 1B



Diastereoisómero A

Uma solução de ácido 3-trifluorometil-pentanóico racémico (8 g, 47 mmol), TBTU (16,6 g, 52 mmol) e diisopropiletilamina (24,1 mL, 141 mmol) em dimetilformamida (80 mL) foi agitada a 20 °C durante 1 h, em seguida foi adicionada (S)-(-)-1-feniletilamina (10 g, 82 mmol) e a mistura foi agitada durante 16 h a 20 °C. O solvente foi removido e foi adicionado diclorometano (200 mL). A mistura resultante foi lavada com ácido cítrico a 10% em água (200 mL), K₂CO₃ a 20% em água (100 mL) e seca sobre sulfato de sódio. A evaporação do solvente deu um sólido em bruto que foi misturado com metanol (10 mL) e filtrado através de uma almofada de alumina básica activada. A separação dos diastereoisómeros foi obtida por cromatografia

flash sobre SiO₂ eluindo com uma mistura de ciclo-hexano/acetato de etilo 85/15.

Foram obtidos 4,5 g (35,8%) do composto em epígrafe como um sólido branco.

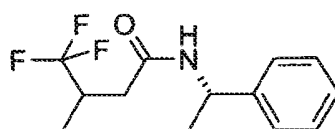
R_f: 0,25 (ciclo-hexano/acetato de etilo 85/15, revelada com KMnO₄ básico)

HPLC-MS (Método 1E hydro): T_r: 9,35 min

MS (APCI pos): m/z = 274 (M+H)⁺.

HPLC quiral (Método Quiral 1): T_r: 5,58 min ed: > 99%

Exemplo 1C



Diastereoisómero B

Foram obtidos 4,4 g (34,2%) de um sólido branco como produto secundário da cromatografia flash do Exemplo 1B.

R_f: 0,20 (ciclo-hexano/acetato de etilo 85/15, revelada com KMnO₄ básico)

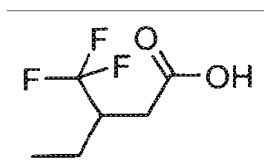
HPLC-MS (Método 1E hydro): T_r: 9,33 min

MS (APCI pos): $m/z = 274$ $(M+H)^+$.

HPLC quiral (Método Quiral 1): T_r : 6,18 min ee: > 99%

Exemplo 1D

Ácido 3-trifluorometil-pentanóico, Enantiômero A



Enantiômero A

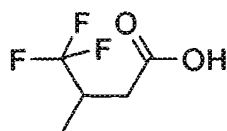
Uma solução do Exemplo 1B (4,6 g, 17 mmol) em dioxano (15 mL) foi tratada com H_2SO_4 a 70% em água (25 mL) e submetida a refluxo durante 16 h. A mistura foi arrefecida, basificada até pH 14 com NaOH a 32% em água, diluída com água (50 mL) e extraída com diclorometano (2×200 mL). A solução resultante foi acidificada até pH 1 com HCl 9 N, extraída com diclorometano (3×500 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas. A evaporação do solvente proporcionou 2,47 g (86,3%) de um óleo castanho.

R_f : 0,66 (diclorometano/metanol 9/1, revelada com Verde de Bromocresol)

HPLC Quiral (Método Quiral 1): T_r 5,58 min ee:> 99%

Exemplo 1E

Ácido 3-trifluorometil-pentanóico, Enantiómero B



Enantiómero B

Em analogia com a preparação do Exemplo 1D, o composto em epígrafe foi obtido utilizando o Exemplo 10 como material de partida.

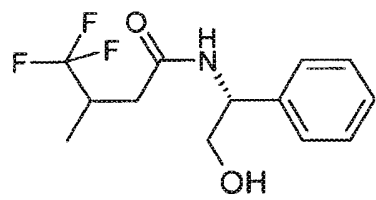
Rendimento: 80,3%

R_f: 0,66 (diclorometano/metanol 9/1, revelada com Verde de Bromocresol)

HPLC Quiral (Método Quiral 1): T_r: 5,08 min ee:> 99%

Exemplo 2A

4,4,4-Trifluoro-N-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-3-metil-butiramida, Diastereoisómero A



Uma solução de ácido 3-(trifluorometil)butírico (10 g, 64 mmol) em dimetilformamida (100 mL) foi tratada com cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (14,7 g, 77 mmol), 4-dimetil-aminopiridina (11 g, 89,7 mmol) e (R)-(-)-fenilglicinol (9,9 g, 70,5 mmol). A mistura foi agitada a 20 °C durante 16 h, em seguida, concentrada para reduzir o volume e tratada com ácido cítrico a 10% em água (300 mL). A mistura foi extraída com éter etílico (2x200 mL) e a fase orgânica separada foi lavada com NaHCO₃ a 10% (150 mL) e solução aquosa saturada de cloreto de sódio (150 mL). A fase orgânica foi seca e evaporada para dar 13,1 g de um sólido branco em bruto.

A separação dos diastereoisômeros foi conseguida por cromatografia flash sobre SiO₂ eluindo com uma mistura de acetato de etilo/hexano 6/4.

Foram obtidos 5,32 g (30,2%) do composto em epígrafe como um sólido branco.

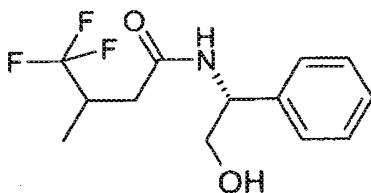
R_f: 0,23 (acetato de etilo/hexano 6/4)

HPLC-MS (1E hidro): T_r: 6,97 min

MS (APCI pos): m/z = 276 (M+H)⁺.

Exemplo 2B

4,4,4-Trifluoro-N-((R)-2-hidroxi-1-fenil-etil)-3-metil-butiramida, Diastereoisómero B



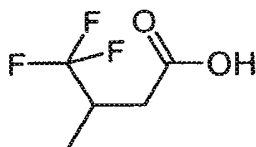
Foram obtidos 3,08 g (17,5%) de um sólido branco como produto secundário da cromatografia flash do Exemplo 2A.

R_f: 0,16 (acetato de etilo/hexano 6/4)

HPLC-MS (1E hydro): T_r: 6,92 min

MS (APCI pos): m/z = 276 (M+H)⁺.

Exemplo 2C, Enantiómero A



Uma solução do Exemplo 2A (2 g, 7,26 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL) foi tratada com H₂SO₄ a 70% em água (10 mL) e submetida a refluxo durante 16 h. A mistura foi arrefecida, basificada até pH 14 com NaOH a 32% em água, diluída com água (50 mL) e extraída com diclorometano (2x50 mL). A solução

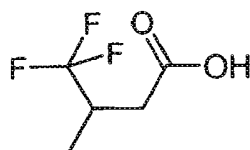
resultante foi acidificada até pH 1 com HCl 9 N, extraída com diclorometano (3×50 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas. A evaporação do solvente proporcionou 0,84 g (74,1%) de um óleo castanho.

HPLC-MS (1E hydro): T_r : 1,73 min

MS (APCI neg): m/z = 155 (M-H)⁻.

HPLC Quiral (Método Quiral 2): T_r : 6,92 min ee: 99%

Exemplo 2D, Enantiômero B



Em analogia com a preparação do Exemplo 2C, o composto em epígrafe foi obtido utilizando o Exemplo 2B como material de partida. Obteve-se 1,4 g (8,96 mmol)

Rendimento: 82,3%

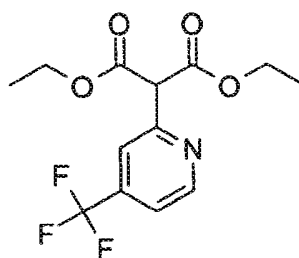
HPLC-MS (1E hydro): T_r : 1,30 min

MS (APCI neg): m/z = 155 (M-H)⁻.

HPLC Quiral (Método Quiral 2): T_r : 6,49 min ee: 98,6%

Exemplo 3A

Éster dietílico do ácido 2-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-malônico



Uma suspensão de hidreto de sódio a 60% em óleo mineral (1,65 g, 41 mmol) em dioxano anidro (36 mL) foi tratada com malonato de dietilo (6,3 mL, 41 mmol) a 25 °C e aquecida a 60 °C durante 30 min. Foi adicionado cloreto cuproso (1,63 g, 17 mmol), a mistura foi aquecida até 80 °C e foi adicionada 2-cloro-4-(trifluorometil)-piridina e o aquecimento foi aumentado até 100 °C durante 16 h.

Depois de arrefecer a 20 °C, a mistura foi acidificada com HCl a 37%, diluída com água (120 mL) e extraída com diclorometano (2×60 mL). A fase orgânica foi seca e evaporada para dar um óleo em bruto que foi purificado por cromatografia flash eluindo com n-hexano/acetato de etilo de 95/5 a 60/40.

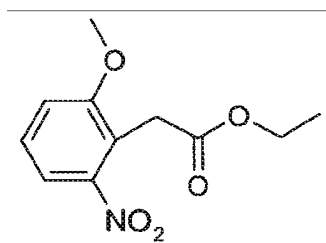
Foram obtidos 1,9 g (38%) como um óleo incolor.

HPLC-MS (2F): T_r : 12,24 min

MS (ESI pos): m/z = 306 (M+H)⁺.

Exemplo 4A

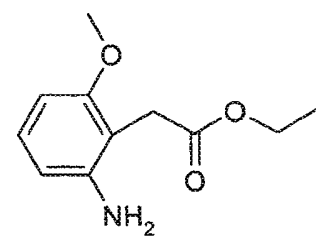
O exemplo seguinte foi sintetizado em analogia com a preparação do Exemplo 5U, utilizando o ácido correspondente (Sinova Inc., Bethesda, Md. 20814, EUA) como material de partida.



HPLC-MS (Método 1): T_r : 1,47 min

MS (ESI pos): $m/z = 194$ ($M+H-EtOH$)⁺

Exemplo 4B



Foi dissolvido 2,0 g (8,6 mmol) do Exemplo 4A em 40 mL de etanol, foi adicionado Pd (10% sobre carvão) e a mistura foi hidrogenada à temperatura ambiente (2 h, 50 psi). A mistura reaccional foi filtrada e o resíduo lavado com etanol. O

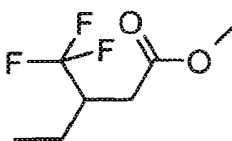
solvente foi evaporado por pressão reduzida. Foram obtidos 1,80 g (100%) do produto.

HPLC-MS (Método 1): T_r : 0,91 min

MS (ESI pos): m/z = 210 ($M+H$)⁺

Exemplo 5A

Éster metílico do ácido 3-trifluorometil-pentanóico,
Enantiômero A



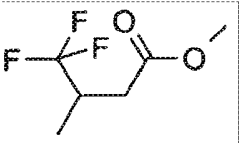
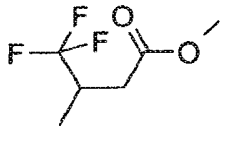
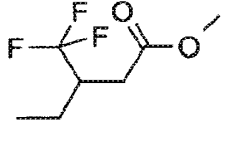
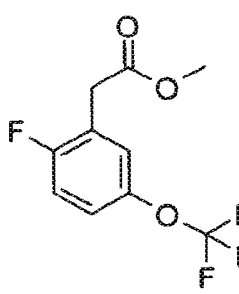
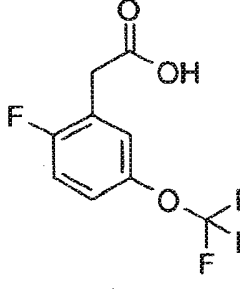
Enantiômero A

A uma solução, mantida sob agitação, do Exemplo 1D (250 mg, 1,47 mmol) em diclorometano (10 mL) e metanol (0,25 mL), sob atmosfera de azoto, foi adicionado, gota a gota, trimetilsilildiazometano (solução 2,0 M em éter dietílico) (2,1 mL, 4,19 mmol) a 0 °C. A mistura reaccional foi agitada mantendo a temperatura abaixo de 5 °C durante 1 h. O solvente foi removido (40 °C, 25 bar) produzindo 250 mg (75,4%) de um óleo amarelo que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

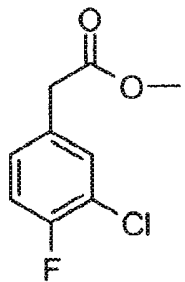
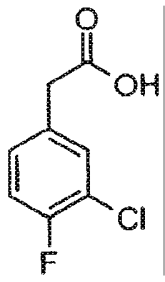
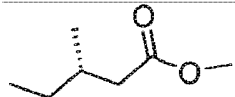
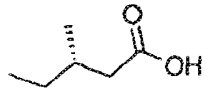
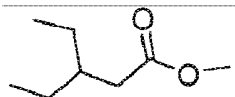
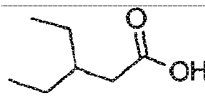
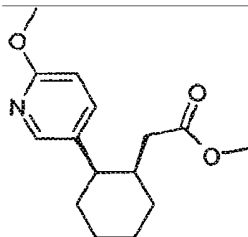
GC (Método 3A): T_r : 3,29 min

MS (EI): m/z : 165 ($M-19$)⁺, 155 ($M-29$)⁺, 153 ($M-31$)⁺

Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 5A, utilizando os ácidos correspondentes como materiais de partida:

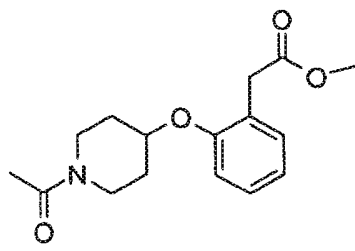
	estrutura	material de partida: ácido carboxílico	T _r [min]	MS m/z
Exemplo 5B Enantiômero A		Exemplo 2C	8,01 (Método 3A)	170 [IE]
Exemplo 5 C Enantiômero B		Exemplo 2D	8,01 (Método 3A)	170 [IE]
Exemplo 5D Enantiômero B		Exemplo 1E	3,29 (Método 3A)	165 (M-19) ⁺ , 155 (M-29) ⁺ , 153 (M-31) ⁺ [IE]
Exemplo 5E			7,82 (Método 3A)	252 [IE]

(continuação)

	estrutura	material de partida: ácido carboxílico	T _r [min]	MS m/z
Exemplo 5F			9,53 (Método 3A)	202 [IE]
Exemplo 5G Enantiômero S			3,92 (Método 3A)	130 [IE]
Exemplo 5H			5,09 Método 3A	115 (M-29) ⁺ [IE]
Exemplo 5HA cis, mistura racêmica		Exemplo 18A	1,22 (Método 1)	264 [ESI, (M+H) ⁺]

Exemplo 51

Éster metílico do ácido [2-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-fenil]acético

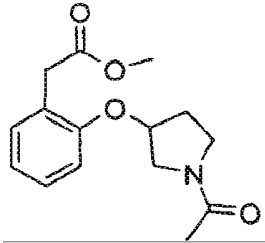
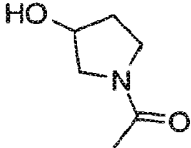
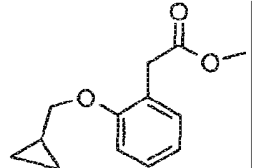
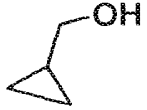


Foi adicionado, gota a gota, azodicarboxilato de di-terc-butilo (305 mg, 1,32 mmol) a uma solução de 1-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-etanona (259 mg, 1,8 mmol) em tetra-hidrofurano (4 mL) sob atmosfera de azoto. Em seguida, foram adicionados éster metílico do ácido (2-hidroxi-fenil)-acético (200 mg, 1,2 mmol) e trifenilfosfina (347 mg, 1,3 mmol). A mistura amarela foi agitada a 20 °C durante 16 h. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado sobre sílica utilizando uma mistura de hexano/acetato de etilo de polaridade crescente (desde 70% a 100% acetato de etilo) como eluente para dar 195 mg (55,6%) de um óleo incolor.

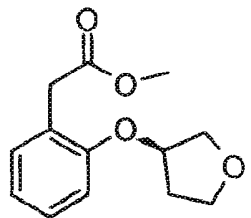
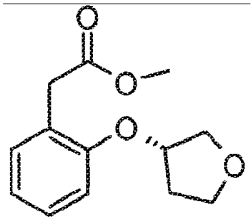
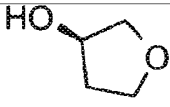
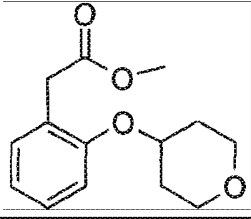
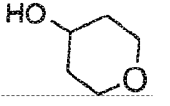
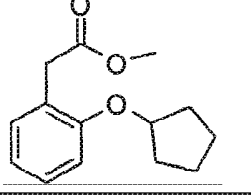
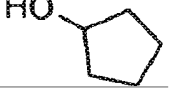
HPLC-MS (Método Grad_C8_NH₄COOH): T_r: 2,67 min

MS (ESI pos): m/z = 292 (M+H)⁺.

Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 5G, utilizando os álcoois correspondentes como materiais de partida:

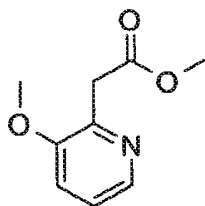
	Estrutura	material de partida: Álcool	R _f	T _r [min]	MS m/z
Exemplo 5J mistura racêmica				2,53 (Método Grad_C8_NH ₄ COOH)	292 (M+H) ⁺
Exemplo 5K			0,35 (hexano/acetato de etilo 8/2)		

(continuação)

	Estrutura	material de partida: Álcool	R _f	T _r [min]	MS m/z
Exemplo 5L			0,2 (hexano/acetato de etilo 7/3)		
Exemplo 5M			0,2 (hexano/acetato de etilo 7/3)		
Exemplo 5O			0,25 (hexano/acetato de etilo 7/3)		
Exemplo 5P			0,35 (hexano/acetato de etilo)		

Exemplo 5Q

Éster metílico do ácido (3-metoxi-piridin-2-il)-acético



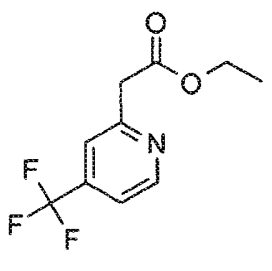
Uma mistura de (3-metoxi-2-piridin-2-il)acetonitrilo (400 mg, 2,7 mmol) em 2 mL de metanol e ácido sulfúrico a 96% (1,8 mL, 32 mmol) foi aquecida num forno de microondas a 120 °C durante 1 h. A mistura foi arrefecida até 0 °C, basificada com NaHCO₃ sólido, diluída com água (2 mL) e extraída com diclorometano. A fase orgânica separada foi seca e evaporada para dar 450 mg (92%) de um amarelo óleo escuro que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

HPLC-MS (Método Grad_C8_NH₄COOH): T_r: 1,92 min

MS (ESI pos): m/z = 182 (M+H)⁺.

Exemplo 5R

Éster etílico do ácido (4-trifluorometil-piridin-2-il)-acético



Uma solução do Exemplo 3A (1,0 g, 3,27 mmol) em DMSO anidro (8 mL) foi tratada com água (60 microL, 3,27 mmol) e cloreto de lítio (347 mg, 8,2 mmol). A mistura resultante foi aquecida a 120 °C durante 16 h. Depois de arrefecer até 20 °C, a mistura foi tratada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (12 mL) e extraída com acetato de etilo (3×20 mL). A fase

orgânica foi seca e evaporada para dar um óleo em bruto que foi purificado por cromatografia flash eluindo com n-hexano/acetato de etilo 8/2.

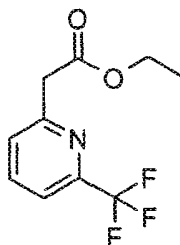
Foram obtidos 390 mg (51%) como um óleo incolor.

HPLC-MS (Método 2F): T_r : 11,09 min

MS (ESI pos): $m/z = 234$ $(M+H)^+$

Exemplo 5S

Éster etílico do ácido (6-trifluorometil-piridin-2-il)-acético



Uma mistura de carbonato de cério (1,87 g, 5,75 mmol) e tri-*t*-butilfosfina (107 μ L, 0,44 mmol) em 1,2 dimetoxietano seco (10 mL) foi tratada com tris-(dibenzilidenoacetona)di-paládio (81 mg, 0,09 mmol), 2-Bromo-6-(trifluorometil)piridina (1 g, 4,42 mmol) e malonato de dietilo (0,8 mL, 5,3 mmol) sob atmosfera de azoto. A mistura foi aquecida a 150 °C durante 30 min num forno de microondas. Depois de arrefecer até 20 °C, a mistura foi tratada com uma solução saturada de cloreto de amónio (120 mL) e extraída com éter etílico (3x80 mL). A fase

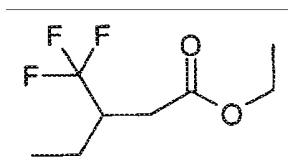
orgânica foi seca e evaporada para dar um óleo em bruto que foi purificado por cromatografia flash eluindo com n-hexano/etilo éter 6/1.

Foram obtidos 460 mg (81%) como um óleo incolor.

GC (Método 3A): T_r : 8,28 min

MS (EI): m/z = 233 (M)⁺

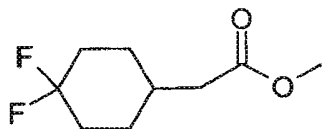
Exemplo 5T, mistura racêmica



Foram combinados 29 g (148 mmol) do Exemplo 1A com 2 g de Pd/C (10%) e hidrogenados à temperatura ambiente (6 h, 15 psi). A mistura reaccional foi filtrada e lavada com éter dietílico. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida (500 mbar, 40 °C de temperatura do banho). Foram obtidos 27,6 g (94%) do produto como um líquido incolor.

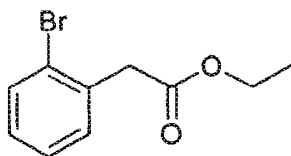
HPLC-MS (Método 1): T_r : 1,65 min

Exemplo 5TA



Foi dissolvido 1,49 g (95%, 7,43 mmol) em 20 mL de etanol e hidrogenados sobre 150 mg de Pd/C (10%) à pressão atmosférica durante 14 h. A mistura foi filtrada e o solvente removido para produzir 1,27 g (89%) do produto.

Exemplo 5U

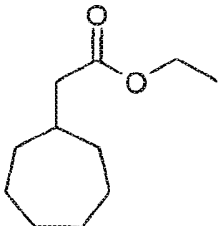
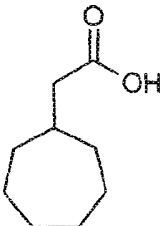
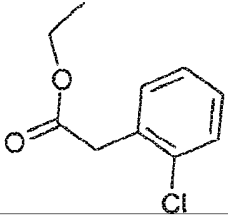
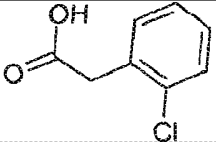
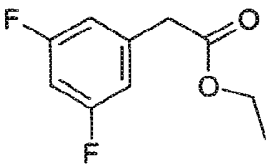
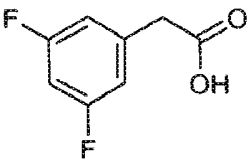
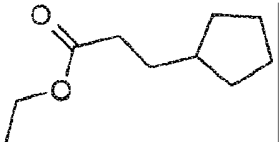
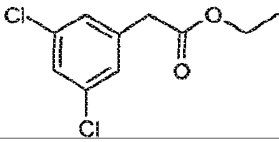
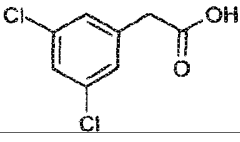
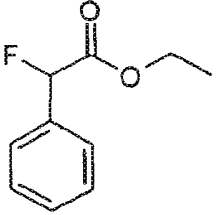
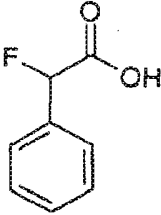


Uma solução de 15 g (69,8 mmol) de ácido (2-bromo-fenil)-acético em 50 mL de etanol foi arrefecida até 0 °C e foram adicionados gota a gota 8 mL (110 mmol) de cloreto de tionilo. A mistura reaccional foi aquecida a 50 °C de um dia para o outro. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi misturado com acetato de etilo e filtrado sobre 30 g de óxido de alumínio básico. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. Foram obtidos 18 g (92%) do produto.

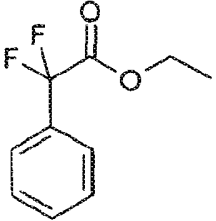
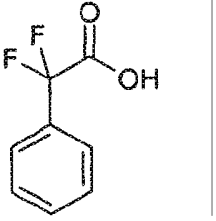
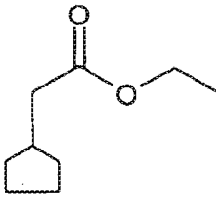
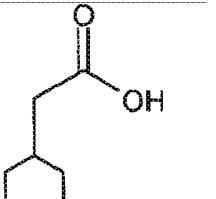
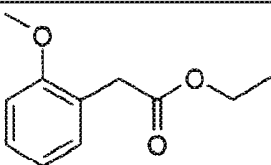
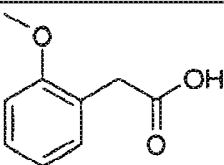
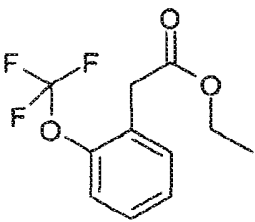
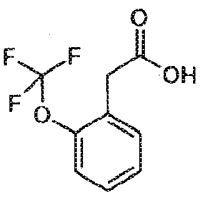
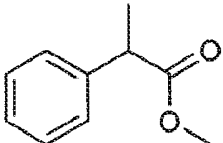
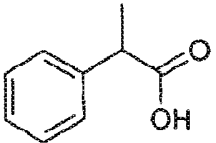
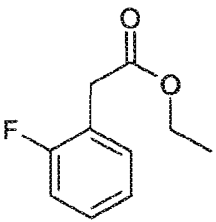
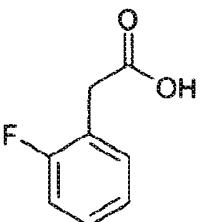
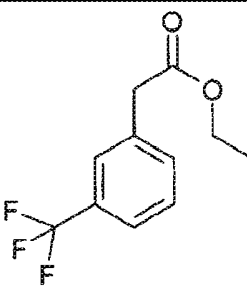
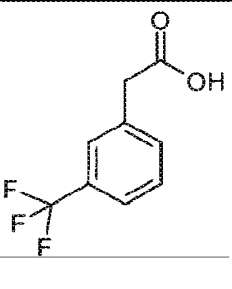
HPLC-MS (Método 1): T_r : 1,62 min

MS (ESI pos): m/z = 243/45 (Br) $(M+H)^+$

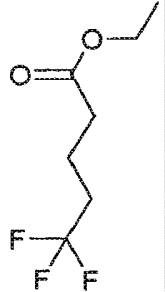
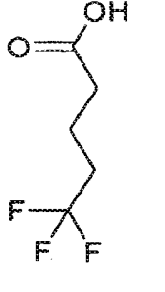
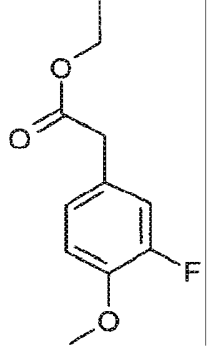
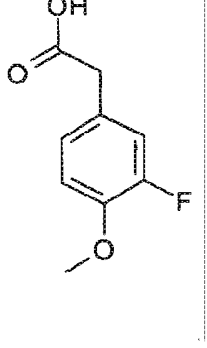
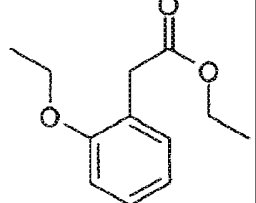
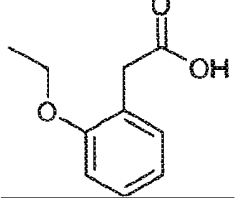
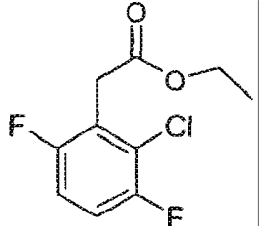
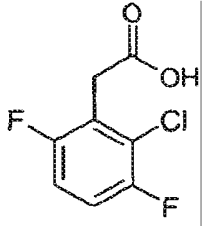
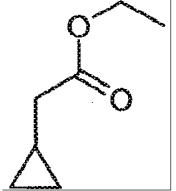
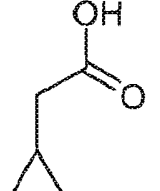
Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 5U, utilizando os ácidos correspondentes como materiais de partida.

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI m/z)
Exp. 5V				185 (M+H) ⁺
Exp. 5Y			1,56 (Método 1)	199/201 (Cl) (M+H) ⁺
Exp. 5W			1,53 (Método 1)	201 (M+H) ⁺
Exp. 5X				171 (M+H) ⁺
Exp. 5Z			1,74 (Método 1)	233/235/237 (2Cl) (M+H) ⁺
Exp. 5AA mistura racêmica				133 (M+H) ⁺

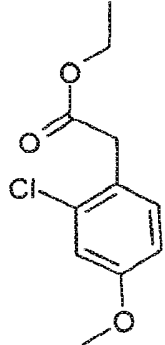
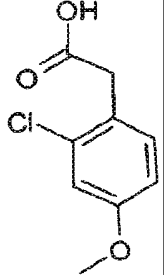
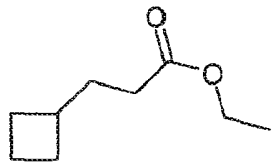
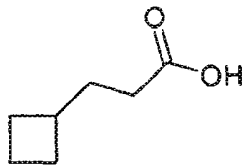
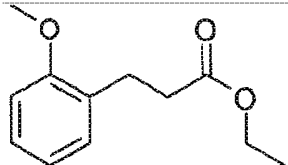
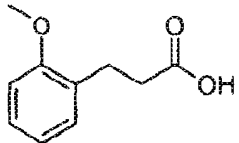
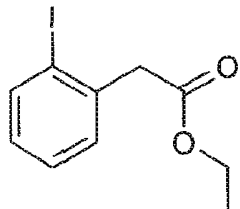
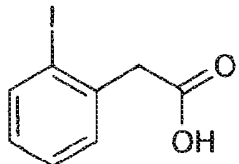
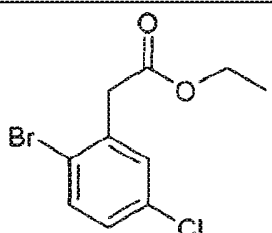
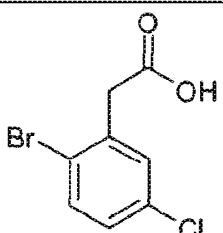
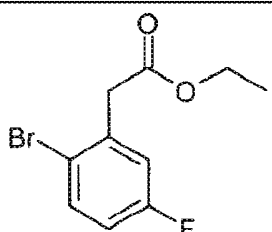
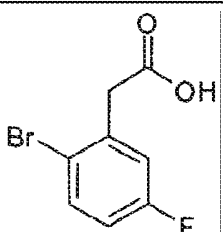
(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI m/z)
Exp. 5AB				201 (M+H) ⁺
Exp. 5AC			1,65 (Método 1)	157/58 (M+H) ⁺
Exp. 5AD			1,36 (Método 1)	195 (M+H) ⁺
Exp. 5AE			1,69 (Método 1)	249/50 (M+H) ⁺
Exp. 5AF mistura racêmica				comercialmente disponível
Exp. 5AG			1,46 (Método 1)	
Exp. 5AH			1,63 (Método 1)	

(continuação)

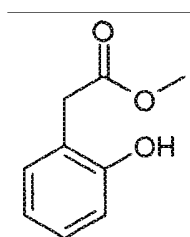
	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI m/z)
Exp. 5AI				185 (M+H) ⁺
Exp. 5AJ			1,43 (Método 1)	213 (M+H) ⁺
Exp. 5AK				
Exp. 5AL			1,58 (Método 1)	235/237 (Cl) (M+H) ⁺
Exp. 5ALA			1,29 (Método 1)	129 (M+H) ⁺

(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI m/z)
Exp. 5ALB			1,54 (Método 1)	229/231 (Cl) (M+H) ⁺
Exp. 5ALC			1,62 (Método 1)	157 (M+H) ⁺
Exp. 5ALD			1,56 (Método 1)	209 (M+H) ⁺
Exp. 5ALE			1,59 (Método 1)	291 (M+H) ⁺
Exp. 5ALF			1,86 (Método 5)	277/279/281 (M+H) ⁺ (Cl/Br)
Exp. 5ALG			1,60 (Método 1)	261/263 (Br) (M+H) ⁺

Exemplo 5AM

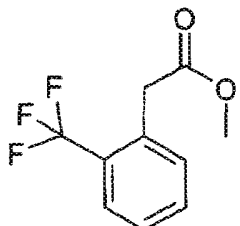
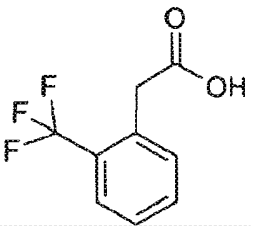
O exemplo seguinte foi sintetizado em analogia com a preparação do Exemplo 5U, utilizando o ácido correspondente como material de partida e metanol como solvente.



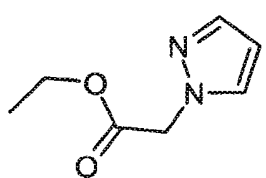
HPLC-MS (Método 1): T_r : 1,04 min

MS (ESI pos): $m/z = 167$ $(M+H)^+$

Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 5AM, utilizando os ácidos correspondentes como materiais de partida.

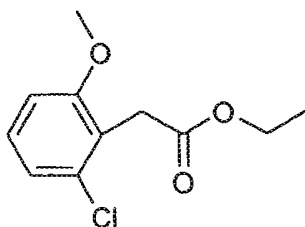
	estrutura	material de partida	T_r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 5AMA			1,52 (Método 1)	236 $(M+NH_4)^+$

Exemplo 5AN



Foram dissolvidos 6,0 g (88,5 mmol) de pirazole em 60 mL de DMSO e foram adicionados 10,4 g (93 mmol) de terc-butilato de potássio em porções, mantendo a temperatura entre 20-25 °C. A mistura reaccional foi agitada 10 min à temperatura ambiente. Foram adicionados, gota a gota, 10,8 mL (98 mmol) de bromacetato de etilo, mantendo a temperatura entre 25-35 °C. A mistura reaccional foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi adicionada a uma solução aquosa saturada de NaCl e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi seca, filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC preparativa (SiO₂, eluente diclorometano/metanol 95/5). Foram obtidos 10,4 g (38%) do produto.

Exemplo 5AO



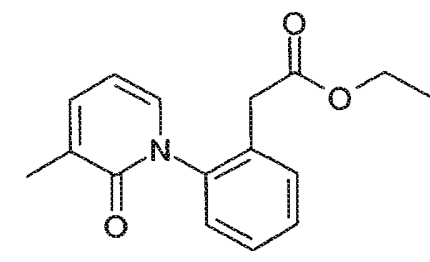
Foram misturados 1,83 g (7,7 mmol) do Exemplo 4B com 60 mL de HCl 4 N e arrefecidos com um banho de gelo. Foi adicionada

gota a gota uma solução de 1,15 g (16,4 mmol) de nitrito de sódio em 13,5 mL de água. Após 10 min foi adicionada, gota a gota, uma solução de 3,9 g (39,5 mmol) de cloreto de cobre(I) em 20 mL de HCl conc. A mistura reaccional foi deixada correr até à temperatura ambiente e agitada durante 30 min. A mistura foi extraída com acetato de etilo. A camada orgânica foi neutralizada com carbonato de potássio, filtrada sobre celite e o filtrado extraído com água. A camada orgânica foi seca, filtrada e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. Foram obtidos 1,24 g (62%) do produto.

HPLC-MS (Método 1): T_R : 1,60 min

MS (ESI pos): m/z = 229/231 (Cl) $(M+H)^+$

Exemplo 5AP



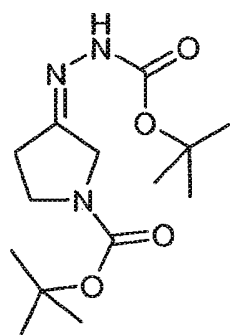
Sob árgon, 1,00 g (4,11 mmol) do exemplo 5U, 540 mg (4,95 mmol) de 3-metilpiridona e 80 mg (0,42 mmol) de iodeto de cobre (I) foram misturados com 5 mL de DMSO e foram adicionados 1,14 g (8,25 mmol) de carbonato de potássio e 120 mg (0,82 mmol) de 8-hidroxiquinolina. A mistura foi agitada durante 48 h a 120 °C. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente a mistura foi dissolvida em acetato de etilo e lavada com HCl 1 M e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi

separada, seca e evaporada. O resíduo foi purificado por HPLC (eluente A: água + 0,13% de TFA, eluente B: acetonitrilo). O acetonitrilo foi evaporado e o remanescente extraído com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca e evaporada para produzir 633 mg (57%) do produto desejado.

HPLC-MS (Método 1): T_r : 1,56 min

MS (ESI pos): $m/z = 272$ (M+H)⁺

Exemplo 6A



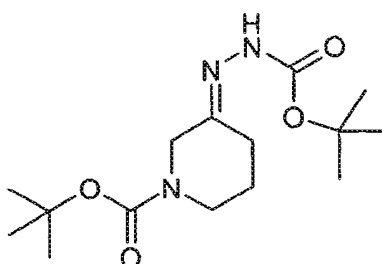
Foram dissolvidos 10 g (54 mmol) de 1-N-Boc-3-pirrolidinona em 50 mL de etanol e foram adicionados 7,3 g (55,2 mmol) de carbazato de terc-butilo. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. O solvente foi evaporado por pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC preparativa (SiO₂, eluente diclorometano/metanol 95/5). Foram obtidos 18 g (89%) do produto como óleo.

HPLC-MS (Método 1): T_r : 1,35 min

MS (ESI neg.): $m/z = 298$ (M-H)⁻

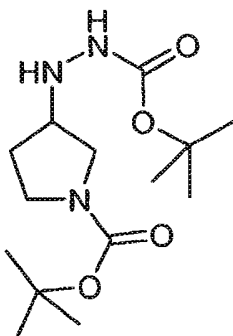
Exemplo 6B

O exemplo seguinte foi sintetizado em analogia com a preparação do Exemplo 6A, utilizando 1-N-Boc-3-piperidona como material de partida.



HPLC-MS (Método 1): T_r : 1,45 min

Exemplo 7A, mistura racêmica



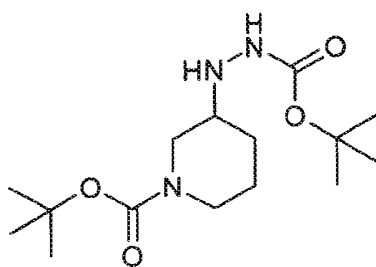
Foram dissolvidos 18 g (48 mmol) do Exemplo 6A em 300 mL de metanol, foram adicionados 2,5 g de Pd/C (10%) e a mistura foi hidrogenada à temperatura ambiente (8 h, 50 psi). A mistura reaccional foi filtrada e o resíduo lavado com metanol. O

solvente foi evaporado por pressão reduzida. Foram obtidos 16 g de produto como um óleo incolor e utilizado sem mais purificação.

HPLC-MS (Método 1): T_r : 1,36 min

Exemplo 7B, mistura racêmica

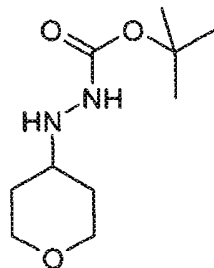
O exemplo seguinte foi sintetizado em analogia com a preparação do Exemplo 7A, utilizando o Exemplo 6B como material de partida.



HPLC-MS (Método 1): T_r : 1,42 min

MS (ESI pos): m/z = 316 $(M+H)^+$

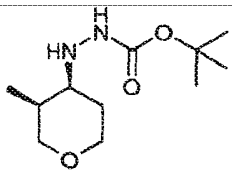
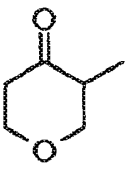
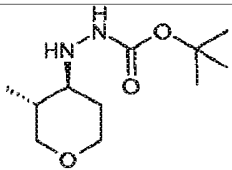
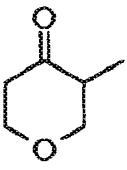
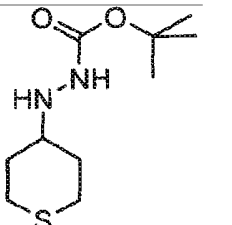
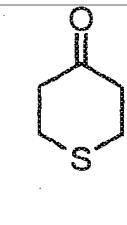
Exemplo 7C



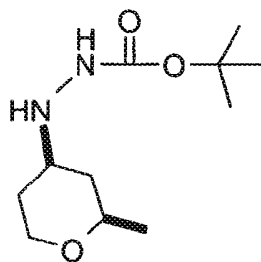
Foram dissolvidos 10 g (100 mmol) de tetra-hidropiran-4-ona em 100 mL de metanol e foram adicionados 14,5 g (110 mmol) de carbazato de terc-butilo. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. O solvente foi evaporado por pressão reduzida. O resíduo foi misturado com 140 mL de ácido acético (50%), foram adicionados 6,9 g (110 mmol) de cianoboro-hidreto de sódio e a mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reaccional foi neutralizada com NaOH 4 M e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Foram obtidos 19 g (88%) do produto como um sólido branco.

MS (ESI pos): $m/z = 217$ (M+H)⁺

O exemplo seguinte foi sintetizado em analogia com a preparação do Exemplo 7C utilizando a cetona correspondente como material de partida.

	Estrutura	material de partida: cetona	T _r [min]	MS m/z
Exemplo 7CA cis, mistura racêmica			11,12 (Método 3A)	174 [EI, (M-56) ⁺]
Exemplo 7CB trans, mistura racêmica			11,22- (Método 3A)	174 [EI, (M-56) ⁺]
Exemplo 7CC			0,99 (Método 1)	177 [ESI, (M-56+H) ⁺]

Exemplo 7D



Cis - mistura racêmica

Uma solução de 2-metil-tetra-hidro-piran-4-ona (2,2 g, 19,7 mmol) em metanol (30 mL) foi tratada com carbazato de terc-butilo (2,6 g, 19,7 mmol) e agitada durante 3 h a 20 °C. A evaporação do solvente proporciona um sólido branco que foi misturado com 30 mL de ácido acético (50% em água), e tratado com cianoboro-hidreto de sódio (1,2 g, 19,7 mmol) em porções. A mistura foi agitada a 20 °C durante 16 h, em seguida

neutralizada com NaOH 5 N e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaHCO₃ e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca, filtrada e evaporada para dar um sólido em bruto. A separação dos diastereoisômeros foi obtida por cromatografia flash sobre SiO₂ eluindo com uma mistura de ciclo-hexano/acetato de etilo de polaridade crescente (desde 7/3 a 1/1) para dar 1,85 g (41%) de um sólido branco.

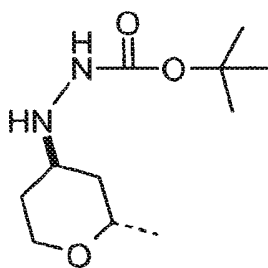
R_f: 0,29 (hexano/acetato de etilo 1:1)

HPLC-MS (Método Grad_90_10_C8_ácido): T_r: 1,79 min

MS (ESI pos): m/z = 131 (M-100+H)⁺

A configuração cis entre os grupos metilo e carbazilo foi implícita pela correlação ROESY para H-2/H-4.

Exemplo 7E



Trans - Mistura racêmica

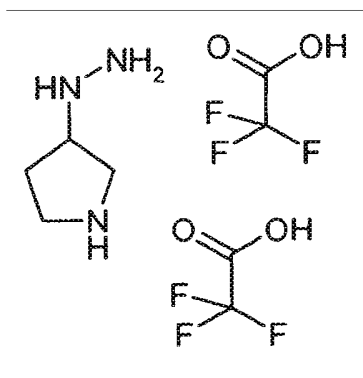
Foram obtidos 0,7 g (16%) de um óleo incolor como o produto secundário da cromatografia flash do Exemplo 7D

R_f: 0,29 (hexano/acetato de etilo 1:1 revelada com reagente de Pancaldi)

HPLC-MS (Método Grad_90_10_C8_ácido): T_r: 1,96 min

MS (ESI pos): m/z = 131 (M-100+H)⁺

Exemplo 8A, mistura racêmica



Foram dissolvidos 14 g (46,5 mmol) do Exemplo 7A em 50 mL de diclorometano, arrefecidos com um banho de gelo e foram adicionados 25 mL (325 mmol) ácido trifluoroacético. A mistura reaccional foi agitada 3 h à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC preparativa (SiO₂, eluente diclorometano/metanol 8/2). Foram obtidos 12 g (78%) do produto.

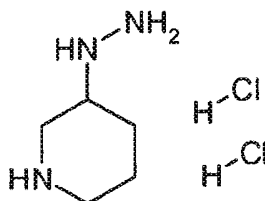
Exemplo 8B

O exemplo seguinte foi sintetizado em analogia com a preparação do Exemplo 8A, utilizando o Exemplo 7C como material de partida.



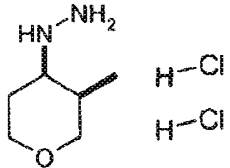
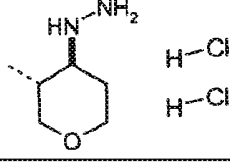
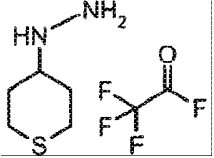
MS (ESI pos): $m/z = 117$ (M+H)⁺

Exemplo 8C, mistura racêmica

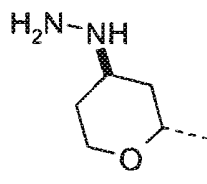


Foram dissolvidos 13,0 g (37,1 mmol) do Exemplo 7B em 5 mL de dioxano e foram adicionados 93 mL (371 mmol) de ácido clorídrico em dioxano (4 M). A mistura reaccional foi agitada de um dia para o outro, à temperatura ambiente. Foram adicionados 40 mL de éter dietílico e a mistura agitada 15 min à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi filtrada. Foram obtidos 7,0 g (100%) do produto como um sólido branco.

Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 8C utilizando a Boc-hidrazina correspondente como material de partida.

	Estrutura	material de partida: Boc-hidrazina	MS m/z
Exemplo 8CA cis, mistura racêmica		Exemplo 7CA	131 (M+H) ⁺
Exemplo 8CB trans, mistura racêmica		Exemplo 7CB	131 (M+H) ⁺
Exemplo 8CC		Exemplo 7CC	133 (M+H) ⁺

Exemplo 8D



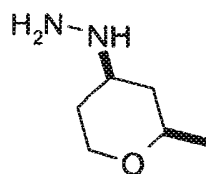
Trans - mistura racêmica

Uma solução do Exemplo 7E (700 mg, 3 mmol) em dioxano (5 mL) foi tratada com HCl 4 N em dioxano (15 mL, 60 mmol) e a mistura agitada a 20 °C durante 18 h. O solvente foi evaporado para dar 560 mg (91%) de um sólido pegajoso que foi utilizado no passo seguinte sem mais purificação.

HPLC-MS (Grad_C8_NH₄COOH_Massabaixa): T_r: 0,67 min

MS (ESI pos): $m/z = 131$ $(M+H)^+$

Exemplo 8E



cis - mistura racêmica

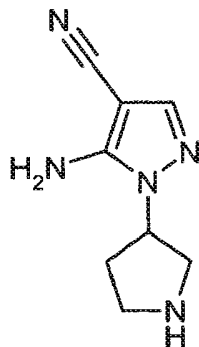
Em analogia com a preparação do Exemplo 8D, o composto em epígrafe foi obtido utilizando o Exemplo 7D como material de partida.

Rendimento: 68,3%

HPLC-MS (Método Grad_C8_NH₄COOH_Massabaixa): T_r : 0,70 min

MS (ESI pos): $m/z = 131$ $(M+H)^+$

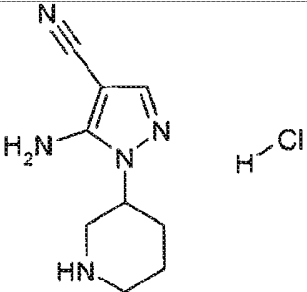
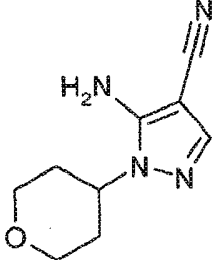
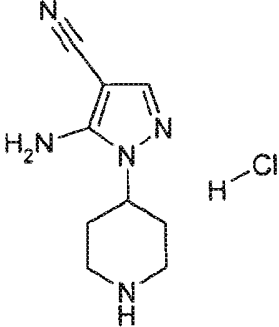
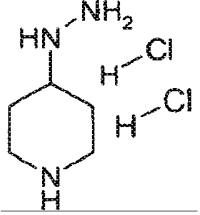
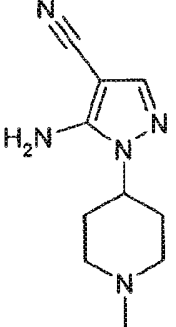
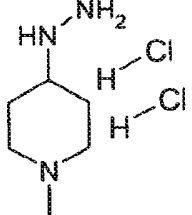
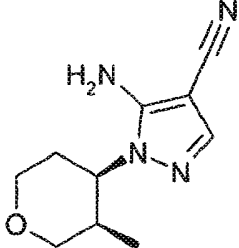
Exemplo 9A, mistura racêmica

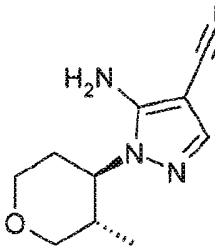
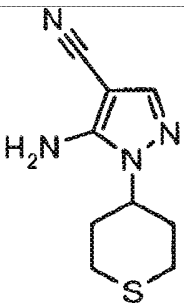


Foram misturados 32,0 g (77,8 mmol) do Exemplo 8A com 12,0 g (98,3 mmol) de etoximetileno-malonodinitrilo em 250 mL de etanol e foram adicionados 40 mL (288 mmol) de trietilamina. A mistura reaccional foi aquecida a 50 °C durante 2 h. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC preparativa (SiO₂, eluente diclorometano/metanol 8/2).

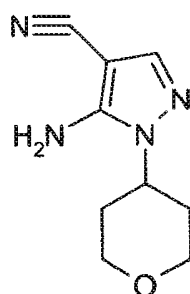
HPLC-MS (Método 1): T_r: 0,29 min

Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 9A, utilizando as hidrazinas correspondentes como materiais de partida.

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 9B mistura racêmica		Exemplo 8C	0,59 (Método 1)	192 (M+H) ⁺
Exp. 9C		Exemplo 8B	0,76 (Método 1)	193 (M+H) ⁺
Exp. 9D			0,32 (Método 1)	192 (M+H) ⁺
Exp. 9E			0,40 (Método 1)	206 (M+H) ⁺
Exemplo 9EA cis, mistura racêmica		Exemplo 8CA	1,90 Grad C8_NH ₄ CCOH	207 (M+H) ⁺

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exemplo 9EB trans, mistura racêmica		Exemplo 8CB	1,87 Grad C8_NH ₄ CCOH	207 (M+H) ⁺
Exemplo 9EC		Exemplo 8CC	1,01 (Método 1)	209 (M+H) ⁺

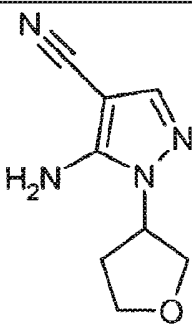
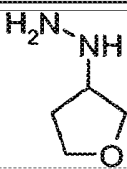
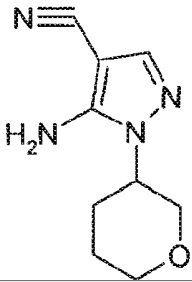
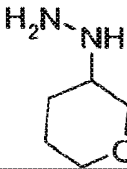
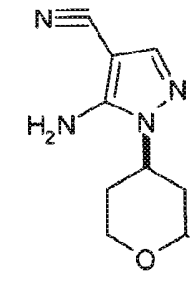
Exemplo 9F

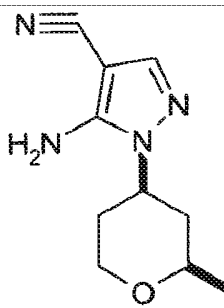


Uma mistura de 4,4 g (38 mmol) de (tetra-hidro-piran-4-il)-hidrazina e 4,7 g (38 mmol) de etoximetileno-malononitrilo em 90 mL de etanol e 10,5 mL (103 mmol) de trietilamina foi agitada a 50 °C durante 30 min. Depois de arrefecer até 20 °C, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi tratado com uma mistura de água/diclorometano = 1/1. A suspensão resultante foi agitada durante 15 min e, em seguida, filtrada para dar um sólido amarelo que foi subsequentemente lavado com

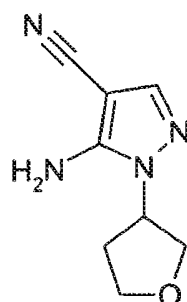
diclorometano, água e diclorometano. O sólido foi seco a 45 °C sob pressão reduzida. Foram obtidos 2,7 g (37%) do composto em epígrafe como um sólido amarelo e utilizados no passo seguinte sem mais purificação.

Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 9F, utilizando as hidrazinas correspondentes como materiais de partida:

	Estrutura	material de partida: hidrazina	T _r [min]	MS m/z
Exemplo 9G mistura racêmica			1,31 (Método Grad_90_10_C8_ácido)	179 (M+H) ⁺
Exemplo 9H mistura racêmica			4,97 (Método 1E hydro)	193 (M+H) ⁺
Exemplo 9I trans; mistura racêmica		Exemplo 8D	2,14 (Método Grad_10_90_C8_ácido)	207 (M+H) ⁺

	Estrutura	material de partida: hidrazina	T _r [min]	MS m/z
Exemplo 9J cis; mistura racémica		Exemplo 8E	1,91 (Método Grad_10_90_C8_ ácido)	207 (M+H) ⁺

Exemplo 9GA (Enantiómero A)



Enantiómero A

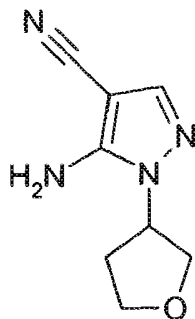
O Exemplo 9G foi submetido a separação quiral para isolar os seus enantiómeros. O enantiómero marcado A, de estereoquímica desconhecida mas única, foi isolado utilizando as seguintes condições.

Quantidade fornecida	5 g
Coluna Quiral	Daicel Chiralpak AD 50 × 300 mm
Fase móvel	n-Hexano (60%)/éter metil-terc-butílico (40%)/Etanol (5%) v/v
Caudal	20 mL/min
Deteção	UV a 254 nm
Modo de injeção	contínuo

Obteve-se 1 g de enantiômero A.

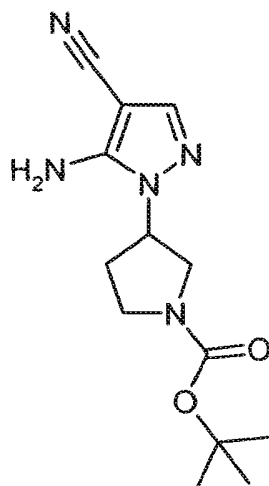
Excesso enantiomérico 99,3%; tempo de retenção 27,83 min;
(método analítico: Quiral 3)

Exemplo 9GB (Enantiômero B)



Isolado utilizando as mesmas condições que no enantiômero A, obtendo 0,5 g; excesso enantiomérico 96,7%; T_r : 30,94 min; (método analítico: Quiral 3).

Exemplo 10A, mistura racêmica

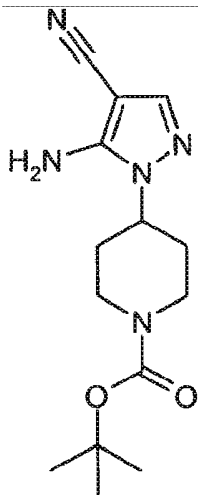
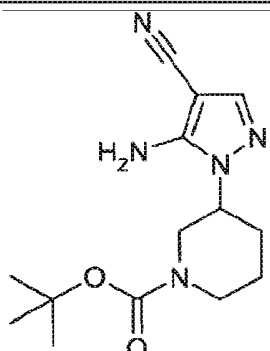


Foram misturados 4,0 g (22,6 mmol) do Exemplo 9A com 60 mL de tetra-hidrofurano e foram adicionados 5,7 g (30 mmol) de dicarbamato de di-terc-butilo. A mistura reaccional foi aquecida a 60 °C durante 5 h. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC preparativa (SiO₂, eluente diclorometano/metanol 9/1).

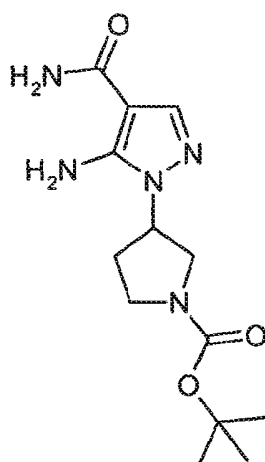
HPLC-MS (Método 1): T_r: 1,28 min

MS (ESI pos): m/z = 278 (M+H)⁺

Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 10A, utilizando os pirazoles correspondentes como materiais de partida.

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 10B		Exemplo 9D	1,30 (Método 1)	292 (M+H) ⁺
Exp. 10C mistura racêmica		Exemplo 9B	1,33 (Método 1)	292 (M+H) ⁺

Exemplo 11A, mistura racêmica

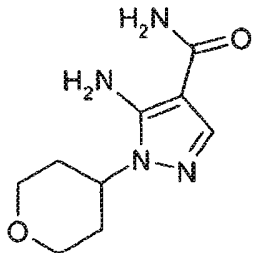


Foram dissolvidos 2,4 g (8,96 mmol) do Exemplo 10A em 30 mL de etanol. À temperatura ambiente foi adicionada lentamente, ao longo de um período de 10 min, uma solução de 10 mL (120 mmol) de peróxido de hidrogénio (35% em água) e 50 mL de amónia (25% em água). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h. A solução foi cuidadosamente concentrada até um volume de 50 mL sob pressão reduzida. Formou-se um precipitado e foi recolhido por filtração. Foram obtidos 1,3 g (50%) do produto como um sólido.

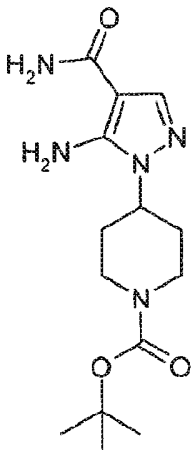
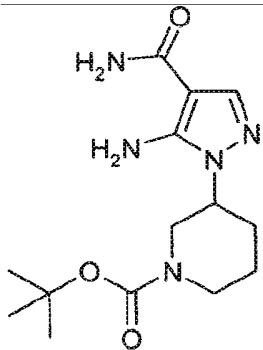
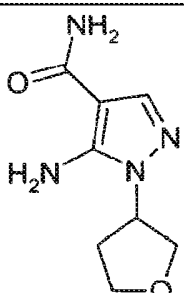
HPLC-MS (Método 1): T_r : 1,08 min

MS (ESI pos): m/z = 296 $(M+H)^+$

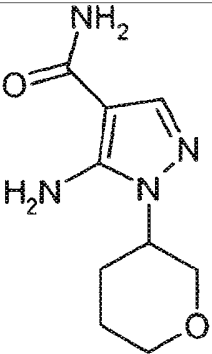
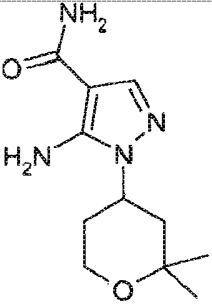
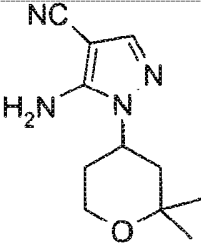
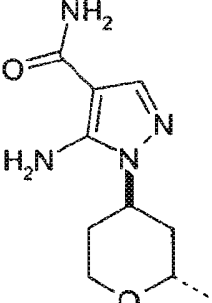
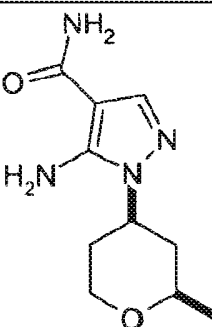
Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 11A, utilizando os pirazoles correspondentes como materiais de partida.

	estrutura	material de partida	T_r [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Exp. 11B		Exemplo 9C	0,44 (Método 1)	211 $(M+H)^+$

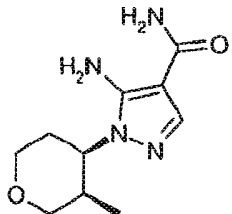
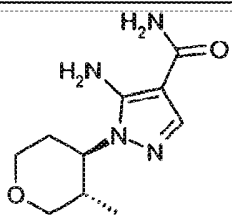
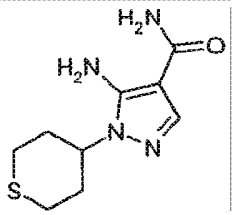
(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Exp. 11C		Exemplo 10B	1,12 (Método 1)	308 (M-H) ⁻
Exp. 11D mistura racêmica		Exemplo 10C	1,13 (Método 1)	310/311 (M+H) ⁺ HPLC-MS
Exp. 11E mistura racêmica		Exemplo 9G	2,39 (Método 2F)	197 (M+H) ⁺

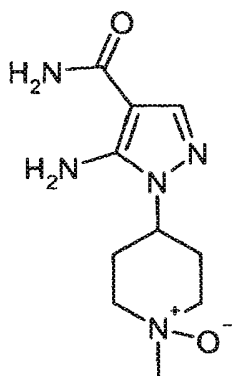
(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Exp. 11F mistura racêmica		Exemplo 9H	0,95 (Método Grad_C8 _NH ₄ COOH)	211 (M+H) ⁺
Exp. 11G mistura racêmica			1,57 (Método Grad_C8 _NH ₄ COOH)	339 (M+H) ⁺
Exp. 11H trans, mistura racêmica		Exemplo 9I	1,27 (Método Grad_90_10 _C8_ácido)	225 (M+H) ⁺
Exp. 11I cis, mistura racêmica		Exemplo 9J	1,27 (Método Grad_90_10 _C8_ácido)	225 (M+H) ⁺

(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Exemplo 11IA cis, mistura racémica		Exemplo 9EA	1,11 (Método Grad_C8_NH ₄ COOH)	225 (M+H) ⁺
Exemplo 11IB trans, mistura racémica		Exemplo 9EB	1,14 (Método Grad_C8_NH ₄ COOH)	225 (M+H) ⁺
Exemplo 11IC		Exemplo 9EC		227 (M+H) ⁺

Exemplo 11J, mistura racémica

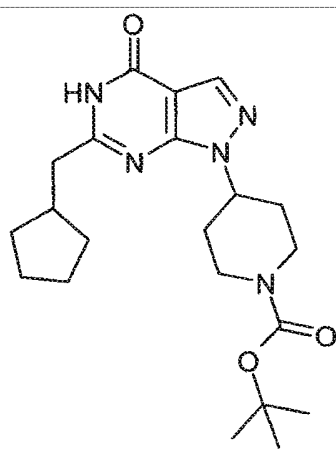


Foram dissolvidos 2,30 g (11,2 mmol) do Exemplo 9E em 6 mL de dimetilsulfóxido. Sob arrefecimento com gelo foram adicionados 8 mL (77,6 mmol) de peróxido de hidrogénio e 1,7 g (12,3 mmol) de carbonato de potássio. Em seguida, a mistura

reaccional foi agitada 15 min à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi arrefecida com um banho de gelo, foram adicionados 100 mL de água e extraídos com diclorometano. A fase aquosa foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi misturado com diclorometano e filtrado. Foram obtidos 2,8 g (52%) do produto como um sólido branco.

HPLC-MS (Método 1): T_r : 0,24 min

Exemplo 12A

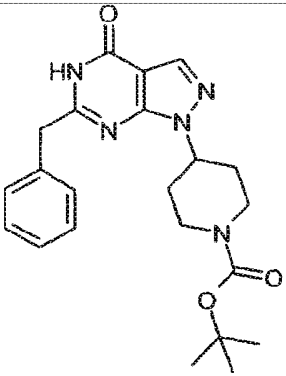
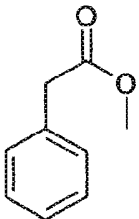
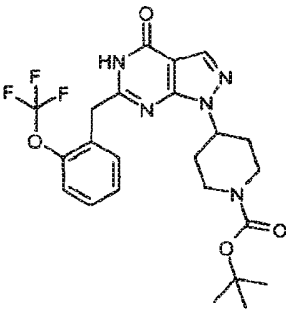
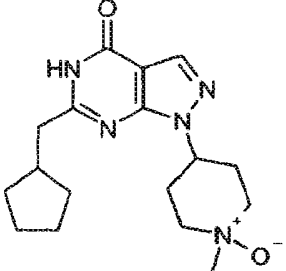


Foram dissolvidos 660 mg (2,13 mmol) do Exemplo 110 em 15 mL de etanol absoluto. Foram adicionados 1,85 g (10,7 mmol) do Exemplo 5AC e 430 mg (10,7 mmol) de hidreto de sódio (suspensão a 60% em óleo mineral). A mistura reaccional foi aquecida a 150 °C durante 30 min num forno de microondas. O arrefecimento até à temperatura ambiente foi seguido de evaporação do solvente sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (eluente A: água + 0,13% de TFA, eluente B: acetonitrilo). Foram obtidos 320 mg (38%) do produto como um sólido branco.

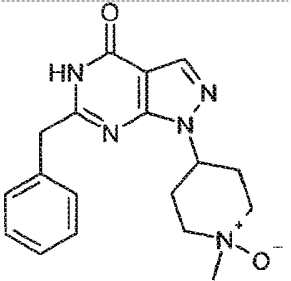
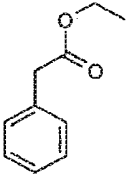
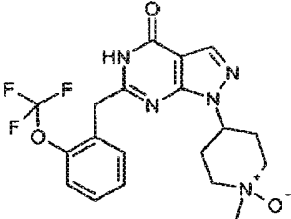
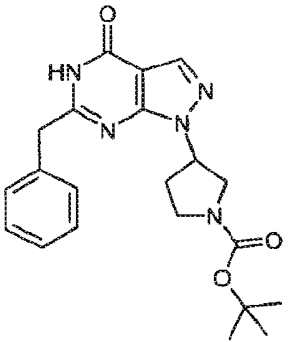
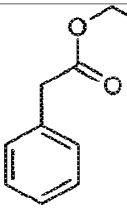
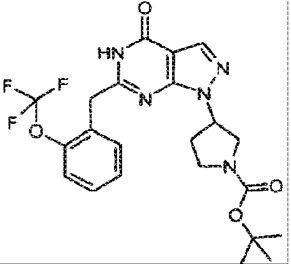
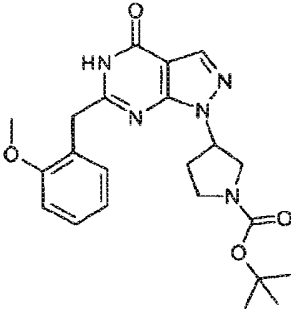
HPLC-MS (Método 1): T_r : 1,61 min

MS (ESI pos): $m/z = 402$ $(M+H)^+$

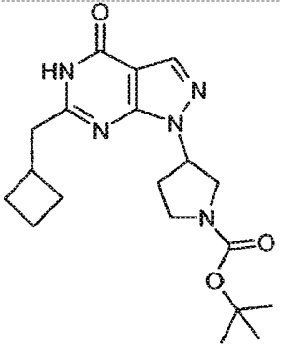
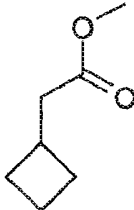
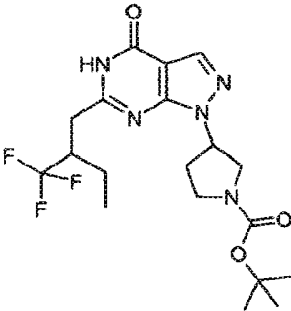
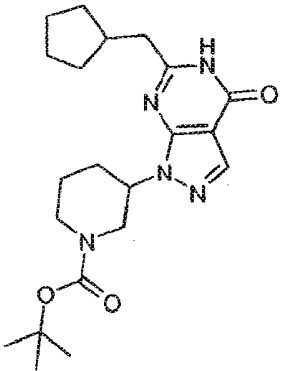
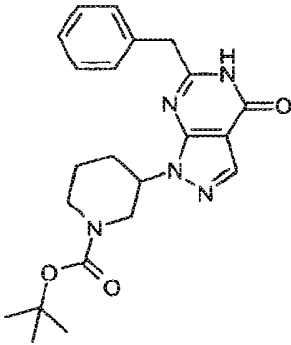
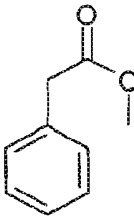
Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 12A, utilizando os pirazóis e ésteres correspondentes como materiais de partida.

	Estrutura	material de partida: pirazole	material de partida: éster	T_r [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Exp. 12B		Exp. 11C		1,52 (Método 1)	410 $(M+H)^+$
Exp. 12C		Exp. 11C	Exemplo 5AE	1,66 (Método 1)	492 $(M-H)^-$
Exp. 12D mistura de estereoisômeros		Exp. 11J	Exemplo 5AC	1,02 (Método 1)	332 $(M+H)^+$

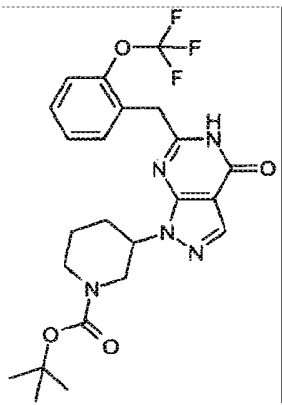
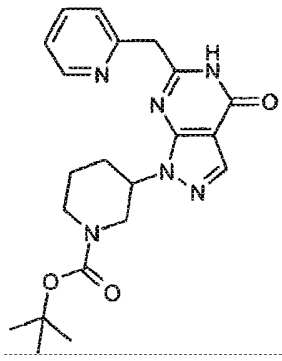
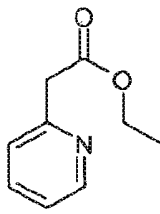
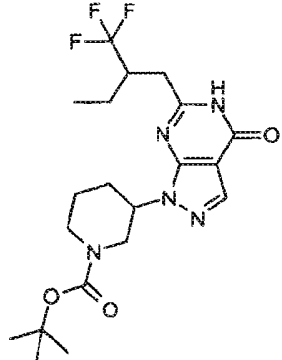
(continuação)

	Estrutura	material de partida: pirazole	material de partida: éster	T _r [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Exp. 12E mistura de estereoisômeros		Exp. 11J		0,96 (Método 1)	340 (M+H) ⁺
Exp. 12F mistura de estereoisômeros		Exp. 11 J	Exemplo 5AE	1,12 (Método 1)	424 (M+H) ⁺
Exp. 12G mistura racêmica		Exp. 11A		1,49 (Método 1)	396 (M+H) ⁺
Exp. 12H mistura racêmica		Exp. 11A	Exemplo 5AE	1,62 (Método 1)	480 (M+H) ⁺
Exp. 12I mistura racêmica		Exp. 11A	Exemplo 5AD	1,52 (Método 1)	426 (M+H) ⁺

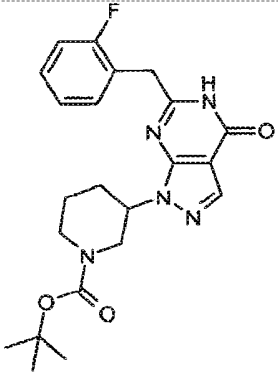
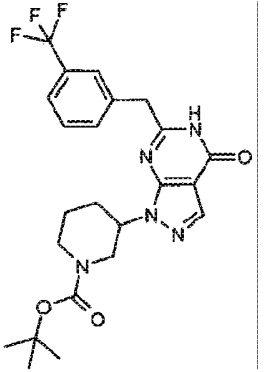
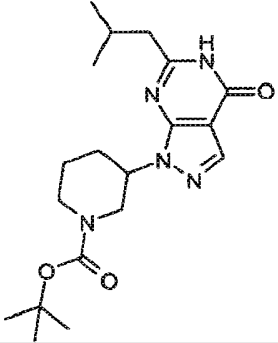
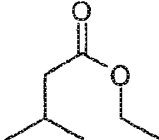
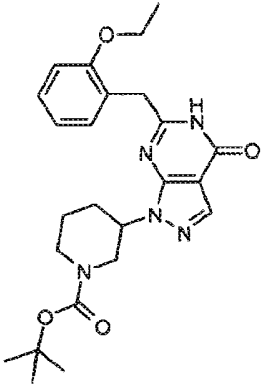
(continuação)

	Estrutura	material de partida: pirazole	material de partida: éster	T _r [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Exp. 12J mistura racêmica		Exp. 11A		1,49 (Método 1)	374 (M+H) ⁺
Exp. 12K mistura de estereoisômeros		Exp. 11A	Exemplo 5T	1,58 (Método 1)	428 (M- H) ⁻
Exp. 12L mistura racêmica		Exp. 11D	Exemplo 5AC	1,65 (Método 1)	402 (M+H) ⁺
Exp. 12M mistura racêmica		Exp. 11D		1,55 (Método 1)	408 (M+H) ⁺

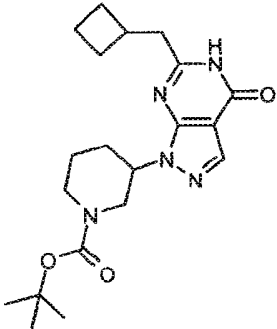
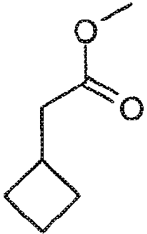
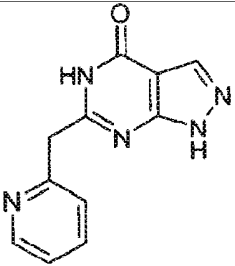
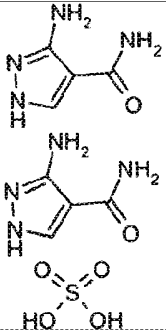
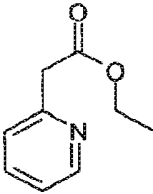
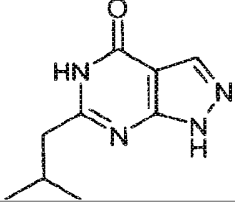
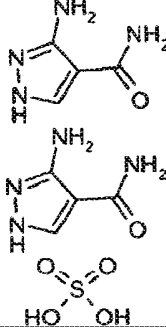
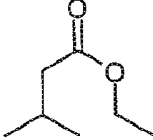
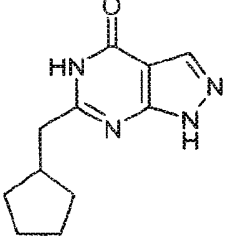
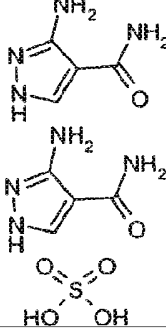
(continuação)

	Estrutura	material de partida: pirazole	material de partida: éster	T _r [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Exp. 12N mistura racêmica		Exp. 11D	Exemplo 5AE	1,67 (Método 1)	494 (M+H) ⁺
Exemplo 120 mistura racêmica		Exp. 11D		1,13 (Método 1)	411 (M+H) ⁺
Exp. 12P mistura de estereoisômeros		Exp. 11D	Exemplo 5T	1,63 (Método 1)	444 (M+H) ⁺

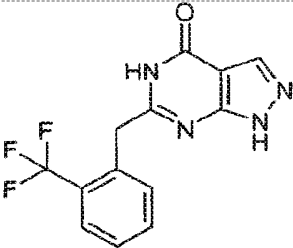
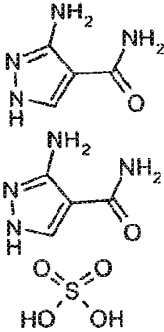
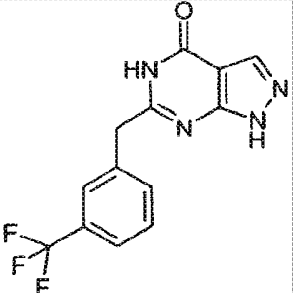
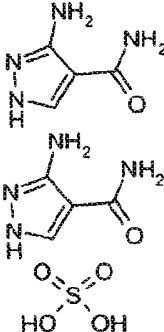
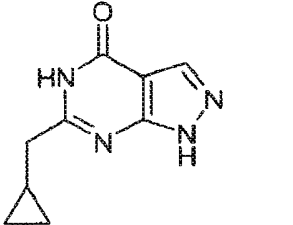
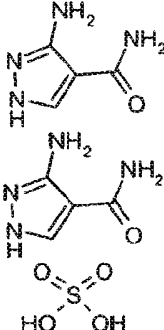
(continuação)

	Estrutura	material de partida: pirazole	material de partida: éster	T _r [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Exp. 12Q mistura racêmica		Exp. 11D	Exemplo 5AG	1,53 (Método 1)	428 (M+H) ⁺
Exp. 12R mistura racêmica		Exp. 11D	Exemplo 5AH	1,66 (Método 1)	478 (M+H) ⁺
Exp. 12S mistura racêmica		Exp. 11D		1,51 (Método 1)	376 (M+H) ⁺
Exp. 12T mistura racêmica		Exp. 11D	Exemplo 5AK	1,63 (Método 1)	454 (M+H) ⁺

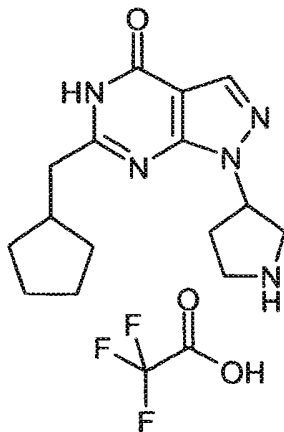
(continuação)

	Estrutura	material de partida: pirazole	material de partida: éster	T _r [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Exp. 12U mistura racêmica		Exp. 11D		1,56 (Método 1)	388 (M+H) ⁺
Exp. 12V				1,77 (Método 2F)	228 (M+H) ⁺
Exp. 12W				6,96 (Método 2F)	193 (M+H) ⁺
Exp. 12X			Exemplo 5AC	8,28 (Método 2F)	219 (M+H) ⁺

(continuação)

	Estrutura	material de partida: pirazole	material de partida: éster	T _r [min]	MS (ESI pos/neg, m/z)
Exp. 12Y			Exemplo 5AMA	9,15 (Método 2F)	295 (M+H) ⁺
Exemplo 12Z			Exemplo 5AH	9,54 (Método 2F)	295 (M+H) ⁺
Exemplo 12AA			Exemplo 5ALA	6,48 (Método 2F)	191 (M+H) ⁺

Exemplo 13A, mistura racêmica

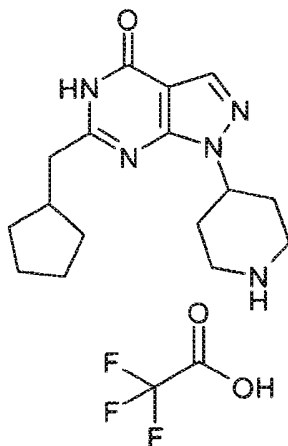


Foram dissolvidos 400 mg (1,35 mmol) do Exemplo 11A em 8 mL de etanol absoluto, foram adicionados 840 mg (5,4 mmol) do Exemplo 5AC e 220 mg (5,5 mmol) de hidreto de sódio (suspensão a 60% em óleo mineral). A mistura reaccional foi aquecida a 150 °C durante 30 min num forno de microondas. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente a mistura reaccional foi acidificada com ácido clorídrico 4 N. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (eluente A: água + 0,13% de TFA, eluente B: acetonitrilo). Foram obtidos 250 mg (46%) do produto como um sólido branco.

HPLC-MS (Método 1): T_r : 0,93 min

MS (ESI pos): m/z = 288 $(M+H)^+$

Exemplo 13B

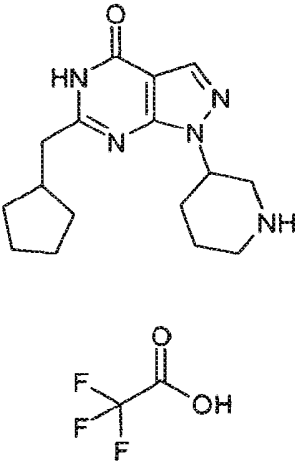
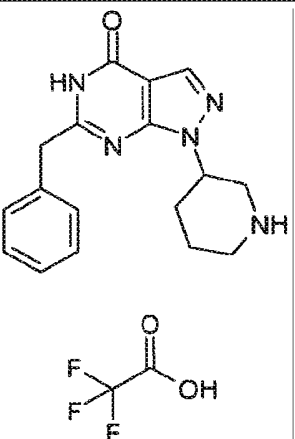
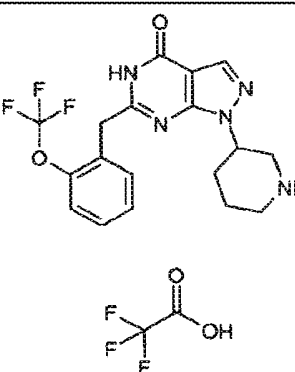


Foram dissolvidos 330 mg (0,82 mmol) do Exemplo 12A em 3 mL de diclorometano e foi adicionado 1 mL de ácido trifluoroacético. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto remanescente foi purificado por HPLC preparativa (eluente A: água + 0,13% de TFA, eluente B: acetonitrilo). Foram obtidos 240 mg (70%) do produto.

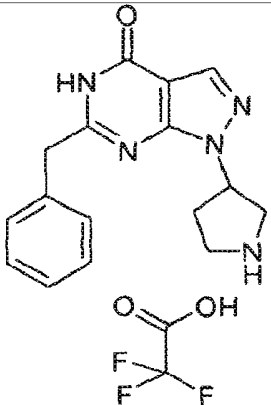
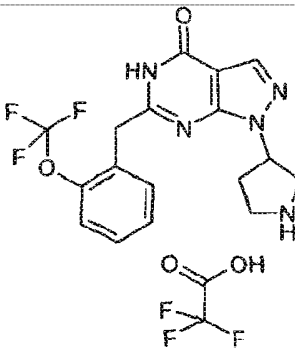
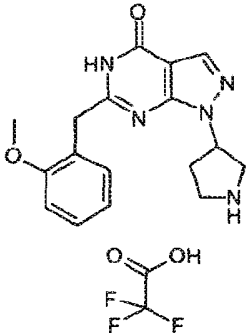
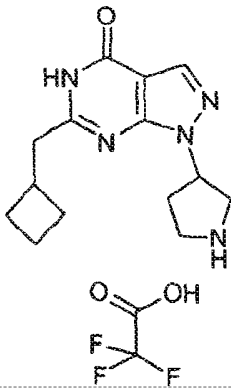
HPLC-MS (Método 1): T_r : 0,96 min

MS (ESI pos): $m/z = 302$ ($M+H$)⁺

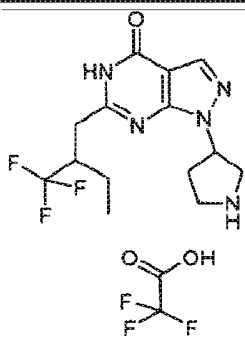
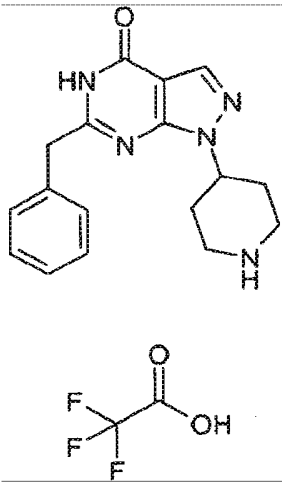
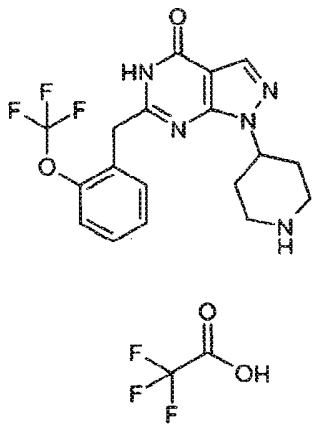
Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 13B, utilizando as aminas protegidas com Boc correspondentes como materiais de partida

	Estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 13C mistura racémica		Exp. 12L	1,01 (Método 1)	302 (M+H) ⁺
Exp. 13D mistura racémica		Exp. 12M	0,93 (Método 1)	310 (M+H) ⁺
Exp. 13E mistura racémica		Exp. 12N	1,09 (Método 1)	394 (M+H) ⁺

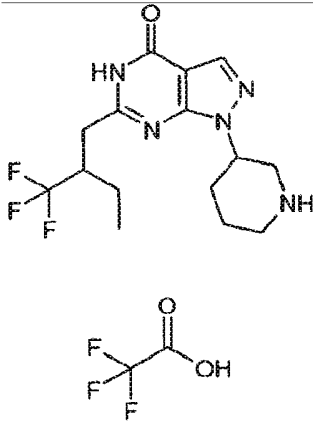
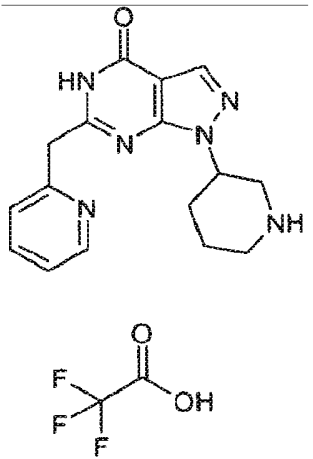
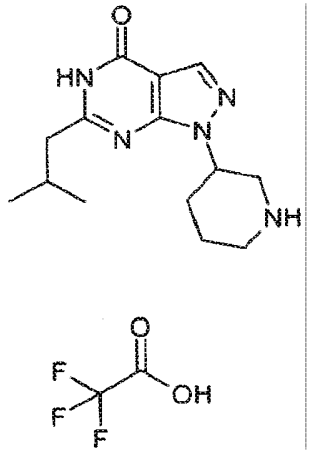
(continuação)

	Estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 13F mistura racêmica		Exp. 12G	0,92 (Método 1)	296 (M+H) ⁺
Exp. 13G mistura racêmica		Exp. 12H	1,08 (Método 1)	380 (M+H) ⁺
Exp. 13H mistura racêmica		Exp. 12I	0,96 (Método 1)	326 (M+H) ⁺
Exp. 13I mistura racêmica		Exp. 12J	0,89 (Método 1)	274 (M+H) ⁺

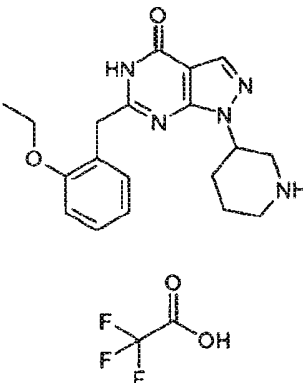
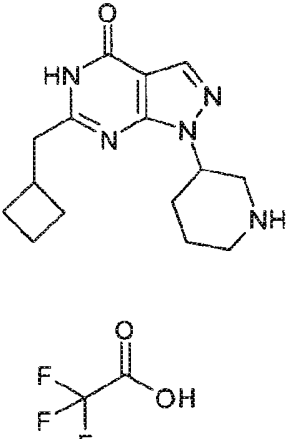
(continuação)

	Estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 13J mistura racêmica		Exp. 12K	1,0 (Método1)	330 (M+H) ⁺
Exp. 13K		Exp. 12B	0,92 (Método1)	310 (M+H) ⁺
Exp. 13L		Exp. 12C	1,07 (Método1)	394 (M+H) ⁺

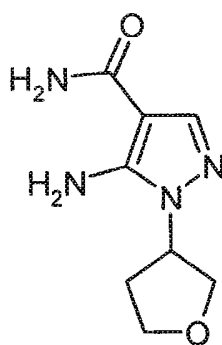
(continuação)

	Estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 13M mistura de estereoisômeros		Exp. 12P	1,04 (Método 1)	344 (M+H) ⁺
Exp. 13N mistura racêmica		Exp. 120	0,37 (Método 1)	319 (M+H) ⁺
Exp. 130 mistura racêmica		Exp. 12S	0,89 (Método 1)	276 (M+H) ⁺

(continuação)

	Estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 13P mistura racêmica		Exp. 12T	1,04 (Método 1)	354 (M+H) ⁺
Exp. 13Q mistura racêmica		Exp. 12U	0,94 (Método 1)	288 (M+H) ⁺

Exemplo 15A



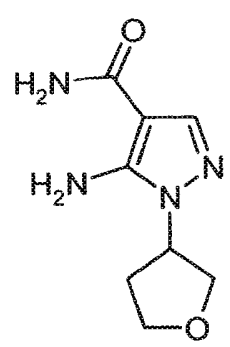
Enantiómero A

Foram misturados 200 mg (1,12 mmol) do Exemplo 9GA com 4,5 mL de solução de amônia (30% em água). A mistura reaccional foi aquecida a 130 °C durante 30 min num forno de microondas. O arrefecimento até à temperatura ambiente foi seguido de evaporação do solvente sob pressão reduzida. Foram obtidos 180 mg (82%) do produto.

GC-MS (Método 3A. 1): T_r : 12,62 min

$[M]^+ = 196$

Exemplo 16A



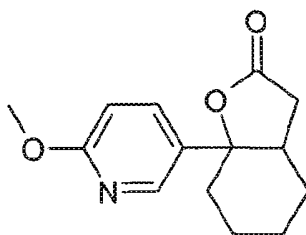
Enantiómero B

Foram misturados 150 mg (0,84 mmol) do Exemplo 9GB com 2,10 mL de solução de amônia (30% em água). A mistura reaccional foi aquecida a 130 °C durante 30 min num forno de microondas. O arrefecimento até à temperatura ambiente foi seguido de evaporação do solvente sob pressão reduzida. Foram obtidos 100 mg (60%) do produto.

GC-MS (Método 3A.2): T_r : 12,59 min

$[M]^+ = 196$

Exemplo 17A, mistura de estereoisômeros

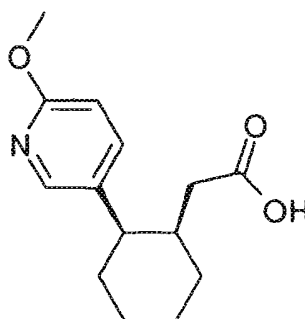


Uma solução de 1,00 g (5,32 mmol) de 2-metoxi-5-bromopiridina em 10 mL de THF anidro foi arrefecida até $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e foi adicionado n-BuLi (3,66 mL, 5,85 mmol, 1,6 M em hexano). Após 10 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ foram adicionados 1,18 g (6,38 mmol) de éster etílico do ácido 2-oxo-ciclo-hexil-acético e a mistura foi aquecida até $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Foi adicionada água (1 mL) e a mistura foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (eluente A: água + 0,13% de TFA, eluente B: acetonitrilo). Foram obtidos 370 mg (28%) do produto como um óleo.

HPLC-MS (Método 1): T_r : 1,23 min

MS (ESI pos): $m/z = 248\text{ } (M+H)^+$

Exemplo 18A, cis, mistura racêmica

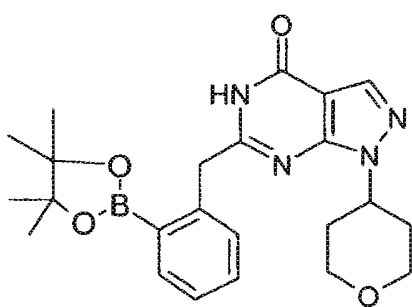


Foram misturados 380 mg (1,54 mmol) do Exemplo 17A com 5 mL de metanol, foram adicionados 50 mg de Pd/C (10%) e a mistura foi hidrogenada à temperatura ambiente (8 h, 50 psi). A mistura reaccional foi filtrada e o resíduo foi lavado com metanol. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Foram obtidos 340 mg (89%) de produto como óleo incolor e utilizados sem mais purificação.

HPLC-MS (Método 1): T_R : 1,01 min

MS (ESI pos): m/z = 250 ($M+H$)⁺

Exemplo 19A



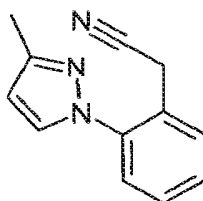
Foram dissolvidos 100 mg (0,48 mmol) do Exemplo 11B em 2 mL de etanol absoluto, foram adicionados 346 mg (1,43 mmol) de [2-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetonitrilo e 25,3 mg (0,63 mmol) de hidreto de sódio (suspensão a 60% em óleo mineral). A mistura reaccional foi aquecida a 130 °C durante 40 min num forno de microondas; o arrefecimento até à temperatura ambiente foi seguido de adição de 25,3 mg (0,63 mmol) de hidreto de sódio (suspensão a 60% em óleo mineral) e de uma segunda irradiação de microondas (130 °C; 40 min). O arrefecimento até à temperatura ambiente foi seguida de adição de cloreto de amónio e diclorometano; as duas fases foram separadas e o resíduo foi purificado por cromatografia flash sobre SiO₂. Foram obtidos 55 mg (26%) do produto como um sólido.

HPLC-MS (Método 1E hydro): T_r: 9,98 min

MS (APCI pos): m/z = 331 (M+H)⁺

Exemplo 20A

[2-(3-Metil-pirazol-1-il)-fenil]acetonitrilo



Um balão de fundo redondo foi carregado sob atmosfera inerte com iodeto de cobre (760 mg, 4 mmol), foi adicionado

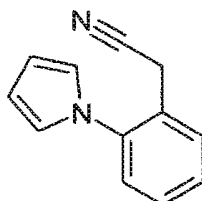
carbonato de césio (3,91 g, 12 mmol), em seguida dimetilformamida (20 mL), previamente desgaseificada, seguida de 2-Bromofenilacetoneitrilo (519 μ L, 4 mmol), 3-Metilpirazole (3,32 mL, 40 mmol) e N-N'-dimetiletilenodiamina (425,86 μ L, 4 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 120 °C durante 2,5 horas. Depois de arrefecer, a mistura reaccional foi filtrada através de uma almofada de celite que foi enxaguada com dimetilformamida. O volume foi reduzido sob pressão reduzida, foi adicionada solução aquosa saturada de cloreto de amónio e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NH_4Cl , solução aquosa saturada de cloreto de sódio, em seguida seca sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia flash sobre SiO_2 utilizando mistura de ciclo-hexano/acetato de etilo de polaridade crescente (desde 100% de ciclo-hexano até 100% de acetato de etilo) como eluente. O óleo obtido foi ainda purificado por SPE Stratosphere "PL-THIOL MP" para remover completamente os sais de cobre. O composto em epígrafe foi obtido como um óleo escuro espesso (300 mg, 38%).

GC-MS (Método 3A.1): T_r : 10,47 min

MS: 197 $[\text{M}]^+$.

Exemplo 21A

(2-Pirrol-1-il-fenil)-acetonitrilo



Sob atmosfera inerte, uma solução de 500 mg (3,783 mmol) de 2-Aminofenilacetonitrilo e 1 mL (7,566 mmol) de 2,5-Dimetoxitetra-hidrofurano em 5 mL de ácido acético foi aquecida a 60 °C durante 2 horas. Depois de arrefecer, a mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash sobre SiO₂ utilizando uma mistura de ciclo-hexano/acetato de etilo de polaridade crescente (desde 100% de ciclo-hexano até 100% de acetato de etilo) como eluente. O composto em epígrafe foi obtido como um óleo amarelo claro (470 mg, 68,2%).

GC-MS (Método 3A): T_r: 9,75 min

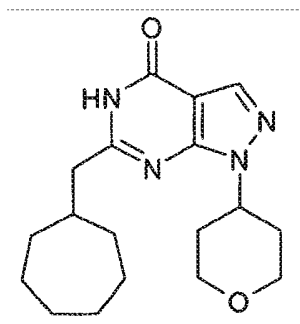
MS: 182 [M]⁺.

Formas de realização ilustrativas:

A secção seguinte apresenta, para ilustração, compostos que têm propriedades de inibição de PDE 9, sejam eles para ilustrar os compostos de acordo com a invenção ou para proporcionar conhecimento sobre o seu processo de fabrico. Entre estes

exemplos encontram-se os compostos que são objecto da presente invenção. Outros detalhes sobre o âmbito da presente invenção são dados na descrição.

Exemplo 1

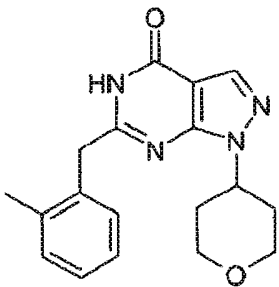
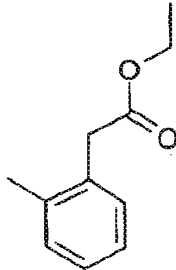
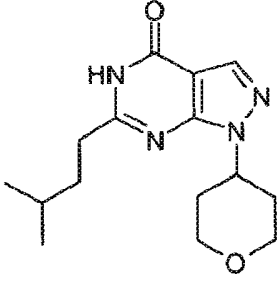
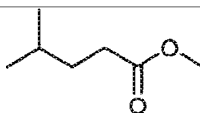
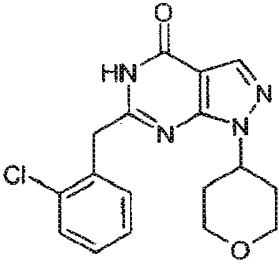
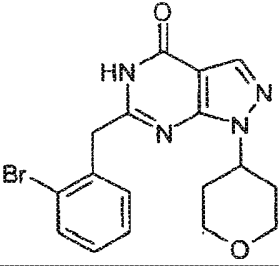


Foram dissolvidos 100 mg (0,48 mmol) do Exemplo 11B em 5 mL de etanol absoluto, foram adicionados 400 mg (2,17 mmol) do Exemplo 5V e 100 mg (2,5 mmol) de hidreto de sódio (suspensão a 60% em óleo mineral). A mistura reaccional foi aquecida a 150 °C durante 30 min num forno de microondas. O arrefecimento até à temperatura ambiente foi seguido de evaporação do solvente sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (eluente A: água + 0,13% de TFA, eluente B: acetonitrilo). Foram obtidos 29 mg (18%) do produto como um sólido branco.

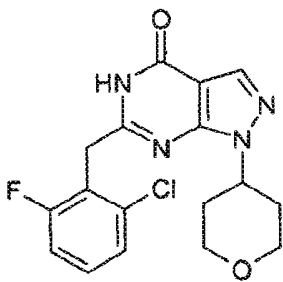
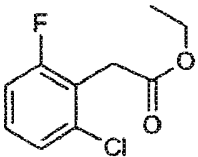
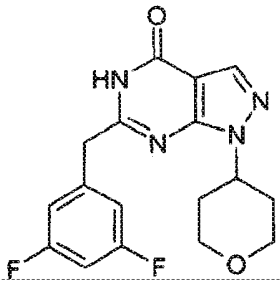
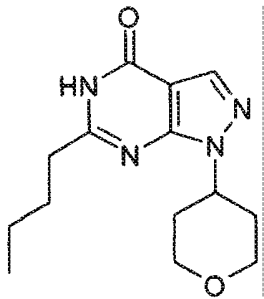
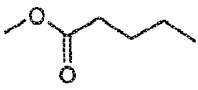
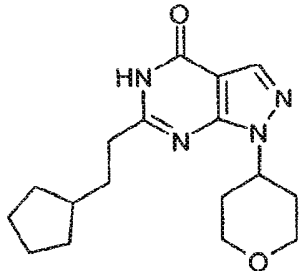
HPLC-MS (Método 1): T_r : 1,08 min

MS (ESI pos): m/z = 331 ($M+H$)⁺

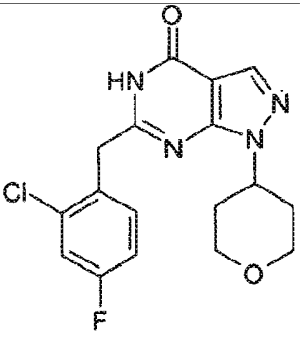
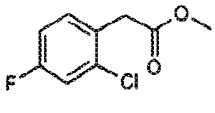
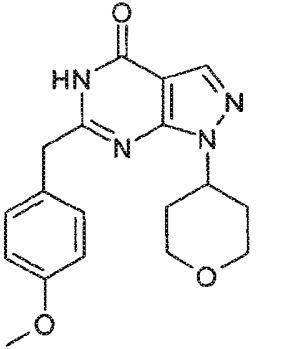
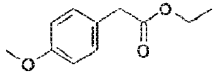
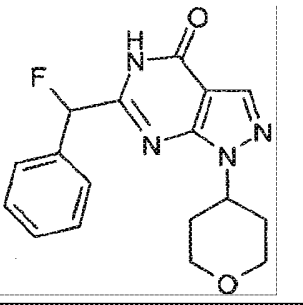
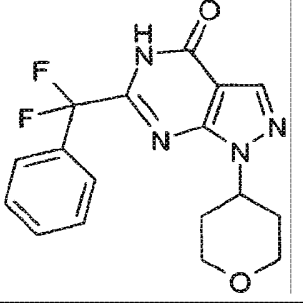
Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 1, utilizando os pirazoles e ésteres ou nitrilos correspondentes como materiais de partida

	estrutura	material de partida: pirazole	material de partida: éster ou nitrilo	T _r [min]	MS (ESI-APCI pos/neg, m/z)
Exp. 2		Exemplo 11B		1,27 (Método 1)	325 (M+H) ⁺
Exp. 3		Exemplo 11B		1,22 (Método 1)	291 (M+H) ⁺
Exp. 4		Exemplo 11B	Exemplo 5Y	1,23 (Método 1)	345/347 (Cl) (M+H) ⁺
Exp. 5		Exemplo 11B	Exemplo 5U	1,29 (Método 1)	389/91 (Br) (M+H) ⁺

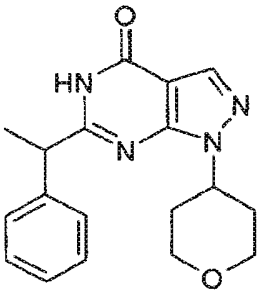
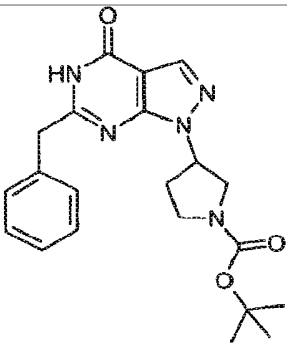
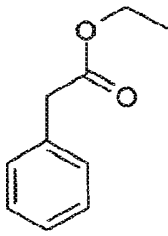
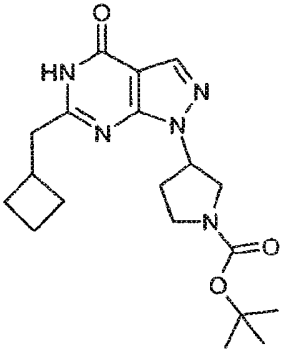
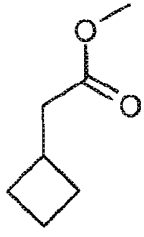
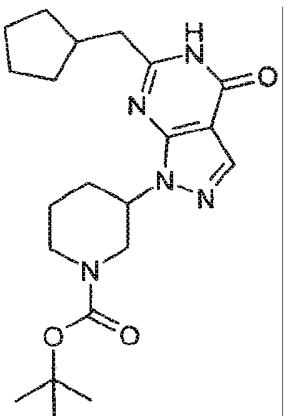
(continuação)

	estrutura	material de partida: pirazole	material de partida: éster ou nitrilo	T _r [min]	MS (ESI-APCI pos/neg, m/z)
Exp. 6		Exemplo 11B		1,28 (Método 1)	363/65 (Cl) (M+H) ⁺
Exp. 7		Exemplo 11B	Exemplo 5W	1,22 (Método 1)	345 (M-H) ⁻
Exp. 8		Exp. 11B		1,14 (Método 1)	277 (M+H) ⁺
Exp. 9		Exp. 11B	Exemplo 5X	1,37 (Método 1)	317 (M+H) ⁺

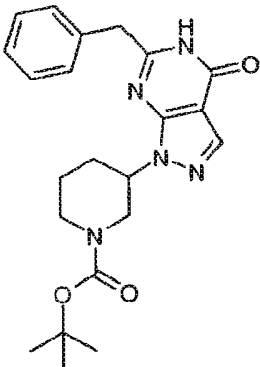
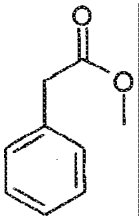
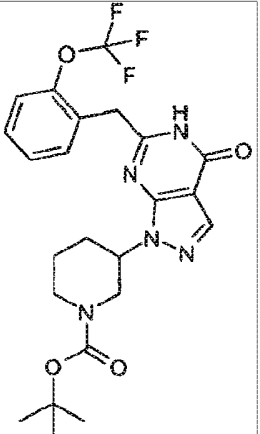
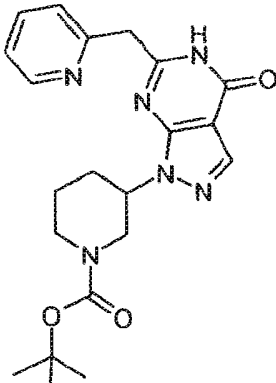
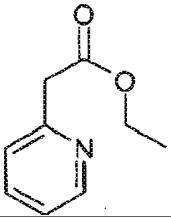
(continuação)

	estrutura	material de partida: pirazole	material de partida: éster ou nitrilo	T _r [min]	MS (ESI- APCI pos/neg, m/z)
Exp. 10		Exp. 11B		1,30 (Método 1)	361/63 (Cl) (M+H) ⁺
Exp. 11		Exp. 11B		1,18 (Método 1)	341 (M+H) ⁺
Exp. 12 mistura racêmica		Exp. 11B	Exemplo 5AA	1,44 (Método 1)	329 (M+H) ⁺
Exp. 13		Exp. 11B	Exemplo 5AB	1,26 (Método 1)	347 (M+H) ⁺

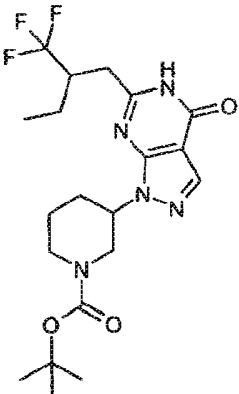
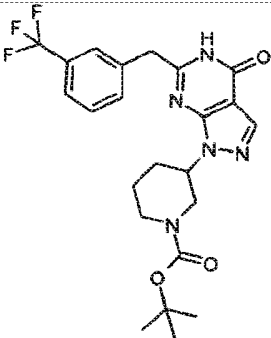
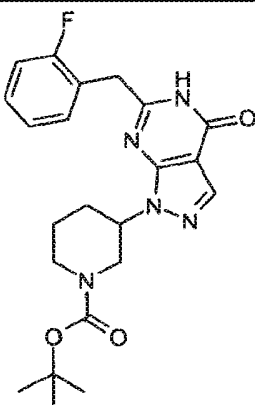
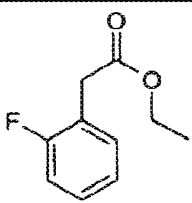
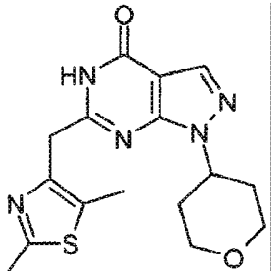
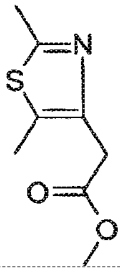
(continuação)

	estrutura	material de partida: pirazole	material de partida: éster ou nitrilo	T _r [min]	MS (ESI-APCI pos/neg, m/z)
Exp. 14 mistura racêmica		Exp: 11B	Exemplo 5AF	1,28 (Método 1)	325 (M+H) ⁺
Exp. 15 mistura racêmica		Exp. 11A		1,49 (Método 1)	396 (M+H) ⁺
Exp. 16 mistura racêmica		Exp. 11A		1,49 (Método 1)	374 (M+H) ⁺
Exp. 17 mistura racêmica		Exp. 11D	Exemplo 5AC	1,65 (Método 1)	402 (M+H) ⁺

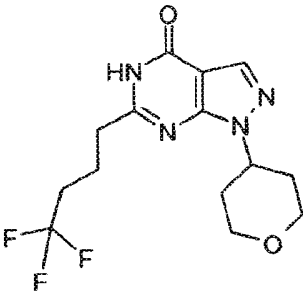
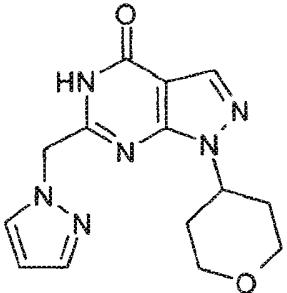
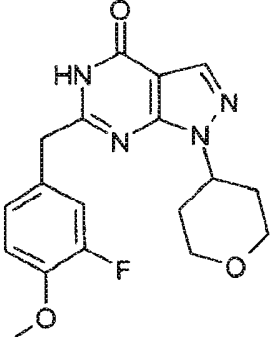
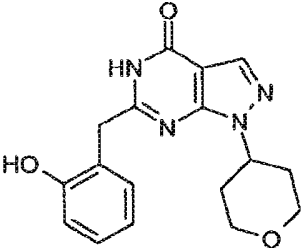
(continuação)

	estrutura	material de partida:	material de partida: éster ou nitrilo	T _r [min]	MS (ESI- APCI pos/neg, m/z)
Exp. 18 mistura racêmica		Exp. 11D		1,55 (Método 1)	408 (M+H) ⁺
Exp. 19 mistura racêmica		Exp. 11D	Exemplo 5AE	1,67 (Método 1)	494 (M+H) ⁺
Exp. 20 mistura racêmica		Exp. 11D		1,13 (Método 1)	411 (M+H) ⁺

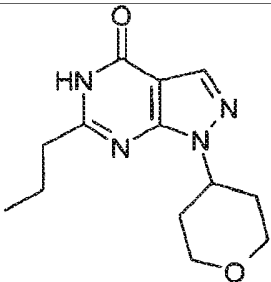
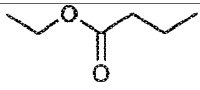
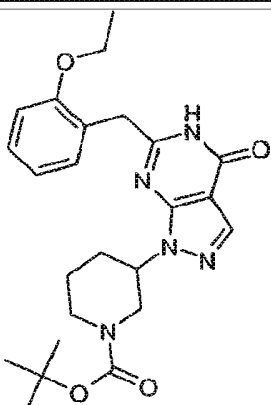
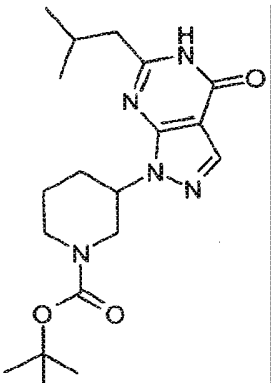
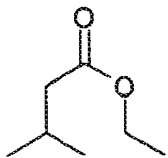
(continuação)

	estrutura	material de partida: pirazole	material de partida: éster ou nitrilo	T _r [min]	MS (ESI-APCI pos/neg, m/z)
Exp. 21 mistura racêmica		Exp. 11D	Exemplo 5T	1,63 (Método 1)	444 (M+H) ⁺
Exp. 22 mistura racêmica		Exp. 11D	Exemplo 5AH	1,66 (Método 1)	478 (M+H) ⁺
Exp. 23 mistura racêmica		Exp. 11D		1,53 (Método 1)	428 (M+H) ⁺
Exp. 24		Exp. 11B		0,91 (Método 1)	346 (M+H) ⁺

(continuação)

	estrutura	material de partida: pirazole	material de partida: éster ou nitrilo	T _r [min]	MS (ESI- APCI pos/neg, m/z)
Exp. 25		Exp. 11 B	Exemplo 5AI	1,17 (Método 1)	331 (M+H) ⁺
Exp. 26		Exp. 11 B	Exemplo 5AN	0,87 (Método 1)	301 (M+H) ⁺
Exp. 27		Exp. 11B	Exemplo 5AJ	1,17 (Método 1)	359 (M+H) ⁺
Exp. 28		Exp. 11B	Exemplo 5AM	1,08 (Método 1)	327 (M+H) ⁺

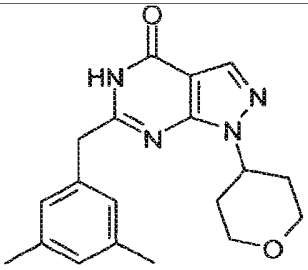
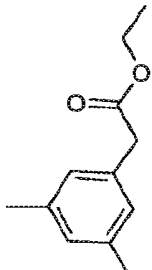
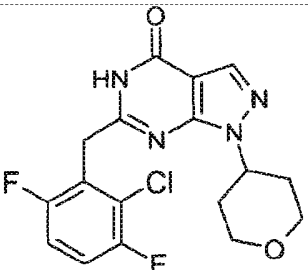
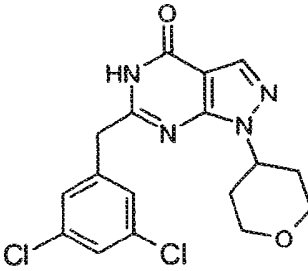
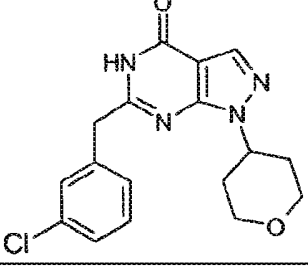
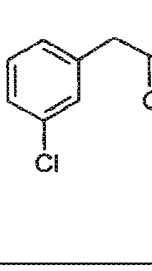
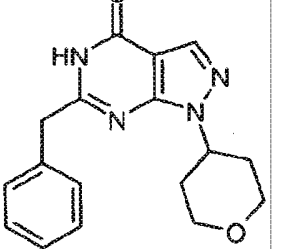
(continuação)

	estrutura	material de partida: pirazole	material de partida: éster ou nitrilo	T _r [min]	MS (ESI- APCI pos/neg, m/z)
Exp. 29		Exp. 11B		1,02 (Método 1)	263 (M+H) ⁺
Exp. 30 mistura racêmica		Exp. 11D	Exemplo 5AK	1,63 (Método 1)	454 (M+H) ⁺
Exp. 31 mistura racêmica		Exp. 11D		1,51 (Método 1)	376 (M+H) ⁺

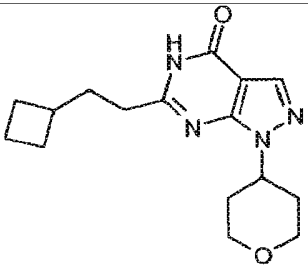
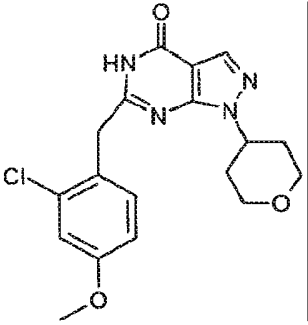
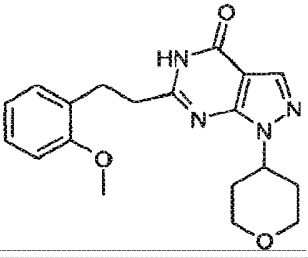
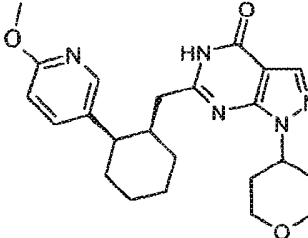
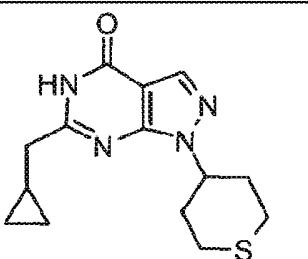
(continuação)

	estrutura	material de partida: pirazole	material de partida: éster ou nitrilo	T _r [min]	MS (ESI-APCI pos/neg, m/z)
Exp. 32 mistura racêmica		Exp. 11D		1,56 (Método 1)	388 (M+H) ⁺
Exp. 33		Exp. 11B	Exemplo 5AO	1,29 (Método 1)	375/377 (Cl) (M+H) ⁺
Exp. 34		Exp. 11B		1,11 (Método 1)	317 (M+H) ⁺
Exp. 35		Exp. 11B		1,17 (Método 1)	366 (M+H) ⁺

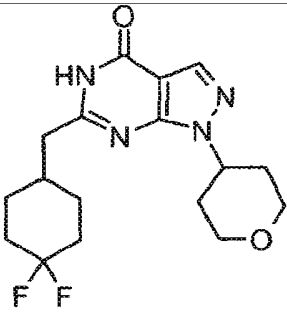
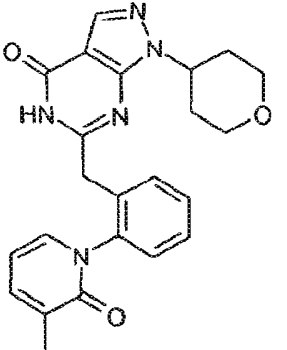
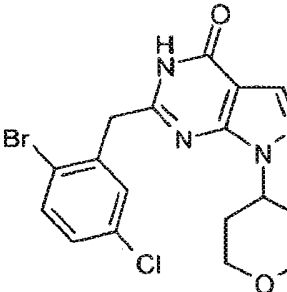
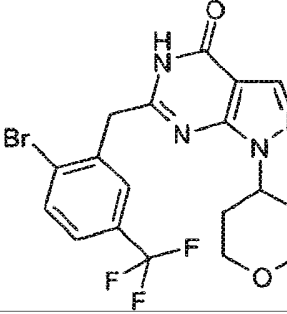
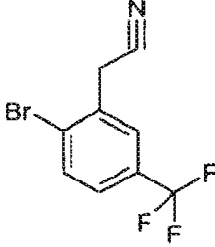
(continuação)

	estrutura	material de partida: pirazole	material de partida: éster ou nitrilo	T _r [min]	MS (ESI- APCI pos/neg, m/z)
Exp. 36		Exp. 11B		1,36 (Método 1)	339 (M+H) ⁺
Exp. 37		Exp. 11B	Exemplo 5AL	1,3 (Método 1)	381/383 (Cl) (M+H) ⁺
Exp. 38		Exp. 11B	Exemplo 5Z	1,44 (Método 1)	379/381/3 83 (Cl ₂) (M+H) ⁺
Exp. 39		Exp. 11B		1,28 (Método 1)	345/347 (Cl) (M+H) ⁺
Exp. 40		Exp. 11B		1,16 (Método 1)	311 (M+H) ⁺

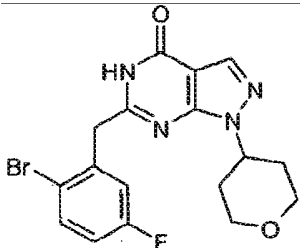
(continuação)

	estrutura	material de partida: pirazole	material de partida: éster ou nitrilo	T _r [min]	MS (ESI-APCI pos/neg, m/z)
Exp. 40-1		Exp. 11B	Exp. 5ALC	1,30 (Método 1)	303 (M+H) ⁺
Exp. 40-2		Exp. 11B	Exemplo 5ALB	1,31 (Método 1)	375 (M+H) ⁺
Exp. 40-3		Exp. 11B	Exemplo 5ALD	1,25 (Método 1)	355 (M+H) ⁺
Exp. 40-4 cis, mistura racêmica		Exp. 11B	Exp. 5HA	1,18 (Método 1)	424 (M+H) ⁺
Exp. 40-5		Exp. 11IC	Exp. 5ALA	1,24 (Método 1)	291 (M+H) ⁺

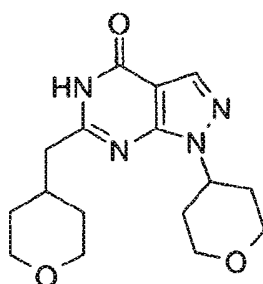
(continuação)

	estrutura	material de partida:	material de partida:	T _r [min]	MS (ESI- APCI pos/neg, m/z)
Exp. 40-6		Exp. 11B	Exemplo 5TA	1,22 (Método 1)	353 (M+H) ⁺
Exp. 40-7		Exp. 11B	Exemplo 5AP	1,35 (Método 1)	418 (M+H) ⁺
Exp. 40-8		Exp. 11B	Exemplo 5ALF	1,78 (Método 5)	423/425/4 27 (M+H) ⁺ (Cl/Br)
Exp. 40-9		Exp. 11B		1,81 (Método 5)	458/460 (M+H) ⁺ (Br)

(continuação)

	estrutura	material de partida: pirazole	material de partida: éster ou nitrilo	T _r [min]	MS (ESI-APCI pos/neg, m/z)
Exp. 40-10		Exp. 11B	Exemplo 5ALG	1,33 (Método 1)	407/409 (M+H) ⁺ (Br)

Exemplo 41

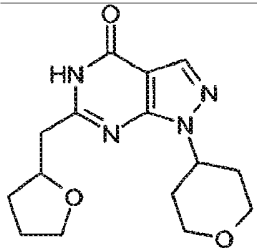
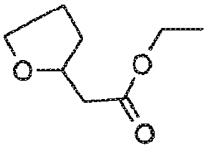
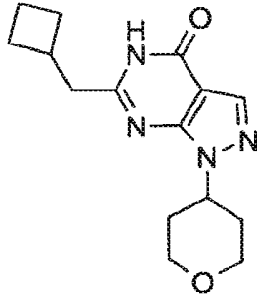
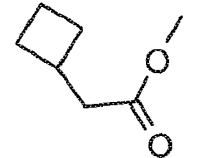
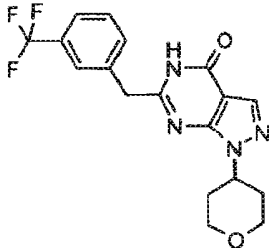
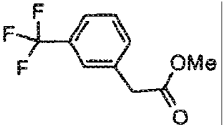


Foram dissolvidos 80 mg (0,38 mmol) do Exemplo 11B em 1 mL de etanol absoluto, foram adicionados 262 mg (1,52 mmol) de tetra-hidropiran-4-il-acetato de etilo e 45,1 mg (1,10 mmol) de hidreto de sódio (suspensão a 60% em óleo mineral). A mistura reaccional foi aquecida a 150 °C durante 40 min num forno de microondas. O arrefecimento até 20 °C foi seguido de evaporação do solvente sob pressão reduzida. O resíduo foi tratado com água (10 mL), acidificado com HCl (10% em água) e extraído duas vezes com diclorometano (2 mL). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com éter para dar 65 mg (53,7%) do produto como um sólido branco.

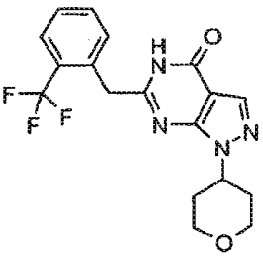
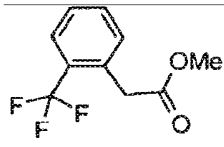
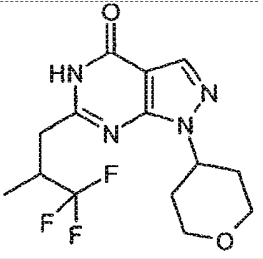
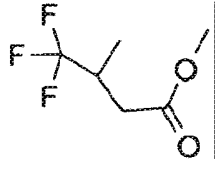
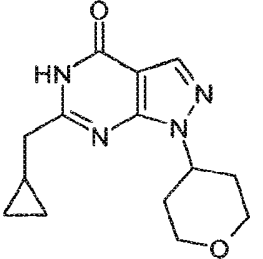
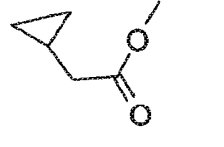
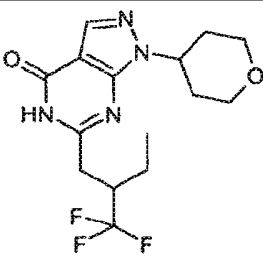
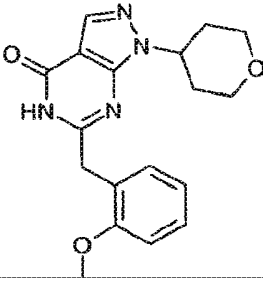
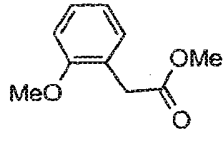
HPLC-MS (Método Grad_C8_NH₄COOH): T_r: 1,89 min

MS (ESI pos): m/z = 319 (M+H)⁺.

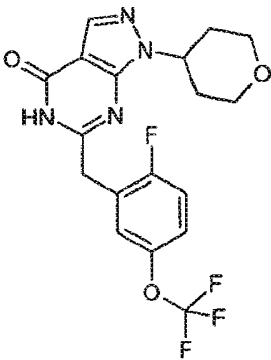
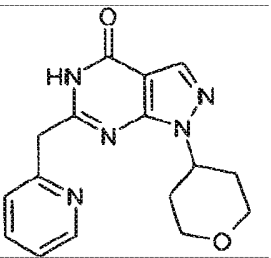
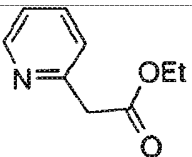
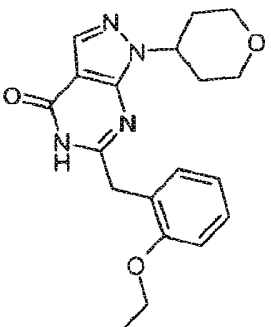
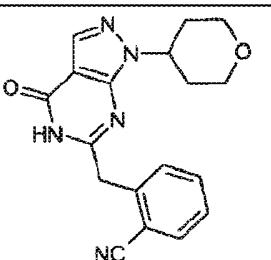
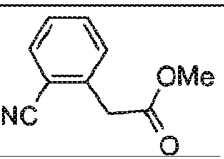
Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 41, utilizando as pirazolil-carboxamidas e ésteres correspondentes como materiais de partida.

	Estrutura	pirazolil-carboxamida	Éster	T _r [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Exp. 42 mistura racêmica		Exp. 11B		2,02 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	305 (M+H) ⁺
Exp. 43		Exp. 11B		2,40 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	289 (M+H) ⁺
Exp. 44		Exp. 11B		3,06 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	379 (M+H) ⁺

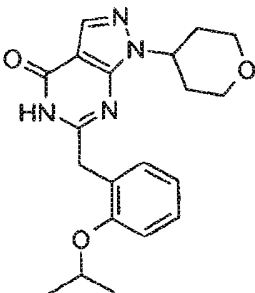
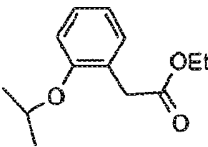
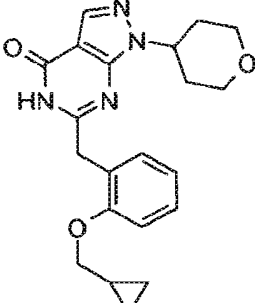
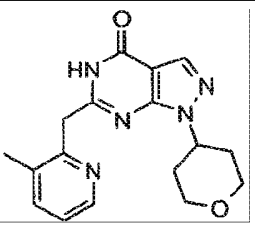
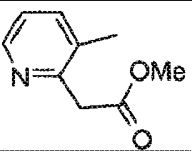
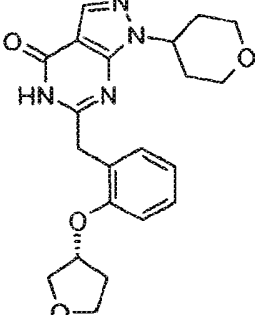
(continuação)

	Estrutura	pirazolil- carboxamida	Éster	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exp. 45		Exp. 11B		3,04 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	379 (M+H) ⁺
Exp. 46 mistura racêmica		Exp. 11B		2,77 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	331 (M+H) ⁺
Exp. 47		Exp. 11B		2,21 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	275 (M+H) ⁺
Exp. 48 mistura racêmica		Exp. 11B	Exp. 5T	2,84 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	345 (M+H) ⁺
Exp. 49		Exp. 11B		2,57 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	341 (M+H) ⁺

(continuação)

	Estrutura	pirazolil- carboxamida	Éster	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exp. 50		Exp. 11B	Exp. 5E	3,02 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	413 (M+H) ⁺
Exp. 51		Exp. 11B		5,97 (Método 1E hydro)	312 (M+H) ⁺
Exp. 52		Exp. 11B	Exp. 5AK	2,75 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	355 (M+H) ⁺
Exp. 53		Exp. 11B		2,75 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	336 (M+H) ⁺

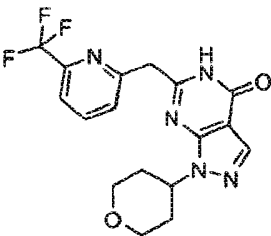
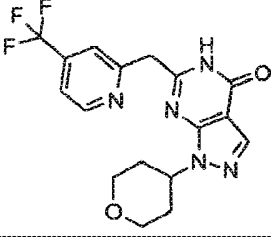
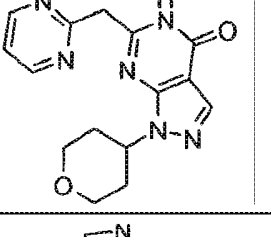
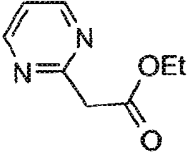
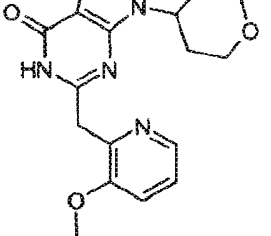
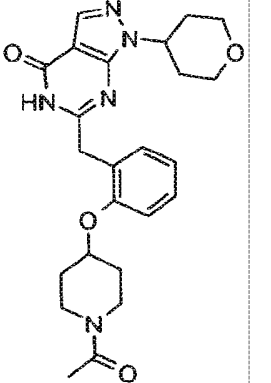
(continuação)

	Estrutura	pirazolil- carboxamida	Éster	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exp. 54		Exp. 11B		3,15 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	369 (M+H) ⁺
Exp. 55		Exp. 11B	Exp. 5K	3,21 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	381 (M+H) ⁺
Exp. 56		Exp. 11B		6,52 (Método 1E hydro)	326 (M+H) ⁺
Exp. 57 Enantió- mero R		Exp. 11B	Exp. 5M	2,64 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	397 (M+H) ⁺

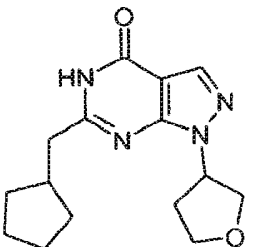
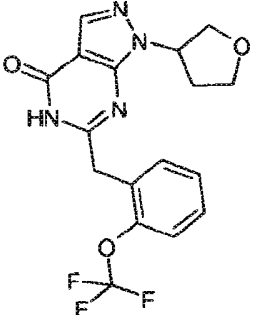
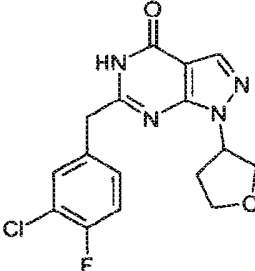
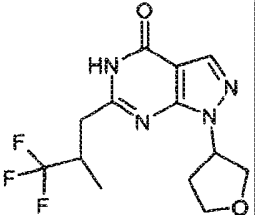
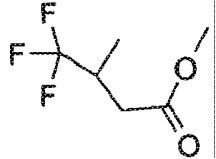
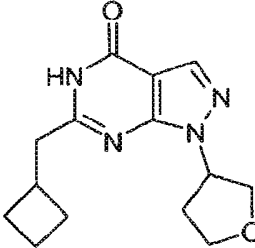
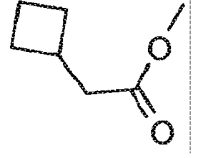
(continuação)

	Estrutura	pirazolil- carboxamida	Éster	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exp. 58 Enantiô- mero S				2,64 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	397 (M+H) ⁺
Exp. 60				2,78 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	411 (M+H) ⁺
Exp. 61 Enantiô- mero A				2,68 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH) 15,32 (Quiral 1)	345 (M+H) ⁺
Exp. 62 Enantiô- mero B				2,68 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH) 18,74 (Quiral 1)	345 (M+H) ⁺
Exp. 63				9,37 (Método 2F)	380 (M+H) ⁺

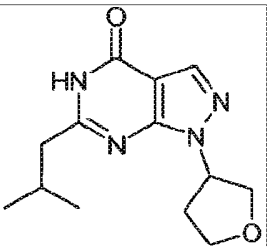
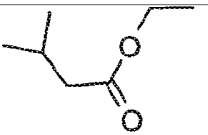
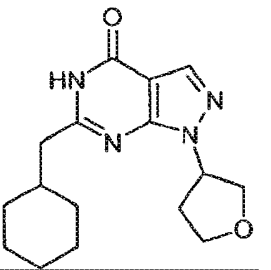
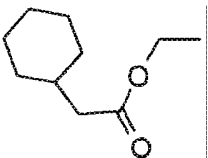
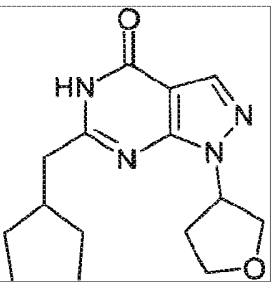
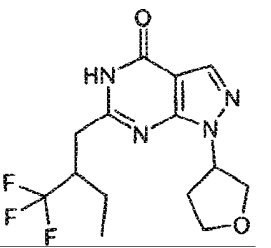
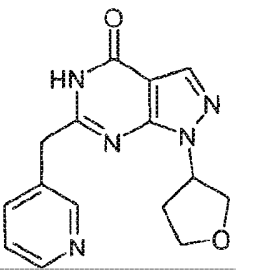
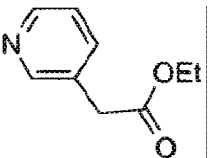
(continuação)

	Estrutura	pirazolil- carboxamida	Éster	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exp. 64		Exp. 11B	Exp. 5S	6,75 (Método 1E hydro)	380 (M+H) ⁺
Exp. 65		Exp. 11B	Exp. 5R	9,45 (Método 2F)	380 (M+H) ⁺
Exp. 66		Exp. 11B		6,70 (Método 2F)	313 (M+H) ⁺
Exp. 67		Exp. 11B	Exp. 5Q	2,38 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	342 (M+H) ⁺
Exp. 68		Exp. 11B	Exp. 5I	1,95 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	452 (M+H) ⁺

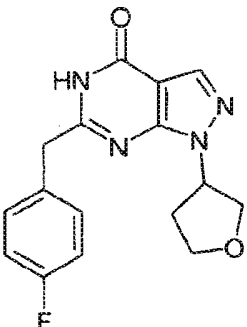
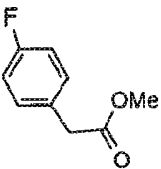
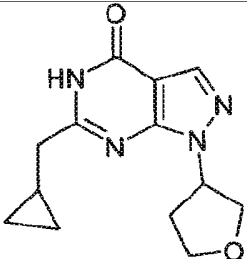
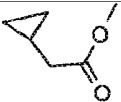
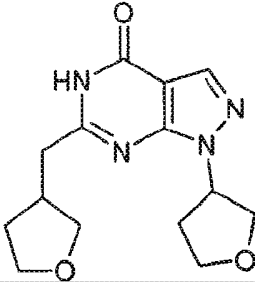
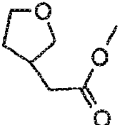
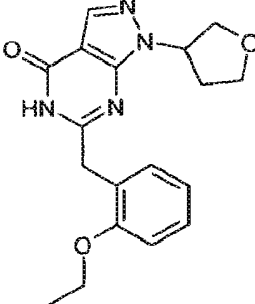
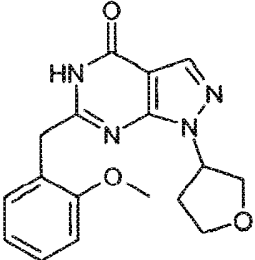
(continuação)

	Estrutura	pirazolil- carboxamida	Éster	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exp. 69 mistura racêmica		Exp. 11E	Exp. 5AC	7,30 (Método 1E)	289 (M+H) ⁺
Exp. 70 mistura racêmica		Exp. 11E	Exp. 5AE	7,70 (Método 1E fusion)	381 (M+H) ⁺
Exp. 71 mistura racêmica		Exp. 11E	Exp. 5F	7,68 (Método 1E fusion)	349 (M+H) ⁺
Exp. 72 mistura de estereo- isômeros		Exp. 11E		9,82 (Método 2F)	317 (M+H) ⁺
Exp. 73 mistura racêmica		Exp. 11 E		9,44 (Método 2F)	275 (M+H) ⁺

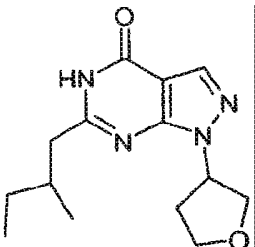
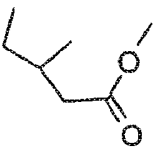
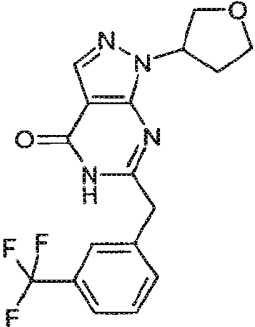
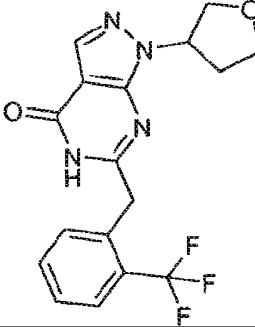
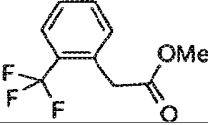
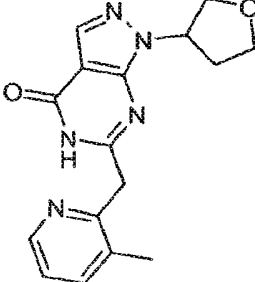
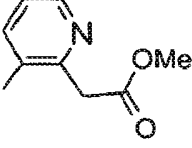
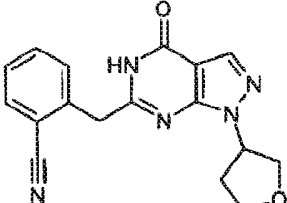
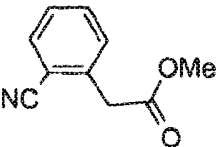
(continuação)

	Estrutura	pirazolil- carboxamida	Éster	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exp. 74 mistura racêmica		Exp. 11E		8,89 (Método 2F)	263 (M+H) ⁺
Exp. 75 mistura racêmica		Exp. 11E		10,69 (Método 2F)	303 (M+H) ⁺
Exp. 76 mistura racêmica		Exp. 11E	Exp. 5H	10,57 (Método 2F)	291 (M+H) ⁺
Exp. 77 mistura de estereo- isômeros		Exp. 11E	Exp. 5T	10,55 (Método 2F)	331 (M+H) ⁺
Exp. 78 mistura racêmica		Exp. 11E		4,83 (Método 1E Hydro)	298 (M+H) ⁺

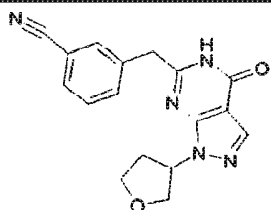
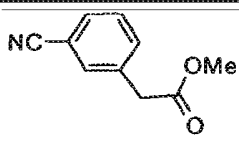
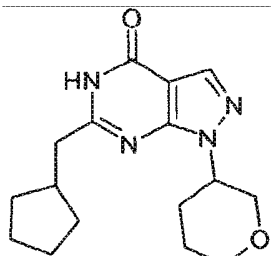
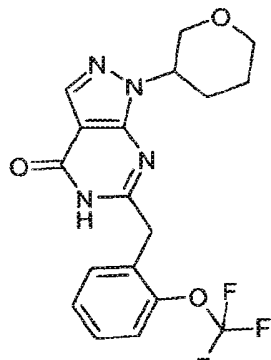
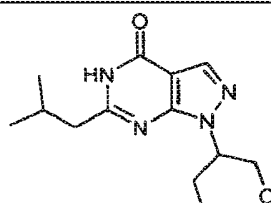
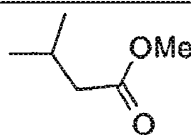
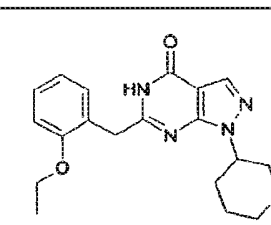
(continuação)

	Estrutura	pirazolil- carboxamida	Éster	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exp. 79 mistura racêmica		Exp. 11E		7,10 (Método 1E fusion)	315 (M+H) ⁺
Exp. 80 mistura racêmica		Exp. 11E		5,97 (Método 1E fusion)	261 (M+H) ⁺
Exp. 81 mistura de estereo- isômeros		Exp. 11E		4,73 (Método 1E hydro)	291 (M+H) ⁺
Exp. 82 mistura racêmica		Exp. 11E	Exp. 5AK	7,37 (Método 1E hydro)	341 (M+H) ⁺
Exp. 83 mistura racêmica		Exp. 11E	Exp. 5AD	6,85 (Método 1E hydro)	327 (M+H) ⁺

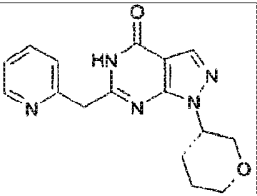
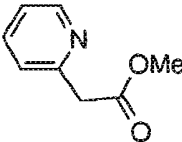
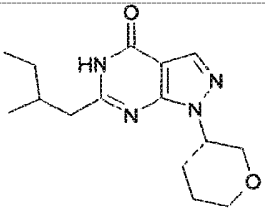
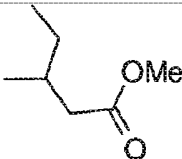
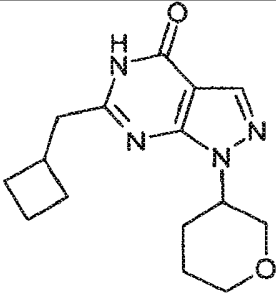
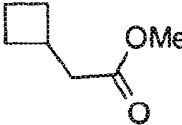
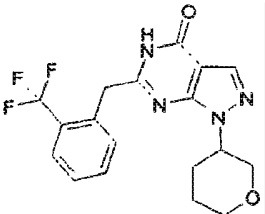
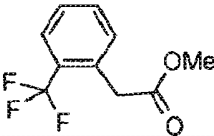
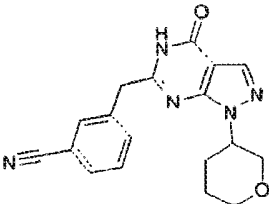
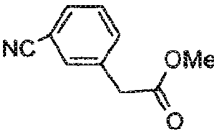
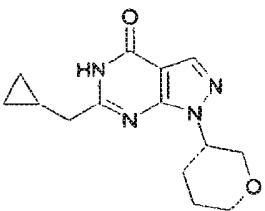
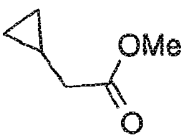
(continuação)

	Estrutura	pirazolil- carboxamida	Éster	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exp. 84 mistura de estereo- isômeros		Exp. 11E		6,88 (Método 1E hydro)	277 (M+H) ⁺
Exp. 85 mistura racêmica		Exp. 11E	Exp. 5AH	7,93 (Método 1E hydro)	365 (M+H) ⁺
Exp. 86 mistura racêmica		Exp. 11E		10,93 (Método 2F)	365 (M+H) ⁺
Exp. 87 mistura racêmica		Exp. 11E		5,43 (Método 1E hydro)	312 (M+H) ⁺
Exp. 88 mistura racêmica		Exp. 11E		5,43 (Método 1E hydro)	312 (M+H) ⁺

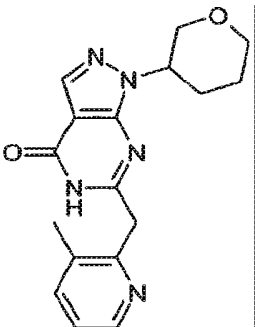
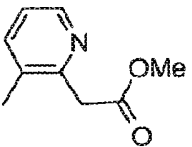
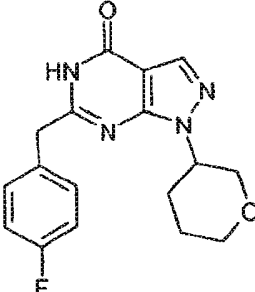
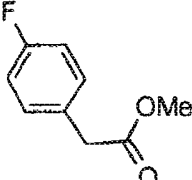
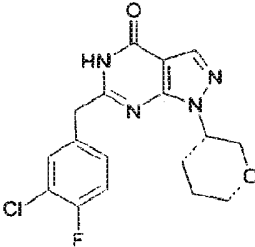
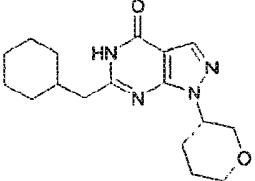
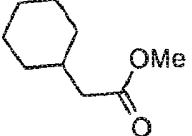
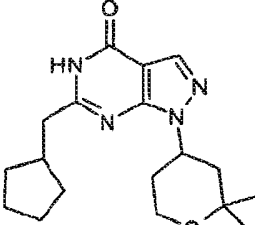
(continuação)

	Estrutura	pirazolil- carboxamida	Éster	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exp. 89 mistura racêmica		Exemplo 11E		5,28 (Método 1E hydro)	322 (M+H) ⁺
Exp. 90 mistura racêmica		Exp. 11F	Exp. 5AC	8 (Método 1E hydro)	303 (M+H) ⁺
Exp. 91 mistura racêmica		Exp. 11 F	Exp. 5AE	8,45 (Método 1E hydro)	395 (M+H) ⁺
Exp. 92 mistura racêmica		Exp. 11 F		6,93 (Método 1E hydro)	277 (M+H) ⁺
Exp. 93 mistura racêmica		Exp. 11F	Exp. 5AK	8,20 (Método 1E hydro)	355 (M+H) ⁺

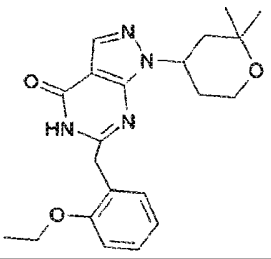
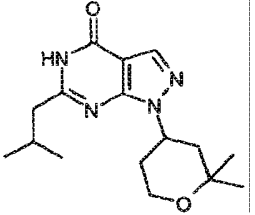
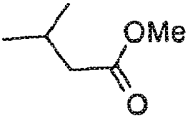
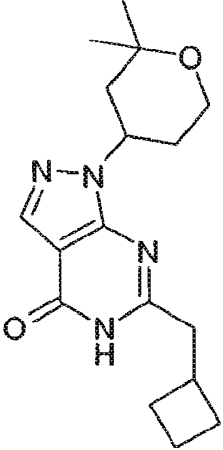
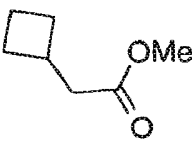
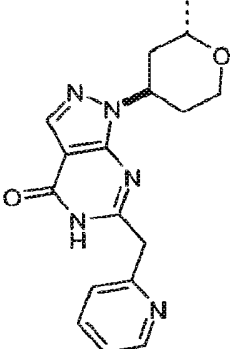
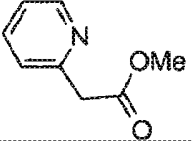
(continuação)

	Estrutura	pirazolil- carboxamida	Éster	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exp. 94 mistura racêmica		Exp. 11F		6,28 (Método 1E hydro)	312 (M+H) ⁺
Exp. 95 mistura de estereo- isômeros		Exp. 11F		7,70 (Método 1E hydro)	291 (M+H) ⁺
Exp. 96 mistura racêmica		Exp. 11F		7,33 (Método 1E hydro)	289 (M+H) ⁺
Exp. 97 mistura racêmica		Exp. 11F		8,17 (Método 1E hydro)	379 (M+H) ⁺
Exp. 98 mistura racêmica		Exp. 11 F		6,80 (Método 1E hydro)	336 (M+H) ⁺
Exp. 99 mistura racêmica		Exp. 11F		6,43 (Método 1E hydro)	275 (M+H) ⁺

(continuação)

	Estrutura	pirazolil- carboxamida	Éster	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exp. 100 mistura racêmica		Exp. 11F		2,38 (Método 2F)	326 (M+H) ⁺
Exp. 101 mistura racêmica		Exp. 11F		7,52 (Método 1E hydro)	329 (M+H) ⁺
Exp. 102 mistura racêmica		Exp. 11F	Exp. 5F	8,28 (1E hydro)	363 (M+H) ⁺
Exp. 103 mistura racêmica		Exp. 11F		8,70 (Método 1E hydro)	317 (M+H) ⁺
Exp. 104 mistura racêmica		Exp. 11G	Exp. 5AC	8,57 (Método 1E hydro)	331 (M+H) ⁺

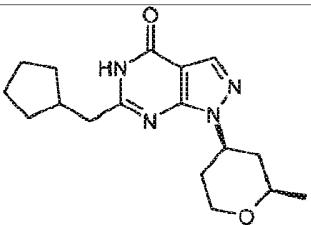
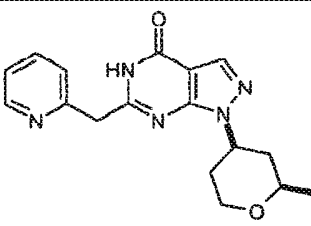
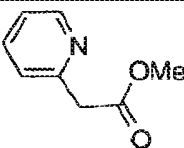
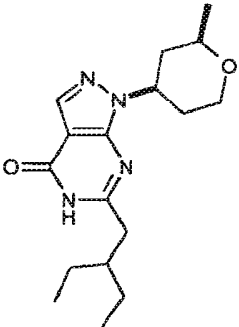
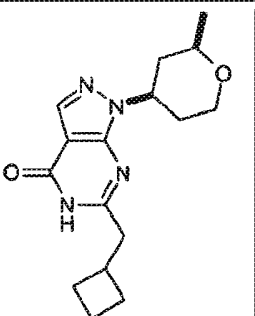
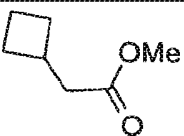
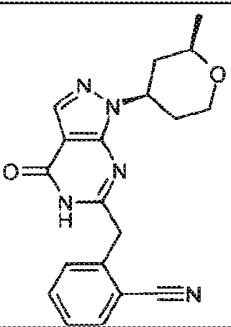
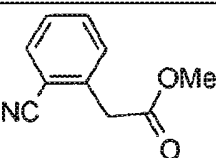
(continuação)

	Estrutura	pirazolil- carboxamida	Éster	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exp. 105 mistura racêmica		Exp. 11G	Exp. 5AK	8,62 (Método 1E hydro)	383 (M+H) ⁺
Exp. 106 mistura racêmica		Exp. 11G	Isovalerato de metilo 	7,58 (Método 1E hydro)	305 (M+H) ⁺
Exp. 108 mistura racêmica		Exp. 11G	Éster metílico do ácido Ciclobutil- acético 	7,93 (Método 1E)	317 (M+H) ⁺
Exp. 111 trans; mistura racêmica		Exp. 11H		2,05 (Método 2F)	326 (M+H) ⁺

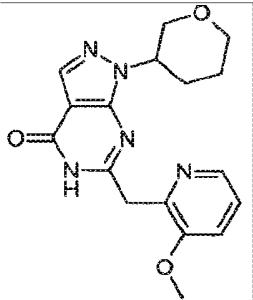
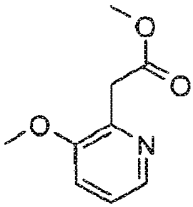
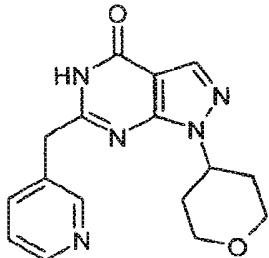
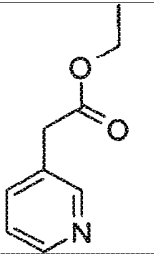
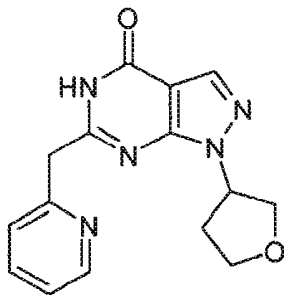
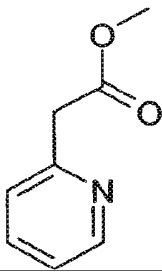
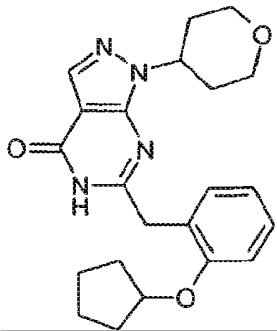
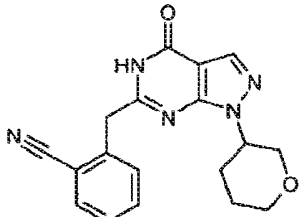
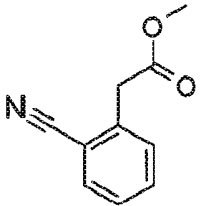
(continuação)

	Estrutura	pirazolil- carboxamida	Éster	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exp. 112 trans; mistura racêmica		Exp. 11H	Exp. 5AC	8,25 (Método 2F)	317 (M+H) ⁺
Exp. 113 trans; mistura racêmica		Exp. 11H		8,42 (Método 1E hydro)	393 (M+H) ⁺
Exp. 114 trans; mistura racêmica		Exp. 11H		7,15 (Método 1E hydro)	291 (M+H) ⁺
Exp. 115 cis; mistura racêmica		Exp. 11I		9,90 (Método 2F)	291 (M+H) ⁺
Exp. 116 cis; mistura racêmica		Exp. 11I		8,18 (Método 1E hydro)	393 (M+H) ⁺

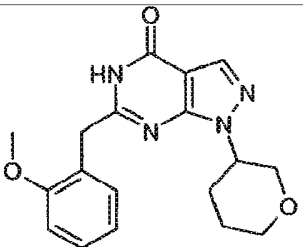
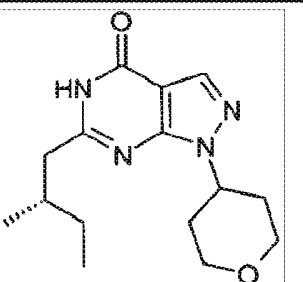
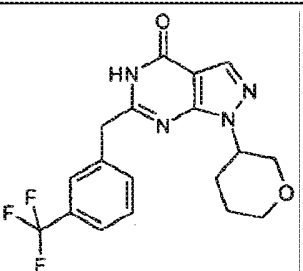
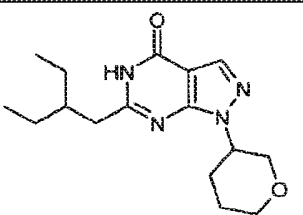
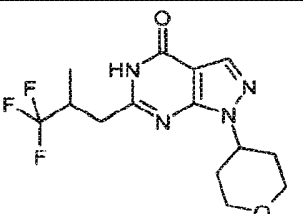
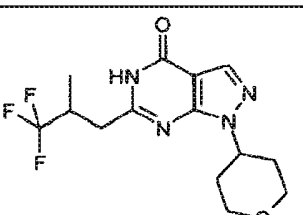
(continuação)

	Estrutura	pirazolil- carboxamida	Éster	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exp. 117 cis; mistura racêmica		Exp. 11I	Exp. 5AC	7,98 (Método 1E hydro)	317 (M+H) ⁺
Exp. 118 cis; mistura racêmica		Exp. 11I		5,80 (Método 1E hydro)	326 (M+H) ⁺
Exp. 119 cis; mistura racêmica		Exp. 11I	Exp. 5H	8,42 (Método 1E hydro)	319 (M+H) ⁺
Exp. 120 cis; mistura racêmica		Exp. 11I		7,33 (Método 1E hydro)	303 (M+H) ⁺
Exp. 121 cis; mistura racêmica		Exp. 11I		9,91 (Método 2F)	350 (M+H) ⁺

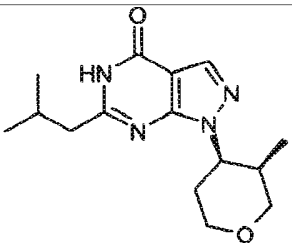
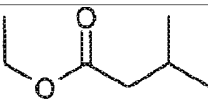
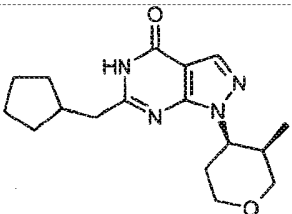
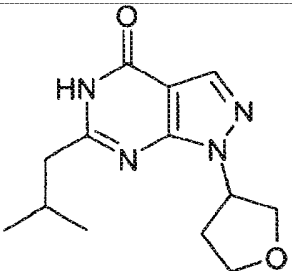
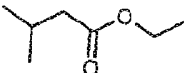
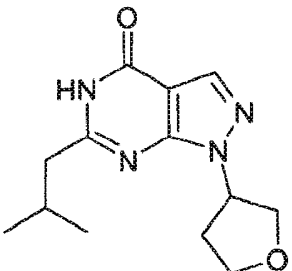
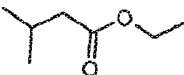
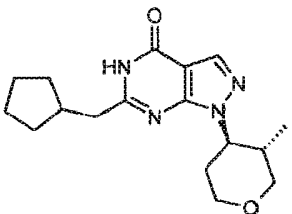
(continuação)

	Estrutura	pirazolil- carboxamida	Éster	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exp. 122 mistura racêmica		Exp. 11F		6,95 (Método 2F)	342 (M+H) ⁺
Exp. 123		Exp. 11B		2,12 (Método Grad_C8_ NH ₄ COOH)	312 (M+H) ⁺
Exp. 124 mistura racêmica		Exp. 11E		4,98 (Método 1E hydro)	298 (M+H) ⁺
Exp. 125		Exp. 11 B	Exp. 5P	8,72 (Método 1E hydro)	395 (M+H) ⁺
Exp. 126 mistura racêmica		Exp. 11F		9,72 (Método 2F)	336 (M+H) ⁺

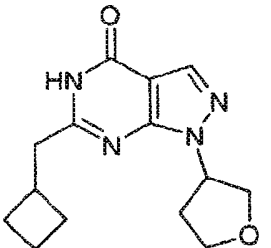
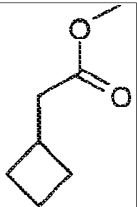
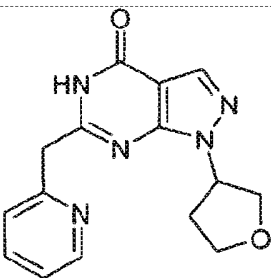
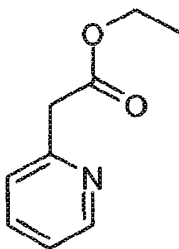
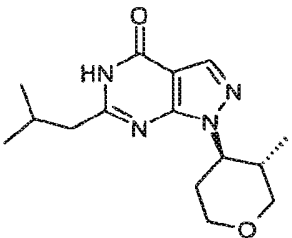
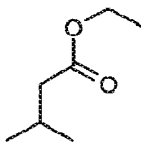
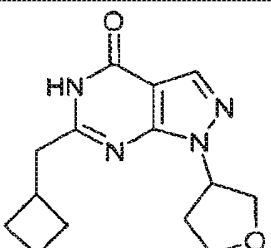
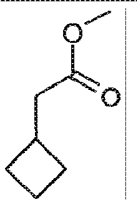
(continuação)

	Estrutura	pirazolil- carboxamida	Éster	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exp. 127 mistura racêmica		Exp. 11F	Exp. 5AB	7,62 (Método 1E hydro)	341 (M+H) ⁺
Exp. 128 Enantiô- mero S		Exp. 11B	Exp. 5G	9,83 (Método 2F)	291 (M+H) ⁺
Exp. 129 mistura racêmica		Exp. 11F	Exp. 5AF	11,56 (Método 2F)	379 (M+H) ⁺
Exp. 130 mistura racêmica		Exp. 11F	Exp. 5H	8,38 (Método 1E hydro)	305 (M+H) ⁺
Exp. 131 Enantiô- mero A		Exp. 11B	Exp. 5B	9,93 (Método 2F)	331 (M+H) ⁺
Exp. 132 Enantiô- mero B		Exp. 11B	Exp. 5C	9,93 (Método 2F)	331 (M+H) ⁺

(continuação)

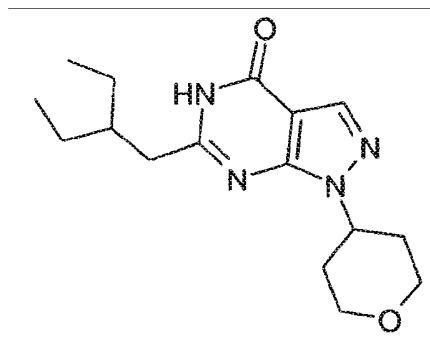
	Estrutura	pirazolil- carboxamida	Éster	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exp. 132-1 cis, mistura racêmica		Exp. 11IA		9,83 (Método 2F)	291 (M+H) ⁺
Exp. 132-2 cis, mistura racêmica		Exp. 11IA	Exp. 5AC	10,96 (Método 2F)	317 (M+H) ⁺
Exp. 132-3 Enantiô- mero A		Exp. 15A		8,84 (Método 2F)	263 (M+H) ⁺
Exp. 132-4 Enantiô- mero B		Exp. 16A		8,96 (Método 2F)	263 (M+H) ⁺
Exp. 132-5 trans, mistura racêmica		Exp. 11IB	Exp. 5AC	10,21 (Método 2F)	317 (M+H) ⁺

(continuação)

	Estrutura	pirazolil- carboxamida	Éster	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exp. 132-6 Enantiô- mero B		Exp. 16A		7,15 (Método 1E Hydro)	275 (M+H) ⁺
Exp. 132-7 Enantiô- mero B		Exp. 16A		5,68 (Método 1E Hydro)	298 (M+H) ⁺
Exp. 132-8 trans, mistura racêmica		Exp. 11IB		9,23 (Método 2F)	291 (M+H) ⁺
Exp. 132-9 Enantiô- mero A		Exp. 15A		8,83 (Método 2L)	275 (M+H) ⁺

Exemplo 133

6-(2-Etil-butil)-1-(tetra-hidro-piran-4-il)-1,5-di-hidro-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona



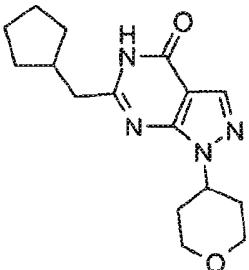
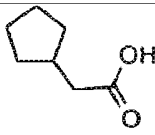
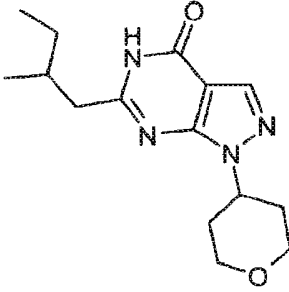
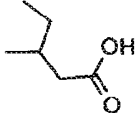
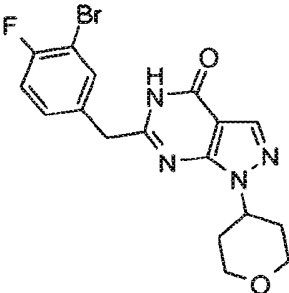
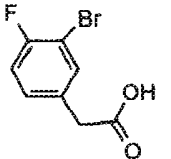
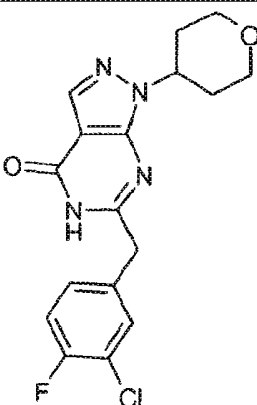
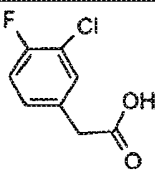
O Exemplo 11B (0,1 g, 0,48 mmol) foi misturado com ácido polifosfórico (1,0 g) e foi adicionado ácido 2-(trifluorometoxi)fenilacético (248 mg, 1,9 mmol). A mistura foi aquecida a 120 °C durante 16 horas. A temperatura foi reduzida até 20 °C e o valor de pH foi ajustado a 7 por adição de amônia (solução a 30% em água). A fase aquosa foi extraída com diclorometano (2x20 mL) e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. A mistura em bruto foi purificada por cromatografia flash. Eluente: hexano/acetato de etilo 40/60. Obteve-se 23,5 mg (16%) como um sólido branco

HPLC-MS (1E) T_r : 6,77 min

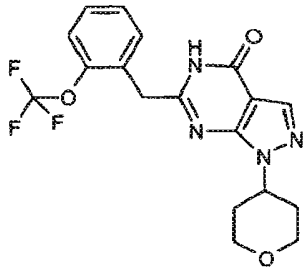
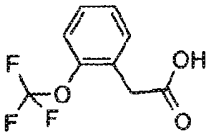
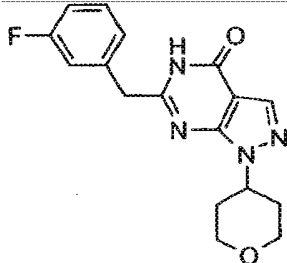
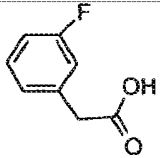
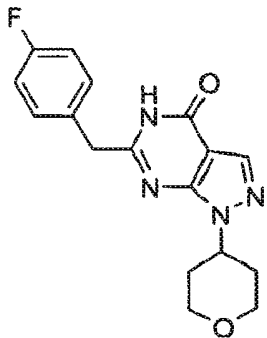
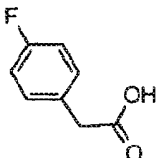
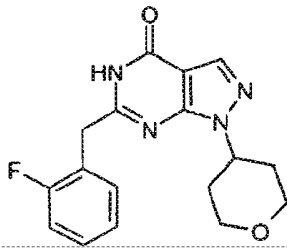
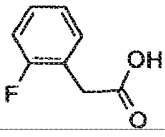
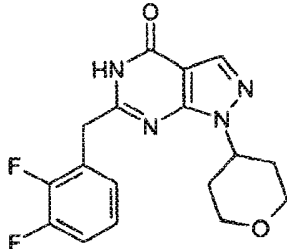
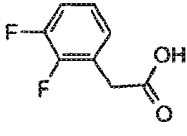
MS (APCI pos): m/z = 305 ($M+H$)⁺

Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 133, utilizando os ácidos carboxílicos correspondentes como materiais de partida:

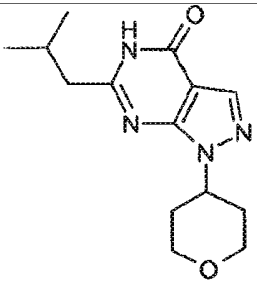
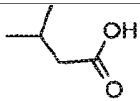
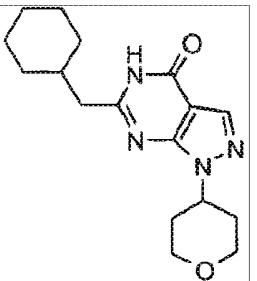
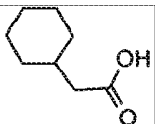
(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exemplo 134			6,37 (Método 1E)	303 (M+H) ⁺
Exemplo 135 mistura racêmica			5,95 (Método 1E)	291 (M+H) ⁺
Exemplo 136			6,57 (Método 1E)	407 (M+H) ⁺
Exemplo 137			6,48 (Método 1E)	363 (M+H) ⁺

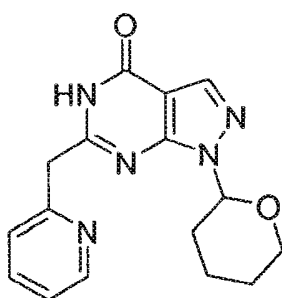
(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exemplo 138			6,72 (Método 1E)	395 (M+H) ⁺
Exemplo 139			2,71 (Método Grad_C8_NH ₄ COOH)	329 (M+H) ⁺
Exemplo 140			2,77 (Método Grad_C8_NH ₄ COOH)	329 (M+H) ⁺
Exemplo 141			2,90 (Método Grad_C8_NH ₄ COOH)	329 (M+H) ⁺
Exemplo 142			3,07 (Método Grad_C8_NH ₄ COOH)	347 (M+H) ⁺

(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI- APCI, m/z)
Exemplo 143			2,71 (Método Grad_C8_NH ₄ COOH)	277 (M+H) ⁺
Exemplo 144			3,28 (Método Grad_C8_NH ₄ COOH)	317 (M+H) ⁺

Exemplo 145, mistura racêmica



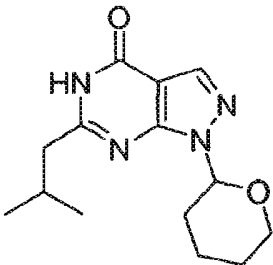
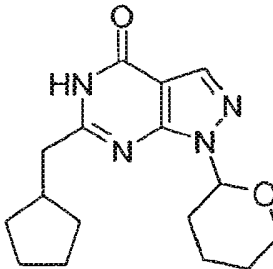
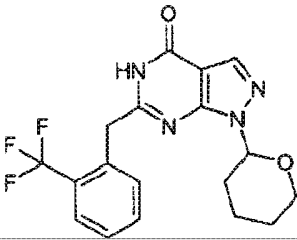
Foram misturados 106 mg (0,47 mmol) do Exemplo 12V com 4 mL de acetato de etilo e 0,5 mL de dimetilformamida, foram adicionados 51 mg (0,61 mmol) de 3,4-di-hidro-2H-pirano e 88,4 mg (0,51 mmol) de ácido p-toluenossulfônico. A mistura reaccional foi aquecida até 60 °C e agitada durante 2 h. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente foi adicionado acetato

de etilo e a mistura foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio saturado e com cloreto de sódio saturado. A camada orgânica foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC-MS preparativa. Foram obtidos 31,5 mg (21,7%).

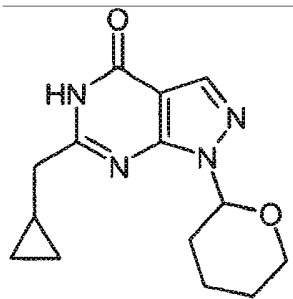
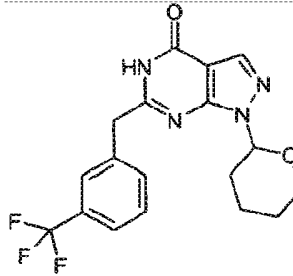
MS (APCI pos): $m/z = 312 \text{ (M+H)}^+$

HPLC-MS (Método 2F) T_r : 8,26 min

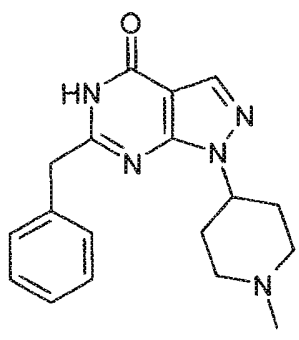
Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 145, utilizando as pirazolopirimidinonas correspondentes como materiais de partida.

	estrutura	material de partida	T_r [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Exp. 146 mistura racêmica		Exemplo 12W	9,99 (Método 2F)	277 $(M+H)^+$
Exp. 147 mistura racêmica		Exemplo 12X	10,98 (Método 2F)	303 $(M+H)^+$
Exp. 147-1 mistura racêmica		Exemplo 12Y	10,98 (Método 2F)	303 $(M+H)^+$

(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI-APCI, m/z)
Exemplo 147-2 mistura racêmica		Exemplo 12AA	9,56 (Método 2F)	275 (M+H) ⁺
Exemplo 147-3 mistura racêmica		Exemplo 12Z	11,62 (Método 2F)	379 (M+H) ⁺

Exemplo 148

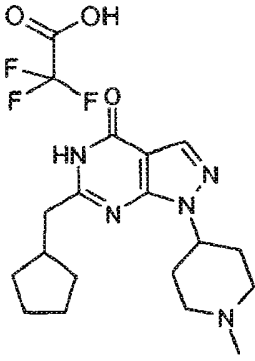
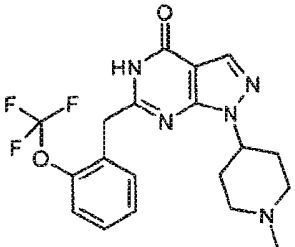


Foram dissolvidos 160 mg (470 μmol) do Exemplo 12E em 10 mL de metanol e foram adicionados 350 mg de níquel de Raney. A mistura reaccional foi hidrogenada à temperatura ambiente durante 6 h, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Foram obtidos 100 mg (65%) do produto.

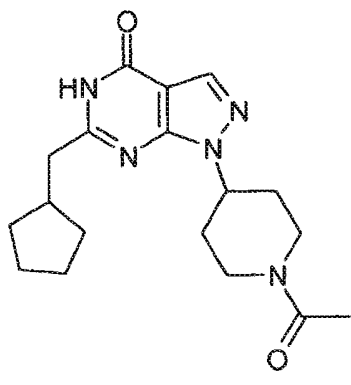
HPLC-MS (Método 1): T_r : 0,95 min

MS (ESI pos): m/z = 324 (M+H)

Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 148, utilizando os N-óxidos correspondentes como materiais de partida.

	estrutura	material de partida	T_r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 149		Exemplo 12D	0,95 (Método 1)	316 (M+H) ⁺
Exp. 150		Exemplo 12F	1,11 (Método 1)	408 (M+H) ⁺

Exemplo 151



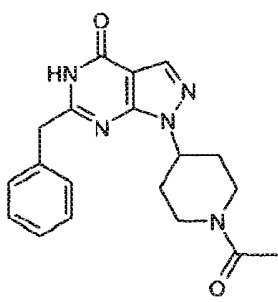
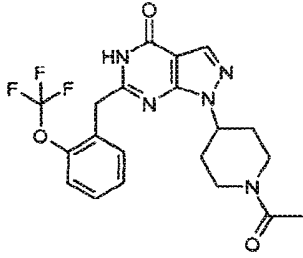
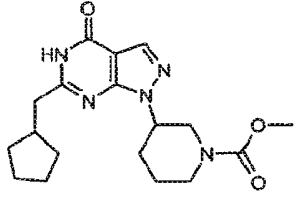
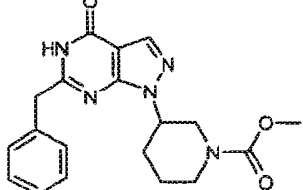
Foram dissolvidos 62 mg (150 μ mol) do Exemplo 13B em 4 mL de diclorometano, foram adicionados 22,5 μ L (300 μ mol) de cloreto de acetilo e 42 μ L (300 μ mol) de trietilamina. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente, de um dia para o outro. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (eluente A: água + 0,13% de TFA, eluente B: acetonitrilo). Foram obtidos 28 mg (55%) do produto.

HPLC-MS (Método 1): T_r : 1,18 min

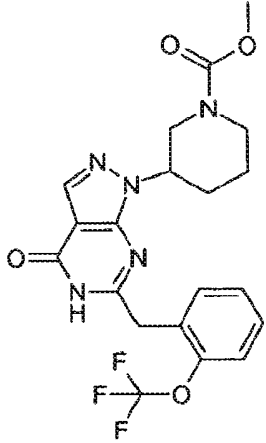
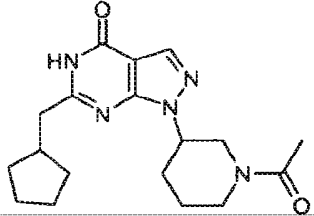
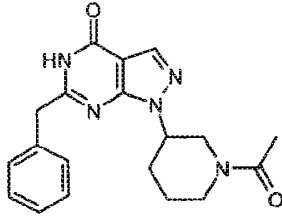
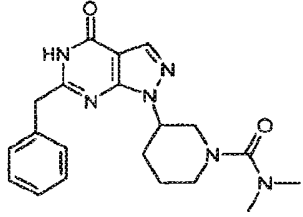
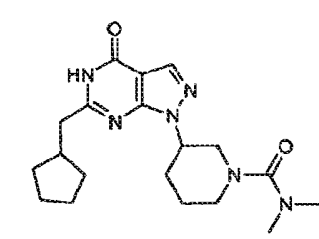
MS (ESI pos): m/z = 344 ($M+H$)⁺

Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 151, utilizando os materiais de partida correspondentes. Será evidente que como agente de acilação não foi introduzido cloreto de acetilo para todos os compostos mas foram utilizados outros agentes de acilação como cloroformato de metoxilo, cloreto de amino carbonilo substituído ou não substituído, cloreto de fenoxycarbonilo não substituído ou

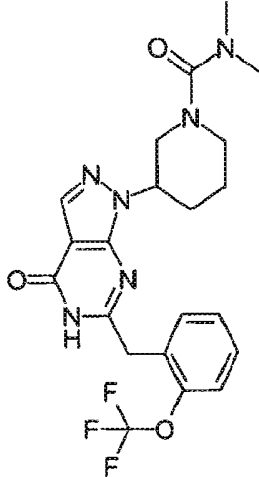
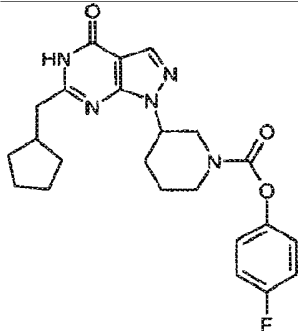
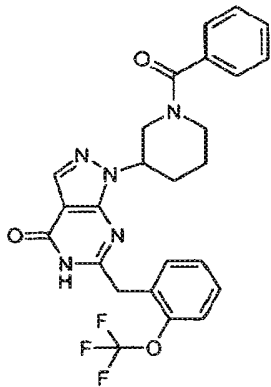
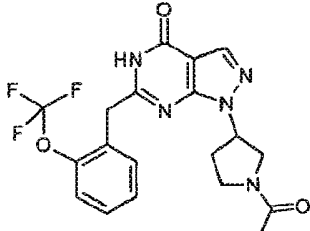
substituído, cloreto de benzoílo não substituído ou substituído comercialmente disponível.

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 152		Exemplo 13K	1,09 (Método 1)	352 (M+H) ⁺
Exp. 153		Exemplo 13L	1,25 (Método 1)	436 (M+H) ⁺
Exp. 154 mistura racêmica		Exemplo 13C	1,38 (Método 1)	360 (M+H) ⁺
Exp. 155 mistura racêmica		Exemplo 13D	1,30 (Método 1)	368 (M+H) ⁺

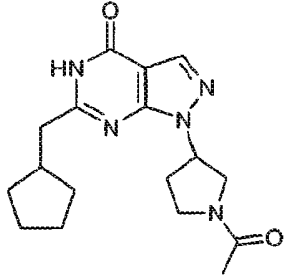
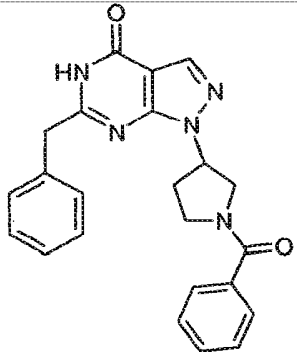
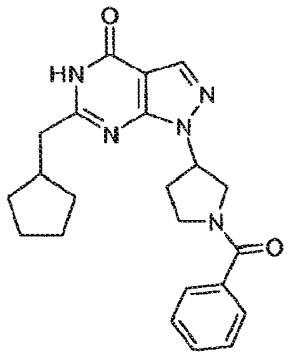
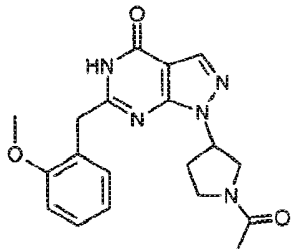
(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 156 mistura racêmica		Exemplo 13E	1,44 (Método 1)	452 (M+H) ⁺
Exp. 157 mistura racêmica		Exemplo 13C	1,20 (Método 1)	344 (M+H) ⁺
Exp. 158 mistura racêmica		Exemplo 13D	1,16 (Método 1)	352 (M+H) ⁺
Exp. 159 mistura racêmica		Exemplo 13D	1,25 (Método 1)	381 (M+H) ⁺
Exp. 160 mistura racêmica		Exemplo 13C	1,30 (Método 1)	373 (M+H) ⁺

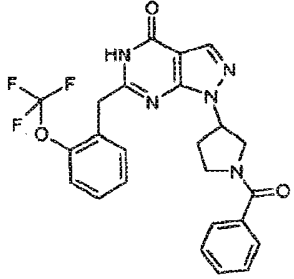
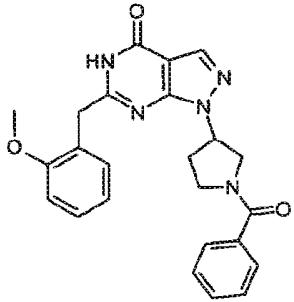
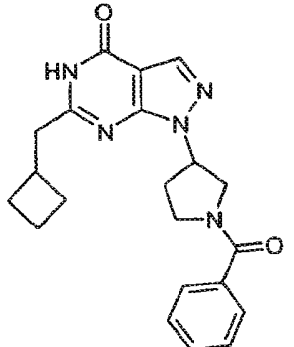
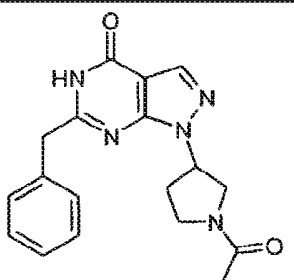
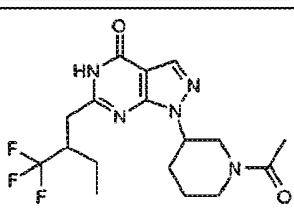
(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 161 mistura racêmica		Exemplo 13E	1,38 (Método 1)	465 (M+H) ⁺
Exp. 162 mistura racêmica		Exemplo 13C	1,62 (Método 1)	440 (M+H) ⁺
Exp. 163 mistura racêmica		Exemplo 13E	1,48 (Método 1)	498 (M+H) ⁺
Exp. 164 mistura racêmica		Exemplo 13G	1,23 (Método 1)	422 (M+H) ⁺

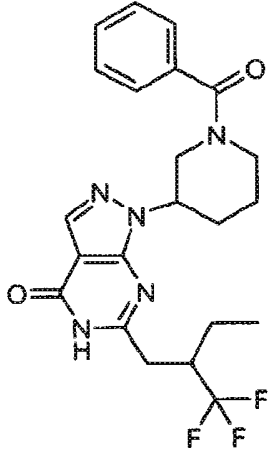
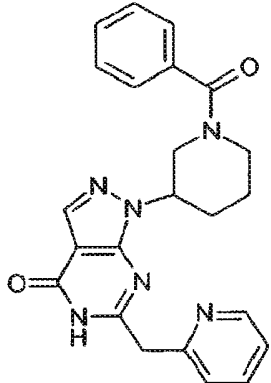
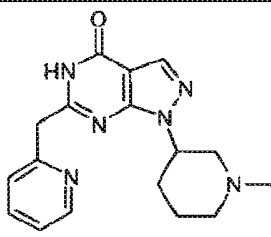
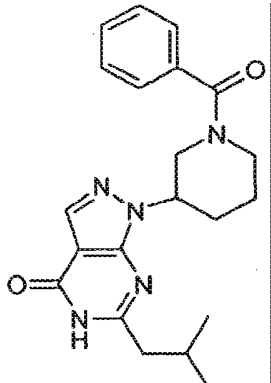
(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 165 mistura racêmica		Exemplo 13A	1,14 (Método 1)	330 (M+H) ⁺
Exp. 166 mistura racêmica		Exemplo 13F	1,28 (Método 1)	400 (M+H) ⁺
Exp. 167 mistura racêmica		Exemplo 13A	1,36 (Método 1)	392 (M+H) ⁺
Exp. 168 mistura racêmica		Exemplo 13H	1,1 (Método 1)	368 (M+H) ⁺

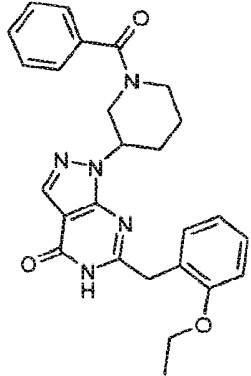
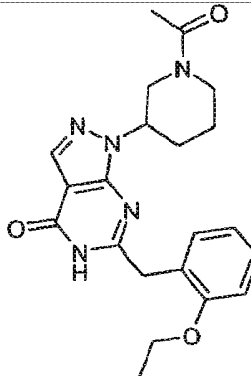
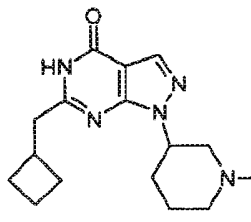
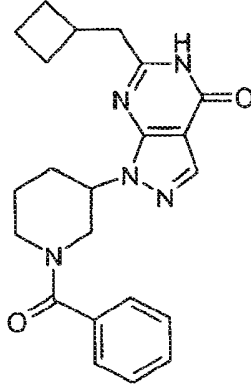
(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 169 mistura racêmica		Exemplo 13G	1,44 (Método 1)	484 (M+H) ⁺
Exp. 170 mistura racêmica		Exemplo 13H	1,32 (Método 1)	430 (M+H) ⁺
Exp. 171 mistura racêmica		Exemplo 13I	1,29 (Método 1)	378 (M+H) ⁺
Exp. 172 mistura racêmica		Exemplo 13F	1,07 (Método 1)	338 (M+H) ⁺
Exp. 173 mistura de estereoisômeros		Exemplo 13M	1,25 (Método 1)	386 (M+H) ⁺

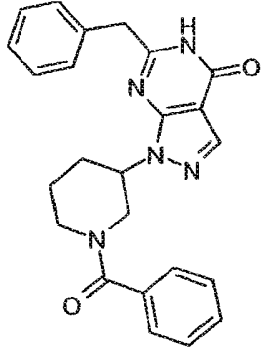
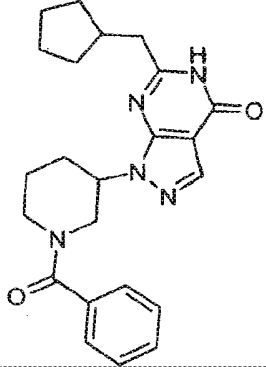
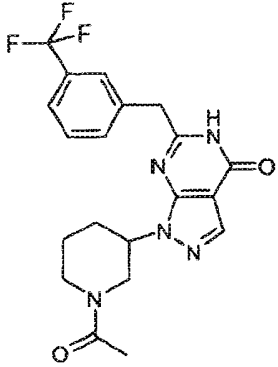
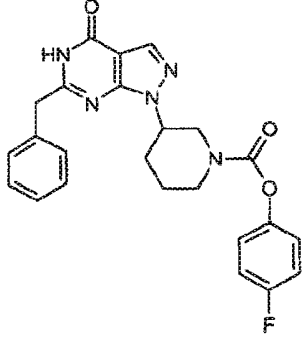
(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 174 mistura de estereo-isômeros		Exemplo 13M	1,44 (Método 1)	448 (M+H) ⁺
Exp. 175 mistura racêmica		Exemplo 13N	1,04 (Método 1)	415 (M+H) ⁺
Exp. 176 mistura racêmica		Exemplo 13N	0,84 (Método 1)	353 (M+H) ⁺
Exp. 177 mistura racêmica		Exemplo 13O	1,31 (Método 1)	380 (M+H) ⁺

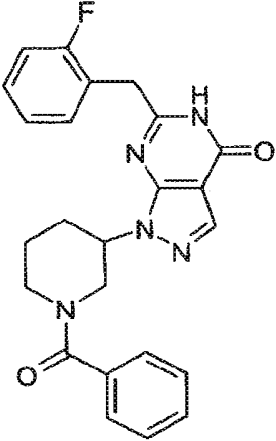
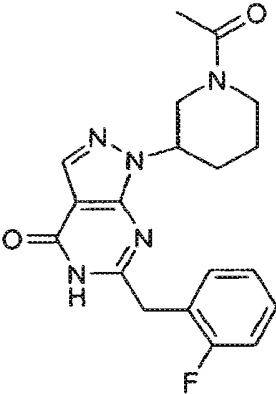
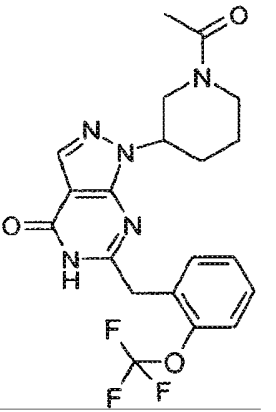
(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 178 mistura racêmica		Exemplo 13P	1,43 (Método 1)	458 (M+H) ⁺
Exp. 179 mistura racêmica		Exemplo 13P	1,24 (Método 1)	396 (M+H) ⁺
Exp. 180 mistura racêmica		Exemplo 13Q	1,14 (Método 1)	330 (M+H) ⁺
Exp. 181 mistura racêmica		Exemplo 13Q	1,34 (Método 1)	392 (M+H) ⁺

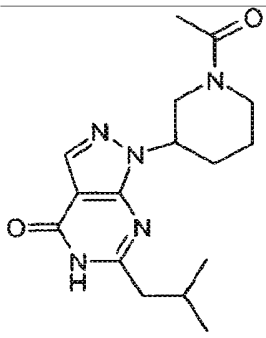
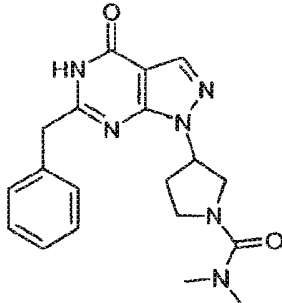
(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 182 mistura racêmica		Exemplo 13D	1,35 (Método 1)	414 (M+H) ⁺
Exp. 183 mistura racêmica		Exemplo 13C	1,41 (Método 1)	406 (M+H) ⁺
Exp. 184 mistura racêmica		Exemplo 205	1,30 (Método 1)	420 (M+H) ⁺
Exp. 185 mistura racêmica		Exemplo 13D	1,53 (Método 1)	448 (M+H) ⁺

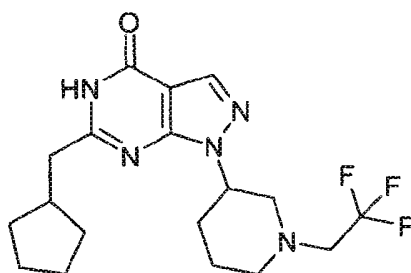
(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 186 mistura racêmica		Exemplo 204	1,35 (Método 1)	432 (M+H) ⁺
Exp. 187 mistura racêmica		Exemplo 204	1,15 (Método 1)	370 (M+H) ⁺
Exp. 188 mistura racêmica		Exemplo 13E	1,29 (Método 1)	436 (M+H) ⁺

(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 189 mistura racêmica		Exemplo 130	1,08 (Método 1)	318 (M+H) ⁺
Exp. 190 mistura racêmica		Exemplo 13F	1,18 (Método 1)	367 (M+H) ⁺

Exemplo 191, mistura racêmica



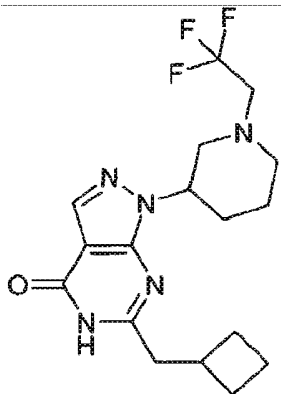
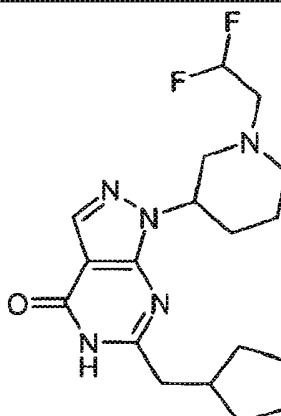
Foram dissolvidos 60 mg (0,2 mmol) do Exemplo 13C em 5 mL de xileno e foram adicionados, gota a gota, 57 mg (0,2 mmol) de triclorometanossulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo. A mistura reaccional foi aquecida até 140 °C e agitada durante 5 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (eluente A: água + 0,13% de TFA,

eluente B: acetonitrilo). Foram obtidos 24,8 mg (32%) do produto.

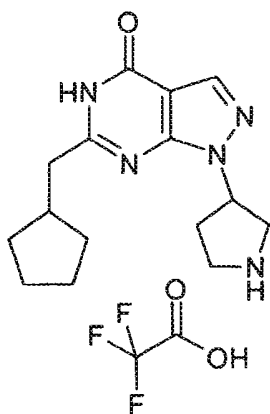
HPLC-MS (Método 1): T_r : 1,45 min

MS (ESI pos): m/z = 384 $(M+H)^+$

Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 191, utilizando os materiais de partida correspondentes.

	estrutura	material de partida	T_r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 192 mistura racêmica		Exemplo 13Q	1,35 (Método 1)	370 $(M+H)^+$
Exp. 193 mistura racêmica		Exemplo 13C	1,07 (Método 1)	366 $(M+H)^+$

Exemplo 194, mistura racêmica

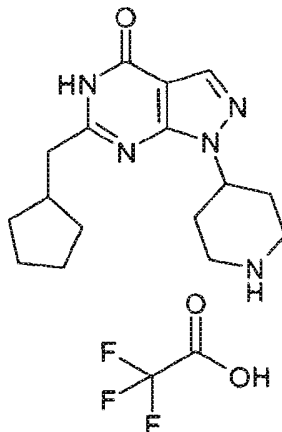


Foram dissolvidos 400 mg (1,35 mmol) do Exemplo 11A em 8 mL de etanol absoluto, foram adicionados 840 mg (5,4 mmol) do Exemplo 5AC e 220 mg (5,5 mmol) de hidreto de sódio (suspensão a 60% em óleo mineral). A mistura reaccional foi aquecida até 150 °C durante 30 min num forno de microondas. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi acidificada com ácido clorídrico 4 N. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (eluente A: água + 0,13% de TFA, eluente B: acetonitrilo). Foram obtidos 250 mg (46%) do produto como um sólido branco.

HPLC-MS (Método 1): T_r : 0,93 min

MS (ESI pos): m/z = 288 $(M+H)^+$

Exemplo 195

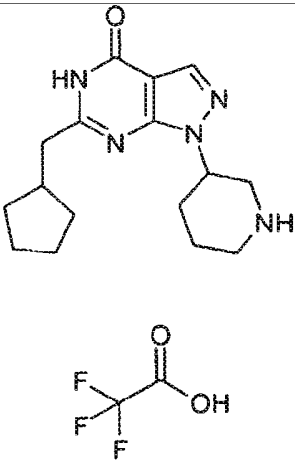
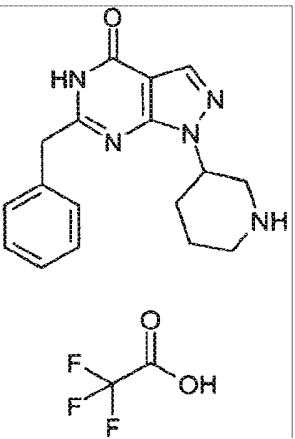
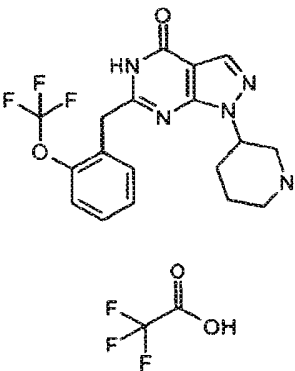


Foram dissolvidos 330 mg (0,82 mmol) do Exemplo 12A em 3 mL de diclorometano e foi adicionado 1 mL de ácido trifluoroacético. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente, de um dia para o outro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (eluente A: água + 0,13% de TFA, eluente B: acetonitrilo). Foram obtidos 240 mg (70%) do produto.

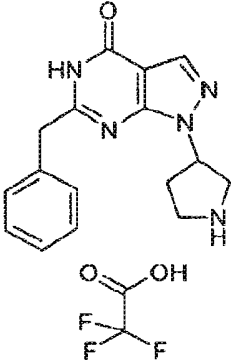
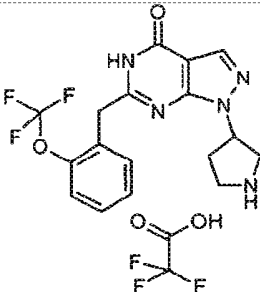
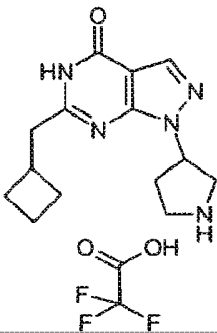
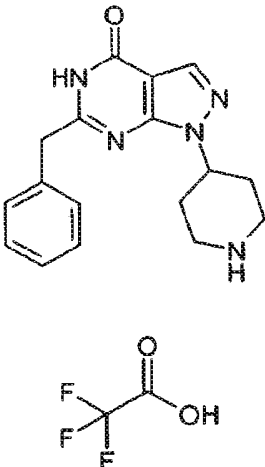
HPLC-MS (Método 1): T_r : 0,96 min

MS (ESI pos): $m/z = 302$ $(M+H)^+$

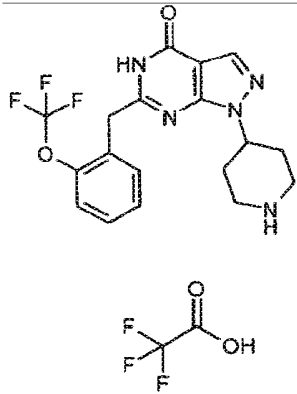
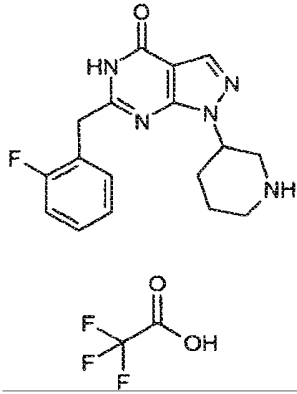
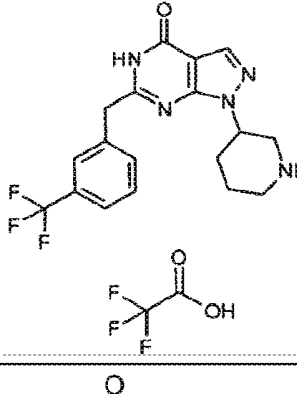
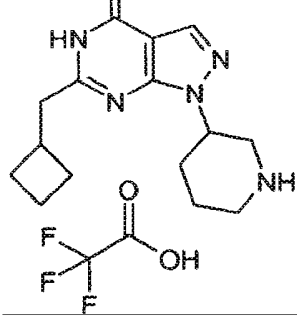
Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 195, utilizando as aminas protegidas com Boc correspondentes como materiais de partida.

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 196 mistura racêmica		Exemplo 12L	1,01 (Método 1)	302 (M+H) ⁺
Exp. 197 mistura racêmica		Exemplo 12M	0,93 (Método 1)	310 (M+H) ⁺
Exp. 198 mistura racêmica		Exemplo 12N	1,09 (Método 1)	394 (M+H) ⁺

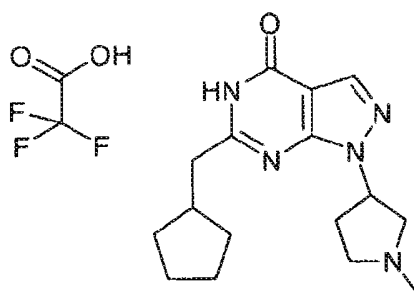
(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 199 mistura racêmica		Exemplo 12G	0,92 (Método 1)	296 (M+H) ⁺
Exp. 200 mistura racêmica		Exemplo 12H	1,08 (Método 1)	380 (M+H) ⁺
Exp. 201 mistura racêmica		Exemplo 12J	0,89 (Método 1)	274 (M+H) ⁺
Exp. 202		Exemplo 12B	0,92 (Método 1)	310 (M+H) ⁺

(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 203	 <chem>O=C1C=CN2C(=N1)C(=CN2)Cc3ccc(OC(F)(F)F)cc3</chem> <chem>OC(=O)C(F)(F)F</chem>	Exemplo 12C	1,07 (Método 1)	394 (M+H) ⁺
Exp. 204 mistura racêmica	 <chem>O=C1C=CN2C(=N1)C(=CN2)Cc3ccccc3F</chem> <chem>OC(=O)C(F)(F)F</chem>	Exemplo 12Q	0,95 (Método 1)	328 (M+H) ⁺
Exp. 205 mistura racêmica	 <chem>O=C1C=CN2C(=N1)C(=CN2)Cc3ccc(C(F)(F)F)cc3</chem> <chem>OC(=O)C(F)(F)F</chem>	Exemplo 12R	1,13 (Método 1)	378 (M+H) ⁺
Exp. 206 mistura racêmica	 <chem>O=C1C=CN2C(=N1)C(=CN2)Cc3ccccc3</chem> <chem>OC(=O)C(F)(F)F</chem>	Exemplo 12U	0,94 (Método 1)	288 (M+H) ⁺

Exemplo 207, mistura racêmica

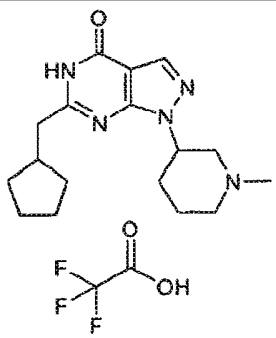
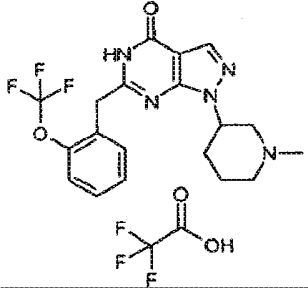
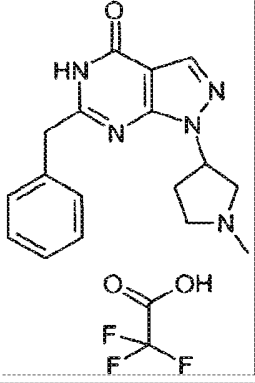
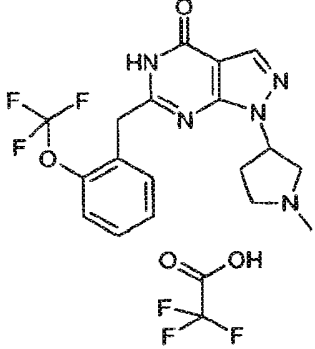


Foram dissolvidos 50 mg (120 μ mol) do Exemplo 13A em 5 mL de diclorometano e foram adicionados 15 mg (500 μ mol) de formaldeído. A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Foram adicionados 15 μ L (260 μ mol) de ácido acético e 35 mg (160 μ mol) de triacetoxiboro-hidreto de sódio. A mistura reaccional foi agitada 2 h à temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (eluente A: água + 0,13% de TFA, eluente B: acetonitrilo). Foram obtidos 34 mg (65%) do produto.

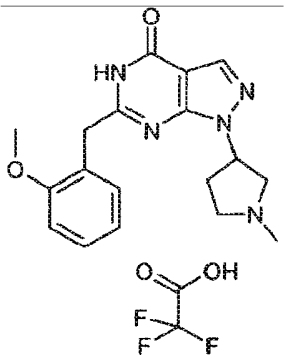
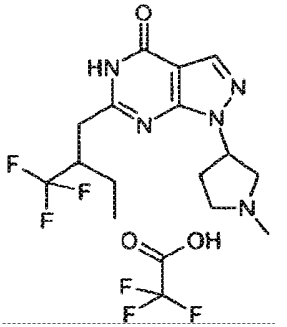
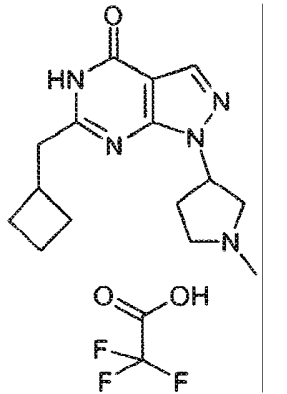
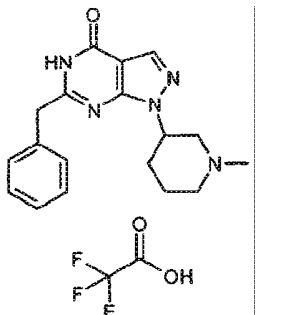
HPLC-MS (Método 1): T_r : 0,99 min

MS (ESI pos): m/z = 302 ($M+H$)⁺

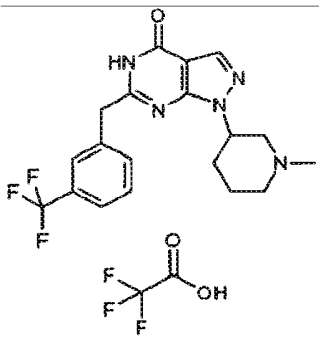
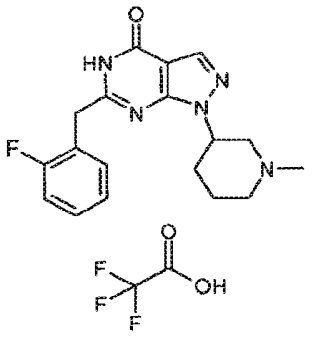
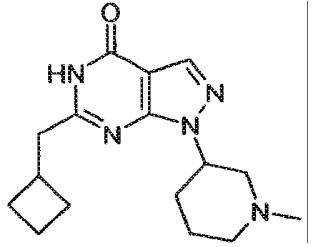
Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 207 utilizando as aminas correspondentes como materiais de partida

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 208 mistura racêmica		Exemplo 13C	1,02 (Método 1)	316 (M+H) ⁺
Exp. 209 mistura racêmica		Exemplo 13E	1,13 (Método 1)	408 (M+H) ⁺
Exp. 210 mistura racêmica		Exemplo 13F	0,93 (Método 1)	310 (M+H) ⁺
Exp. 211 mistura racêmica		Exemplo 13G	1,11 (Método 1)	394 (M+H) ⁺

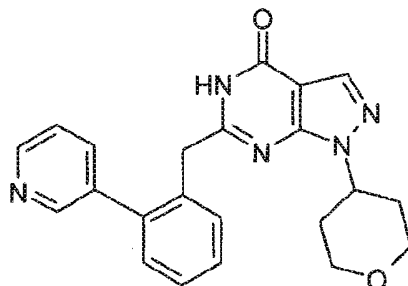
(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 212 mistura racêmica		Exemplo 13H	0,98 (Método 1)	340 (M+H) ⁺
Exp. 213 mistura de estereo-isômeros		Exemplo 13J	1,02 (Método 1)	344 (M+H) ⁺
Exp. 214 mistura racêmica		Exemplo 13I	0,91 (Método 1)	288 (M+H) ⁺
Exp. 215 mistura racêmica		Exemplo 13D	0,97 (Método 1)	324 (M+H) ⁺

(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exp. 216 mistura racêmica		Exemplo 205	1,16 (Método 1)	392 (M+H) ⁺
Exp. 217 mistura racêmica		Exemplo 204	0,98 (Método 1)	342 (M+H) ⁺
Exp. 218 mistura racêmica		Exemplo 13Q	0,95 (Método 1)	302 (M+H) ⁺

Exemplo 219

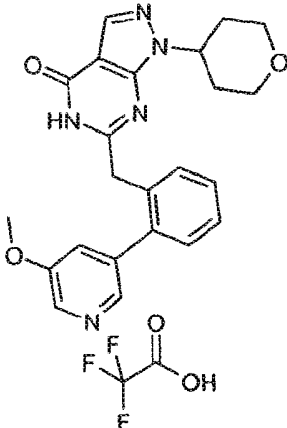
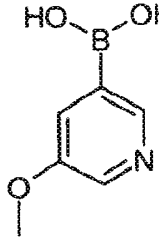
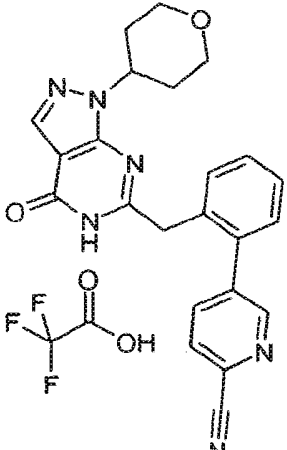
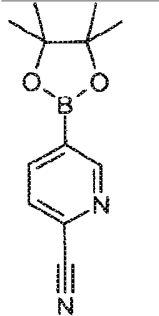
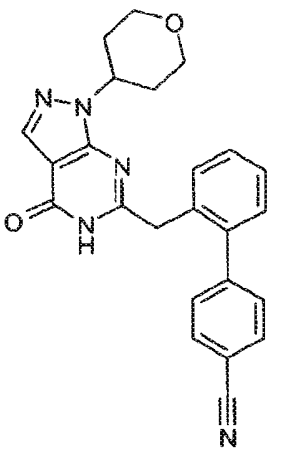
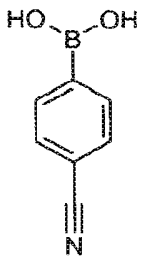


Sob uma atmosfera de árgon foram combinados 100 mg (0,26 mmol) do exemplo 5, 95 mg (0,77 mmol) de ácido piridina-3-borônico, 310 μ L (2,41 mmol) de solução aquosa de carbonato de sódio (2 M), 5 mL de dioxano e 20 mg (0,02 mmol) de tetraquis-(trifenilfosfina)paládio(0). A mistura reaccional foi aquecida a 140 °C durante 35 min num forno de microondas. Depois de arrefecer até à temperatura ambiente a mistura reaccional foi filtrada sobre celite. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa. Foram obtidos 82 mg (83%) do produto.

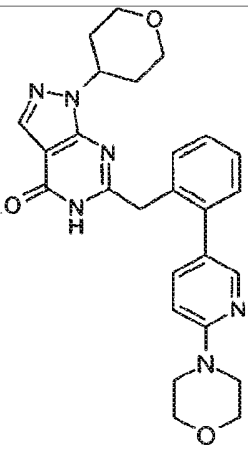
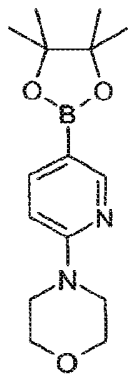
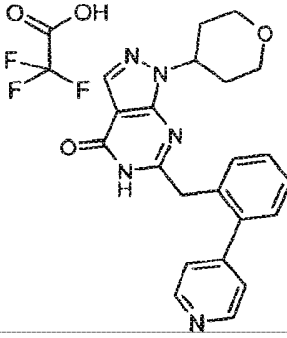
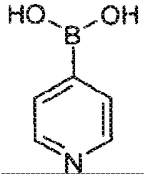
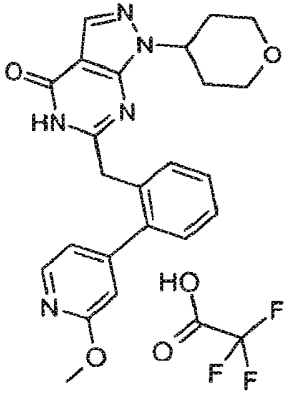
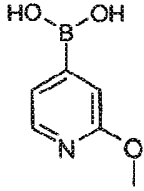
HPLC-MS (Método 1): T_r : 1,00 min

MS (ESI pos): m/z = 388 (M+H)⁺

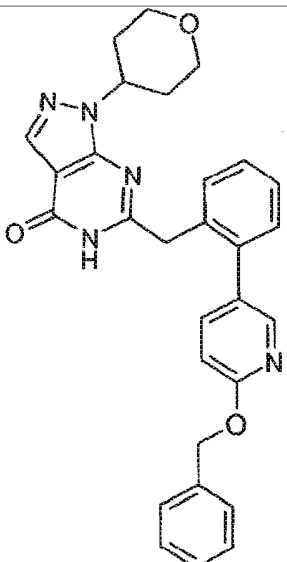
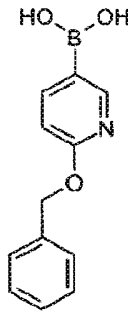
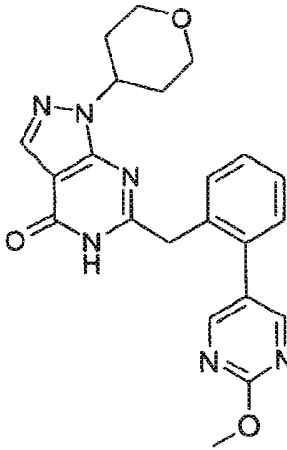
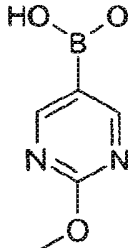
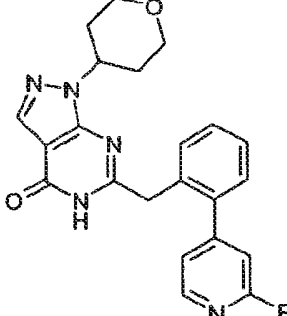
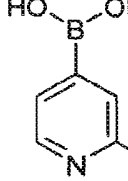
Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 219 utilizando os ácidos borónicos correspondentes como materiais de partida.

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exemplo 220			1,01 (Método 1)	418 (M+H) ⁺
Exemplo 221			1,24 (Método 1)	413 (M+H) ⁺
Exemplo 222			1,34 (Método 1)	412 (M+H) ⁺

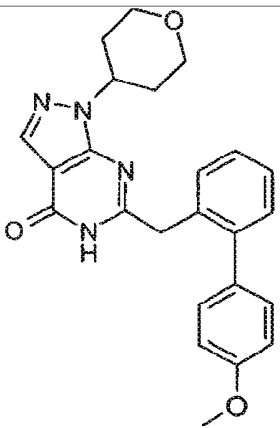
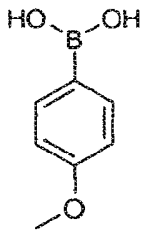
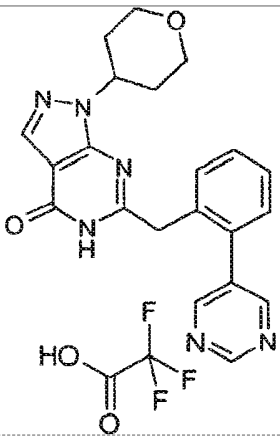
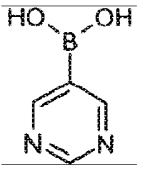
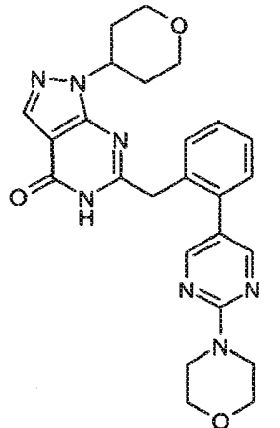
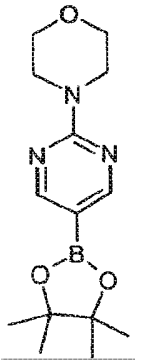
(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exemplo 223			1,03 (Método 1)	473 (M+H) ⁺
Exemplo 224			0,96 (Método 1)	388 (M+H) ⁺
Exemplo 225			1,18 (Método 1)	418 (M+H) ⁺

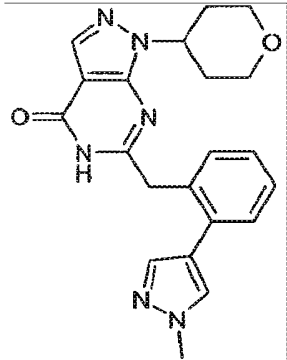
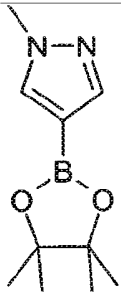
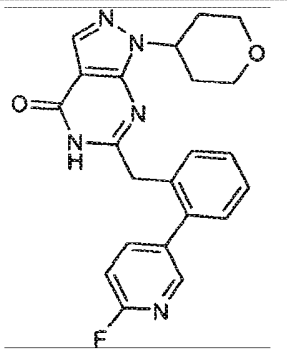
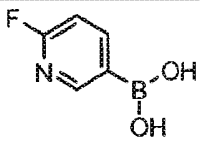
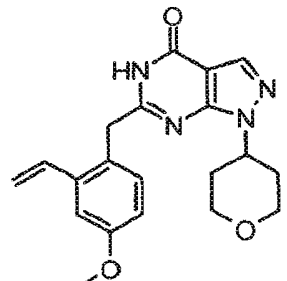
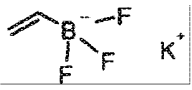
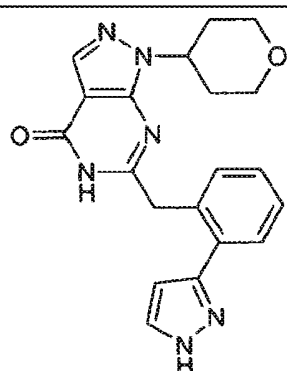
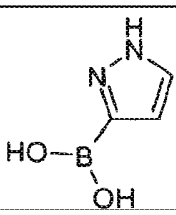
(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exemplo 226			1,57 (Método 1)	494 (M+H) ⁺
Exemplo 227			1,19 (Método 1)	419 (M+H) ⁺
Exemplo 228			1,26 (Método 1)	406 (M+H) ⁺

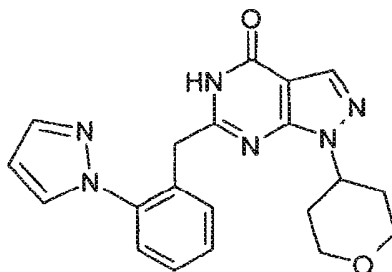
(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exemplo 229			1,40 (Método 1)	417 (M+H) ⁺
Exemplo 230			1,06 (Método 1)	389 (M+H) ⁺
Exemplo 230-1			1,24 (Método 1)	474 (M+H) ⁺

(continuação)

	estrutura	material de partida	T _r [min]	MS (ESI, m/z)
Exemplo 230-2			1,16 (Método 1)	391 (M+H) ⁺
Exemplo 230-3			1,25 (Método 1)	404 (M+H) ⁺
230-4			1,28 (Método 1)	367 (M+H) ⁺
230-5			1,27 (Método 1)	377 (M+H) ⁺

Exemplo 231

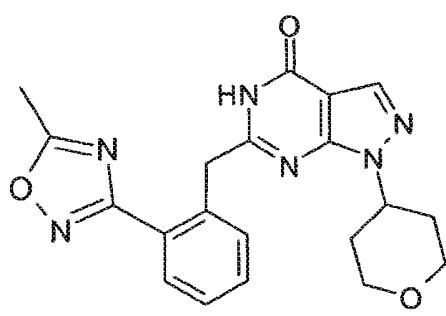


Um frasco foi carregado sob atmosfera inerte com o Exemplo 5 (175 mg, 0,45 mmol), pirazole (306 mg, 4,49 mmol), iodeto de cobre (85 mg, 0,45 mmol) e carbonato de césio (439 mg, 1,35 mmol). Foi então adicionada dimetilformamida (5 mL), previamente desgaseificada, seguida de N-N'-dimetiletilenodiamina (47,87 μ L; 0,45 mmol). A mistura reaccional foi aquecida até 120 °C durante três horas. A suspensão foi então filtrada sobre uma almofada de celite; a Celite foi lavada com DMF. O volume da fase orgânica foi reduzido sob pressão reduzida e, depois disso, foi adicionada solução saturada de cloreto de amônio, seguida de acetato de etilo. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e, em seguida, seca. O produto em bruto foi purificado por cartucho de SPE e o produto obtido foi ainda purificado por SPE Stratosphere "PL-THIOL MP" para remover completamente os sais de cobre. O sólido obtido foi triturado com éter dietílico. Foram obtidos 15,5 mg do composto desejado (rendimento=9,2%).

HPLC-MS (Método 1E hydro): T_r : 7,80 min

MS (APCI pos): m/z = 377 ($M+H$)⁺

Exemplo 232



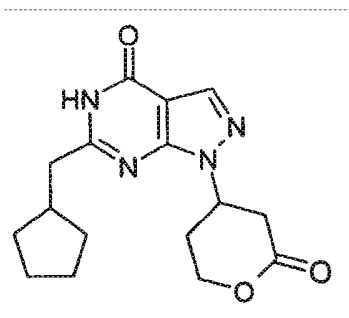
Foram misturados em conjunto o Exemplo 53 (100 mg, 0,298 mmol) e hidroxilamina (0,073 mL, 1,19 mmol) em etanol absoluto (4 mL) num balão de 50 mL. A mistura reaccional foi submetida a refluxo durante 3 horas antes de ser processada. O solvente foi então removido sob pressão reduzida para obter 120 mg (teor de 70%, 0,228 mmol) de N-Hidroxi-2-[4-oxo-1-(tetra-hidro-piran-4-il)-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilmetil]-benzamidina como um sólido que foi utilizado como tal no passo seguinte.

N-Hidroxi-2-[4-oxo-1-(tetra-hidro-piran-4-il)-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilmetil]-penzamidina (120 mg, teor 70%; 0,228 mmol) foi suspensa em ortoacetato de trimetilo (5 mL) e, em seguida, foi adicionado ácido acético (1 mL); a mistura foi aquecida a 100 °C durante uma hora. A mistura foi arrefecida à temperatura ambiente e foi observada precipitação de um sólido. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida; o produto em bruto foi purificado por cromatografia flash. O produto foi então triturado com éter dietílico. Foram obtidos 24 mg do composto desejado (rendimento 26,6%).

HPLC/MS (Método 1E hydro)

MS (APCI pos): $m/z = 393$ $(M+H)^+$

Exemplo 233



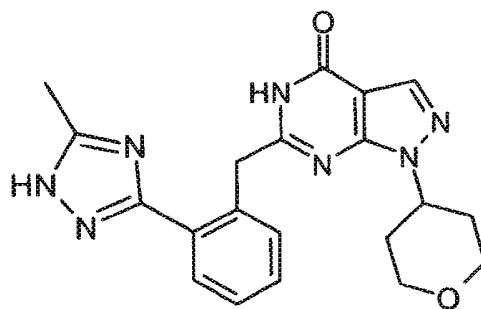
O Exemplo 12X (250 mg, 1,14 mmol) foi dissolvido em 20 mL de metanol quente. Foi adicionada alumina (neutra) e o solvente foi então removido para dar um pó branco, o qual foi transferido para um frasco de Wheaton de 2 mL; foi adicionado 5,6-Di-hidro-2H-piran-2-oxo seguido de DMFe (1 mL) e o frasco foi hermeticamente fechado. A suspensão foi aquecida a 80 °C com agitação orbital durante 4 dias. A reacção foi então filtrada e a alumina foi lavada com metanol, acetato de etilo e diclorometano; as soluções orgânicas foram combinadas e os solventes removidos sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia flash.

Eluente: (gradiente começa com n-hexano/acetato de etilo 9/1 até acetato de etilo (100%), seguido de acetato de etilo/metanol 99/1 até 94/6). Foram obtidos 70 mg do composto desejado como um sólido (19,3%).

HPLC-MS (Método 2F): T_r : 9,06 min

MS (ESI pos): $m/z = 317$ (M+H)⁺

Exemplo 234

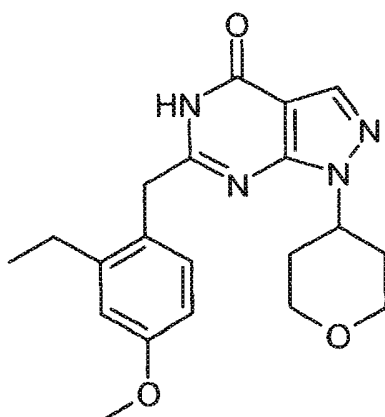


Foram misturados em conjunto o Exemplo 53 (160 mg, teor 80%, 0,38 mmol) e hidrato de hidrazina (0,186 mL, 3,81 mmol) em etanol absoluto (4 mL) num balão de 25 mL. A mistura reaccional foi submetida a refluxo durante 6 horas antes de ser processada. O solvente foi removido sob pressão reduzida para obter 200 mg (teor de 70%, 0,38 mmol) do material desejado utilizado como tal no passo seguinte. O material (200 mg, teor de 70%, 0,38 mmol) foi suspenso em ortoacetato de trimetilo (6 mL). Foi adicionado ácido acético (0,6 mL) e a solução foi aquecida a 80 °C durante 30 minutos. O ortoacetato de trimetilo e ácido acético foram removidos sob pressão reduzida e o produto em bruto foi partilhado entre água e diclorometano. A fase orgânica é seca e o produto em bruto purificado por cromatografia flash. (gradiente: começa com diclorometano/metanol 98/2 e acaba com diclorometano/metanol 90/10). O produto foi ainda purificado por trituração com éter dietílico. Foram obtidos 8 mg do composto desejado (4%).

HPLC-MS (Método 1E hydro): T_r : 6,82 min

MS (APCI pos): $m/z = 392$ $(M+H)^+$

Exemplo 235

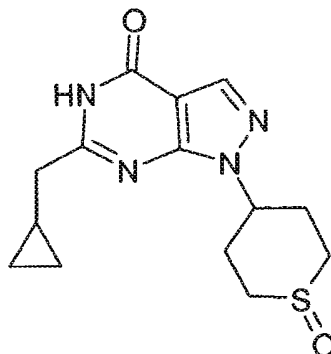


Foram hidrogenados 22 mg (0,06 mmol) do exemplo 230-4 em 3 mL de metanol sobre Pd/C (10%) à pressão atmosférica. O catalisador foi removido. O solvente foi evaporado e o resíduo submetido a cromatografia por HPLC (eluente A: água + 0,13% TFA, eluente B: acetonitrilo) para produzir 15,7 mg (71%) do produto.

HPLC-MS (Método 1): T_r : 1,35 min

MS (ESI pos): $m/z = 369$ $(M+H)^+$

Exemplo 236

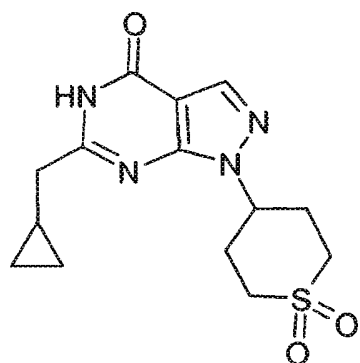


Foram dissolvidos 100 mg (73%, 0,251 mmol) do exemplo 40-5 em 2 mL de ácido acético e foram adicionados 30 μ L (0,35 mmol) de solução de peróxido de hidrogênio em água (35%). A mistura foi agitada durante 3 h e foi adicionado acetonitrilo/água. A mistura foi submetida a cromatografia por HPLC (eluente A: água + 0,13% de TFA, eluente B: acetonitrilo) para produzir 50,3 mg (65%) do produto.

HPLC-MS (Método 1): T_r : 0,88 min

MS (ESI pos): m/z = 307 ($M+H$)⁺

Exemplo 237

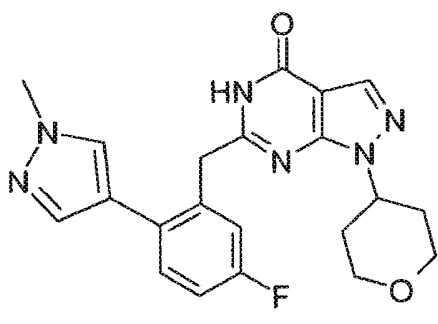


Foram dissolvidos 100 mg (73%, 0,251 mmol) do exemplo 40-5 em 2 mL de ácido acético e foram adicionados 200 μ L (2,33 mmol) de solução de peróxido de hidrogênio em água (35%). A mistura foi agitada durante 3 dias e foi adicionado acetonitrilo/água. A mistura foi submetida a cromatografia por HPLC (eluente A: água + 0,13% de TFA, eluente B: acetonitrilo) para produzir 21,5 mg (27%) do produto.

HPLC-MS (Método 1): T_R : 0,93 min

MS (ESI pos): m/z = 323 ($M+H$)⁺

Exemplo 239

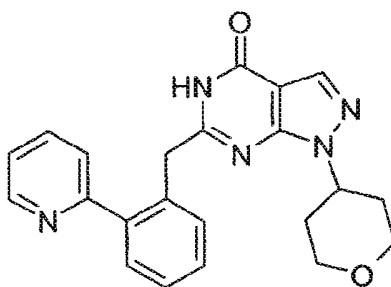


Sob uma atmosfera de azoto, foram dissolvidos 50,0 mg (0,12 mmol) do exemplo 40-10 e 51 mg (0,25 mmol) de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole em 2 mL de DMF. Foram adicionados 156 mg (0,74 mmol) de fosfato de potássio, 0,78 mg (2,45 mmol) de tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio e 2,85 mg de tetrafluoroborato de tri(terc-butilfosfônio). A mistura reaccional foi aquecida a 150 °C durante 30 min num forno de microondas. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa. Foram obtidos 29 mg (58%) do produto.

HPLC-MS (Método 1): T_r : 1,23 min

MS (ESI pos): m/z = 409 (M+H)⁺

Exemplo 240



Passo A:

Foram dissolvidos 1,00 g (6,33 mmol) de 2-bromo-piridina e 1,53 mL (6,46 mmol) de borato de triisopropilo em 10 mL de THF sob azoto. A mistura foi arrefecida até -30 °C. Foram

adicionados, gota a gota, 6,76 mL (10,8 mmol) de n-butil-lítio. Depois de agitar durante 1,5 h, a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente em 1 h. O precipitado foi filtrado e seco para produzir 0,84 g de material sólido.

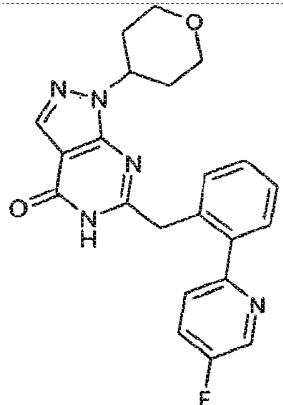
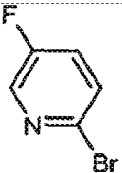
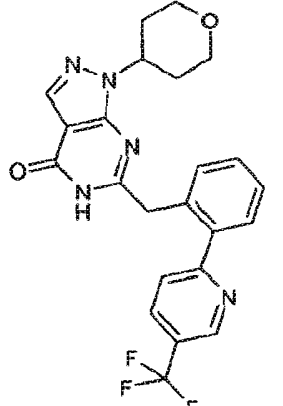
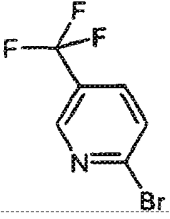
Passo B:

A 100 mg (0,26 mmol) do exemplo 5 e 213 mg do produto obtido no passo A, foram adicionados 3 mL de DMF, 436 mg (2,05 mmol) de fosfato de potássio e 26,7 mg (0,02 mmol) de tetraquis-(trifenilfosfina)-paládio(0). A mistura reaccional foi aquecida a 145 °C durante 90 min num forno de microondas. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi retomado em diclorometano e lavado com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi separada, seca e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (eluente A: água + 0,1% de amónia conc., eluente B: metanol). O material resultante foi ainda purificado por um processo de três passos: (1) conversão no sal de cloridrato correspondente por adição de diclorometano seguida de ácido clorídrico (6 M em isopropanol) e evaporação subsequente dos voláteis sob pressão reduzida; (2) trituração com acetonitrilo e remoção subsequente do solvente por filtração; e (3) libertação da base livre por adição de diclorometano e extracção com uma solução aquosa de carbonato de potássio seguida de separação de fases e remoção do solvente da camada orgânica sob pressão reduzida. Foram obtidos 9,1 mg (9,1%) do produto.

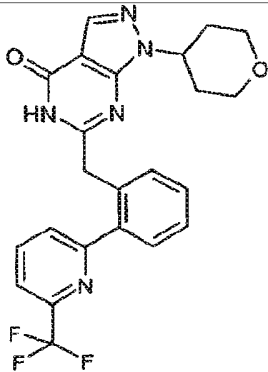
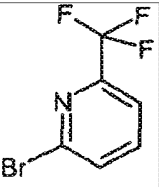
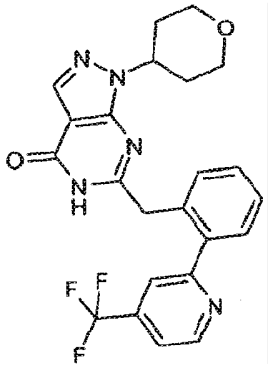
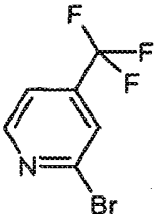
HPLC-MS (Método 4): T_r = 2,57 min

MS (ESI pos): $m/z = 388 \text{ (M+H)}^+$

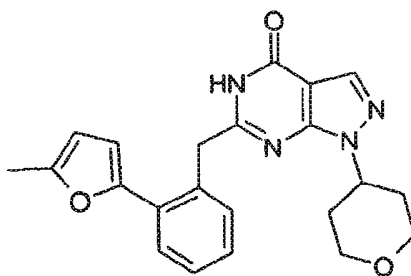
O exemplo seguinte foi sintetizado em analogia com a preparação do Exemplo 240, utilizando os materiais de partida correspondentes.

	estrutura	material de partida: bromopiridina	T _r	MS (ESI pos, m/z)
Exemplo 241			3,04 min (Método 4)	406 (M+H) ⁺
Exemplo 242			3,29 min (Método 4)	456 (M+H) ⁺

(continuação)

	estrutura	material de partida: bromopiridina	T _r	MS (ESI pos, m/z)
Exemplo 243			3,10 min (Método 4)	456 (M+H) ⁺
Exemplo 244			3,37 min (Método 4)	456 (M+H) ⁺

Exemplo 245



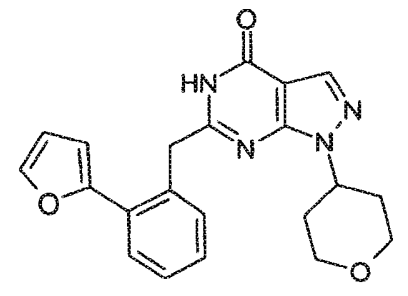
Um frasco de microondas foi carregado com o Exemplo 5 (100 mg, 0,257 mmol), Ácido 5-metilfuran-2-borônico (161,75 mg, 1,285 mmol), Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (118,84 mg,

0,104 mmol) em dioxano (1 mL); em seguida foram adicionados 1,02 mL (2,056 mmol) de uma solução aquosa 2 M de Na_2CO_3 . A mistura reaccional foi aquecida a 130 °C durante 4 horas num forno de microondas. O arrefecimento até 20 °C foi seguido de acidificação com HCl 37% até pH ácido e, em seguida, extracção com diclorometano (2×2 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo remanescente foi purificado por cromatografia flash sobre SiO_2 utilizando mistura de ciclo-hexano/acetato de etilo de polaridade crescente (desde 100% de ciclo-hexano até 100% de acetato de etilo) como eluente. O produto obtido foi ainda purificado por TLC preparativa (acetato de etilo/ciclo-hexano 80/20 como eluente). O sólido foi seco por congelação com uma mistura de água/acetonitrilo 1:1 produzindo o composto em epígrafe como um sólido branco (23 mg, 22,9%).

HPLC-MS (Método 1E hydro): T_r : 8,93 min

MS (APCI pos): $m/z = 391$ ($M+H$)⁺

Exemplo 246



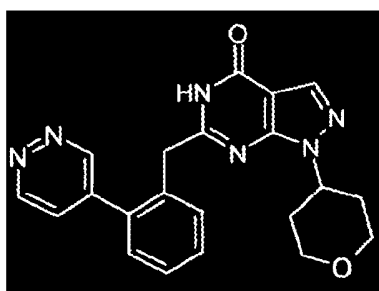
Um frasco de microondas foi carregado com o Exemplo 5 (90 mg, 0,231 mmol), Ácido 2-furanoborónico (77,74 mg,

0,694 mmol), Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (40,74 mg, 0,035 mmol) em dioxano (1 mL); em seguida, foram adicionados 0,46 mL (0,925 mmol) de uma solução aquosa 2 M de Na₂CO₃. A mistura reaccional foi aquecida a 130 °C durante 80 min, num forno de microondas. O arrefecimento até 20 °C foi seguido de diluição com água e acidificação com solução aquosa de HCl a 10%, seguida de extracção com diclorometano (2x2 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo remanescente foi purificado por HPLC preparativa (eluente A: água + NH₄COOH 5 mM, eluente B: acetonitrilo). Após secagem por congelação, o composto em epígrafe foi obtido como um sólido branco (28 mg, 32,2%).

HPLC-MS (Método 1E hydro): T_r: 8,42 min

MS (APCI pos): m/z = 377 (M+H)⁺

Exemplo 247



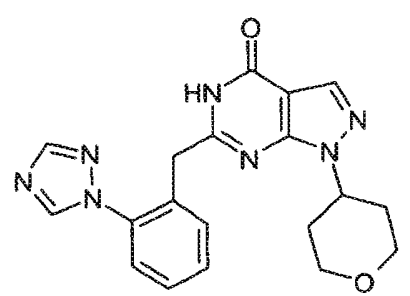
Um frasco foi carregado sob atmosfera inerte com o Exemplo 5 (100 mg, 0,514 mmol) e foram adicionados 4-(tributylestanil)piridazina (227,6 mg, 0,617 mmol) em tolueno previamente desgaseificado (7 mL), em seguida

Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (59,37 mg, 0,051 mmol) e iodeto de cobre (9,79 mg, 0,051 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 120 °C durante 2 horas num forno de microondas. A mistura reaccional foi diluída com solução aquosa saturada de NH₄Cl e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia flash sobre SiO₂ utilizando diclorometano/metanol 98/2 como eluente. O sólido obtido foi ainda purificado por HPLC preparativa (eluente A: água + NH₄COOH 5 mM, eluente B: acetonitrilo). O composto em epígrafe foi obtido como um sólido branco (22 mg, 11%).

HPLC-MS (Método 1E hydro): T_r: 6,33 min

MS (APCI pos): m/z = 389 (M+H)⁺

Exemplo 248



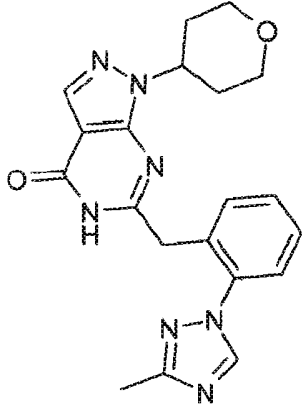
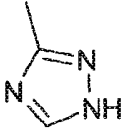
Um balão de fundo redondo foi carregado sob atmosfera inerte com iodeto de cobre (97,86 mg, 0,514 mmol), carbonato de cézio (502,23 mg, 1,541 mmol), Exemplo 5 (200 mg, 0,514 mmol), 1,2,4-triazole (384,56 mg, 5,138 mmol) e, em seguida, dimetilformamida (12 mL), previamente desgaseificada, seguida de N-N'-dimetiletilenodiamina (109,4 µL, 1,028 mmol). A mistura

reaccional foi aquecida a 120 °C durante 3 horas. Depois de arrefecer a mistura reaccional foi filtrada através de uma almofada de celite que foi lavada com dimetilformamida, em seguida foi adicionada solução aquosa saturada de NH₄Cl e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NH₄Cl, solução aquosa saturada de cloreto de sódio, em seguida, seca sobre Na₂SO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por HPLC preparativa (eluente A: água + NH₄COOH 5 mM, eluente B: acetonitrilo). O composto em epígrafe foi obtido como um sólido (7,2 mg, 3,7%).

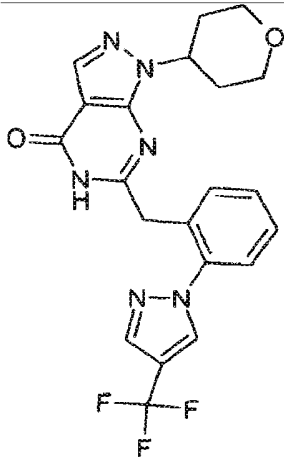
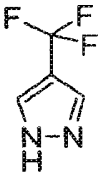
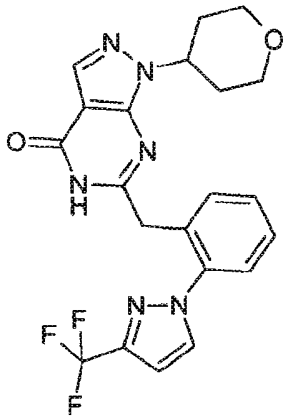
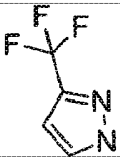
HPLC-MS (Método 1E hydro): T_r: 6,37 min

MS (APCI pos): m/z = 378 (M+H)⁺

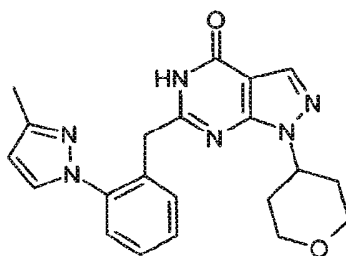
Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 248, utilizando os brometos e heterociclos correspondentes como materiais de partida:

	Estrutura	material de partida: heterociclo	T _r [min]	MS (APCI pos, m/z)
Exemplo 249			6,52 (Método 1E hydro)	392 (M+H) ⁺

(continuação)

	Estrutura	material de partida: heterociclo	T _r [min]	MS (APCI pos, m/z)
Exemplo 250			8,75 Método 1E hydro	445 (M+H) ⁺
Exemplo 251			8,63 Método 1E hydro	445 (M+H) ⁺

Exemplo 252

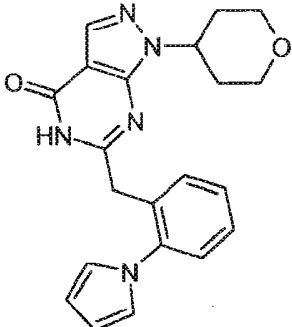
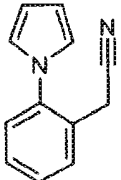


Foram dissolvidos 79,89 mg (0,380 mmol) do Exemplo 11B em etanol absoluto (2 mL) e foram adicionados 76 mg (1,9 mmol) de hidreto de sódio (suspensão a 60% em óleo mineral). A mistura foi agitada durante 10 minutos, antes da adição de 300 mg (1,521 mmol) de [2-(3-Metil-pirazol-1-il)-fenil]acetonitrilo (Exemplo 20A). Em seguida, a mistura reaccional foi aquecida a 140 °C durante 40 minutos num forno de microondas. O arrefecimento até 20 °C foi seguido de evaporação do solvente sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em solução aquosa de ácido cítrico a 10% (2 mL), em seguida extraído com diclorometano (2x2 mL). A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa (eluente A: água + 0,05% de TFA, eluente B: acetonitrilo). O sólido obtido foi triturado com éter diisopropílico para dar o composto em epígrafe como um sólido (50,8 mg, 34,2%).

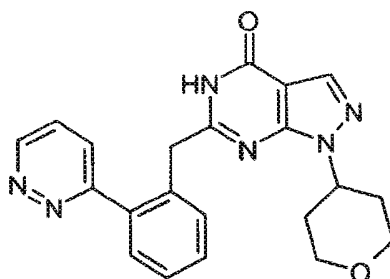
HPLC-MS (Método 2M): T_r = 8,41 min

MS (APCI pos): m/z = 391 (M+H)+

Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 252, utilizando o éster ou nitrilo correspondente como materiais de partida:

	Estrutura	Pirazolil-carboxamida	nitrilo	T _r [min]	MS (ESI pos, m/z)
Exemplo 253		Exemplo 11B	 Exemplo 21A	10,09 Método 2F	376 (M+H) ⁺

Exemplo 254



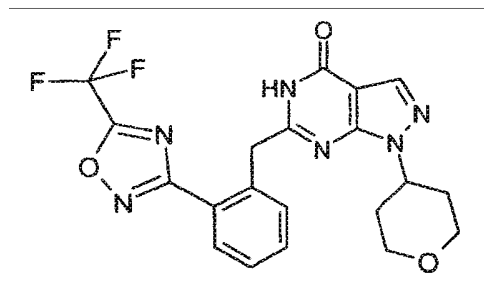
Um frasco de microondas foi carregado com o Exemplo 19A (50 mg, 0,115 mmol), 3-bromopiridazina (15 mg, 0,094 mmol) e 1,2-Dimetoxietano (2,5 mL). A mistura foi desgaseificada e em seguida foram adicionados Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (16,35 mg, 0,014 mmol) e 165,11 µL (0,33 mmol) de uma solução aquosa 2M de Na₂CO₃. A mistura reaccional foi aquecida a 120 °C durante 1 hora num forno de microondas. Depois de arrefecer até 20 °C, a mistura reaccional foi diluída com solução aquosa saturada de NH₄Cl e extraída com diclorometano, seca sobre Na₂SO₄ e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por cromatografia flash sobre SiO₂

utilizando Diclorometano/Metanol 98/2 como eluente. O composto em epígrafe foi obtido como um sólido (12 mg, 32,8%).

HPLC-MS (Método 1E hydro): T_r : 7,12 min

MS (APCI pos): m/z = 389 (M+H)⁺

Exemplo 255



O Exemplo 53 (200 mg, 0,596 mmol) e hidroxilamina a 50% em água (146,18 μ L, 2,385 mmol) foram misturados, em conjunto, em etanol absoluto (6 mL). A mistura reaccional foi submetida a refluxo durante 5 horas. O solvente foi então removido sob pressão reduzida para obter 229 mg (0,621 mmol) de N-Hidroxi-2-[4-oxo-1,8-tetra-hidro-piran-4-il]-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilmetil]-benzamidina como um sólido amarelo que foi utilizado como tal no passo seguinte.

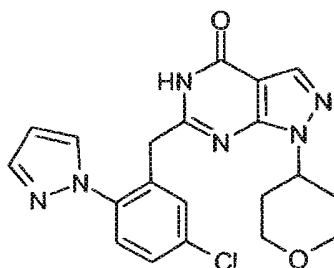
N-Hidroxi-2-[4-oxo-1,8-tetra-hidro-piran-4-il]-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ilmetil]benzamidina (225 mg, 0,611 mmol) foi suspensa em diclorometano seco (4,5 mL), foi adicionada N,N-Diisopropiletilamina (0,79 mL, 4,616 mmol) e a mistura reaccional foi arrefecida até 0 °C, antes da adição de Anidrido trifluoroacético (0,402 mL, 2,89 mmol). A mistura foi

agitada a 0 °C durante 5 horas, antes de ser diluída com diclorometano e lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo remanescente foi purificado por cromatografia flash sobre SiO₂ utilizando uma mistura de diclorometano/metanol de polaridade crescente (desde 100% de Diclorometano até Diclorometano/Metanol 99/1) como eluente. O produto foi obtido como um sólido amarelo claro (55 mg, 20,2%).

HPLC-MS (Método 1E hydro): T_r: 9,22 min

MS (APCI pos): m/z = 447 (M+H)⁺

Exemplo 256



Um frasco de reactor de microondas foi carregado sob atmosfera inerte com óxido de cobre(I) (5,1 mg, 0,04 mmol), carbonato de cério (154 mg, 0,47 mmol), oxima de 2-hidroxi-benzaldeído (9,7 mg, 0,07 mmol), Exemplo 40-8 (100 mg, 0,24 mmol) e pirazole (32,1 mg, 0,47 mmol). Foi adicionado acetonitrilo (5 mL), previamente desgaseificado. A mistura reaccional foi aquecida a 80 °C durante 2 horas utilizando um forno de microondas. Depois de arrefecer, a mistura reaccional

foi diluída com diclorometano e filtrada através de uma almofada de celite. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por HPLC preparativa (A: água + 0,05% de TFA, eluente B: metanol). O material resultante foi ainda purificado por um processo de três passos: (1) conversão no sal de cloridrato correspondente por adição de acetato de etilo seguido de ácido clorídrico (6 M em isopropanol) e evaporação subsequente dos voláteis sob pressão reduzida; (2) trituração com acetato de etilo e remoção subsequente do solvente por filtração; e (3) libertação da base livre por adição de acetato de etilo e extracção com uma solução aquosa de carbonato de potássio, seguida de separação de fases e remoção do solvente da camada orgânica sob pressão reduzida. Foram obtidos 30 mg (31%) do produto.

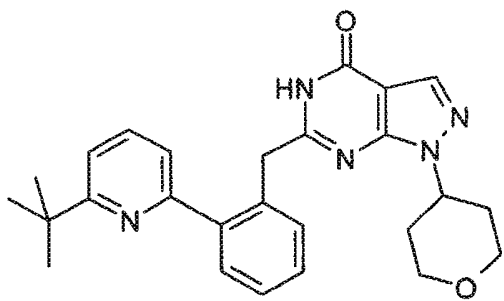
HPLC-MS (Método 6): $T_r = 1,45$ min

MS (ESI pos): $m/z = 411/413$ $(M+H)^+$ (Cl)

O exemplo seguinte foi sintetizado em analogia com a preparação do Exemplo 256, utilizando o brometo e heterociclo correspondentes como materiais de partida:

	Estrutura	material de partida: brometo	material de partida: heterociclo	T _r [min]	MS (ESI pos, m/z)
Exemplo 257		Exemplo 40-9		1,50 (Método 6)	445 (M+H) ⁺
Exemplo 258		Exemplo 40-8		1,46 (Método 7)	425/427 (M+H) ⁺ (Cl)
Exemplo 257		Exemplo 40-9		1,50 (Método 6)	445 (M+H) ⁺

Exemplo 259

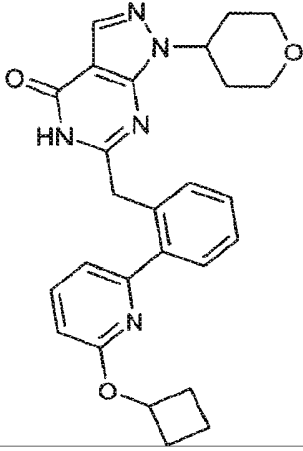
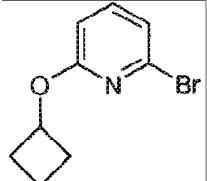
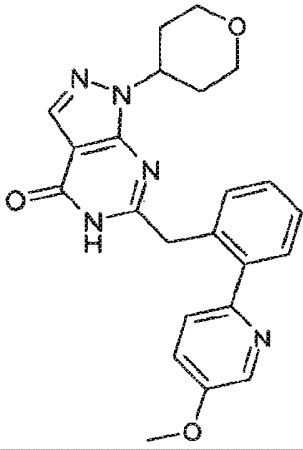
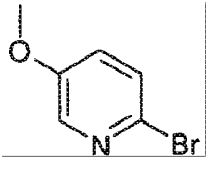


Um frasquinho de microondas foi carregado com o Exemplo 19A (70 mg, 0,16 mmol), 2-bromo-6-terc-butil-piridina (69 mg, 0,32 mmol) e DMF (2,0 mL). A mistura foi desgaseificada, em seguida foram adicionados Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (9,2 mg, 0,01 mmol) e acetato de potássio (55,1 mg, 0,56 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 145 °C durante 45 min num forno de microondas. Depois de arrefecer até 20 °C, o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto em bruto foi purificado por HPLC preparativa (A: água + 0,05% de TFA, eluente B: metanol). O material resultante foi ainda purificado por um processo de dois passos: (1) conversão no sal de cloridrato correspondente por adição de diclorometano seguido de ácido clorídrico (6 M em isopropanol) e evaporação subsequente dos voláteis sob pressão reduzida; e (2) trituração com acetato de etilo e remoção subsequente do solvente por filtração. Foram obtidos 47 mg (61%) do produto como o sal de cloridrato.

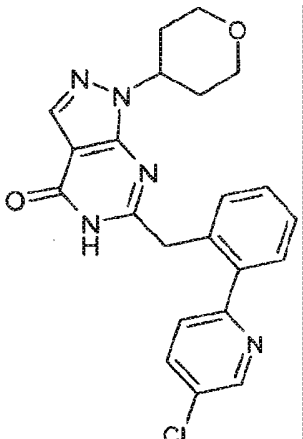
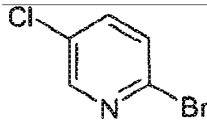
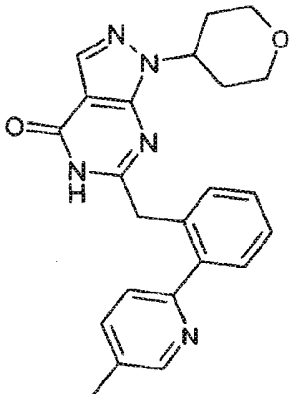
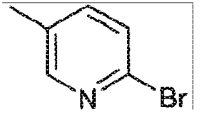
HPLC-MS (Método 7): $T_r = 1,42$ min

MS (ESI pos): $m/z = 444$ (M+H)⁺

O exemplo seguinte foi sintetizado em analogia com a preparação do Exemplo 259, utilizando as bromopiridinas correspondentes como materiais de partida:

	estrutura	material de partida: bromopiridina	T _r	MS (ESI pos, m/z)
Exemplo 260			1,62 min (Método 7)	458 (M+H) ⁺
Exemplo 261			1,38 min (Método 7)	418 (M+H) ⁺

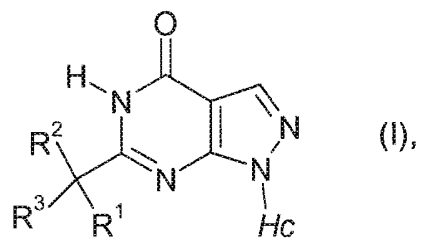
(continuação)

	estrutura	material de partida: bromopiridina	T _r	MS (ESI pos, m/z)
Exemplo 262			1,53 min (Método 7)	422 (M+H) ⁺
Exemplo 263			1,22 min (Método 7)	402 (M+H) ⁺

Lisboa, 18 de Fevereiro de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de acordo com a fórmula geral (I)

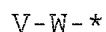


com

sendo Hc tetra-hidropiranyl-,

em que um ou mais átomo(s) de carbono endocíclico(s) do mesmo podem estar opcionalmente substituídos com um ou com dois substituintes independentemente seleccionados do grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil-C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- e até um átomo de carbono endocíclico pode estar substituído com oxo;

sendo R¹ o grupo



em que

W é seleccionado do grupo de fenilo ou heteroarilo;

V é seleccionado do grupo de fenilo ou heteroarilo;

-* é o ponto de ligação através do qual W está ligado ao grupo CR^2R^3 na fórmula (I);

em que W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil- C_{1-6} -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil- C_{3-7} -, $H-O$ -alquil- C_{1-6} -, alquil- $C_{1-6}-O$ -alquil- C_{1-6} -, cicloalquil- $C_{3-7}-O$ -alquil- C_{1-6} -, cicloalquil- C_{3-7} -alquil- $C_{1-3}-O$ -alquil- C_{1-6} -, fenil- O -alquil- C_{1-6} -, benzil- O -alquil- C_{1-6} -, $H-O$ -, alquil- $C_{1-6}-O$ -, cicloalquil- $C_{3-7}-O$ -, cicloalquil- C_{3-7} -alquil- $C_{1-3}-O$ -, fenil- O -, benzil- O -, N-morfolinilo e NC -;

sendo R^2 seleccionado do grupo de H -, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - e alquil- C_{1-3} -, sendo R^2 , de um modo preferido, H ;

sendo R^3 seleccionado do grupo de H -, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - e alquil- C_{1-3} -, sendo R^3 , de um modo preferido, H .

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

sendo Hc tetra-hidropiranil-,

em que um ou mais átomo(s) de carbono endocíclico(s) do mesmo podem estar opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente seleccionados do grupo de flúor, NC -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, alquil- C_{1-6} -, alquil- $C_{1-6}-O$ - e até um átomo de carbono endocíclico pode estar substituído com oxo;

sendo R^1 o grupo

V-W-*

em que

W é seleccionado do grupo de fenilo ou um heteroarilo, sendo o referido heteroarilo seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

V é seleccionado do grupo de fenilo ou heteroarilo, sendo o referido heteroarilo seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

em que W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil- C_{1-6} -, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, F_3C-O -, HF_2C-O -, heterocicloalquil- C_{3-7} -, $H-O$ -alquil- C_{1-6} -, alquil- $C_{1-6}-O$ -alquil- C_{1-6} -, cicloalquil- $C_{3-7}-O$ -alquil- C_{1-6} -, cicloalquil- C_{3-7} -alquil- $C_{1-3}-O$ -alquil- C_{1-6} -, fenil- O -alquil- C_{1-6} -, benzil- O -alquil- C_{1-6} -, $H-O$ -, alquil- $C_{1-6}-O$ -, cicloalquil- $C_{3-7}-O$ -, cicloalquil- C_{3-7} -alquil- $C_{1-3}-O$ -, fenil- O -, benzil- O -, N-morfolinilo e NC -;

sendo R^2 seleccionado do grupo de H -, flúor, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - e alquil- C_{1-3} -, sendo R^2 , de um modo preferido, H ;

sendo R^3 seleccionado do grupo de H-, flúor, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- e alquil- $C_{1-3}-$, sendo R^3 , de um modo preferido, H.

3. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que

Hc é 4-tetra-hidropiranil-.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 3, em que

sendo Hc tetra-hidropiranil-,

em que um ou mais átomo(s) de carbono endocíclico(s) do mesmo podem estar opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente seleccionados do grupo de flúor, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , alquil- $C_{1-6}-$, alquil- $C_{1-6}-O-$ e até um átomo de carbono endocíclico pode estar substituído com oxo;

sendo R^1 o grupo

V-W-*

em que

W é seleccionado do grupo de fenilo ou um heteroarilo, sendo o referido heteroarilo seleccionado do grupo de piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

V é seleccionado do grupo de fenilo ou heteroarilo, sendo o referido heteroarilo seleccionado do grupo de oxadiazolilo,

triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

em que W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil-C₁₋₆-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil-C₃₋₇-, H-O-alquil-C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O-alquil-C₁₋₆-, cicloalquil-C₃₋₇-O-alquil-C₁₋₆-, cicloalquil-C₃₋₇-alquil-C₁₋₃-O-alquil-C₁₋₆-, fenil-O-alquil-C₁₋₆-, benzil-O-alquil-C₁₋₆-, H-O-, alquil-C₁₋₆-O-, cicloalquil-C₃₋₇-O-, cicloalquil-C₃₋₇-alquil-C₁₋₃-O-, fenil-O-, benzil-O-, N-morfolinilo e NC-;

sendo R² seleccionado do grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- e alquil-C₁₋₃-, sendo R², de um modo preferido, H;

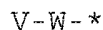
sendo R³ seleccionado do grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- e alquil-C₁₋₃-, sendo R³, de um modo preferido, H.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 3, em que

sendo Hc tetra-hidropiranil-,

em que um ou mais átomo(s) de carbono endocíclico(s) do mesmo podem estar opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente seleccionados do grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil-C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- e até um átomo de carbono endocíclico pode estar substituído com oxo;

sendo R^1 o grupo



em que

W é seleccionado do grupo de fenilo ou piridinilo,

V é seleccionado do grupo de fenilo ou heteroarilo, sendo o referido heteroarilo seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

em que W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil- $C_{1-6}-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , F_3C-O- , HF_2C-O- , heterocicloalquil- $C_{3-7}-$, $H-O-$ alquil- $C_{1-6}-$, alquil- $C_{1-6}-O-$ alquil- $C_{1-6}-$, cicloalquil- $C_{3-7}-O-$ alquil- $C_{1-6}-$, cicloalquil- C_{3-7} -alquil- $C_{1-3}-O-$ alquil- $C_{1-6}-$, fenil- $O-$ alquil- $C_{1-6}-$, benzil- $O-$ alquil- $C_{1-6}-$, $H-O-$, alquil- $C_{1-6}-O-$, cicloalquil- $C_{3-7}-O-$, cicloalquil- C_{3-7} -alquil- $C_{1-3}-O-$, fenil- $O-$, benzil- $O-$, N-morfolínilo e $NC-$,

sendo R^2 seleccionado do grupo de $H-$, flúor, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- e alquil- $C_{1-3}-$, sendo R^2 , de um modo preferido, H ;

sendo R^3 seleccionado do grupo de $H-$, flúor, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- e alquil- $C_{1-3}-$, sendo R^3 , de um modo preferido, H .

6. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, em que

W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil-C₁₋₆-, F₃C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil-C₃₋₇-, alquil-C₁₋₆-O-, cicloalquil-C₃₋₆-O-, cicloalquil-C₃₋₆-CH₂-O-, aril-CH₂-O- e NC-.

7. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que

W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, H₃C-, F₃C-, CH₃-O-, N-morfolinilo e NC-.

8. Composto de acordo com a reivindicação 5, em que

W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, H₃C-, F₃C-, CH₃-O- e NC-.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 3, em que

sendo Hc tetra-hidropiranyl-,

em com o que um ou mais átomo(s) de carbono endocíclico(s) do mesmo podem estar opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente seleccionados do grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil-C₁₋₆-,

alquil-C₁₋₆-O- e até um átomo de carbono endocíclico pode estar substituído com oxo;

sendo R¹ o grupo

V-W-*

em que

W é seleccionado do grupo de fenilo ou piridilo,

V é seleccionado do grupo de fenilo ou heteroarilo, sendo o referido heteroarilo seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

em que W pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, H₃C-, F₃C-, CH₃O- e NC-, de um modo preferido, seleccionado do grupo de flúor, cloro e F₃C-;

e em que V pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, H₃C-, terc-butil-, F₃C-, CH₃O-, ciclobutiloxi-, N-morfolinilo, benzil-O- e NC-;

sendo R² seleccionado do grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- e alquil-C₁₋₃-, sendo R², de um modo preferido, H;

sendo R³ seleccionado do grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- e alquil-C₁₋₃-, sendo R³, de um modo preferido, H.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 3, em que

sendo Hc tetra-hidropiranil-,

de acordo com o que um ou mais átomo(s) de carbono endocíclico(s) do mesmo podem estar opcionalmente substituídos com um ou dois substituintes independentemente seleccionados do grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil-C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- e até um átomo de carbono endocíclico pode estar substituído com oxo;

sendo R¹ o grupo

V-W-*

em que

W é fenilo em que W está opcionalmente substituído com um flúor, cloro ou F₃C-;

V é heteroarilo que é seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo, em que

V está opcionalmente substituído com 1 a 4, de um modo preferido, 1 ou 2, de um modo mais preferido, 1 substituinte, independentemente seleccionados uns dos outros do grupo de flúor, cloro, H₃C-, terc-butil-, F₃C-, CH₃O-, ciclobutiloxi-, N-morfolinilo, benzil-O- e NC-,

V está ligado na posição 2 de W, pelo que a posição 1 de W é o ponto de ligação de W ao grupo CR²R³ na fórmula (I);

sendo R^2 seleccionado do grupo de H-, flúor, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- e alquil- $C_{1-3}-$, sendo R^2 , de um modo preferido, H;

sendo R^3 seleccionado do grupo de H-, flúor, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- e alquil- $C_{1-3}-$, sendo R^3 , de um modo preferido, H.

11. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

sendo Hc 4-tetra-hidropiranyl-,

em que cada átomo de carbono endocíclico do mesmo pode estar opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente seleccionados do grupo de flúor, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , alquil- $C_{1-6}-$, alquil- $C_{1-6}-O-$ e até um átomo de carbono endocíclico pode estar substituído com oxo,

sendo R^1 o grupo

V-W-*

em que

W é seleccionado do grupo de fenilo ou piridinilo,

V é seleccionado do grupo de fenilo ou heteroarilo, sendo o referido heteroarilo seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

em que W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil-C₁₋₆-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil-C₃₋₇-, H-O-alquil-C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O-alquil-C₁₋₆-, cicloalquil-C₃₋₇-O-alquil-C₁₋₆-, cicloalquil-C₃₋₇-alquil-C₁₋₃-O-alquil-C₁₋₆-, fenil-O-alquil-C₁₋₆-, benzil-O-alquil-C₁₋₆-, H-O-, alquil-C₁₋₆-O-, cicloalquil-C₃₋₇-O-, cicloalquil-C₃₋₇-alquil-C₁₋₃-O-, fenil-O-, benzil-O-, N-morfolinilo e NC-;

sendo R² seleccionado do grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- e alquil-C₁₋₃-, sendo R², de um modo preferido, H;

sendo R³ seleccionado do grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- e alquil-C₁₋₃-, sendo R³, de um modo preferido, H.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que

W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, alquil-C₁₋₆-, F₃C-, F₃C-CH₂-, F₃C-O-, HF₂C-O-, heterocicloalquil-C₃₋₇-, alquil-C₁₋₆-O-, cicloalquil-C₃₋₆-O-, cicloalquil-C₃₋₆-CH₂-O-, aril-CH₂-O- e NC-.

13. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que

W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes

seleccionados do grupo de flúor, cloro, $\text{H}_3\text{C}-$, $\text{F}_3\text{C}-$, $\text{CH}_3\text{-O}-$, N-morfolinilo e $\text{NC}-$.

14. Composto de acordo com a reivindicação 11, em que

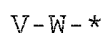
W e V, independentemente um do outro, podem estar opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, $\text{H}_3\text{C}-$, $\text{F}_3\text{C}-$, $\text{CH}_3\text{-O}-$ e $\text{NC}-$.

15. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

sendo Hc 4-tetra-hidropiranil-,

em que cada átomo de carbono endocíclico do mesmo pode estar opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente seleccionados do grupo de flúor, $\text{NC}-$, $\text{F}_3\text{C}-$, $\text{HF}_2\text{C}-$, $\text{FH}_2\text{C}-$, $\text{F}_3\text{C-CH}_2-$, alquil- $\text{C}_{1-6}-$, alquil- $\text{C}_{1-6}\text{-O}-$ e até um átomo de carbono endocíclico pode estar substituído com oxo,

sendo R^1 o grupo



em que

W é seleccionado do grupo de fenilo ou piridilo,

V é seleccionado do grupo de fenilo ou heteroarilo, sendo o referido heteroarilo seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo,

em que W pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, bromo, H₃C-, F₃C-, CH₃O- e NC-, de um modo preferido, seleccionado do grupo de flúor, cloro e F₃C-;

e em que V pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados do grupo de flúor, cloro, H₃C-, *terc*-butil-, F₃C-, CH₃O-, ciclobutiloxi-, N-morfolinilo, benzil-O- e NC-;

sendo R² seleccionado do grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- e alquil-C₁₋₃-, sendo R² de um modo preferido H;

sendo R³ seleccionado do grupo de H-, flúor, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- e alquil-C₁₋₃-, sendo R³ de um modo preferido H.

16. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que

sendo Hc 4-tetra-hidropiranyl-,

em que cada átomo de carbono endocíclico do mesmo pode estar opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente seleccionados do grupo de flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, alquil-C₁₋₆-, alquil-C₁₋₆-O- e até um átomo de carbono endocíclico pode estar substituído com oxo,

sendo R¹ o grupo

V-W-*

em que

W é fenilo em que W está opcionalmente substituído com um flúor, cloro ou F_3C- ;

V é heteroarilo que é seleccionado do grupo de oxadiazolilo, triazolilo, pirazolilo, pirrolilo, furanilo, piridilo, pirimidilo e piridazinilo, em que

V está opcionalmente substituído com 1 a 4, de um modo preferido, 1 ou 2, de um modo mais preferido, 1 substituinte, independentemente seleccionados uns dos outros do grupo de flúor, cloro, H_3C- , terc-butil-, F_3C- , CH_3O- , ciclobutiloxi-, N-morfolinilo, benzil-O- e $NC-$,

V está ligado na posição 2 de W, pelo que a posição 1 de W é o ponto de ligação de W ao grupo CR^2R^3 na fórmula (I);

sendo R^2 seleccionado do grupo de H-, flúor, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- e alquil- $C_{1-3}-$, sendo R^2 , de um modo preferido, H;

sendo R^3 seleccionado do grupo de H-, flúor, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- e alquil- $C_{1-3}-$, sendo R^3 , de um modo preferido, H.

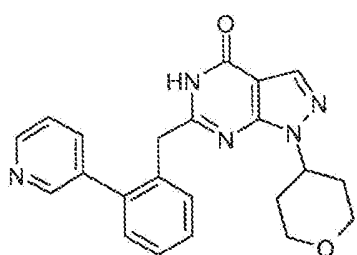
17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 16, em que

Hc é 4-tetra-hidropiranyl- não substituído.

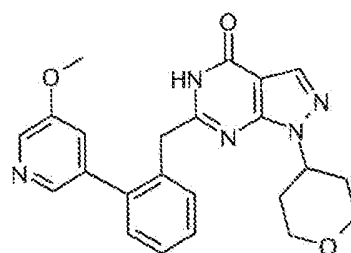
18. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9, 11 a 15 e 17, em que

V está ligado na posição 2 de W, pelo que a posição 1 de W é o ponto de ligação de W ao grupo CR^2R^3 na fórmula (I).

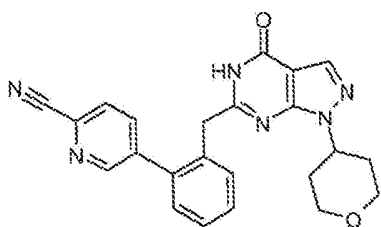
19. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é seleccionado do grupo de:



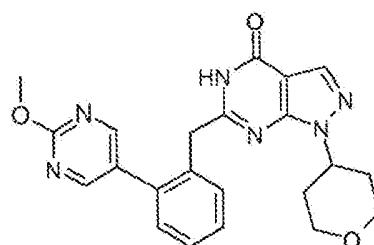
;



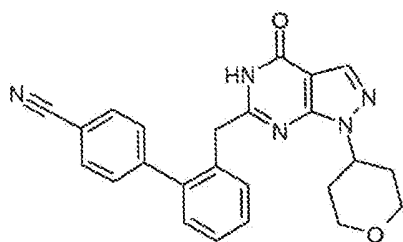
;



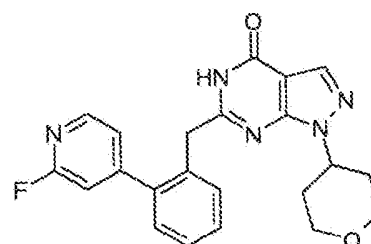
;



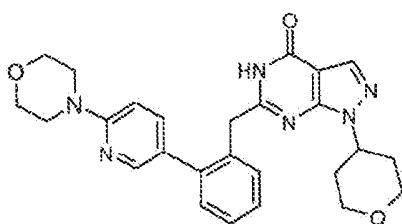
;



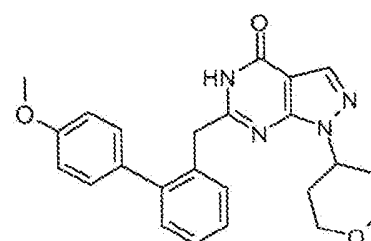
;



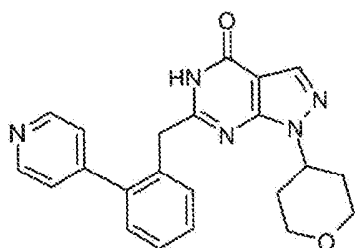
;



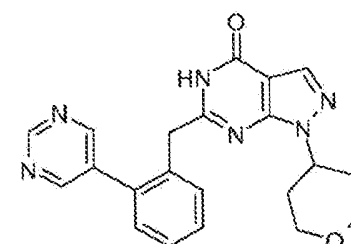
;



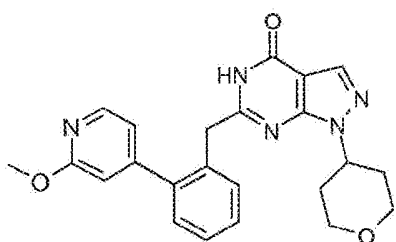
;



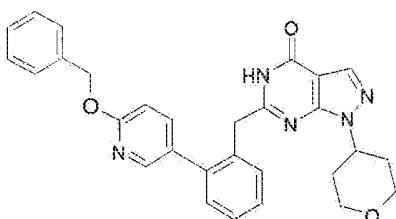
;



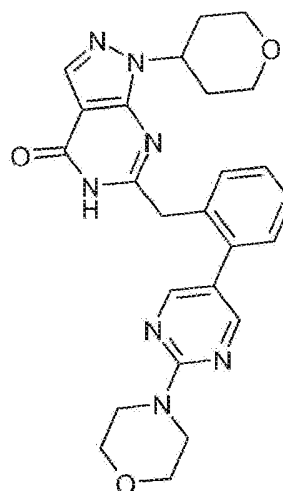
;



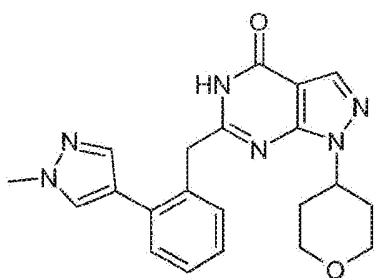
;



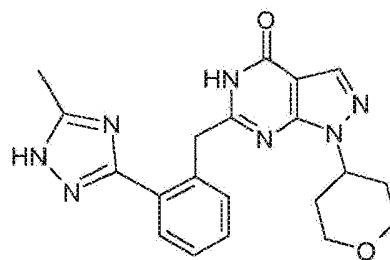
;



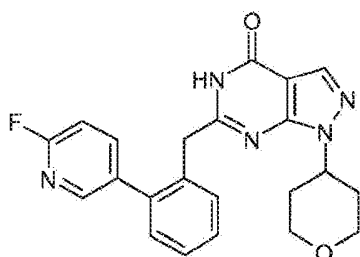
;



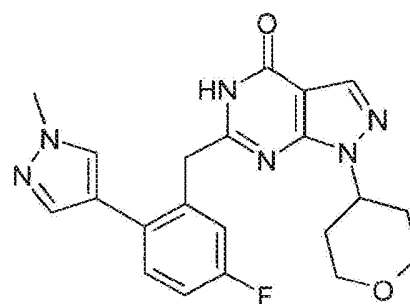
;



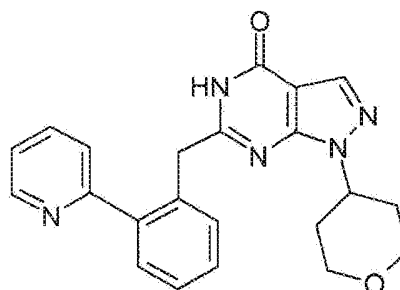
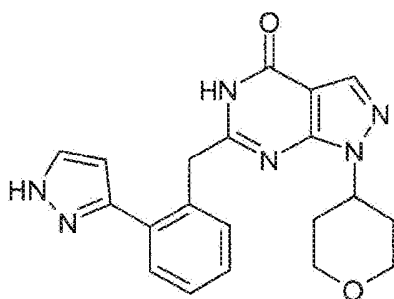
;



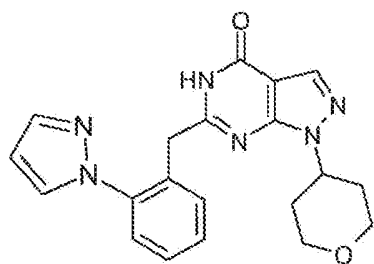
;



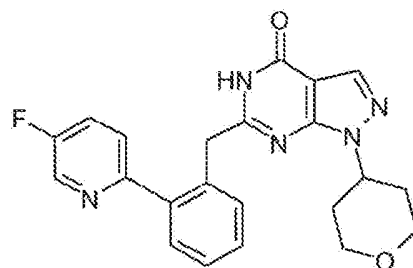
;



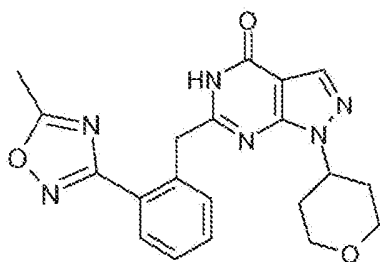
;



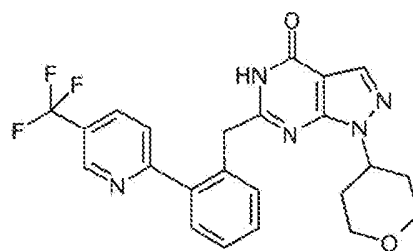
;



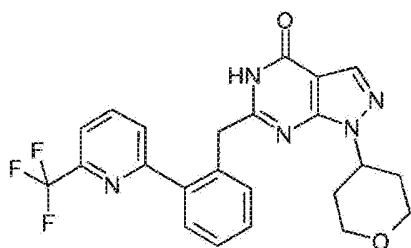
;



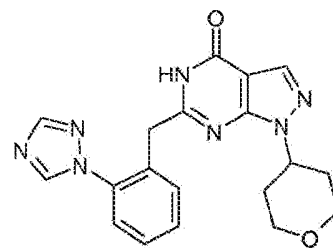
;



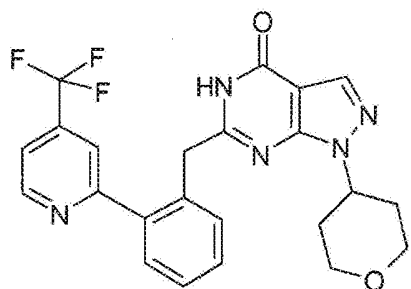
;



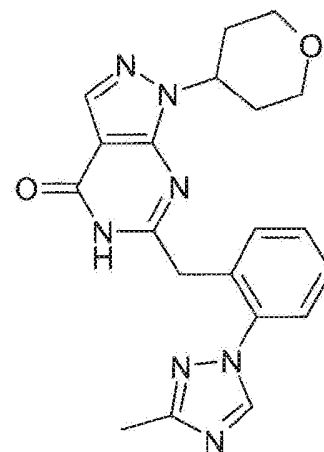
;



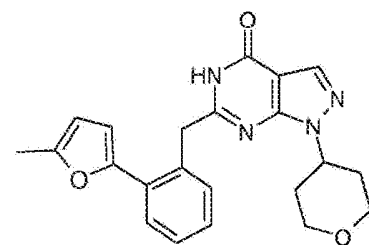
;



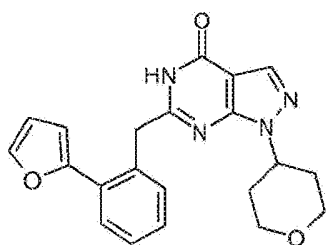
;



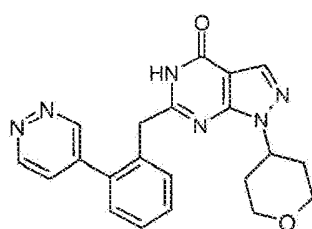
;



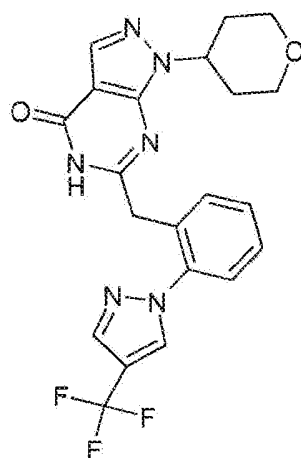
;



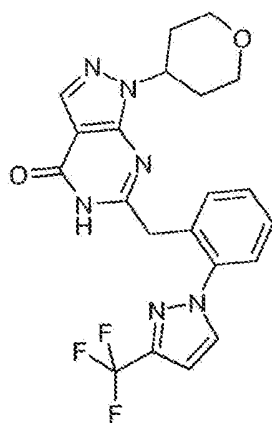
;



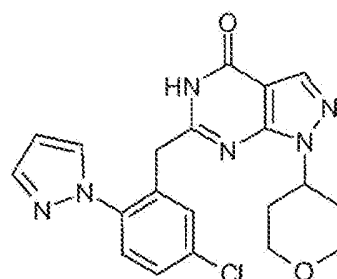
;



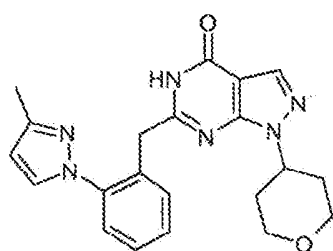
;



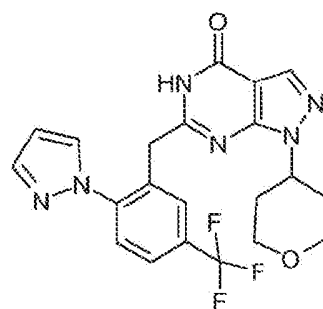
;



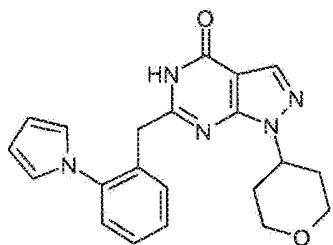
;



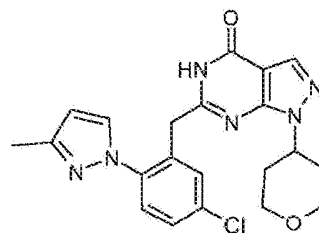
;



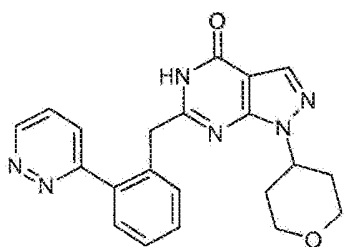
;



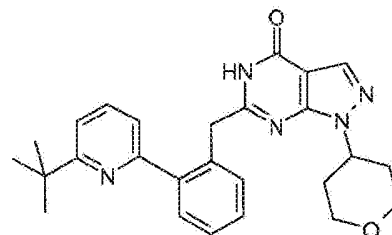
;



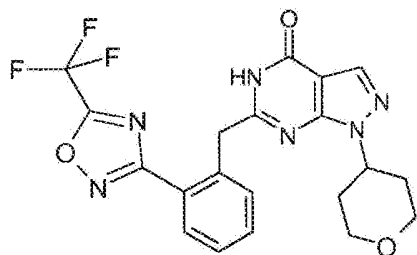
;



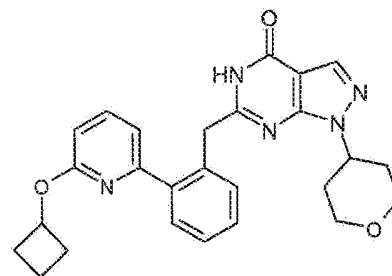
;



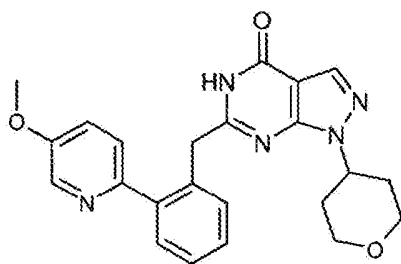
;



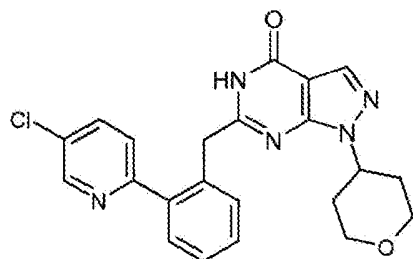
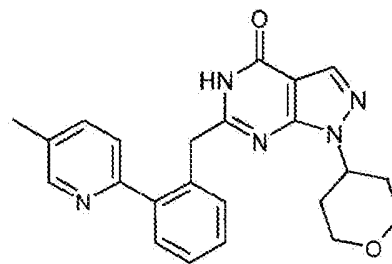
;



;



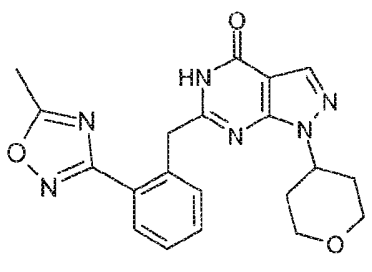
;



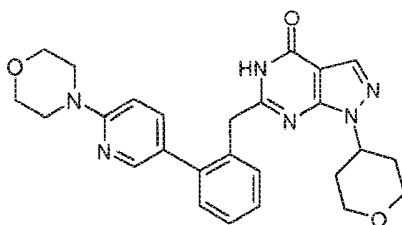
;

e

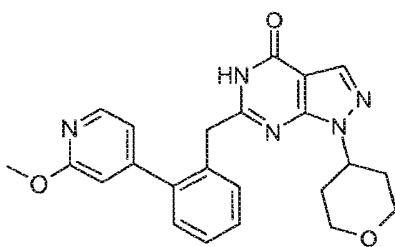
20. Composto de acordo com a reivindicação 1 da fórmula seguinte



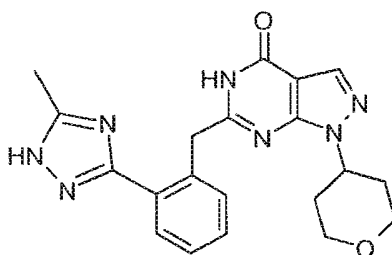
21. Composto de acordo com a reivindicação 1 da fórmula seguinte



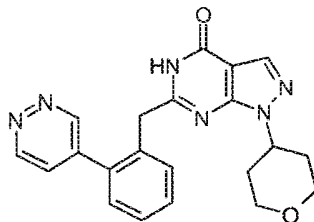
22. Composto de acordo com a reivindicação 1 da fórmula seguinte



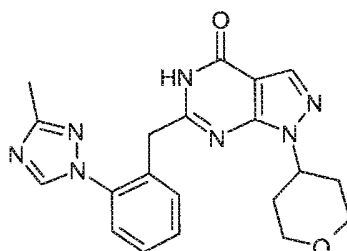
23. Composto de acordo com a reivindicação 1 da fórmula seguinte



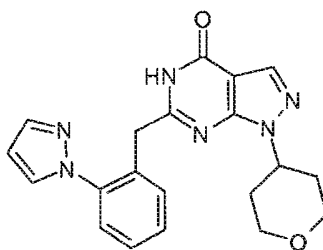
24. Composto de acordo com a reivindicação 1 da fórmula seguinte



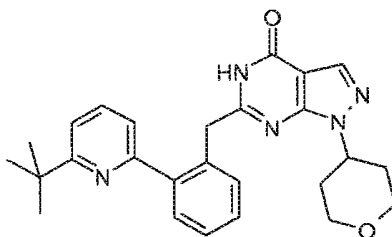
25. Composto de acordo com a reivindicação 1 da fórmula seguinte



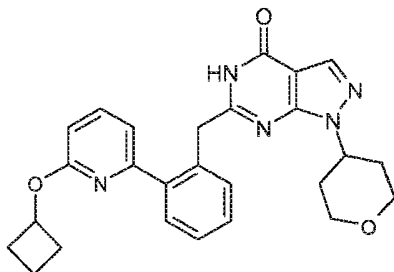
26. Composto de acordo com a reivindicação 1 da fórmula seguinte



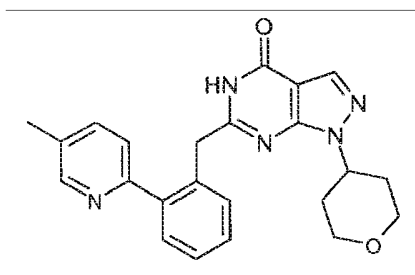
27. Composto de acordo com a reivindicação 1 da fórmula seguinte



28. Composto de acordo com a reivindicação 1 da fórmula seguinte



29. Composto de acordo com a reivindicação 1 da fórmula seguinte



30. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 29 na forma de um seu sal, de um modo preferido, na forma de um seu sal farmacologicamente aceitável.
31. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 30 para utilização como um medicamento.
32. Composto de acordo com as reivindicações 1 a 30 para utilização num método para o tratamento de uma doença que é acessível pela inibição de PDE9.
33. Composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 30 para utilização num método para o tratamento, melhoria ou

prevenção de déficit cognitivo que está relacionado com percepção, concentração, cognição, aprendizagem ou memória,

de um modo preferido, em doentes que sofrem de défices de aprendizagem e memória associados à idade, perdas de memória associadas à idade, demência vascular, traumatismo cranioencefálico, acidente vascular cerebral, demência que ocorre após acidentes vasculares cerebrais (demência pós-acidente vascular cerebral), demência pós-traumática, deficiências de concentração gerais, deficiências de concentração em crianças com problemas de aprendizagem e memória, doença de Alzheimer, demência de corpo de Lewy, demência com degenerescência dos lobos frontais, incluindo síndrome de Pick, doença de Parkinson, paralisia nuclear progressiva, demência com degenerescência corticobasal, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doença de Huntington, esclerose múltipla, degenerescência talâmica, demência de Creutzfeld-Jacob, demência de HIV, epilepsia, epilepsia do lobo temporal, esquizofrenia com demência ou psicose de Korsakoff,

de um modo mais preferido, déficit cognitivo que está relacionado com doença de Alzheimer e, de um modo mais preferido, déficit cognitivo que está relacionado com aprendizagem ou memória em doentes que sofrem de doença de Alzheimer.

34. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 30 e um veículo farmacêutico, opcionalmente em associação com outro ingrediente activo.

35. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 34 para o tratamento de um estado como definido por qualquer uma reivindicações 31 a 33.

Lisboa, 18 de Fevereiro de 2014