

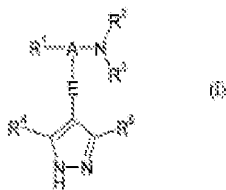
(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2004.12.23	(73) Titular(es): CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED SARDINIA HOUSE, SARDINIA STREET LONDON WC2A 3NL GB ASTEX THERAPEUTICS LIMITED GB THE INSTITUTE OF CANCER RESEARCH: ROYAL CANCER HOSPITAL GB
(30) Prioridade(s): 2003.12.23 GB 0329617 2003.12.23 US 532199 P 2004.06.08 US 577843 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2006.10.04	
(45) Data e BPI da concessão: 2010.10.06 245/2010	(72) Inventor(es): VALERIO BERDINI GB GORDON SAXTY GB MARINUS LEENDERT VERDONK GB STEVEN JOHN WOODHEAD GB PAUL GRAHAM WYATT GB
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE PIRAZOL COMO MODULADORES DE PROTEÍNA QUINASE**

(57) Resumo:

A INVENÇÃO FORNECE UM COMPOSTOS DE FÓRMULA: (I) TENDO ATIVIDADE INIBIDORA DA PROTEÍNA QUINASE B; EM QUE A É UM GRUPO LIGADOR DE HIDROCARBONETO SATURADO, CONTENDO DE 1 A 7 ÁTOMOS DE CARBONO, TENDO O GRUPO LIGADOR UM COMPRIMENTO MÁXIMO DE CADEIA DE 5 ÁTOMOS ESTENDENDO-SE ENTRE R1 E NR2R3 E UM COMPRIMENTO DE CADEIA MÁXIMO DE 4 ÁTOMOS, ESTENDENDO-SE ENTRE E E NR2R3, EM QUE UM DOS ÁTOMOS DE CARBONO DO GRUPO LIGADOR PODE OPCIONALMENTE SER SUBSTITUÍDO POR UM ÁTOMO DE OXIGÉNIO OU AZOTO; E EM QUE OS ÁTOMOS DE CARBONO DO GRUPO LIGADOR A PODEM OPCIONALMENTE CONTER UM OU MAIS SUBSTITUINTES SELECIONADOS DE OXO, FLÚOR E HIDRÓXI, DESDE QUE O GRUPO HIDRÓXI, QUANDO PRESENTE, NÃO ESTEJA LOCALIZADO NUM ÁTOMO DE CARBONO  EM RELAÇÃO AO GRUPO NR2R3 E DESDE QUE O GRUPO OXO, QUANDO PRESENTE, ESTEJA LOCALIZADO NUM ÁTOMO DE CARBONO  COM RESPEITO AO GRUPO NR2R3; E É UM GRUPO MONOCÍCLICO OU BICÍCLICO CARBOCÍCLICO OU HETEROCÍCLICO; R1 É UM GRUPO ARILA OU HETEROARILA; E R2, R3, R4 E R5 SÃO COMO DEFINIDOS NAS REIVINDICAÇÕES. SÃO TAMBÉM FORNECIDAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO OS COMPOSTOS, MÉTODOS PARA A PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS E SUA UTILIZAÇÃO COMO AGENTES ANTICÂNCEROSOS.

RESUMO**"DERIVADOS DE PIRAZOL COMO MODULADORES DE PROTEÍNA QUINASE"**

A invenção fornece um compostos de Fórmula: (I) tendo atividade inibidora da proteína quinase B: em que A é um grupo ligador de hidrocarboneto saturado, contendo de 1 a 7 átomos de carbono, tendo o grupo ligador um comprimento máximo de cadeia de 5 átomos estendendo-se entre R^1 e NR^2R^3 e um comprimento de cadeia máximo de 4 átomos, estendendo-se entre E e NR^2R^3 , em que um dos átomos de carbono do grupo ligador pode opcionalmente ser substituído por um átomo de oxigénio ou azoto; e em que os átomos de carbono do grupo ligador A podem opcionalmente conter um ou mais substituintes selecionados de oxo, flúor e hidróxi, desde que o grupo hidróxi, quando presente, não esteja localizado num átomo de carbono α em relação ao grupo NR^2R^3 e desde que o grupo oxo, quando presente, esteja localizado num átomo de carbono α com respeito ao grupo NR^2R^3 ; E é um grupo monocíclico ou bicíclico carbocíclico ou heterocíclico; R^1 é um grupo arila ou heteroarila; e R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como definidos nas reivindicações. São também fornecidas composições farmacêuticas contendo os compostos, métodos para a preparação dos compostos e sua utilização como agentes anticancerosos.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE PIRAZOL COMO MODULADORES DE PROTEÍNA QUINASE"

Esta invenção refere-se a compostos aril e heteroaril-alquilamina contendo pirazol, que inibem ou modulam a atividade da proteína quinase B (PKB) e a proteína quinase A (PKA), ao uso dos compostos no tratamento ou profilaxia de perturbações ou doenças mediados por PKB e PKA e a novos compostos com atividade inibitória ou moduladora de PKB e PKA. Também se fornecem as composições farmacêuticas contendo os compostos e novos intermediários químicos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As proteínas quinases constituem uma grande família de enzimas estruturalmente relacionadas, que são responsáveis pelo controlo de uma ampla variedade de processos de transdução de sinal dentro da célula (Hardie, G e Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book I and II*, Academic Press, San Diego, CA). As quinases podem ser categorizadas por famílias pelos substratos que elas fosforilam (por exemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lipídeos etc.). Foram identificados motivos de sequência que em termos gerais correspondem a cada uma dessas famílias de quinase (por exemplo, Hanks, S.

K., Hunter, T., FASEB J., 9: 576-596 (1995); Knighton, et al, Science, 253: 407-414 (1991); Hiles, et al., Cell, 70: 419-429 (1992); Kunz, et al., Cell, 73: 585-596 (1993), Garcia-Bustos, et al., EMBO J., 13: 2352-2361 (1994)).

As proteínas quinases podem ser caracterizadas por seus mecanismos de regulação. Estes mecanismos incluem, por exemplo, autofosforilação, transfosforilação por outras quinases, interações proteína-proteína, interações proteína-lipídeo e interações proteína-polinucleotídeo. Uma proteína quinase individual pode ser regulada por mais do que um mecanismo.

As quinases regulam muitos processos celulares diferentes, incluindo, mas não se limitando a proliferação, diferenciação, apoptose, motilidade, transcrição, tradução e outros processos de sinalização, pela adição de grupos fosfato às proteínas alvo. Estes eventos de fosforilação actuam como comutadores moleculares que ligam e desligam, que podem modular ou regular a função biológica da proteína alvo. A fosforilação de proteínas alvo ocorre em resposta a uma variedade de sinais extracelulares (hormonas, neurotransmissores, factores de crescimento e diferenciação etc.), eventos de ciclo celular, stresses ambientais ou nutricionais etc. As funções adequadas da proteína quinase em vias de sinalização, para activar ou inactivar (direta ou indiretamente), por exemplo, uma enzima metabólica, proteína reguladora, receptor, proteína citoesquelética, canal ou bomba de iões, ou factor de transcrição. A

sinalização descontrolada, devido a controlo defeituoso da fosforilação proteica, foi implicada em várias doenças, incluindo, por exemplo, inflamação, cancro, alergia/asma, doenças e perturbações do sistema imunitário, doenças e perturbações do sistema nervoso central e angiogénese.

A apoptose ou morte celular programada é um importante processo fisiológico que remove células que já não são necessárias por um organismo. O processo é importante no crescimento e desenvolvimento embriónicos iniciais, permitindo o rompimento, remoção e recuperação controlados não necróticos dos componentes celulares. A remoção de células por apoptose é também importante na manutenção da integridade cromossomal e genómica das populações celulares em crescimento. Há diversos pontos de verificação conhecidos no ciclo de crescimento celular em que os danos ao ADN e à integridade genómica são cuidadosamente controladas. A resposta à detecção de anomalias em tais pontos de verificação é deter o crescimento de tais células e iniciar os processos de reparação. Se o dano ou anomalias não puderem ser reparadas, então a apoptose é iniciada pela célula lesada, a fim de evitar a propagação de falhas e erros. Células cancerosas contêm frequentemente numerosas mutações, erros ou rearranjos no seu ADN cromossomal. Acredita-se amplamente que isto ocorre em parte pela maior parte dos tumores ter um defeito num ou mais processos responsáveis pela iniciação do processo apoptótico. Os mecanismos de controlo normais não podem matar as células cancerosas e os erros de codificação de ADN ou cromossómicos continuam a

ser propagados. Em consequência, a restauração destes sinais pró-apoptóticos ou a supressão dos sinais de sobrevivência desregulados é um meio atractivo de tratar o cancro.

A via de transdução de sinal contendo as enzimas fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), PDK1 e PKB, entre outras, é conhecida há muito tempo por mediar a resistência aumentada à apoptose ou a respostas de sobrevivência em muitas células. Há uma quantidade considerável de dados que indicam que esta via é uma importante via de sobrevivência utilizada por muitos factores de crescimento para suprimir a apoptose. A enzima PI3K é activada por uma série de factores de crescimento e sobrevivência, por exemplo, EGF, PDGF e através da geração de polifosfatidilinositóis, inicia a activação dos eventos de sinalização a jusante, incluindo a actividade das quinases PDK1 e da proteína quinase B (PKB), também conhecida como Akt. Isto também se aplica nos tecidos hospedeiros, por exemplo, em células endoteliais vasculares, bem como em neoplasias. PKB é uma proteína Ser/thr quinase, consistindo num domínio quinase junto com um domínio PH terminal-N e domínio regulador de terminal-C. A própria enzima PKB é fosforilada em Thr 308 por PDK1 e em Ser 473 por uma quinase até agora não identificada. A total activação requer fosforilação em ambos os sítios, enquanto que a associação entre PIP3 e o domínio PH é necessária para ancoragem da enzima na face citoplásmica da membrana lipídica, fornecendo um acesso ideal a substratos.

A PKB ativada, por sua vez, fosforila uma série de substratos contribuindo para a resposta de sobrevivência total. Apesar de não podermos estar certos de que entendemos todos os factores responsáveis para mediar a resposta de sobrevivência dependente de PKB, acredita-se que algumas ações importantes sejam a fosforilação e inativação do factor pró-apoptótico BAD e caspase 9, a fosforilação dos factores de transcrição Forkhead, por exemplo, FKHR, resultando na sua exclusão do núcleo e ativação da via NfκappaB por fosforilação das quinases a montante da cascata.

Além das ações anti-apoptótica e pró-sobrevivência da via de PKB, a enzima também representa um importante papel na promoção da proliferação celular. É provável novamente que esta ação seja mediada através de diversas ações, algumas das quais se pensa que seja fosforilação e inativação do inibidor da quinase dependente de ciclina p21^{Cip1/WAF1} e fosforilação e ativação de mTOR, uma quinase que controla diversos aspectos do crescimento celular.

A fosfatase PTEN, que desfosforila e inativa os polifosfatidil-inositóis, é uma proteína supressora de tumor chave, que normalmente atua para regular o via de sobrevivência PI3K/PKB. O significado da via PI3K/PKB na tumorigénese pode ser julgado pela observação de que PTEN é um dos alvos mais comuns de mutação em tumores humanos, tendo sido encontradas mutações nesta fosfatase em ~50% ou

mais de melanomas (Guldborg e outros, 1997, *Cancer Research* 57, 3660-3663) e em cânceros da próstata avançados (Cairns et al. 1997, *Cancer Research* 57, 4997). Estas observações e outras sugerem que uma vasta gama de tipos de tumor dependem da atividade PKB aumentada para o seu crescimento e sobrevivência e teriam uma resposta terapêutica a inibidores de PKB adequados.

Há 3 isoformas estreitamente relacionadas de PKB chamadas alfa, beta e gama, que estudos genéticos sugerem ter distintas, mas sobrepostas funções. As provas sugerem que todas elas podem ter um papel no câncer, de forma independente. Por exemplo, descobriu-se que a PKB beta está superexpressada ou ativada em 10 - 40% dos cânceros ovarianos e pancreáticos (Bellacosa et al., 1995, *Int. J. Cancer* 64, 280 - 285; Cheng et al. 1996, *PNAS* 93, 3636-3641; Yuan et al. 200, *Oncogene* 19, 2324 - 2330), que a PKB alfa é amplificada em câncer gástrico, da próstata e da mama humano (Staal 1987, *PNAS* 84, 5034 - 5037; Sun et al 2001, *Am. J. Pathol.* 159, 431-437) e a atividade PKB gama aumentada foi observada em linhagens de células de mama e próstata independentes de esteroide (Nakatani et al 1999, *J. Biol. Chem.* 274, 21528-21532).

A via de PKB também funciona no crescimento e sobrevivência dos tecidos normais e pode ser regulada durante a fisiologia normal para controlar a função das células e tecidos. Assim, distúrbios associados com proliferação e sobrevivência indesejável de células e

tecidos normais podem também ter um benefício terapêutico com o tratamento com um inibidor da PKB. Exemplos de tais distúrbios são distúrbios de células imunes associadas à expansão e sobrevivência prolongadas da população celular, resultando numa resposta imune prolongada ou regulada de forma ascendente. Por exemplo, a resposta a linfócitos T e B para antígenos ou factores de crescimento cognatos tais como interleucina-2, activa a via PI3K/PKB e é responsável pela manutenção da sobrevivência dos clones de linfócito antígeno-específicos durante a resposta imune. Em condições em que os linfócitos e outras células imunes respondem a antígenos inadequados próprios ou estranhos, ou em que outras anormalidades resultam numa activação prolongada, a via de PKB contribui para um importante sinal de sobrevivência, evitando os mecanismos normais através dos quais a resposta imune é terminada pela apoptose da população de células ativadas. Há um considerável grau de provas que demonstram a expansão das populações de linfócito que respondem a antígenos próprios em doenças autoimunes, tais como esclerose múltipla e artrite. A expansão das populações de linfócito que respondem inadequadamente a antígenos estranhos é um aspecto de outro conjunto de doenças, tais como respostas alérgicas e asma. Em resumo, a inibição da PKB poderia fornecer um tratamento benéfico para os distúrbios imunes.

Outros exemplos de expansão, crescimento, proliferação, hiperplasia e sobrevivência inadequados de células normais em que PKB pode representar um papel,

incluem, mas não se limitam à aterosclerose, miopatia cardíaca e glomerulonefrite.

Para além do papel no crescimento e sobrevivência das células, a via PKB funciona no controlo do metabolismo da glicose pela insulina. As provas disponíveis de ratos com deficiências nas isoformas alfa e beta de PKB sugerem que esta ação é mediada pela isoforma beta. Como consequência, os moduladores da atividade da PKB podem também ser úteis em doenças em que há uma disfunção do metabolismo da glicose e armazenagem de energia, tais como a diabetes, a doença metabólica e a obesidade.

A proteína quinase dependente de AMP cíclico (PKA) é uma serina/treonina proteína quinase, que fosforila uma ampla gama de substratos e está envolvida na regulação de muitos processos celulares, incluindo crescimento celular, diferenciação celular, condutividade do canal de iões, transcrição génica e libertação sináptica de neurotransmissores. Na sua forma inativa, a holoenzima PKA é um tetrâmero, compreendendo duas subunidades reguladoras e duas subunidades catalíticas.

A PKA atua como uma ligação entre os eventos de transdução de sinal mediados pela proteína-G e os processos celulares que eles regulam. A ligação de um ligando de hormona, tal como o glucagon, a um receptor transmembrana, ativa uma proteína-G acoplada ao receptor (proteína hidrolizante e de ligação a GTP). Na ativação, a subunidade alfa da proteína G dissocia-se e liga-se e ativa a

adenilato ciclase, que, por sua vez, converte o ATP em AMP cíclico (cAMP). O cAMP assim produzido liga-se às subunidades reguladoras de PKA, resultando na dissociação das subunidades catalíticas associadas. As subunidades catalíticas de PKA, que são inativas quando associadas com as subunidades reguladoras, tornam-se ativas na dissociação e tomam parte da fosforilação de outras proteínas reguladoras.

Por exemplo, a subunidade catalítica de PKA fosforila a quinase Fosforilase Quinase, que está envolvida na fosforilação da Fosforilase, a enzima responsável pela quebra do glicogênio para libertar glicose. A PKA está também envolvida na regulação dos níveis de glicose, fosforilando e desativando a sintase do glicogênio. Assim, os moduladores da atividade da PKA (cujos moduladores podem aumentar ou diminuir a atividade PKA) podem ser úteis no tratamento ou controle de doenças em que há uma disfunção do metabolismo da glicose e armazenagem de energia, tais como a diabetes, a doença metabólica e a obesidade.

A PKA também foi estabelecida como um inibidor agudo da ativação das células T. Anndahl et al. investigaram o possível papel da PKA tipo I na disfunção das células T induzida por HIV com base no fato de que as células T de pacientes infectados com HIV aumentaram os níveis de cAMP e são mais sensíveis à inibição por análogos de cAMP do que as células T normais. Pelos seus estudos, concluíram que a ativação aumentada da PKA tipo I pode

contribuir para a disfunção progressiva das células T na infecção por HIV e que a PKA tipo I pode, portanto, ser um alvo potencial para a terapia imunomoduladora. Aandahl, E. M. , Aukrust, P., Skalhegg, B. S. , Müller, F., Froland, S. S., Hansson, V., Taskén, K. *Protein kinase A type I antagonist restores immune responses of T cells from HIV-infected patients. FASEB J.* 12,855-862 (1998).

Foi também reconhecido que as mutações na subunidade reguladora de PKA podem resultar na hiperativação do tecido endócrino.

Devido à diversidade e importância da PKA como mensageiro na regulação das células, respostas anormais de cAMP podem resultar numa variedade de doenças humanas, tais como crescimento e proliferação celular irregulares (Stratakis, C.A.; Cho Chung, Y.S.; Protein Kinase A e human diseases. *Trends Endrocri. Metab.* 2002,13, 50-52). A superexpressão da PKA foi observada numa variedade de células de cancro humanas, incluindo as de doentes com cancros no ovário, na mama e no cólon. A inibição da PKA seria, portanto, uma abordagem para tratamento do cancro (Li, Q.; Zhu, G-D.; *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2002,2,939-971).

Para uma revisão do papel da PKA na doença humana, vide, por exemplo, *Protein Kinase A and Human Disease*, Editado por Constantine A. Stratakis, Annals of the New York Academy of Sciences, Volume 968, 2002, ISBN 1-57331-412-9.

Diversas classes de compostos foram descritas como tendo atividade inibitória para PKA e PKB.

Por exemplo, uma classe de isoquinolinil-sulfonamido-diaminas com atividade inibitória para PKB é divulgada em WO 01/91754 (Yissum).

O WOO/07996 (Chiron) divulga pirazóis substituídos com atividade agonista de receptor de estrogénio. Os compostos são descritos como sendo úteis no tratamento ou prevenção, entre outras coisas, do cancro de mama mediado por receptor de estrogénio. A atividade inibitória da PKB não é descrita.

O WO 00/31063 (Searle) divulga compostos de pirazol substituídos como inibidores da p38 quinase.

O WO 01/32653 (Cephalon) divulga uma classe de inibidores da pirazolona quinase. O WO 03/059884 (X-Ceptor Therapeutics) divulga compostos de piridina N-substituídos como moduladores dos receptores nucleares.

O WO 03/068230 (Pharmacia) divulga piridonas substituídas como moduladores da p38 MAP quinase.

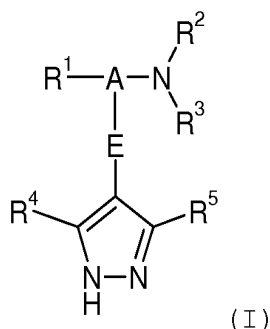
O WO 00/66562 (Dr Reddy's Research Foundation) divulga uma classe de pirazóis 1-fenil-substituídos para uso como agentes antiinflamatórios. O grupo 1-fenil é

substituído por um substituinte contendo enxofre como um grupo sulfonamida ou sulfonila.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção fornece compostos que têm atividade inibidora ou moduladora da proteína quinase B (PKB) e proteína A (PKA) e que são considerados úteis em evitar ou tratar perturbações ou doenças mediados por PKB ou PKA.

Num primeiro aspecto, a invenção fornece um composto de Fórmula (I):



ou um seu sal, solvato, tautômero ou N-óxido;

em que A é um grupo ligador de hidrocarboneto saturado, contendo de 1 a 7 átomos de carbono, tendo o grupo ligador um comprimento máximo de cadeia de 5 átomos estendendo-se entre R¹ e NR²R³ e um comprimento de cadeia máximo de 4 átomos, estendendo-se entre E e NR²R³, em que um dos átomos de carbono do grupo ligador pode opcionalmente ser substituído por um átomo de oxigênio ou azoto; e em que os átomos de carbono do grupo ligador A podem opcionalmente

conter um ou mais substituintes selecionados de oxo, flúor e hidróxi, desde que o grupo hidróxi, quando presente, não esteja localizado num átomo de carbono α em relação ao grupo NR^2R^3 e desde que o grupo oxo, quando presente, esteja localizado num átomo de carbono α com respeito ao grupo NR^2R^3 ;

E é um grupo monocíclico ou bicíclico carbocíclico ou heterocíclico;

R^1 é um grupo arila ou heteroarila;

R^2 e R^3 são independentemente selecionados de hidrogénio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ hidrocarbila e $\text{C}_1\text{-C}_4$ acila, em que os componentes hidrocarbila e acila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes selecionados de flúor, hidróxi, amino, metilamino, dimetilamino e metóxi;

ou R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de azoto a que são ligados, formam um grupo cíclico selecionado de um grupo imidazol e um grupo monocíclico heterocíclico saturado, tendo 4-7 membros no anel e, opcionalmente, contendo um segundo membro de anel de heteroátomo, selecionado de O e N;

ou um de R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de azoto a que são ligados, e um ou mais átomos do grupo ligador A, formam um grupo monocíclico heterocíclico tendo 4-7 membros no anel e, opcionalmente, contendo um segundo membro de anel heteroátomo selecionado de O e N;

ou NR^2R^3 e o átomo de carbono do grupo ligador A a que é ligado, formam um grupo ciano;

R^4 é selecionado de hidrogénio, halogéneo, hidrocarbila saturada $\text{C}_1\text{-C}_5$, hidrocarbilóxi saturado $\text{C}_1\text{-C}_5$, ciano e CF_3 ; e

R^5 é selecionado de hidrogénio, halogéneo, hidrocarbila C_1-C_5 saturada, hidrocarbiloxi C_1-C_5 saturado, ciano, $CONH_2$, $CONHR^9$, CF_3 , NH_2 , $NHCOR^9$ ou $NHCONHR^9$;

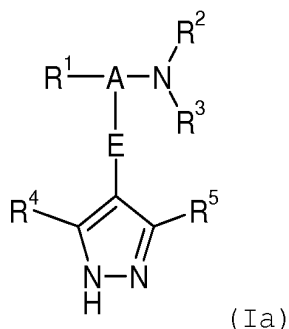
R^9 é um grupo R^{9a} ou $(CH_2)R^{9a}$, em que R^{9a} é um grupo monocíclico ou bicíclico, que pode ser carbocíclico ou heterocíclico;

o grupo carbocíclico ou grupo heterocíclico R^{9a} sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogéneo, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carboxi, amino, mono- ou di- C_1-C_4 hidrocarbilamino; um grupo R^a-R^b em que R^a é uma ligação, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X_2)X^1$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c ou NR^cSO_2 ; e R^b é selecionado de hidrogénio, grupos heterocíclicos tendo de 3 a 12 membros no anel e um grupo hidrocarbila C_1-C_8 , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de grupos hidróxi, oxo, halogéneo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono ou di- C_1-C_4 hidrocarbilamino, carbocíclico e heterocíclico, tendo de 3 a 12 membros no anel e em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbila C_1-C_8 pode, opcionalmente, ser substituído por O, S, SO, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ ou $X^1C(X^2)X^1$;

R^c é selecionado de hidrogénio e C_1-C_4 hidrocarbila; e

X^1 é O, S ou NR^c e X^2 é =O, =S ou = NR^c ,

A invenção também fornece um composto de fórmula (Ia):



ou um seu sal, solvato, tautómero ou N-óxido;

em que A é um grupo ligador de hidrocarbonato saturado, contendo de 1 a 7 átomos de carbono, tendo o grupo ligador um comprimento máximo de cadeia de 5 átomos estendendo-se entre R¹ e NR²R³ e um comprimento máximo de cadeia de 4 átomos estendendo-se entre E e NR²R³, em que um dos átomos de carbono do grupo ligador pode opcionalmente ser substituído por um átomo de oxigénio ou azoto; e em que os átomos de carbono do grupo ligador A podem opcionalmente conter um ou mais substituintes selecionados de oxo, flúor e hidróxi, desde que o grupo hidróxi, quando presente, não se localize num átomo de carbono α com respeito ao grupo NR²R³ e desde que o grupo oxo, quando presente, esteja localizado num átomo de carbono α com respeito ao grupo NR²R³;

E é um grupo monocíclico ou bicíclico carbocíclico ou heterocíclico;

R¹ é um grupo arila ou heteroarila;

R² e R³ são independentemente selecionados de hidrogénio, C₁-C₄hidrocarbila e C₁-C₄acila;

ou R² e R³, juntamente com o átomo de azoto a que estão ligados, formam um grupo monocíclico heterocíclico

saturado, tendo 4 - 7 membros no anel e, opcionalmente, contendo um segundo membro de anel heteroátomo selecionado de O e N;

ou um de R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de azoto a que estão ligados e um ou mais átomos do grupo ligador A formam um grupo monocíclico heterocíclico saturado, tendo 4-7 membros no anel e, opcionalmente, contendo um segundo membro de anel heteroátomo selecionado de O e N;

ou NR^2R^3 e o átomo de carbono do grupo ligador A a que está ligado formam juntos um grupo ciano;

R^4 é selecionado de hidrogénio, halogéneo, hidrocarbila saturada C_1-C_5 , ciano e CF_3 ; e

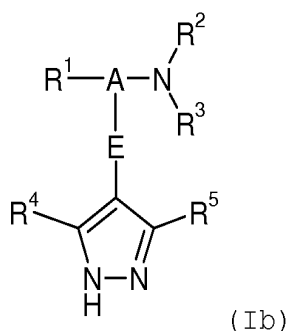
R^5 é selecionado de hidrogénio, halogéneo, hidrocarbila saturada C_1-C_5 , ciano, $CONH_2$, $CONHR^9$, CF_3 , NH_2 , $NHCOR^9$ ou $NHCONHR^9$;

R^9 é fenila ou benzila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados de halogéneo, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono ou di- C_1-C_4 hidrocarbilamino; um grupo R^a-R^b , em que R^a é uma ligação, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c ou NR^cSO_2 ; e R^b é selecionado de hidrogénio, grupos heterocíclicos tendo de 3 a 12 membros no anel e um grupo hidrocarbila C_1-C_8 , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados dos grupos hidróxi, oxo, halogéneo, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di- C_1-C_4 hidrocarbilamino, carbocíclico e heterocíclico, tendo de 3 a 12 membros no anel e em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbila C_1-C_8 podem opcionalmente ser substituídos por O, S, SO, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ ou $X^1C(X^2)X^1$;

R^c é selecionado de hidrogénio e C_1-C_4 hidrocarbila; e

X^1 é O, S ou NR^c e X^2 é =O, =S ou NR^c .

São também fornecidos compostos de Fórmula Geral (Ib):



ou seus sais, solvatos, tautómeros ou N-óxidos;

em que A é um grupo ligador hidrocarbonado saturado, contendo de 1 a 7 átomos de carbono, tendo o grupo ligador um comprimento máximo de cadeia de 5 átomos estendendo-se entre R^1 e NR^2R^3 e um comprimento máximo de cadeia de 4 átomos de carbono estendendo-se entre E e NR^2R^3 , em que um dos átomos de carbono do grupo ligador pode opcionalmente ser substituído por um átomo de oxigénio ou azoto; e em que os átomos de carbono do grupo ligador A podem opcionalmente conter um ou mais substituintes selecionados de flúor e hidróxi, desde que o grupo hidróxi não esteja localizado num átomo de carbono α com respeito ao grupo NR^2R^3 ;

E é um grupo monocíclico ou bicíclico carbocíclico ou heterocíclico;

R^1 é um grupo arila ou heteroarila;

R^2 e R^3 são independentemente selecionados de hidrogénio, C_1-C_4 hidrocarbila e C_1-C_4 acila;

ou R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de azoto a que são ligados, formam um grupo monocíclico heterocíclico saturado, tendo 4 - 7 membros no anel e opcionalmente contendo um segundo membro de anel heteroátomo, selecionado de O e N;

um de R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de azoto a que são ligados e um ou mais átomos do grupo ligador A, formam um grupo monocíclico heterocíclico saturado, tendo 4-7 membros no anel e, opcionalmente, contendo um segundo membro de anel heteroátomo selecionado de O e N;

ou NR^2R^3 e o átomo de carbono do grupo ligador A a que é ligado, formam juntos um grupo ciano;

R^4 é selecionado de hidrogénio, halogéneo, hidrocarbila saturada C_1-C_5 , ciano e CF_3 ; e

R^5 é selecionado de hidrogénio, halogéneo, hidrocarbila saturada C_1-C_5 , ciano, $CONH_2$, CF_3 , NH_2 , $NHCOR^9$ ou $NHCONHR^9$;

R^9 é fenila ou benzila, cada um opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogéneo, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono ou di- C_1-C_4 hidrocarbilamino; um grupo R^a-R^b , em que R^a é uma ligação, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c ou NR^cSO_2 ; e R^b é selecionado de hidrogénio, grupos heterocíclicos com 3 a 12 membros no anel e um grupo hidrocarbila C_1-C_8 , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de grupos hidróxi, oxo, halogéneo, ciano, nitro, carbóxi,

amino, mono ou di- C_1-C_4 hidrocarbílamo, carbocíclico e heterocíclico, com 3 a 12 membros no anel e em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbílamo C_1-C_8 podem opcionalmente ser substituídos por O, S, SO, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ ou $X^1C(X^2)X^1$;

R^c é selecionado de hidrogénio e C_1-C_4 hidrocarbílamo; e

X^1 é O, S ou NR^c e X^2 é =O, =S ou = NR^c .

A invenção fornece ainda:

- Um composto por si próprio de Fórmula (II), (III), (IV), (V) ou qualquer outro subgrupo ou forma de realização de Fórmula (I), como aqui definido.

- Um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo deste, como aqui definido, para utilização na profilaxia ou tratamento de uma perturbação ou doença, mediada pela proteína quinase B.

- A utilização de um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo deste, como aqui definido, para o fabrico de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de uma perturbação ou doença mediada pela proteína quinase B.

- Um método para a profilaxia ou tratamento de uma perturbação ou doença mediada pela proteína quinase B, método este compreendendo administrar a um indivíduo necessitado de um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou de qualquer subgrupo deste, como aqui definido.

- Um método para tratar uma perturbação ou doença, compreendendo ou sendo causada pelo crescimento celular anormal ou morte celular anormalmente interrompida num mamífero, o método compreendendo administrar ao mamífero um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo deste, como aqui definido, numa quantidade eficaz para inibir a atividade da proteína quinase B.

- Método para inibir a proteína quinase B, método este compreendendo pôr em contato a quinase com um composto inibidor de quinase de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo deste, como aqui definido.

- Método para modular um processo celular (por exemplo, divisão celular) pela inibição da atividade de uma proteína quinase B, utilizando-se um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo deste, como aqui definido.

- O composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo ou forma de realização deste, como aqui definido, para utilização na profilaxia ou tratamento de uma perturbação ou doença mediada pela proteína quinase A.

- O utilização de um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo ou forma de realização deste, como aqui definido, para o fabrico de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de uma perturbação ou doença mediada pela proteína quinase A.

- Um método para a profilaxia ou tratamento de uma perturbação ou doença mediada pela proteína quinase A, método este compreendendo administrar a um indivíduo necessitado um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo ou forma de realização deste como aqui definido.

- Um método para tratar uma perturbação ou doença, compreendendo ou decorrente do crescimento anormal de células ou de morte celular anormalmente interrompida num mamífero, o método compreendendo administrar ao mamífero um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo ou forma de realização deste como aqui definido, numa quantidade eficaz para inibir a atividade da proteína quinase A.

- Método para inibir a proteína quinase A, método este compreendendo pôr em contato a quinase com um composto inibidor da quinase de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo ou forma de realização deste como aqui definido.

- Método para modular um processo celular (por exemplo, divisão celular) através da inibição da atividade de uma proteína quinase A, utilizando-se um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo ou forma de realização deste como aqui definido.

- A utilização de um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo deste como aqui definido, para o fabrico de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de uma perturbação ou doença decorrente do crescimento anormal de células ou de morte celular anormalmente interrompida.

- Um método para tratar uma perturbação ou doença compreendendo ou resultando do crescimento anormal de células num mamífero, método este compreendendo administrar ao mamífero um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo deste como aqui definido numa quantidade eficaz para inibir o crescimento anormal de células ou morte celular anormalmente interrompida.

- Um método para aliviar ou reduzir a incidência de uma doença ou perturbação, compreendendo ou resultando do crescimento anormal de células ou morte celular anormalmente interrompida num mamífero, método este compreendendo administrar ao mamífero um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo deste, como aqui definido, numa quantidade eficaz para inibir o crescimento anormal de células.

- Uma composição farmacêutica compreendendo um novo composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo deste como aqui definido e um veículo farmacêuticamente aceitável.

- Um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo deste como aqui definido, para utilização em medicina.

- A utilização de um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo deste como aqui definido, para o fabrico de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de qualquer uma das doenças ou perturbações aqui descritas.

- Um método para o tratamento ou profilaxia de

qualquer uma das perturbações ou doenças aqui divulgadas, método este compreendendo administrar a um paciente (por exemplo, um paciente necessitado) um composto (por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz) de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo deste como aqui definido.

- Um método para aliviar ou reduzir a incidência de uma perturbação ou doença aqui descrita, método este compreendendo administrar a um paciente (por exemplo, um paciente necessitado) um composto (por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz) de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo deste como aqui definido.

- Um método para o diagnóstico e tratamento de uma perturbação ou doença mediada pela proteína quinase B, método este compreendendo (i) avaliar um paciente para determinar se a perturbação ou doença de que o paciente sofre ou pode vir a sofrer seria susceptível ao tratamento com um composto com atividade contra a proteína quinase B; e (ii) quando for indicado que a perturbação ou doença de que o paciente sofre é susceptível ao tratamento, em seguida administrar ao paciente um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo deste como aqui definido.

- A utilização de um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo deste como aqui definido, para o fabrico de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de uma perturbação ou doença num paciente que tenha sido avaliado e que se tenha

determinado que sofre ou está em risco de sofrer de uma doença ou perturbação que seria susceptível a tratamento com um composto tendo atividade contra proteína quinase B.

- Um método para o diagnóstico e tratamento de uma perturbação ou doença mediada pela proteína quinase A, método este compreendendo (i) avaliar um paciente para determinar se uma doença ou perturbação de que o paciente sofre ou pode vir a sofrer seria susceptível ao tratamento com um composto com atividade contra a proteína quinase A; e (ii) quando for indicado que a doença ou perturbação de que o paciente sofre é susceptível ao tratamento, em seguida administrar ao paciente um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo deste ou forma de realização como aqui definido.

- A utilização de um composto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) ou qualquer subgrupo deste ou forma de realização, como aqui definido, para o fabrico de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de uma perturbação ou doença num paciente que tenha sido avaliado e tenha sido determinado como sofrendo ou estando em risco de sofrer de uma doença ou perturbação que seria susceptível a tratamento com um composto tendo atividade contra proteína quinase A.

Preferências e Definições Gerais

As seguintes preferências e definições gerais serão aplicadas a cada um dos componentes A, E e R¹ a R⁵ e R⁹ e qualquer subdefinição, subgrupo ou forma de realização deste, salvo indicação contrária no contexto.

Quaisquer referências à Fórmula (I) serão também interpretadas como referindo-se às Fórmulas (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV), (V) e qualquer outro subgrupo de compostos dentro da Fórmula (I), salvo indicação contrária no contexto.

As referências a grupos "carbocíclico" e "heterocíclico", como aqui utilizados, salvo indicação contrária no contexto, incluem sistemas de anéis aromáticos e não aromáticos. Em geral, tais grupos podem ser monocíclicos ou bicíclicos e podem conter, por exemplo, 3 a 12 membros de anel, geralmente 5 a 10 membros de anel. Exemplos de grupos monocíclicos são grupos contendo 3, 4, 5, 6, 7 e 8 membros no anel, geralmente 3 a 7 e, preferencialmente 5 ou 6 membros no anel. Exemplos de grupos bicíclicos são os que contêm 8, 9, 10, 11 e 12 membros no anel e, geralmente, 9 ou 10 membros no anel.

Os grupos carbocíclico ou heterocíclico podem ser grupos arila ou heteroarila, tendo de 5 a 12 membros no anel, geralmente 5 a 10 membros no anel. O termo "arila", como aqui utilizado, refere-se a um grupo carbocíclico tendo caráter aromático e o termo "heteroarila" é utilizado aqui para indicar um grupo heterocíclico tendo caráter aromático. Os termos "arila" e "heteroarila" abrangem sistemas de anéis policíclicos, em que um ou mais anéis não são aromáticos, desde que pelo menos um anel seja aromático. Em tais sistemas policíclicos, o grupo pode ser

ligado pelo anel aromático ou por um anel não aromático. Os grupos arila ou heteroarila podem ser grupos monocíclicos ou bicíclicos e podem ser não substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes, por exemplo, um ou mais grupos R^{10} como aqui definido.

A expressão grupo não aromático abrange sistemas de anéis insaturados sem caráter aromático, sistemas de anel carbocíclicos e heterocíclicos parcialmente saturados e totalmente saturados. As expressões "insaturado" e "parcialmente saturado" referem-se a anéis em que a(s) estrutura(s) de anel contém(êm) átomos partilhando mais do que uma ligação de valência, isto é, o anel contém pelo menos uma múltipla ligação, por exemplo, uma ligação $C=C$, $C\equiv C$ ou $N=C$. A expressão "totalmente saturado" refere-se a anéis em que não há múltiplas ligações entre os átomos do anel. Grupos carbocíclicos saturados incluem grupos cicloalquila como definido abaixo. Os grupos carbocíclicos parcialmente saturados incluem grupos cicloalquenila como definido abaixo, por exemplo, ciclopentenila, ciclo-heptenila e ciclo-octenila.

Exemplos de grupos heteroarila são grupos monocíclicos e bicíclicos, contendo de cinco a doze membros no anel e, geralmente, de cinco a dez membros no anel. O grupo heteroarila pode ser, por exemplo, um anel monocíclico de cinco membros ou seis membros ou uma estrutura bicíclica formada de anéis com cinco e seis membros fundidos ou dois anéis com seis membros fundidos.

Cada anel pode conter até cerca de quatro heteroátomos tipicamente selecionados de azoto, enxofre e oxigénio. Tipicamente, o anel heteroarila contém até 3 heteroátomos, geralmente até 2, por exemplo um único heteroátomo. Numa forma de realização, o anel heteroarila contém pelo menos um átomo de azoto no anel. Os átomos de azoto dos anéis heteroarila podem ser básicos, como no caso de um imidazol ou piridina ou essencialmente não básico, como no caso de um azoto indol ou pirrol. Em geral, o número de átomos de azoto presentes no grupo heteroarila, incluindo quaisquer substituintes de grupo amino do anel, será menos do que cinco.

Exemplos de grupos heteroarila de cinco membros incluem mas não se limitam a grupos pirrol, furano, tiofeno, imidazol, furazano, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, pirazol, triazol e tetrazol.

Exemplos de grupos heteroarila de seis membros incluem, mas não se limitam a piridina, pirazina, piridazina, pirimidina e triazina.

Um grupo heteroarila bicíclico pode ser, por exemplo, um grupo selecionado de:

- a) um anel benzeno fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos no anel;
- b) um anel piridina fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos no anel;
- c) um anel piridina fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos no anel;

- d) um anel pirrol fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos no anel;
- e) um anel pirazol fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos no anel;
- f) um anel imidazol fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos no anel;
- g) um anel oxazol fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos no anel;
- h) um anel isoxazol fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos no anel;
- i) um anel tiazol fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos no anel;
- j) um anel isotiazol fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos no anel;
- k) um anel tiofeno fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos no anel;
- l) um anel furano fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos no anel;
- m) um anel oxazol fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, ou 2 heteroátomos no anel;
- n) um anel isoxazol fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, ou 2 heteroátomos no anel;
- o) um anel ciclo-hexila fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos no anel;
- p) um anel ciclopentila fundido num anel de 5 ou 6 membros, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos no anel;

Exemplos de grupos heteroarila bicíclicos, contendo um anel de seis membros fundido num anel de cinco

membros incluem, mas não se limitam a grupos benzofurano, benzotiofeno, benzofurano, benzotiofeno, benzimidazol, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, isobenzofurano, indol, isoindol, indolizina, indolina, isoindolina, purina (por exemplo, adenina, guanina), indazol, benzodioxol e pirazolopiridina.

Exemplos de grupos heteroarila bicíclicos contendo dois anéis de seis membros fundidos incluem, mas não se limitam a grupos quinolina, isoquinolina, cromano, tiocromano, cromeno, isocromeno, cromano, isocromano, benzodioxano, quinolizina, benzoxazina, benzodiazina, iridopiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, ftalazina, naftiridina e pteridina.

Exemplos de grupos arila e heteroarila policíclicos contendo um anel aromático e um anel não aromático incluem grupos tetraidronaftaleno, tetraidroisoquinolina, tetraidroquinolinal, diidrobenzotieno, diidrobenzofurano, 2,3-didrobenzo[1,4]dioxina, benzo[1,3] dioxol, 4,5,6,7-tetraidrobenzofurano, indolina e indano.

Exemplos de grupos arila carbocíclicos incluem grupos fenila, naftila, indenila e tetraidronaftila.

Exemplos de grupos heterocíclicos não aromáticos são grupos tendo de 3 a 12 membros no anel, geralmente 5 a 10 membros no anel. Tais grupos podem ser monocíclicos ou bicíclicos, por exemplo, e tipicamente têm de 1 a 5 membros

no anel de heteroátomos (geralmente 1, 2, 3 ou 4 membros de anel de heteroátomo), geralmente selecionados de azoto, oxigénio e enxofre.

Os grupos heterocíclicos podem conter, por exemplo, frações de éter cíclicas (por exemplo, como em tetraidrofurano e dioxano), componentes tioéter cíclicos (por exemplo como em tetraidrotiofeno e ditiano), componentes de amina cíclica (por exemplo, como em pirrolidina), sulfonas cíclicas (por exemplo, como em sufolano e sulfoleno), sulfóxidos cíclicos, sulfonamidas cíclicas e suas combinações (por exemplo, tiomorfolina). Outros exemplos de grupos heterocíclicos não aromáticos incluem componentes de amida cíclica (por exemplo, como em pirrolidona) e componentes de éster cíclico (por exemplo, como em butirolactona).

Exemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos não aromáticos incluem grupos heterocíclicos monocíclicos de 5, 6 e 7 membros. Um exemplo específico inclui morfolina, tiomorfolina e seus óxido-S e dióxido-S,S (particularmente tiomorfolina), piperidina (por exemplo, 1-piperidinila, 2-piperidinila, 3-piperidinila e 4-piperidinila), N-alquil piperidinas, tais como N-metil piperidina, piperidona, pirrolidina (por exemplo, 1-pirrolidinila, 2-pirrolidinila e 3-pirrolidinila), pirrolidona, azetidina, pirano (2H-pirano ou 4H-pirano), di-idrotiofeno, di-idropirano, diidrofurano, di-idrotiazol, tetraidrofurano, tetraidrotiofeno, dioxano, tetraidrofurano (por exemplo, 4-tetraidro piranila), imida-

zolína, imidazolidinona, oxazolína, tiazolína, 2-pirazolína, pirazolidína, piperazona, piperazina e N-alquil piperazinas, tais como N-metil piperazina, N-etil piperazina e N-isopropilpirazina.

Um subgrupo de grupos heterocíclicos monocíclicos não aromáticos inclui morfolina, piperidina (por exemplo, 1-piperidinila, 2-piperidinil 3-piperidinila e 4-piperidinila), piperidona, pirrolidina (por exemplo, 1-pirrolidinila, 3-pirrolidinila e 3-pirrolidinila), pirrolidona, piran (2H-pirano ou 4H-pirano), di-idrotiofeno, di-idropirano, di-idrofurano, di-idrotiazol, tetraidrofurano, tetraidrotiofeno, dioxano, tetraidropirano (por exemplo, 4-tetraidro piranila), imidazolína, imidazolidinona, oxazolína, tiazolína, 2-pirazolína, prazolidína, piperazona, piperazina e N-alquil piperazinas, tais como N-metil piperazina. Em geral, os grupos heterocíclicos não aromáticos preferidos incluem piperidina, pirrolidina, azetidina, morfolina, piperazina e N-alquil piperazinas. Outro exemplo específico de um grupo heterocíclico não aromático, que também faz parte do grupo acima de grupos heterocíclicos não aromáticos preferidos, é a azetidina.

Exemplos de grupos carbocíclicos não aromáticos incluem grupos cicloalcano, tais como grupos ciclo-hexila e ciclopentila, cicloalquenila, tais como ciclopentenila, ciclo-hexenila, ciclo-heptenila e ciclooctenila, bem como ciclo-hexadienila, ciclooctatetraeno, tetraidronaftenila e decalinila.

Cada uma das definições de grupos carbocíclicos e heterocíclicos deste relatório pode opcionalmente excluir qualquer uma ou qualquer combinação de dois ou mais dos seguintes componentes:

- anéis piridona substituídos ou não substituídos;
- pirrolo[1,2-a]irimid-4-onas substituídas ou não substituídas;
- pirazolonas substituídas ou não substituídas.

Quando for feita referência nesta divulgação a grupos carbocíclicos e heterocíclicos, o anel carbocíclico ou heterocíclico pode, salvo indicação contrária no contexto, ser não substituído ou substituído por um ou mais grupos substituintes R^{10} selecionados de grupos halogéneo, hidróxi, trifluormetila, ciano, nitro, carboxi, amino, mono ou di- C_1 - C_4 hidrocarbamilamino, carbocíclico e heterocíclico, tendo de 3 a 12 membros no anel; um grupo R^a - R^b , em que R^a é uma ligação, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c ou NR^cSO_2 ; e R^b é selecionado de hidrogénio, grupos carbocíclico e heterocíclico, tendo de 3 a 12 membros no anel e um grupo hidrocarbila C_1 - C_8 , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de grupos hidróxi, oxo, halogéneo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono ou di- C_1 - C_4 hidrocarbamilamino, carbocíclico e heterocíclico, tendo de 3 a 12 membros no anel e em que um ou mais átomos de carbono do grupo C_1 - C_8 hidrocarbila podem opcionalmente ser substituídos por O, S, SO, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$;

R^c é selecionado de hidrogénio e C_1-C_4 hidrocarbila; e

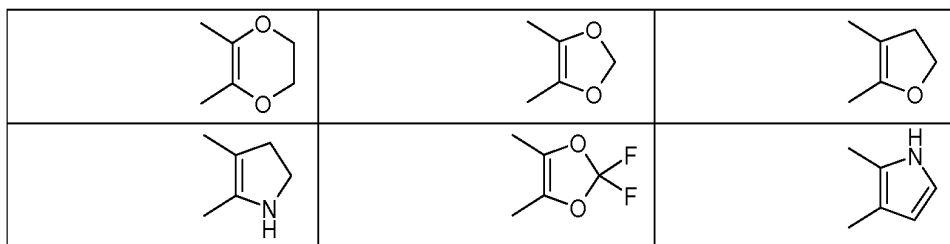
X^1 é O, S ou NR^c e X^2 é $=O$, $=S$ ou $=NR^c$.

Em que o grupo substituinte R^{10} compreende ou inclui um grupo carbocíclico ou heterocíclico, o dito grupo carbocíclico ou heterocíclico pode ser não substituído ou pode ele próprio ser substituído por um ou mais grupos substituintes R^{10} adicionais. Num subgrupo de compostos de Fórmula (I), tais grupos substituintes adicionais R^{10} podem incluir grupos carbocíclicos ou heterocíclicos, que não são eles próprios tipicamente mais substituídos. Noutro subgrupo de compostos de Fórmula (I), os ditos substituintes adicionais não incluem grupos carbocíclicos ou heterocíclicos, mas são por outro lado selecionados dos grupos listados acima na definição de R^{10} .

Os substituintes R^{10} podem ser selecionados de modo que não contenham mais do que 10 átomos não hidrogénio, por exemplo, não mais do que 15 átomos não hidrogénio, por exemplo, não mais do que 12 ou 10 ou 9 ou 8 ou 7 ou 6 ou 5 átomos não hidrogénio.

Quando os grupos carbocíclicos ou heterocíclicos tiverem um par de substituintes nos átomos do anel adjacente, os dois substituintes poderão ser ligados de modo a formar um grupo cíclico. Por exemplo, um par adjacente de substituintes nos átomos de carbono adjacentes de um anel pode ser ligado via um ou mais heteroátomos e, opcionalmente, os grupos alquilenos substituídos, para

formar um grupo oxa, dioxo, aza, diaza ou oxa-aza-cicloalquila. Exemplos de tais grupos substituintes ligados incluem:



Exemplos de substituintes halogéneo incluem flúor, cloro, bromo e iodo. O flúor ou cloro são particularmente preferidos.

Na definição dos compostos de Fórmula (I) acima e como utilizado em seguida, o termo "hidrocarbila" é um termo genérico abrangendo grupos alifáticos, alicíclico e aromático, tendo uma cadeia principal toda carbono, excepto onde se referir o contrário. Em certos casos, como aqui definido, um ou mais dos átomos de carbono compondo a cadeia principal de carbono, podem ser substituídos por um átomo ou grupo de átomos especificado. Exemplos de grupos hidrocarbila incluem grupos alquila, cicloalquila, cicloalquenila, arila carbocíclica, alquenila, alquinila, cicloalquilalquila, cicloalquenilalquila e aralquila carbocíclica, aralquenila e aralquinila. Tais grupos podem ser não substituídos ou, quando referido, podem ser substituídos por um ou mais substituintes como aqui definido. Os exemplos e preferências expressas abaixo aplicam-se a cada um dos grupos substituintes hidrocarbila

ou grupos substituintes contendo hidrocarbila, referidos nas várias definições de substituintes para os compostos de Fórmula (I), salvo se referido em contrário no contexto.

Em termos gerais, como exemplo, os grupos hidrocarbila podem ter até oito átomos de carbono, salvo se referido em contrário no contexto. Dentro do subconjunto dos grupos hidrocarbila com 1 a 8 átomos de carbono, os exemplos específicos são os grupos hidrocarbila C_{1-6} , tais como os grupos hidrocarbila C_1-C_4 (por exemplo, grupos hidrocarbila C_1-C_3 ou grupos hidrocarbila C_1-C_2), sendo exemplos específicos qualquer valor individual ou combinação de valores selecionados de grupos hidrocarbila C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 e C_8 .

O termo "alquila" cobre grupos alquila tanto de cadeia reta como ramificada. Exemplos de grupos alquila incluem metila, etila, propila, isopropila, n-butila, isobutila, terc-butila, n-pentila, 2-pentila, 3-pentila, 2-metil butila, 3-metil butila e n-hexila e os seus isómeros. Dentro do subconjunto de grupos alquila tendo 1 a 8 átomos de carbono, exemplos específicos são grupos C_{1-6} alquila, tais como grupos C_{1-4} alquila (por exemplo, grupos C_{1-3} alquila ou grupos C_{1-2} alquila).

Exemplos de grupos cicloalquila são os derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclo-hexano e ciclo-heptano. Dentro do subconjunto dos grupos cicloalquila, o grupo cicloalquila terá de 3 a 8 átomos de carbono, sendo exemplos específicos grupos C_3-C_6 cicloalquila.

Exemplos de grupos alquenila incluem, mas não se limitam, a etenil (vinil), 1-propenila, 2-propenila (alila), isopropenila, butenila, buta-1,4-dienila, pentenila e hexenila. Dentro do subconjunto dos grupos alquenila, o grupo alquenila terá 2 a 8 átomos de carbono, sendo exemplos específicos grupos C_2-C_6 alquenila, tais como grupos C_2-C_4 alquenila.

Exemplos de grupos cicloalquenila incluem, mas não se limitam a ciclopropenila, ciclobutenila, ciclopentenila, ciclopentadienila e ciclo-hexenila. Dentro do subconjunto dos grupos cicloalquenila, os grupos cicloalquenila têm de 3 a 8 átomos de carbono e exemplos específicos são grupos C_3-C_6 cicloalquenila.

Exemplos de grupos alquinila incluem, mas não se limitam a grupos etinila e 2-propinila (propargila). Dentro do subconjunto de grupos alquinila tendo de 2 a 8 átomos de carbono, exemplos específicos são grupos C_2-C_6 alquinila, tais como grupos C_2-C_4 alquinila.

Exemplos de grupos arila carbocíclicos incluem grupos fenila substituída e não substituída, naftila, indano e indeno.

Exemplos de grupos cicloalquilalquila, cicloalquenilalquila, aralquila carbocíclica, aralquenila e aralquinila incluem grupos fenetila, benzila, estirila,

feniletinila, ciclo-hexilmetila, ciclopentilmetila, ciclo-butilmetila, ciclopropilmetila e ciclopentenilmetila.

Quando presente e sempre que referido, um grupo hidrocarbila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, oxo, alcóxi, carbóxi, halogéneo, ciano, nitro, amino, mono- ou di- C_1-C_4 hidrocarbilamino e grupos monocíclicos ou bicíclicos carbocíclicos e heterocíclicos, tendo de 3 a 12 (tipicamente 3 a 10 e, geralmente, 5 a 10) membros no anel. Os substituintes preferidos incluem halogéneo, tal como flúor. Assim, por exemplo, o grupo hidrocarbila substituído pode ser um grupo parcialmente fluorado ou perfluorado, tal como difluormetila ou trifluormetila. Numa forma de realização preferida, os substituintes incluem grupos monocíclicos carbocíclicos e heterocíclicos tendo 3-7 membros no anel.

Sempre que referido, um ou mais átomos de carbono de um grupo hidrocarbila pode opcionalmente ser substituído por O, S, SO, SO_2 , NR^C , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ ou $X^1C(X^2)X^1$ (ou um subgrupo deste), em que X^1 e X^2 são como aqui já definidos, desde que pelo menos um átomo de carbono do grupo hidrocarbila permaneça. Por exemplo, 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono do grupo hidrocarbila podem ser substituídos por um dos átomos ou grupos listados e os átomos ou grupos substituintes podem ser iguais ou diferentes. Em geral, o número de átomos de carbono lineares ou de cadeia principal substituídos corresponderá ao número de átomos lineares ou de cadeia principal do grupo substituindo-os. Exemplos de

grupos em que um ou mais átomo de carbono do grupo hidrocarbila foram substituídos por um átomo ou grupo substituinte como acima definido incluem ésteres e tioéteres (C substituído por O ou S), amidas, ésteres, tioamidas e tioésteres (C-C substituído por $X^1C(X^2)$ ou $C(X^2)X^1$, sulfonas e sulfóxidos (C substituído por SO ou SO₂), aminas (C substituído por NR^c). Outros exemplos incluem uréias, carbonatos e carbamatos (C-C-C substituído por $X^1C(X^2)X^1$).

Quando um grupo amino tiver dois substituintes hidrocarbila, eles podem, juntamente com o átomo de azoto a que são ligados e, opcionalmente, com outro heteroátomo, tal como azoto, enxofre ou oxigénio, ligar-se para formar uma estrutura em anel de 4 a 7 membros no anel.

A definição " R^a-R^b ", como aqui utilizada, com respeito a substituintes presentes num componente carbocíclico ou heterocíclico, ou com respeito a outros substituintes presentes noutros locais dos compostos de Fórmula (I), inclui entre outros compostos em que R^a é selecionado de uma ligação, O, CO, OC(O), SC(O), NR^cC(O), OC(S), SC(S), NR^cC(S), OC(NR^c), SC(NR^c), C(O)O, C(O)S, C(O)NR^c, C(S)O, C(S)S, C(S)NR^c, C(NR^c)O, C(NR^c)S, C(NR^c)NR^c, OC(O)O, SC(O)O, NR^cC(O)O, OC(S)O, SC(S)O, NR^cC(S)O, OC(NR^c)O, SC(NR^c)O, NR^cC(NR^c)O, OC(O)S, SC(O)S, NR^cC(O)S, OC(S)S, SC(S)S, NR^cC(S)S, OC(NR^c)S, SC(NR^c)S, NR^cC(NR^c)S, OC(O)NR^c, NRCC(O)NR^c, OC(S)NR^c, SC(S)NR^c, NR^cC(S)NR^c, OC(NR^c)NR^c, SC(NR^c)NR^c, NR^cC(NR^cNR^c), S, SO, SO₂, NR^c, SO₂NR^c E NR^cSO₂, em que R^c é como definido aqui antes.

O componente R^b pode ser hidrogénio ou pode ser um grupo selecionado de grupos carbocíclico e heterocíclico, tendo de 3 a 12 membros no anel (tipicamente 3 a 10 e, geralmente, de 5 a 10) e um grupo hidrocarbila C_1-C_8 , opcionalmente substituído como aqui já definido. Exemplos de grupos hidrocarbila, carbocíclico e heterocíclico são dados acima.

Quando R^a for O e R^b for um grupo C_1-C_8 hidrocarbila, R^a e R^b , juntos, formam um grupo hidrocarbiloxi. Grupos hidrocarbiloxi preferidos incluem hidrocarbiloxi saturado, tal como alcóxi (por exemplo, C_1-C_6 alcóxi, mais usualmente C_1-C_4 alcóxi, tal como etóxi e metóxi, particularmente metóxi), cicloalcóxi (por exemplo, C_3-C_6 cicloalcóxi, tal como ciclopropiloxi, ciclobutilóxi, ciclopentiloxi e ciclo-hexiloxi) e cicloalquilalcóxi (por exemplo, C_3-C_6 cicloalquil- C_1-C_2 alcóxi, tal como ciclopropilmetóxi).

Os grupos hidrocarbiloxi podem ser substituídos por vários substituintes como aqui definido. Por exemplo, os grupos alcóxi podem ser substituídos por halogéneo (por exemplo, como em difluormetóxi e trifluormetóxi), hidróxi (por exemplo, como em hidroxietóxi), C_1-C_2 alcóxi (por exemplo, como em metoxietóxi), hidróxi- C_1-C_2 alquila (como em hidroxietoxietóxi) ou um grupo cíclico (por exemplo, um grupo cicloalquila ou grupo heterocíclico não aromático como aqui já definido). Exemplos de grupos alcóxi contendo

um grupo heterocíclico não aromático como um substituinte são aqueles em que o grupo heterocíclico é uma amina cíclica saturada, tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, C₁-C₄-alquil-pierzinas, C₃-C₇cicloalquil-piperazinas, tetraidropirano ou tetraidrofurano e o grupo alcóxi é um grupo C₁-C₄ alcóxi, mais tipicamente um grupo C₁-C₃ alcóxi, tal como metóxi, etóxi ou n-propóxi.

Os grupos alcóxi podem ser substituídos, por exemplo, por um grupo monocíclico, tal como pirrolidina, piperidina, morfolino e piperazina e os seus derivados N-substituídos, tais como N-benzila, N-C₁-C₄ acila e N-C₁-C₄ alcoxycarbonila. Exemplos específicos incluem pirrolidinoetóxi, piperidinoetóxi e piperazinoetóxi.

Quando R^a é uma ligação e R^b é um grupo C₁-C₈ hidrocarbila, exemplos de grupos hidrocarbila R^a-R^b já foram aqui definidos. Os grupos hidrocarbila R^a-R^b são como aqui já definidos. Os grupos hidrocarbila podem ser grupos saturados, tais como cicloalquila e alquila e exemplos específicos de tais grupos incluem metila, etila e ciclopropila. Os grupos hidrocarbila (por exemplo, alquila) podem ser substituídos por vários grupos e átomos como aqui definido. Exemplos de grupos alquila substituídos incluem grupos alquila substituídos por um ou mais átomos de halogéneo, tais como flúor e cloro (exemplos específicos incluindo grupos bromoetila, cloroetila, difluormetila, 2,2,2-trifluoretila e perfluoralquila, tais como trifluormetila), ou hidróxi (por exemplo, hidroximetila e hidroximetila).

etila), C₁-C₈ acilóxi (por exemplo, acetoximetila e benziloximetila), amino e mono e dialquilamino (por exemplo, aminoetila, metilaminoetila, dimetilaminometila, dimetilaminoetila e terc-butilaminometila), alcóxi (por exemplo, C₁-C₂ alcóxi, tal como metóxi - como em metoxietila) e grupos cíclicos, tais como grupos cicloalquila, grupos arila, grupos heteroarila e grupos heterocíclicos não aromáticos, como definido anteriormente nesta divulgação).

Exemplos específicos de grupos alquila substituídos por um grupo cíclico são aqueles em que o grupo cíclico é uma amina cíclica saturada, tal como morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, C₁-C₄-alquil-piperazinas, C₃-C₇-cicloalquil-piperazinas, tetraidropirano ou tetraidrofurano e o grupo alquila é um grupo C₁-C₄alquila, mais tipicamente um grupo C₁-C₃alquila, tal como metila, etila ou n-propila. Exemplos específicos de grupos alquila substituídos por um grupo cíclico incluem pirrolidinometila, pirrolidinopropila, morfolinometila, morfolinoetila, morfolinopropila, piperidinilmetila, piperazinometila e as suas formas N-substituídas, conforme aqui definido.

Exemplos específicos de grupos alquila substituídos por grupos arila e grupos heteroarila incluem grupos benzila, fenetila e piridilmetila.

Quando R^a for SO₂NR^c, R^b pode ser, por exemplo, hidrogénio ou um grupo C₁-C₈ hidrocarbila opcionalmente substituído, ou um grupo carbocíclico ou heterocíclico.

Exemplos de R^a-R^b , em que R^a é SO_2NR^c , incluem grupos aminossulfonila, C_1-C_4 alquilaminossulfonila e di- C_1-C_4 alquilaminossulfonila, e sulfonamidas formadas de um grupo amino cíclico, tal como piperidina, morfolina, pirrolidina ou uma piperazina opcionalmente N-substituída, tal como N-metil piperazina.

Exemplos de grupos R^a-R^b , em que R^a é SO_2 , incluem grupos alquilsulfonila, heteroarilsulfonila e arilsulfonila, particularmente grupos aril e heteroaril sulfonila monocíclicos. Exemplos específicos incluem metilsulfonila, fenilsulfonila e toluenossulfonila.

Quando R^a for NR^c , R^b pode ser, por exemplo, hidrogénio ou um grupo C_1-C_8 hidrocarbila opcionalmente substituído ou um grupo carbocíclico ou heterocíclico. Exemplos de R^a-R^b , em que R^a é NR^c , incluem C_1-C_4 alquilamino (por exemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, terc-butilamino), di- C_1-C_4 alquilamino (por exemplo, dimetilamino e dietilamino) e cicloalquilamino (por exemplo, ciclopropilamino, ciclopentilamino e ciclo-hexilamino).

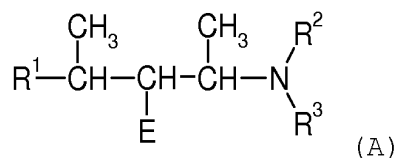
Formas de Realização Específicas e Preferências para A, E, R^1 a R^5 e R^9

O Grupo "A"

Na fórmula (I) A é um grupo ligador hidro-

carbonado saturado, contendo de 1 a 7 átomos de carbono, tendo o grupo ligador um comprimento máximo de cadeia de 5 átomos estendendo-se entre R^1 e NR^2R^3 e um comprimento máximo de cadeia de 4 átomos estendendo-se entre E e NR^2R^3 . Dentro destas restrições, cada um dos componentes E e R^1 pode ser ligado a qualquer local do grupo A.

A expressão "comprimento máximo de cadeia", como aqui utilizada, refere-se ao número de átomos situando-se diretamente entre os dois componentes em questão e não considera qualquer ramificação da cadeia ou quaisquer átomos de hidrogénio que possam estar presentes. Por exemplo, na estrutura A abaixo:



o comprimento de cadeia entre R^1 e NR^2R^3 é de 3 átomos, enquanto que o comprimento de cadeia entre E e NR^2R^3 é de 2 átomos.

Em geral, actualmente prefere-se que o grupo ligador tenha um comprimento máximo de cadeia de 3 átomos (por exemplo, 1 ou 2 átomos).

Numa forma de realização, o grupo ligador tem um comprimento de cadeia de 1 átomo, estendendo-se entre R^1 e NR^2R^3 .

Noutra forma de realização, o grupo ligador tem um comprimento de cadeia de 2 átomos, estendendo-se entre R^1 e NR^2R^3 .

Noutra forma de realização, o grupo ligador tem um comprimento de cadeia de 3 átomos, estendendo-se entre R^1 e NR^2R^3 .

Prefere-se que o grupo ligador tenha um comprimento máximo de cadeia de 3 átomos, estendendo-se entre E e NR^2R^3 .

Num grupo especificamente preferido de compostos, o grupo ligador tem um comprimento de cadeia de 2 ou 3 átomos, estendendo-se entre R^1 e NR^2R^3 e um comprimento de cadeia de 2 ou 3 átomos, estendendo-se entre E e NR^2R^3 .

Um dos átomos de carbono do grupo ligador pode opcionalmente ser substituído por um átomo de oxigénio ou azoto.

Quando presente, o átomo de azoto pode ser ligado diretamente ao grupo E.

Numa forma de realização, o átomo de carbono a que o grupo R^1 é ligado é substituído por um átomo de oxigénio.

Noutra forma de realização, R^1 e E são ligados ao mesmo átomo de carbono do grupo ligador e um átomo de carbono da cadeia estendendo-se entre E e NR^2R^3 é substituído por um átomo de oxigénio.

Quando um átomo de azoto ou oxigénio está presente, prefere-se que o átomo de azoto ou oxigénio e o grupo NR^2R^3 sejam afastados entre si por pelo menos dois átomos de carbono intervenientes.

Num grupo específico de compostos dentro da Fórmula (I), o átomo ligador, ligado diretamente ao grupo E, é um átomo de carbono e o grupo ligador A tem uma cadeia principal toda de carbono.

Os átomos de carbono do grupo ligador A podem opcionalmente conter um ou mais substituintes selecionados de oxo, flúor e hidróxi, desde que o grupo hidróxi não esteja localizado num átomo de carbono α com respeito ao grupo NR^2R^3 e também desde que o grupo oxo esteja localizado num átomo de carbono α com respeito ao grupo NR^2R^3 . Tipicamente, o grupo hidróxi, quando presente, localiza-se numa posição β com respeito ao grupo NR^2R^3 . Em geral, não haverá mais do que um grupo hidróxi presente. Onde flúor estiver presente, ele pode estar presente como um substituinte de flúor único ou num grupo difluormetileno ou trifluormetila, por exemplo. Numa forma de realização, um átomo de flúor localiza-se numa posição β com respeito ao grupo NR^2R^3 .

Deve referir-se que, quando um grupo oxo está presente no átomo de carbono adjacente ao grupo NR^2R^3 , o composto de Fórmula (I) será uma amida.

Numa forma de realização da invenção, não estão presentes átomos de flúor do grupo ligador A.

Noutra forma de realização da invenção, não estão presentes grupos hidróxi no grupo ligador A.

Noutra forma de realização, não está presente grupo oxo no grupo ligador A.

Num grupo de compostos de Fórmula (I), não estão presentes grupos hidróxi nem átomos de flúor no grupo ligador A, por exemplo, o grupo ligador A é não substituído.

De preferência, quando um átomo de carbono no grupo ligador A é substituído por um átomo de azoto, o grupo A contém não mais do que um substituinte hidróxi e, preferencialmente, não contém substituintes hidróxi.

Quando houver um comprimento de cadeia de quatro átomos entre E e NR^2R^3 , prefere-se que o grupo ligador A não contenha átomos de azoto e, preferencialmente, tenha uma cadeia principal toda de carbono.

A fim de modificar a susceptibilidade dos compostos à degradação metabólica in vivo, o grupo ligador A pode ter uma configuração ramificada no átomo de carbono ligado ao grupo NR^2R^3 . Por exemplo, o átomo de carbono ligado ao grupo NR^2R^3 pode ser ligado a um par de grupos *gem*-dimetila.

Num grupo específico de compostos de Fórmula (I), a parte $\text{R}^1\text{-A-NR}^2\text{R}^3$ do composto é representada pela Fórmula $\text{R}^1\text{-(G)}_k\text{-(CH}_2)_m\text{-W-O}_b\text{-(CH}_2)_n\text{-(CR}^6\text{R}^7)_p\text{-NR}^2\text{R}^3$, em que G é NH, NMe ou O; W é ligado ao grupo E e é selecionado de $(\text{CH}_2)_j\text{-CR}^{20}$, $(\text{CH}_2)_j\text{-N}$ e $(\text{NH})_j\text{-CH}$; b é 0 ou 1, j é 0 ou 1, k é 0 ou 1, m é 0 ou 1, n é 0, 1, 2 ou 3 e p é 0 ou 1; a soma de b e k é 0 ou 1; a soma de j, k, m, n e p não excede 4; R^6 e R^7 são iguais ou diferentes e são selecionados de metila e etila, ou CR^6R^7 forma um grupo ciclopropila; e R^{20} é selecionado de hidrogénio, metila, hidróxi e flúor;

Noutro sub-grupo dos compostos de Fórmula (I), a parte $\text{R}^1\text{-A-NR}^2\text{R}^3$ do composto é representado pela Fórmula $\text{R}^1\text{-(G)}_k\text{-(CH}_2)_m\text{-X-(CH}_2)_n\text{-(CR}^6\text{R}^7)_p\text{-NR}^2\text{R}^3$, em que G é NH, NMe ou O; X é ligado ao grupo E e é selecionado de $(\text{CH}_2)_j\text{-CH}$, $(\text{CH}_2)_j\text{-N}$ e $(\text{NH})_j\text{-CH}$; j é 0 ou 1, k é 0 ou 1, m é 0 ou 1, n é 0, 1, 2 ou 3 e p é 0 ou 1 e a soma de j, k, m, n e p não excede 4; e R^6 e R^7 são iguais ou diferentes e são selecionados de metila e etila, ou CR^6R^7 forma um grupo ciclopropila.

Um grupo específico CR^6R^7 é $\text{C}(\text{CH}_3)_2$.

Preferencialmente X é $(\text{CH}_2)_j\text{-CH}$.

Configurações específicas, em que a parte $\text{R}^1\text{-a-NR}^2\text{R}^3$ do composto é representada pela fórmula $\text{R}^1\text{-(G)}_k\text{-(CH}_2)_m\text{-X-(CH}_2)_n\text{-(CR}^6\text{R}^{7-})_p\text{-NR}^2\text{R}^3$, são aquelas em que:

- k é 0, m é 0 ou 1, n é 0, 1, 2 ou 3 e p é 0.
- k é 0, m é 0 ou 1, n é 0, 1 ou 2 e p é 1.
- X é $(\text{CH}_2)_j\text{-CH}$, k é 1, m é 0, n é 0, 1, 2 ou 3 e p é 0.
- X é $(\text{CH}_2)_j\text{-CH}$, k é 1, m é 0, n é 0, 1 ou 2 e p é 1.
- X é $(\text{CH}_2)_j\text{-CH}$, G é O, k é 1, m é 0, n é 0, 1, 2 ou 3 e p é 0.

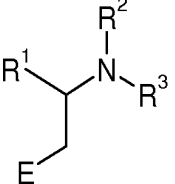
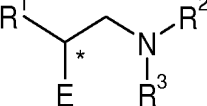
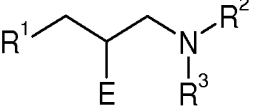
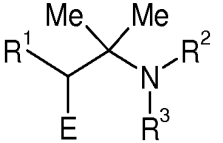
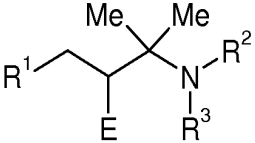
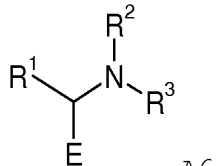
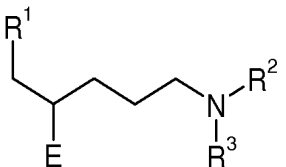
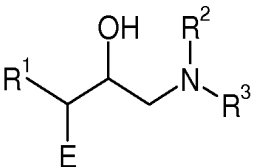
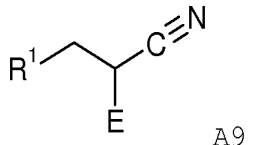
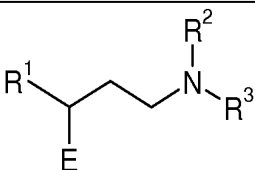
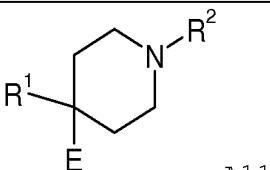
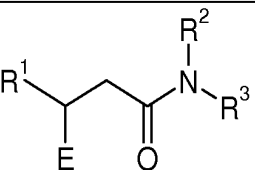
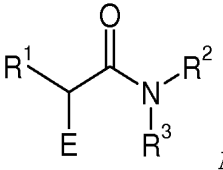
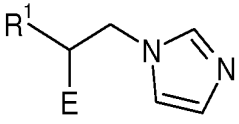
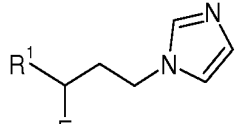
Configurações específicas, em que a parte $\text{R}^1\text{-A-NR}^2\text{R}^3$ do composto é representada pela Fórmula $\text{R}^1\text{-(G)}_k\text{-(CH}_2)_m\text{-X-(CH}_2)_n\text{-(CR}^6\text{R}^{7-})_p\text{-NR}^2\text{R}^3$, são aquelas em que:

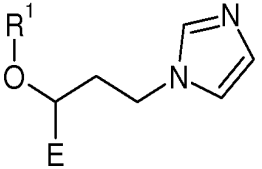
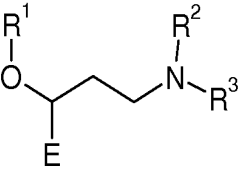
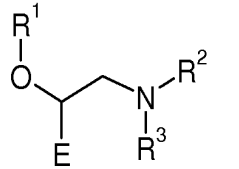
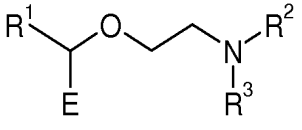
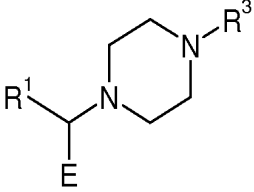
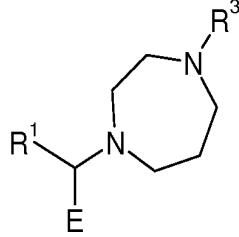
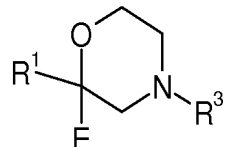
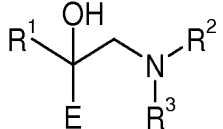
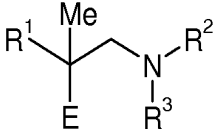
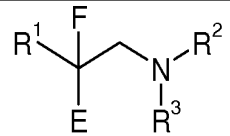
- k é 0, m é 0, W é $(\text{CH}_2)_j\text{-CR}^{20}$, j é 0, R^{20} é hidrogénio, b é 1, n é 2 e p é 0.
- k é 0, m é 0, W é $(\text{CH}_2)_j\text{-CR}^{20}$, j é 0, R^{20} é hidróxi, b é 0, n é 1 e p é 0.
- k é 0, m é 0, W é $(\text{CH}_2)_j\text{-CR}^{20}$, j é 0, R^{20} é metila, b é 0, n é 1 e p é 0.
- k é 0, m é 0, W é $(\text{CH}_2)_j\text{-CR}^{20}$, j é 0, R^{20} é flúor, b é 0, n é 1 e p é 0.

Numa configuração preferencial, a parte $R^1-A-NR^2R^3$ do composto é representada pela fórmula $R^1-X-(CH_2)_n-NR^2R^3$, em que X é ligado ao grupo E e é um grupo CH e n é 2.

Exemplos específicos do grupo ligador A, junto com os pontos de ligação aos grupos R^1 , E e NR^2R^3 , são mostrados na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1:

 A1	 A2	 A3
 A4	 A5	 A6
 A7	 A8	 A9
 A10	 A11	 A12
 A13	 A14	 A15

 A16	 A17	 A18
 A19	 A20	 A21
 A22	 A23	 A24
 A25		

Grupos preferidos actualmente incluem A1, A2,A3, A6, A10, A11, A22 e A23.

Um conjunto específico de grupos inclui A1, A2,A3, A10 e A11.

Um conjunto específico adicional de grupos inclui A2 e A11.

Outro conjunto específico de grupos inclui A6, A22 e A23.

Um conjunto adicional de grupos inclui A1, A2 e A3.

No grupo A2, o asterisco designa um centro quiral. Os compostos tendo a configuração R neste centro quiral representam um subgrupo preferido de compostos da invenção.

R¹

O grupo R¹ é grupo arila ou heteroarila e pode ser selecionado da lista de tais grupos dados na secção intitulada Preferências e Definições Gerais.

R¹ pode ser monocíclico ou bicíclico e, numa forma de realização preferida, é monocíclico. Exemplos específicos de grupos arila e heteroarila monocíclicos são grupos arila e heteroarila de seis membros, contendo até 2 membros no anel de azoto e cinco grupos heteroarila de cinco membros contendo até 3 membros no anel de heteroátomo, selecionados de O, S e N.

Exemplos de tais grupos incluem fenila, naftila, tienila, furano, pirimidina e piridina, com fenila sendo presentemente preferida.

O grupo R¹ pode ser não substituído ou substituído por até 5 substituintes e exemplos de substituintes são os listados no grupo R¹⁰ acima.

Substituintes específicos incluem hidróxi; C₁-C₄ acilóxi; flúor, cloro; bromo; trifluormetila; ciano; CONH₂; nitro; C₁-C₄ hidrocarbilo e C₁-C₄ hidrocarbila, cada um opcionalmente substituído por C₁-C₂ alcóxi, carbóxi ou hidróxi; C₁-C₄ acilamino; benzoilamino; pirrolidinocarbonila; piperidinocarbonila; morfolinocarbonila; piperazinocarbonila; grupos heteroarila e heteroarilóxi de cinco e seis membros contendo um ou dois heteroátomos selecionados de N, O e S; fenila; fenil-C₁-C₄ alquila; fenil-C₁-C₄ alcóxi; heteroaril-C₁-C₄ alquila; heteroaril-C₁-C₄ alcóxi e fenóxi, em que os grupos heteroarila, heteroarilóxi, fenila, fenil-C₁-C₄ alquila, fenil-C₁-C₄ alcóxi, heteroaril-C₁-C₄ alquila, heteroaril-C₁-C₄ alcóxi e fenóxi são cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados de C₁-C₂ acilóxi, flúor, cloro, bromo, trifluormetila, ciano, CONH₂, C₁-C₂ hidrocarbilo e C₁-C₂ hidrocarbila, cada um opcionalmente substituído por metóxi ou hidróxi.

Substituintes preferidos incluem hidróxi; C₁-C₄ acilóxi; flúor; cloro; bromo; trifluormetila; ciano; C₁-C₄ hidrocarbilo e C₁-C₄ hidrocarbila, cada um opcionalmente substituído por C₁-C₂ alcóxi ou hidróxi; C₁-C₄ acilamino; benzoilamino; pirrolidinocarbonila; piperidinocarbonila; morfolinocarbonila; piperazinocarbonila; grupos heteroarila de cinco e seis membros, contendo um ou dois heteroátomos selecionados de N, O e S, os grupos heteroarila sendo opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes C₁-

C₄ alquila; fenila; piridila; e fenóxi, em que os grupos fenila, piridila e fenóxi são, cada um opcionalmente substituído por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados de C₁-C₂ acilóxi, flúor, cloro, bromo, trifluormetila, ciano, C₁-C₂ hidrocarbiloxi e C₁-C₂ hidrocarbila, cada um opcionalmente substituído por metóxi ou hidróxi.

Num subgrupo de compostos, os substituintes para R¹ são escolhidos de hidróxi; C₁-C₄ acilóxi; flúor; cloro; bromo; trifluormetila; ciano; C₁-C₄ hidrocarbiloxi e C₁-C₄ hidrocarbila, cada um opcionalmente substituído por C₁-C₂ alcóxi ou hidróxi.

Embora até 5 substituintes possam estar presentes, mais tipicamente há 0, 1, 2, 3 ou 4 substituintes, preferencialmente 0, 1, 2 ou 3 4 mais preferencialmente 0, 1 ou 2.

Numa forma de realização, o grupo R¹ é não substituído ou substituído por até 5 substituintes selecionados de hidróxi; C₁-C₄ acilóxi; flúor; cloro; bromo; trifluormetila; ciano; C₁-C₄ hidrocarbiloxi e C₁-C₄ hidrocarbila, cada um opcionalmente substituído por C₁-C₂ alcóxi ou hidróxi.

Noutra forma de realização, o grupo R¹ pode ter um ou dois substituintes selecionados de hidróxi, flúor, cloro, ciano, fenilóxi, pirazinilóxi, benzilóxi, metila e metóxi.

Noutra forma de realização, o grupo R^1 pode ter um ou dois substituintes seleccionados de flúor, cloro, trifluormetila, metila e metóxi.

Quando R^1 for um grupo fenila, exemplos específicos de combinações substituintes incluem monoclorofenila e diclorofenila.

Outros exemplos de combinações substituintes incluem aquelas em que R^1 é hidroxifenila, fluorclorofenila, cianofenila, metoxifenila, metóxi-clorofenila, fluorfenila, difluorfenila, fenoxifenila, piraziniloxifenila ou benziloxifenila.

Quando R^1 for um grupo arila ou heteroarila de seis membros, um substituinte pode estar presente, com vantagens, na posição *para* do anel de seis-membros. Onde um substituinte estiver presente na posição *para*, este tem preferencialmente uma dimensão maior do que um átomo de flúor.

R^2 e R^3

Num grupo de compostos de Fórmula (I), R^2 e R^3 são independentemente seleccionados de hidrogénio, C_1 - C_4 hidrocarbila e C_1 - C_4 acila, em que os componentes hidrocarbila e acila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes seleccionados de flúor, hidróxi, amino, metilamino, dimetilamino e metóxi.

Quando o componente hidrocarbila for substituído por um grupo hidróxi, amino, metilamino, dimetilamino ou metóxi, tipicamente há pelo menos dois átomos de carbono entre o substituinte e o átomo de azoto do grupo NR^2R^3 . Exemplos específicos de grupos hidrocarbila substituídos são hidroxietila e hidroxipropila.

Noutro grupo de compostos da invenção, R^2 e R^3 são independentemente selecionados de hidrogénio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ hidrocarbila e $\text{C}_1\text{-C}_4$ acila.

Tipicamente o grupo hidrocarbila, quer substituído ou não substituído, é um grupo alquila, geralmente um grupo alquila C_1 , C_2 ou C_3 e, preferencialmente, um grupo metila. Num subgrupo específico de compostos, R^2 e R^3 são independentemente selecionados de hidrogénio e metila e, em consequência, NR^2R^3 pode ser um grupo amino, metilamino ou dimetilamino. Numa forma de realização específica, NR^2R^3 pode ser um grupo amino. Noutra forma de realização específica, NR^2R^3 pode ser um grupo metilamino.

Numa forma de realização alternativa, o grupo hidrocarbila $\text{C}_1\text{-C}_4$ pode ser um grupo ciclopropila, ciclopropilmetila ou ciclobutila.

Noutro grupo de compostos, R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de azoto a que estão ligados, formam um grupo cíclico selecionado de um grupo imidazol e um grupo

heterocíclico monocíclico saturado, tendo 4 - 7 membros no anel e, opcionalmente, contendo um segundo membro no anel de heteroátomo, selecionado de O e N.

Noutro grupo de compostos, R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de azoto a que estão ligados, formam um grupo heterocíclico monocíclico saturado, tendo 4 - 7 membros no anel e, opcionalmente, contendo um segundo membro no anel de heteroátomo, selecionado de O e N.

O grupo heterocíclico monocíclico saturado pode ser não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R^{10} como acima definido na seção Preferências e Definições Gerais deste pedido. Tipicamente, no entanto, quaisquer substituintes do grupo heterocíclico serão substituintes relativamente pequenos, tais como C_1 - C_4 hidrocarbila (por exemplo, metila, etila, n-propila, i-propila, ciclopropila, n-butila, sec-butila e terc-butila), flúor, cloro, hidróxi, amino, metilamino, etilamino e dimetilamino. Substituintes específicos são grupos metila.

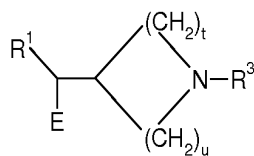
O anel monocíclico saturado pode ser um grupo azaciccloalquila, tal como um anel azetidina, pirrolidina, piperidina ou azepano e tais anéis são tipicamente não substituídos. Em alternativa, o anel monocíclico saturado pode conter um heteroátomo adicional, selecionado de O e N e exemplos de tais grupos incluem morfolina e piperazina. Onde um átomo N adicional estiver presente no anel, este pode fazer parte de um grupo NH ou um grupo N- C_1 - C_4 alquila,

tal como um grupo N-metila, N-etila, N-propila ou N-isopropila.

Onde NR^2R^3 formar um grupo imidazol, o grupo imidazol pode ser não substituído ou substituído, por exemplo, por um ou mais substituintes relativamente pequenos, tais como C_1 - C_4 hidrocarbila (por exemplo, metila, etila, propila, ciclopropila e butila), flúor, cloro, hidróxi, amino, metilamino, etilamino e dimetilamino. Substituintes específicos são grupos metila.

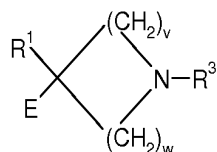
Noutro grupo de compostos, um de R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de azoto a que são ligados e um ou mais átomos do grupo ligador A formam um grupo heterocíclico monocíclico saturado, tendo 4 - 7 membros no anel e, opcionalmente, contendo um segundo membro de anel de heteroátomo, selecionado de O e N.

Exemplos de tais compostos incluem compostos em que NR^2R^3 e A formam uma unidade de Fórmula:



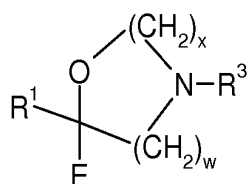
em que t e u são cada um 0, 1, 2 ou 3, desde que a soma de t e u se situe dentro da faixa de 2 a 4.

Outros exemplos de tais compostos incluem compostos em que NR^2R^3 e A formam um grupo cíclico de Fórmula:



em que v e w são cada um 0, 1, 2 ou 3, desde que a soma de v e w se situe dentro da faixa de 2 a 5. Exemplos específicos de compostos cíclicos são aqueles em que v e w são ambos 2.

Outros exemplos de tais compostos incluem compostos em que NR²R³ e A formam um grupo cíclico de Fórmula:



em que x e w são cada um 0, 1, 2 ou 3, desde que a soma de x e w se situe dentro da faixa de 2 a 4. Exemplos específicos de compostos cíclicos são aqueles em que x é 2 e w é 1.

R⁴

Na fórmula (I), R⁴ é selecionado de hidrogénio, halogéneo, hidrocarbila saturada C₁-C₅, hidrocarbiloxi saturado C₁-C₅, ciano e CF₃.

Mais tipicamente, R^4 é selecionado de hidrogénio, halogéneo, hidrocarbila saturada C_1-C_5 , ciano e CF_3 . Valores preferidos para R^4 incluem hidrogénio e metila. Numa forma de realização específica, R^4 é hidrogénio.

R^5

Na fórmula (I), R^5 é selecionado de hidrogénio, halogéneo, hidrocarbila saturada, hidrocarbilóxi saturado C_1-C_5 , ciano, $CONH_2$, $CONHR^9$ e $NHCONHR^9$; $NHCONHR^9$ em que R^9 é um grupo R^{9a} ou $(CH_2)R^{9a}$, em que R^{9a} é um grupo monocíclico ou bicíclico opcionalmente substituído, que pode ser carbocíclico ou heterocíclico.

Exemplos de grupos carbocíclicos e heterocíclicos são dados acima na seção Preferências e Definições Gerais.

Tipicamente, os grupos carbocíclicos e heterocíclicos são monocíclicos.

Preferencialmente, os grupos carbocíclicos e heterocíclicos são aromáticos.

Exemplos específicos do grupo R^9 são fenila ou benzila opcionalmente substituída.

Preferencialmente, R^5 é selecionado de hidrogénio, halogéneo, C_1-C_5 hidrocarbila saturada, ciano, $CONH_2$,

CONHR⁹, CF₃, NH₂, NHCOR⁹ E NHCONHR⁹, onde R⁹ é fenila ou benzila opcionalmente substituída.

Mais preferencialmente, R⁵ é selecionado de hidrogénio, halogéneo, C₁-C₅ hidrocarbila saturada, ciano, CF₃, NH₂, NHCOR⁹ e NHCONHR⁹, em que R⁹ é fenila ou benzila opcionalmente substituída.

O grupo R⁹ é tipicamente fenila ou benzila opcionalmente substituída, ou fenila ou benzila substituída por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados de halogéneo; hidróxi; trifluorometila; ciano; carboxi; C₁-C₄ alcoxibonila; C₁-C₄ acilóxi; amino; mono ou di-C₁-C₄ alquilamino; C₁-C₄ alquila opcionalmente substituída por halogéneo, hidróxi ou C₁-C₂ alcóxi; C₁-C₄ alcóxi opcionalmente substituído por halogéneo, hidróxi ou C₁-C₂ alcóxi; fenila, grupos heteroarila de cinco e seis membros, contendo até 3 heteroátomos selecionados de O, N e S; e grupos carbocíclicos e heterocíclicos saturados, contendo até 2 heteroátomos selecionados de O, S e N.

Exemplos específicos do componente R⁵ incluem hidrogénio, flúor, cloro, bromo, metila, etila, hidroxi-etila, metoximetila, ciano, CF₃, NH₂, NHCOR^{9b} e NHCONHR^{9b}, em que R^{9b} é fenila ou benzila opcionalmente substituída por hidróxi, C₁-C₄ acilóxi, flúor, cloro, bromo, trifluorometila, ciano, C₁-C₄ hidrocarbiloxi (por exemplo, alcóxi) e

C₁-C₄ hidrocarbila (por exemplo, alquila) opcionalmente substituída por C₁-C₂ alcóxi ou hidróxi.

Exemplos preferidos de R⁵ incluem hidrogénio, metila e ciano. Preferencialmente, R⁵ é hidrogénio ou metila.

Grupo "E"

Na fórmula (I) E é um grupo monocíclico ou bicíclico carbocíclico ou heterocíclico e pode ser selecionado dos grupos acima referidos na seção intitulada Preferências e Definições Gerais.

Os grupos E preferidos são grupos arila e heteroarila monocíclicos e bicíclicos e, em particular, grupos contendo um anel aromático ou heteroaromático de seis membros, tais como um anel fenila, piridina, pirazina, piridazina ou pirimidina, mais especificamente, um anel fenila, piridina, pirazina ou pirimidina e, mais preferencialmente, um anel piridina ou fenila.

Exemplos de grupos bicíclicos incluem grupos benzo-fundidos e pirido-fundidos, em que o grupo A e o anel pirazol são ambos fixados ao componente benzo ou pirido.

Numa forma de realização, E é um grupo monocíclico.

Exemplos específicos de grupos monocíclicos incluem grupos arila e heteroarila monocíclicos, tais como fenila, tiofeno, furano, pirimidina, pirazina e piridina, fenila sendo presentemente preferida.

Um subconjunto de grupos arila e heteroarila monocíclicos compreende fenila, tiofeno, furano, piridina e piridina.

Exemplos de grupos monocíclicos não aromáticos incluem cicloalcanos, tais como ciclo-hexano e ciclopentano e anéis contendo azoto, tais como piperazina e piperazona.

Prefere-se que o grupo A e o grupo pirazol não sejam ligados aos membros de anel adjacentes do grupo E. Por exemplo, o grupo pirazol pode ser ligado ao grupo E numa orientação relativa *meta* ou *para*. Exemplos de tais grupos E incluem 1,4-fenileno, 1,3-fenileno, 2,5-piridileno e 2,4-piridileno, 1,4-piperazinila e 1,4-piperazonila. Outros exemplos incluem anéis de cinco membros 1,3-dissubstituídos.

Os grupos E podem ser não substituídos ou podem ter até 4 substituintes R^8 que podem ser selecionados do grupo R^{10} como aqui antes definido. Mais tipicamente, no entanto, os substituintes R^8 são selecionados de hidróxi; oxo (quando E não for aromático); halogéneo (por exemplo,

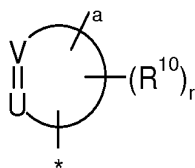
cloro e bromo); trifluormetila; ciano; C₁-C₄ hidrocarbiloxi opcionalmente substituído por C₁-C₂ alcóxi ou hidróxi; e C₁-C₄ hidrocarbila, opcionalmente substituída por C₁-C₂ alcóxi ou hidróxi.

Preferencialmente, há 0 - 3 substituintes, mais preferencialmente 0 - 2 substituintes, por exemplo, 0 ou 1 substituinte. Numa forma de realização, o grupo E é não substituído.

E pode ser diferente de:

- um grupo piridona substituído;
- um grupo tiazol substituído;
- um grupo pirazol ou pirazolona substituído ou não substituído;
- um grupo pirazol fundido bicíclico substituído ou não substituído;
- um anel fenila fundido num anel tiofeno ou um anel heteroarila contendo azoto de seis membros, fundido a um anel tiofeno;
- um grupo piperazina substituído ou não substituído;

O grupo E pode ser um grupo arila ou heteroarila, tendo cinco ou seis membros e contendo até três heteroátomos seleccionados de O, N e S, sendo o grupo E representado pela fórmula:



em que * indica o ponto de ligação ao grupo pirazol e "a" indica a ligação do grupo A;

r é 0, 1 ou 2;

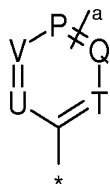
U é selecionado de N e CR^{12a}; e

V é selecionado de N e CR^{12b}; em que R^{12a} e R^{12b} são iguais ou diferentes e cada um é hidrogénio ou um substituinte contendo até dez átomos selecionados de C, N, O, F, Cl e S, desde que o número total de átomos não hidrogénio presentes em R^{12a} e R^{12b}, juntos, não exceda dez;

ou R^{12a} e R^{12b}, juntamente com os átomos de carbono a que são ligados, formem um anel saturado ou insaturado, de cinco a seis membros, não substituído, contendo até dois heteroátomos selecionados de O e N; e

R¹⁰ seja como aqui antes definido.

Num grupo preferido de compostos, E é um grupo:



em que * indica o ponto de ligação ao grupo pirazol e "a" indica a ligação do grupo A;

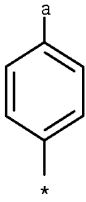
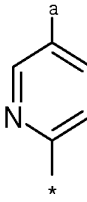
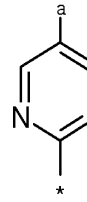
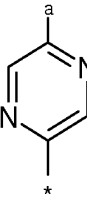
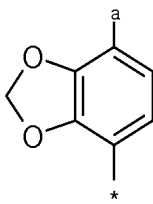
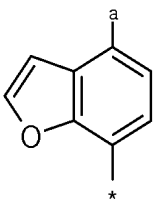
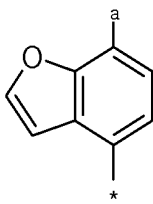
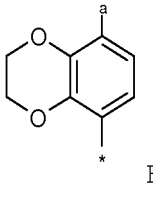
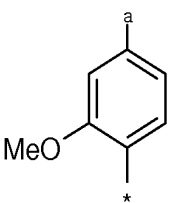
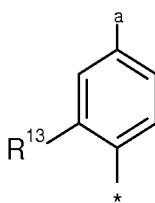
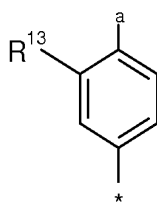
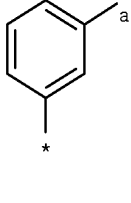
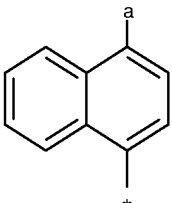
P, Q e T são iguais ou diferentes e são selecionados de N, CH e NCR^{10} , desde que o grupo A seja ligado a um átomo de carbono; e U, V e R^{10} sejam como já definido anteriormente.

Exemplos de R^{12a} e R^{12b} incluem hidrogénio e grupos substituintes R^{10} como já definido anteriormente, tendo não mais do que dez átomos de não hidrogénio. Exemplos específicos de R^{12a} e R^{12b} incluem metila, etila, propila, isopropila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, flúor, cloro, metóxi, trifluormetila, hidroximetila, hidroxietila, metoximetila, difluormetóxi, trifluormetóxi, 2,2,2-trifluoretila, ciano, amino, metilamino, dimetilamino, CONH_2 , CO_2Et , CO_2H , acetamido, azetidinila, pirrolidino, piperidina, piperazino, morfolino, metilsulfonila, aminosulfonila, mesilamino e trifluoracetamido.

Preferencialmente, quando U for CR^{12a} e/ou V for CR^{12b} , os átomos ou grupos de R^{12a} e R^{12b} , que são diretamente ligados aos membros do anel de átomo de carbono C, são selecionados de H, O (por exemplo, como em metóxi), NH (por exemplo, como em amino e metilamino) e CH_2 (por exemplo, como em metila e etila).

Exemplos específicos do grupo ligador E, junto com seus pontos de ligação ao grupo A (^a) e ao anel pirazol (*), são mostrados na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2

 B1	 B2	 B3	 B4
 B5	 B6	 B7	 B8
 B9	 B10	 B11	 B12
 B13			

Na tabela, o grupo substituinte R¹³ é selecionado de metila, cloro, flúor e trifluormetila.

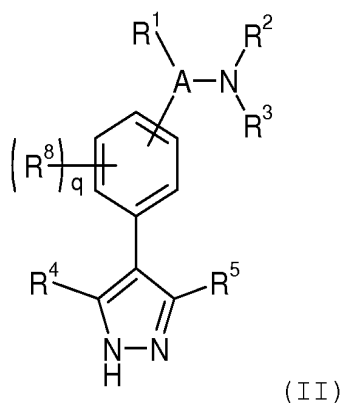
As seguintes exclusões opcionais podem aplicar-se à definição de E em qualquer uma das fórmulas (I), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV) e (V) e quaisquer seus sub-grupos ou sub-definições, como aqui definido:

- E pode não ser um grupo fenila tendo um

átomo de enxofre ligado à posição *para* com respeito ao grupo pirazol.

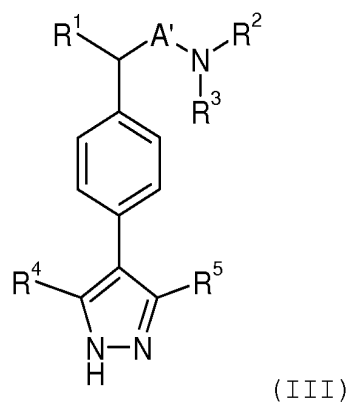
- E pode não ser um grupo benzimidazol, benzoxazol ou benzotiazol substituído ou não substituído.

Um subgrupo de compostos de Fórmula (I) tem a Fórmula Geral (II):



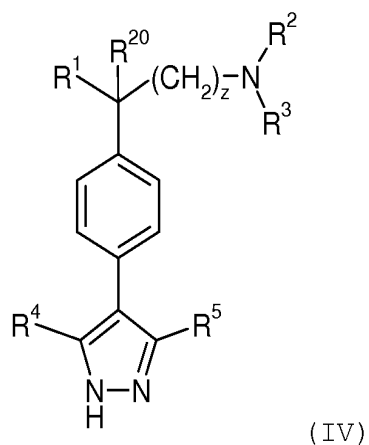
em que o grupo A é ligado à posição *meta* ou *para* do anel benzeno, q é 0-4; R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são como aqui definidos com respeito à Fórmula (I) e os seus subgrupos, exemplos e preferências; e R⁸ é um grupo substituinte como aqui definido. Na Fórmula (II), q é preferencialmente 0, 1 ou 2, mais preferencialmente 0 ou 1 e, muitíssimo preferencialmente, 0. Preferencialmente, o grupo A é ligado à posição *para* do anel benzeno.

Dentro da fórmula (II), um subgrupo específico de compostos da invenção é representado pela Fórmula (III):



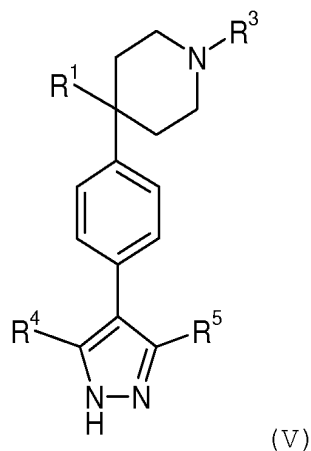
em que A' é o resíduo do grupo A e R¹ a R⁵ são como aqui definidos.

Na fórmula (III), um grupo preferencial de compostos é apresentado pela fórmula (IV):



em que z é 0, 1 ou 2, R²⁰ é selecionado de hidrogénio, metila, hidróxi e flúor e R¹ a R⁵ são como aqui definidos, desde que, quando z for 0, R²⁰ não seja hidróxi.

Outro grupo de compostos dentro da Fórmula (III) é representado pela Fórmula (V):



em que R^1 e R^3 a R^5 são como aqui definidos.

Na fórmula (V), R^3 é preferencialmente selecionado de hidrogénio e C_1 - C_4 hidrocarbila, por exemplo, C_1 - C_4 alquila, tal como metila, etila e isopropila. Mais preferencialmente, R^3 é hidrogénio.

Em cada uma das fórmulas (II) a (V), R^1 é preferencialmente um grupo fenila opcionalmente substituído como aqui definido.

Noutro subgrupo de compostos da invenção, A é um grupo ligador hidrocarbonado saturado, contendo de 1 a 7 átomos de carbono, o grupo ligador tendo um comprimento máximo de cadeia de 5 átomos estendendo-se entre R^1 e NR^2R^3 e um comprimento máximo de cadeia de 4 átomos estendendo-se entre E e NR^2R^3 , em que um dos átomos de carbono do grupo ligador pode opcionalmente ser substituído por um átomo de oxigénio ou azoto; e em que os átomos de carbono do grupo ligador A podem opcionalmente conter um ou mais substi-

tuintes selecionados de flúor e hidróxi, desde que o grupo hidróxi, quando presente, não se localize num átomo de carbono α com respeito ao grupo NR^2R^3 ; e

R^5 é selecionado de hidrogénio, C_1-C_5 hidrocarbila saturada, ciano, $CONH_2$, CF_3 , NH_2 , $NHCOR^9$ e $NHCONHR^9$.

Para evitar dúvidas, deve entender-se que cada preferência geral e específica, forma de realização e exemplo dos grupos R^1 podem ser combinados com cada preferência geral e específica, forma de realização e exemplo dos grupos R^2 e/ou R^3 e/ou R^4 e/ou R^5 e/ou R^9 e que todas essas combinações são abrangidas por este pedido.

Os vários grupos e substituintes funcionais compondo os compostos de Fórmula (I) são normalmente escolhidos de modo a que o peso molecular do composto de Fórmula (I) não exceda 1000. Mais normalmente, o peso molecular do composto será menor do que 750, por exemplo, menor do que 700 ou menor do que 650 ou menor do que 600, ou menor do que 550. Mais preferencialmente, o peso molecular é menor do que 525 e, por exemplo, é 500 ou menor.

Compostos específicos da invenção são como ilustrados nos exemplos abaixo e são selecionados de:

2-fenil-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina;

3-fenil-2-[3-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-
propionitrila;

2-[4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-2-fenil-etilamina;

2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina;

2-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-fenil-etilamina;

3-fenil-2-[3-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina;

3-fenil-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina;

{3-(4-clorofenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-metil-amina;

{3-(3,4-diflúor-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-metil-amina;

{3-(3-cloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-metil-amina;

3-(4-cloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propionamida;

3-(4-cloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina;

3-(3,4-dicloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina;

4-(4-cloro-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;

4-(4-metóxi-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;

4-(4-cloro-fenil)-1-metil-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;

4-fenil-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;
4-[4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-4-fenil-piperidina;
dimetil-{3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-piridin-2-il-propil}-amina;
{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-dimetil-amina;
{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina;
{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina (R);
{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina (S);
4-{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-morfolina;
4-{-[1-(4-cloro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-etil]-fenil}-1H-pirazol;
{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-isopropil-amina;
dimetil-{2-fenil-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-amina;
{2,2-bis-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-dimetil-amina;
{2,2-bis-4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina;
2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina (R);
2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina (S);

2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-
acetamida;

1-{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-etil}-piperazina;

1-{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-etil}-piperidina;

4-{4-[2-azetidín-1-il-1-(4-cloro-fenil)-etil]-
fenil}-1H-pirazol;

1-fenil-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina;

2-(4-cloro-fenil)-N-metil-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-acetamida;

N-metil-2,2-bis-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-
acetamida;

{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-
etil}-metil-amina;

{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-
etil}-etil-amina;

4-{4-[1-(4-cloro-fenil)-2-imidazol-1-il-etil]-
fenil}-1H-pirazol;

metil-{2-(4-fenóxi-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-etil}-amina;

{2-(4-metóxi-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-etil}-metil-amina;

metil-{2-[4-(pirazin-2-ilóxi)-fenil]-2-[4-(1H-
pirazol-4-il)-fenil]-etil}-amina;

metil-{2-fenóxi-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-
etilamina;

2-(4-cloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-
metóxi}-etilamina;

4-{4-[1-(4-cloro-fenil)-3-pirrolidin-1-il-propil]-fenil}-1H-pirazol;

4-{4-[3-azetidin-1-il-1-(4-cloro-fenil)-propil]-fenil}-1H-pirazol;

metil-{3-naftalen-2-il-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-amina;

dimetil-(4-{3-metilamino-1-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-fenil)-amina; {3-(4-flúor-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil-metil-amina;

4-{4-[4-(4-cloro-fenil)-piperidin-4-il]-fenil}-1H-pirazol-3-carbonitrila;

3-(4-fenóxi-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina;

1-{(4-cloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metil-piperazina;

1-metil-4-{fenil-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metil}-[1,4]diazepano;

{3-(3-cloro-fenóxi)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-metil-amina;

metil-{2-fenil-2-[6-(1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-etil}-amina;

4-{4-[1-(4-cloro-fenil)-3-imidazol-1-il-propil]-fenil}-1H-pirazol;

4-[4-(3-imidazol-1-il-1-fenóxi-propil)-fenil]-1H-pirazol;

4-{4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-4-il}-fenol;

1-{(4-cloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metil}-piperazina;

{2-(4-flúor-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina;

{2-(3-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina;

4-[4-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;

4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;

3-(3,4-dicloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propionamida;

2-(4-{2-metilamino-1-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-fenóxi) isonicotinamida;

{2-(3-cloro-fenóxi)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina;

3-{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamino}-propan-1-ol;

2-{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamino}-etanol;

3-{2-(4-cloro-fenil)-2-(4-(1H-pirazol-4-il)-fenil)-etilamino}-propan-1-ol;

2-{2-(4-cloro-fenil)-2-(4-(1H-pirazol-4-il)-fenil)-etilamino}-etanol;

{2-(4-Cloro-fenil)-2-(4-(1H-pirazol-4-il)-fenil)-etil}-ciclopropilmetil-amina;

metil-[2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-2-(4-piridin-3-il-fenil)-etil]-amina;

4-{3-metilamino-1-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-fenol;

3-(4-metóxi-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina;

4-(4-cloro-fenil)-4-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;

2-(4-cloro-fenil)-2-(4-(1H-pirazol-4-il)-fenil)-morfolina;

Ácido (4-{4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-4-il}-fenóxi)-acético;

Éster metílico do ácido (4-{4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-4-il}-fenóxi)-acético;

4-{4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-4-il}-benzonitrila;

{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-metil-amina;

1-(4-cloro-fenil)-2-metilamino-1-(4-(1H-pirazol-4-il)-fenil)-etanol;

2-amino-1-(4-cloro-fenil)-1-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etanol;

4-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;

4-(3-cloro-4-metóxi-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;

4-(4-cloro-3-flúor-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;

Ácido 4-{4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-4-il}-benzóico;

4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-1,2,3,4,5,6-hexaídrido-[4,4"]bipiridinila;

3-(3-cloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina;

2-metilamino-1-(4-nitro-fenil)-1-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etanol;

2-(3-cloro-4-metóxi-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina;

2-(4-cloro-fenil)-2-flúor-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina;

3-(3,4-dicloro-fenil)-3-[6-(1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-propilamina;

2-(4-cloro-3-flúor-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina;

4-(2-cloro-3-flúor-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;

1-{(3,4-dicloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metil}-piperazina;

2-(3,4-dicloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina;

{2-(3-cloro-4-metóxi-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina;

4-{4-[2-azetidin-1-il-1-(4-cloro-fenóxi)-etil]-fenil}-1H-pirazol;

3-(3-cloro-4-metóxi-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina;

{3-(3-cloro-4-metóxi-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-metil-amina; 1-{(3,4-dicloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metil}-piperazina; e

C-(4-cloro-fenil)-C-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metilamina; e seus sais, solvatos, tautómeros e N-óxidos.

Numa forma de realização, o composto de Fórmula (I) é selecionado do grupo consistindo por:

{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina (R);

4-(4-cloro-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;

3-(4-cloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina;

3-(3,4-dicloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina;

{3-(4-cloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-metil-amina;

{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-dimetil-amina; e

2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina.

Outro subconjunto de compostos de Fórmula (I) consiste em

4-(3-cloro-4-metóxi-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;

2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina (isómero R);

e seus sais, solvatos, tautómeros e N-óxidos.

Sais, Solvatos, Tautômeros, Isômeros, N-Óxidos,
Ésteres, Pró-drogas e Isótopos

Nesta seção, como em todas as outras seções deste pedido, salvo indicação contrária no contexto, as referências à Fórmula (I) incluem as referências às fórmulas (Ia), (Ib), (II), (III), (IV) e (V) e todos os outros seus subgrupos, preferências e exemplos, como aqui definido.

Salvo especificação em contrário, uma referência a um composto específico também inclui formas iônicas, de sal, solvato e suas formas protegidas, por exemplo, como abaixo se refere.

Muitos compostos de Fórmula (I) podem existir na forma de sais, por exemplo, sais de adição de ácido ou, em certos casos de bases orgânicas e inorgânicas, tais como sais de carboxilato, sulfonato e fosfato. Todos esses sais estão dentro do âmbito desta invenção e as referências a compostos de Fórmula (I) incluem as formas de sal dos compostos. Como nas seções precedentes deste pedido, todas as referências à Fórmula (I) devem ser entendidas como referindo-se também à Fórmula (II) e seus subgrupos, salvo indicação contrária no contexto.

As formas de sal podem ser selecionadas e preparadas de acordo com métodos descritos em *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl

(Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 páginas, agosto de 2002. Por exemplo, os sais de adição de ácido podem ser preparados dissolvendo-se a base livre num solvente orgânico, em que uma dada forma de sal é insolúvel ou fracamente insolúvel, e adicionando-se então o requerido sal num adequado solvente, de modo que o sal se precipite fora da solução.

Os sais de adição de ácido podem ser formados com uma larga variedade de ácidos, tanto inorgânicos como orgânicos. Exemplos de sais de adição de ácido incluem sais formados com um ácido selecionado do grupo consistindo por ácido acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por exemplo, L-ascórbico), L-aspártico, benzenossulfônico, benzóico, 4-acetamidobenzóico, butanóico, (+) canfórico, canfor-sulfônico, (+)-(1S)-cânfor-10-sulfônico, cáprico, capróico, caprílico, cinâmico, cítrico, ciclâmico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-dissulfônico, etanossulfônico, 2-hidroxietanossulfônico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glicoeptônico, D-glicônico, glicurônico (por exemplo, D-glucurônico), glutâmico (por exemplo, L-glutâmico), α -oxoglutárico, glicólico, hipúrico, hidrobromico, hidrocloreico, isetiônico, láctico (por exemplo, (+)-L-lático e ($\pm$)-DL-lático), lactobiônico, maleico, málico, (-)-L-málico, malônico, ($\pm$)-DL-mandélico, metanossulfônico, naftalenossulfônico (por exemplo, naftaleno-2-sulfônico), naftaleno-1,5-dissulfônico, 1-hidróxi-2-naftóico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamóico, fosfórico, propiónico, L-piroglutâmico,

salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tânico, (+)-L-tartárico, tiociânico, toluenossulfônico (por exemplo, p-toluenossulfônico), undecilênico e valérico, bem como amino ácidos acilados e resinas de troca de catiões.

Um grupo específico de sais de adição de ácido inclui sais formados com sais clorídrico, hidriódico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, cítrico, lático, succínico, maleico, málico isetiônico, fumárico, benzenossulfônico, toluenossulfônico, metanossulfônico, etanossulfônico, naftalenossulfônico, valérico, acético, propanóico, butanóico, malônico, glicurônico e lactobiônico.

Outro grupo de sais de adição de ácido inclui sais formados de ácidos acético, adípico, ascórbico, aspártico, cítrico, DL-lático, fumárico, glicônico, glicurônico, hipúrico, clorídrico, glutâmico, DL-málico, metanossulfônico, sebácico, esteárico, succínico e tartárico.

Os compostos da invenção podem existir como mono ou di-sais, dependendo do pKa do ácido de que o sal é formado. Em ácidos mais fortes, o azoto de pirazol básico, bem como o átomo de azoto do grupo NR^2R^3 podem fazer parte da formação do sal. Por exemplo, onde o ácido tiver um pKa menor do que cerca de 3 (por exemplo, um ácido tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido trifluoracético), os compostos da invenção tipicamente formarão sais com 2 equivalentes molares do ácido.

Se o composto for aniônico ou tiver um grupo funcional que possa ser aniônico (por exemplo, -COOH pode ser -COO^-), então um sal pode ser formado com um cátion adequado. Exemplos de cátions inorgânicos adequados incluem, mas não se limitam a íons de metal alcalino, tais como Na^+ e K^+ , cátions alcalino terrosos, tais como Ca^{2+} e Mg^{2+} e outros cátions tais como Al^{3+} . Exemplos de cátions orgânicos adequados incluem mas não se limitam a íon amônio (isto é, NH_4^+) e íons amônio substituídos (por exemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Exemplos de alguns íons amônio substituídos adequados são aqueles derivados de: etilamina, dietilamina, diciclo-hexilamina, trietilamina, butilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, benzilamina, fenilbenzilamina, colina, meglumina e trome-tamina, bem como amino ácidos, tais como lisina e arginina. Um exemplo de um íon de amônio quaternário comum é $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Quando os compostos de Fórmula (I) contiverem uma função amina, estes podem formar sais de amônio quaternário, por exemplo, por reação com um agente alquilante de acordo com métodos bem conhecidos dum técnico. Tais compostos de amônio quaternário estão dentro do âmbito da Fórmula (I).

Os compostos de Fórmula (I) contendo uma função amina, podem também formar N-óxidos. Uma referência feita aqui a um composto de Fórmula (I) que contém uma função amina também inclui o N-óxido.

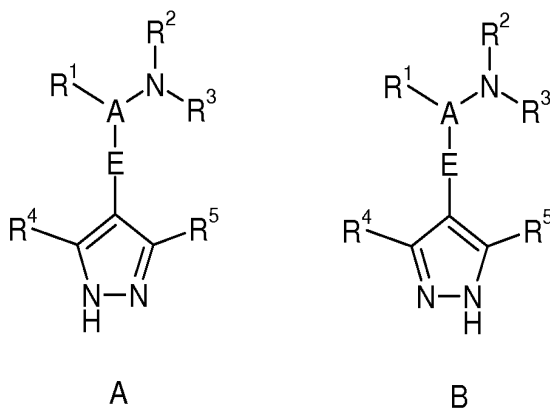
Quando um composto contiver diversas funções amina, um ou mais de um átomo de azoto podem ser oxidados para formar um N-óxido. Exemplos específicos de N-óxidos são os N-óxidos de uma amina terciária ou um átomo de azoto de um heterociclo contendo azoto.

Os N-óxidos podem ser formados por tratamento da correspondente amina com um agente oxidante, tal como peróxido de hidrogénio ou um per-ácido (por exemplo, um ácido peroxicarboxílico), vide, por exemplo, *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4a. Edição, Wiley Interscience, páginas. Mais particularmente, os N-óxidos podem ser preparados pelo procedimento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), em que o composto amina reage com o ácido m-cloroperoxibenzóico (MCPBA), por exemplo, num solvente inerte, tal como diclorometano.

Os compostos de Fórmula (I) podem existir em numerosas diferentes formas isoméricas e tautoméricas geométricas e referências a compostos de Fórmula (I) incluem todas essas formas. Para evitar dúvidas, onde um composto pode existir numa de diversas formas isoméricas ou tautoméricas geométricas e somente um é especificamente descrito ou mostrado, todos os outros são, contudo, abrangidos pela Fórmula (I).

Por exemplo, nos compostos de Fórmula (I), o

grupo pirazol pode tomar uma ou outra das seguintes duas formas tautoméricas A e B.



Por uma questão de simplicidade, a Fórmula Geral (I) ilustra a forma A, porém a fórmula é para ser considerada como abrangendo tanto a forma A como a forma B.

Quando os compostos de Fórmula (I) contiverem um ou mais centros quirais e puderem existir na forma de dois ou mais isômeros ópticos, referências a compostos de Fórmula (I) incluem todas as suas formas isoméricas ópticas (por exemplo, enantiômeros e diastereoisômeros), como isômeros ópticos individuais ou misturas de dois ou mais isômeros ópticos, salvo indicação contrária no contexto.

Por exemplo, o grupo A pode incluir um ou mais centros quirais. Assim, quando E e R¹ forem ambos ligados ao mesmo átomo de carbono do grupo ligador A, o referido átomo de carbono é tipicamente quiral e, em consequência, o composto de Fórmula (I) existirá como um par de

enantiômeros (ou mais do que um par de enantiômeros, em que mais do que um centro quiral está presente no composto).

Os isômeros ópticos podem ser caracterizados e identificados pela sua atividade óptica (isto é, como isômeros + e -) ou podem ser caracterizados em termos da sua estereoquímica absoluta, empregando-se a nomenclatura "R e S" desenvolvida por Cahn, Ingold e Prelog, vide *Advanced Organic Chemistry* por Jerry March, 4a. Edição, John Wiley and Sons, New York, 1992, páginas 109 - 114, e vide também Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415.

Os isômeros ópticos podem ser separados por numerosas técnicas, incluindo cromatografia quiral (cromatografia sobre um suporte quiral) e tais técnicas são bem conhecidas dum técnico.

Como alternativa para a cromatografia quiral, os isômeros ópticos podem ser separados pela formação de sais diastereoisoméricos com ácidos quirais, tais como ácido (+)-tartárico, ácido (-)-piroglutâmico, ácido (-)-ditoluloil-L-tartárico, (+)-ácido mandélico, ácido (-)-málico e (-)-canforsulfônico, separando-se os diastereoisômeros por cristalização preferencial e em seguida dissociando-se os sais para fornecer o enantiômero individual da base livre.

nde os compostos de Fórmula (I) existem como duas ou mais formas isoméricas ópticas, um enantiômero de um par

de enantiómeros pode exibir vantagens sobre o outro enantiómero, por exemplo, em termos de atividade biológica. Assim, em certas circunstâncias, pode ser desejável utilizar-se somente o agente terapêutico de um par de enantiómeros, ou somente um de uma pluralidade de diastereoisómeros. Portanto, a invenção fornece composições contendo um composto de Fórmula (I), tendo um ou mais centros quirais, em que pelo menos 55% (por exemplo, pelo menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% ou 95%) do composto de Fórmula (I) estão presentes como um único isómero óptico (por exemplo, enantiómero ou diastereoisómero). Numa forma de realização geral, 99% ou mais (por exemplo, consideravelmente toda) da quantidade total do composto de Fórmula (I) podem estar presentes como um único isómero óptico (por exemplo, enantiómero ou diastereoisómero).

Ésteres, tais como ésteres de ácido carboxílico e ésteres acilóxi dos compostos de Fórmula (I) contendo um grupo ácido carboxílico ou um grupo hidroxila são também abrangidos pela Fórmula (I). Numa forma de realização da invenção, a Fórmula (I) inclui no seu âmbito ésteres de compostos de Fórmula (I) contendo um grupo ácido carboxílico ou um grupo hidroxila. Noutra forma de realização da invenção, a Fórmula (I) não inclui no seu âmbito ésteres de compostos de Fórmula (I) contendo um grupo ácido ou um grupo hidroxila. Exemplos de ésteres são compostos contendo o grupo $-C(=O)OR$, em que R é um substituinte éster, por exemplo, um grupo C_1-C_7 alquila, um grupo C_3-C_{20} heterociclila ou um grupo arila C_5-C_{20} , preferencialmente um grupo

C₁-C₇alquila. Exemplos específicos de grupos éster incluem, mas não se limitam a -C(=O)OCH₃, -C(=O)OCH₂CH₃, -C(=O)-OC(CH₃)₃ e -C(=O)OPh. Exemplos de grupos acilóxi (éster inverso) são representados por -OC(=O)R, em que R é um substituinte acilóxi, por exemplo, um grupo C₁-C₇ alquila, um grupo C₃-C₂₀ heterociclila ou um grupo C₅-C₂₀ arila, preferencialmente um grupo C₁-C₇ alquila. Exemplos específicos de grupos acilóxi incluem, mas não se limitam a -OC(=O)CH₃ (acetóxi), -OC(=O)CH₂CH₃, -OC(=O)C(CH₃)₃, -OC(=O)Ph e -OC(=O)CH₂Ph.

Também abrangidos pela Fórmula (I) são quaisquer formas polimórficas os compostos, solvatos (por exemplo, hidratos), complexos (por exemplo, complexos de inclusão ou clatratos com compostos tais como ciclodextrinas, ou complexos com metais) dos compostos e pró-drogas dos compostos. "Pró-drogas" significa, por exemplo, qualquer composto que é convertido in vivo num composto biologicamente ativo de Fórmula (I).

Por exemplo, algumas pró-drogas são ésteres do composto ativo (por exemplo, um éster fisiologicamente aceitável, metabolicamente instável). Durante o metabolismo, o grupo éster (-C(=O)OR) é clivado para produzir o medicamento ativo. Tais ésteres podem ser formados por esterificação, por exemplo, de qualquer um dos grupos ácido carboxílico (-C(=O)OH) do composto precursor, com, sempre que adequado, proteção anterior de quaisquer outros grupos

reativos presentes no composto precursor, seguido por desproteção, se necessário.

Exemplos de tais ésteres metabolicamente instáveis incluem os de Fórmula $-C(=O)OR$, em que R é:

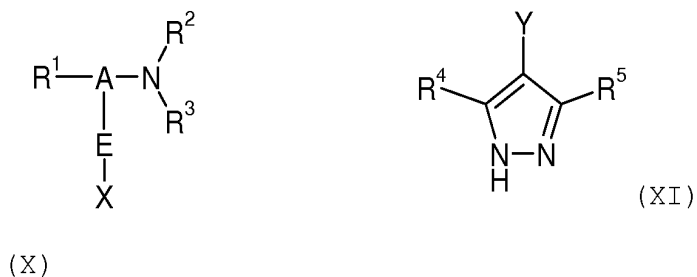
C_{1-7} alquila (por exemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu); C_1-C_8 aminoalquila (por exemplo, aminoetila; 2-(N,N-dietilamino)etila; 2-(4-morfolino)etila); e acilóxi- C_1-C_7 alquila (por exemplo, aciloximetila; aciloxietila; pivaloiloximetila; acetoximetila; 1-acetoxietila; 1-(1-metóxi-1-metila)etil-carboniloxietila; 1-(benzoilóxi)etila; isopropóxi-carboniloximetila; 1-isopropoxi-carboniloxietila; ciclo-hexil-carboniloximetila; 1-ciclo-hexil-carboniloxietila; ciclo-hexilóxi-carboniloximetila; 1-ciclo-hexilóxi-carboniloxietila; (4-tetraidropiranylóxi) carboniloximetila; 1-(4-tetraidropiranylóxi)-carboniloxietila; (4-tetraidropiranyl) carboniloximetila; e 1-(4-tetraidropiranyl)-carboniloxietila).

Algumas pró-drogas são ativadas enzimaticamente para produzir o composto ativo ou um composto que, em reação química adicional, produz o composto ativo (por exemplo, como em terapia de pró-droga de enzima direcionada a antígeno (ADEPT), terapia de pró-droga de enzima dirigida ao gene (GDEPT) e terapia de pró-droga de enzima dirigida a ligando (LIDEPT). Por exemplo, a pró-droga pode ser um derivado de açúcar ou outro conjugado de glicosídeo, ou pode ser um derivado de éster de amino ácido.

MÉTODOS PARA PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS DE FÓRMULA(I)

Nesta seção, como em todas as outras seções deste pedido, salvo indicação contrária no contexto, as referências à Fórmula (I) incluem as referências às fórmulas (Ia), (Ib), (II), (III), (IV) e (V) e todos os outros subgrupos, suas preferências e exemplos como aqui definido.

Os compostos de Fórmula (I) podem ser preparados por reação de um composto de Fórmula (X) com um composto de Fórmula (XI) ou um seu derivado N-protetido:



em que A, E e R¹ a R⁵ são como aqui já definido, um dos grupos X e Y é cloro, bromo ou iodo ou um grupo trifluormetanossulfonato (triflato) e o outro dos grupos X e Y é um resíduo boronato, por exemplo, um éster de boronato ou um resíduo de ácido borônico.

A reação pode ser realizada em condições de Acoplamento Suzuki, na presença de um catalisador de paládio, tal como bis(tri-t-butilfosfino)paládio e uma base

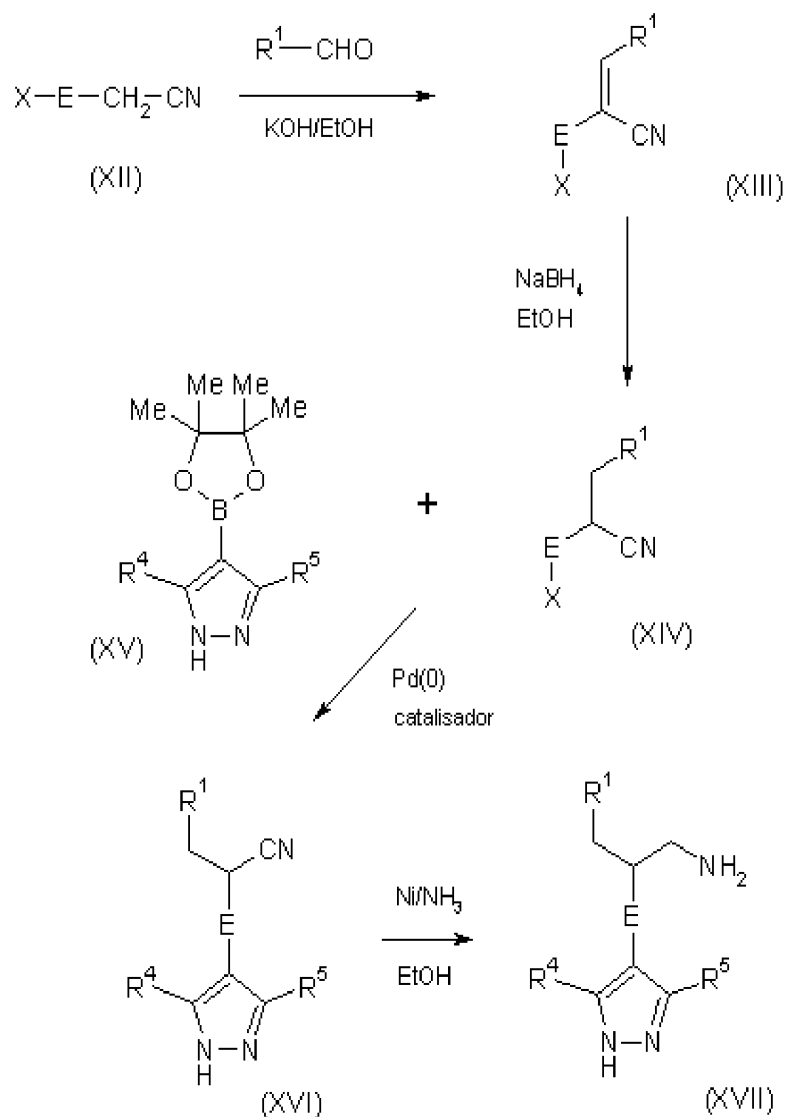
(por exemplo, carbonato, tal como carbonato de potássio). A reação pode ser realizada num sistema solvente aquoso, por exemplo, etanol aquoso, e a mistura de reação é tipicamente submetida a aquecimento, por exemplo, a uma temperatura excedente a 100 °C.

Uma via sintética ilustrativa, envolvendo uma etapa de acoplamento Suzuki, é mostrada no Esquema 1. O material de partida para a via sintética do esquema 1 é a nitrila arila ou heteroarilmetila halo-substituída (XII), em que X é um átomo de cloro, bromo ou iodo ou um grupo triflato. A nitrila (XII) é condensada com o aldeído R¹CHO na presença de um álcali, tal como hidróxido de sódio ou potássio, num sistema solvente aquoso, tal como etanol aquoso. A reação pode ser realizada à temperatura ambiente.

O derivado de acrilonitrila substituído resultante (XIII) é então tratado com um agente redutor que reduzirá de forma seletiva a dupla ligação alqueno, sem reduzir o grupo nitrila. Um boroidreto, tal como boroidreto de sódio, pode ser utilizado para esta finalidade, para fornecer o derivado de acetonitrila substituído (XIV). A reação de redução é tipicamente realizada num solvente, tal como etanol e, normalmente com aquecimento, por exemplo, a uma temperatura até cerca de 65 °C.

A nitrila reduzida (XIV) é então acoplada ao éster de pirazol boronato (XV) nas condições de acoplamento

Suzuki acima descritas, para fornecer um composto de Fórmula (I), em que $A-NR^2R^3$ é um grupo acetonitrila substituído.



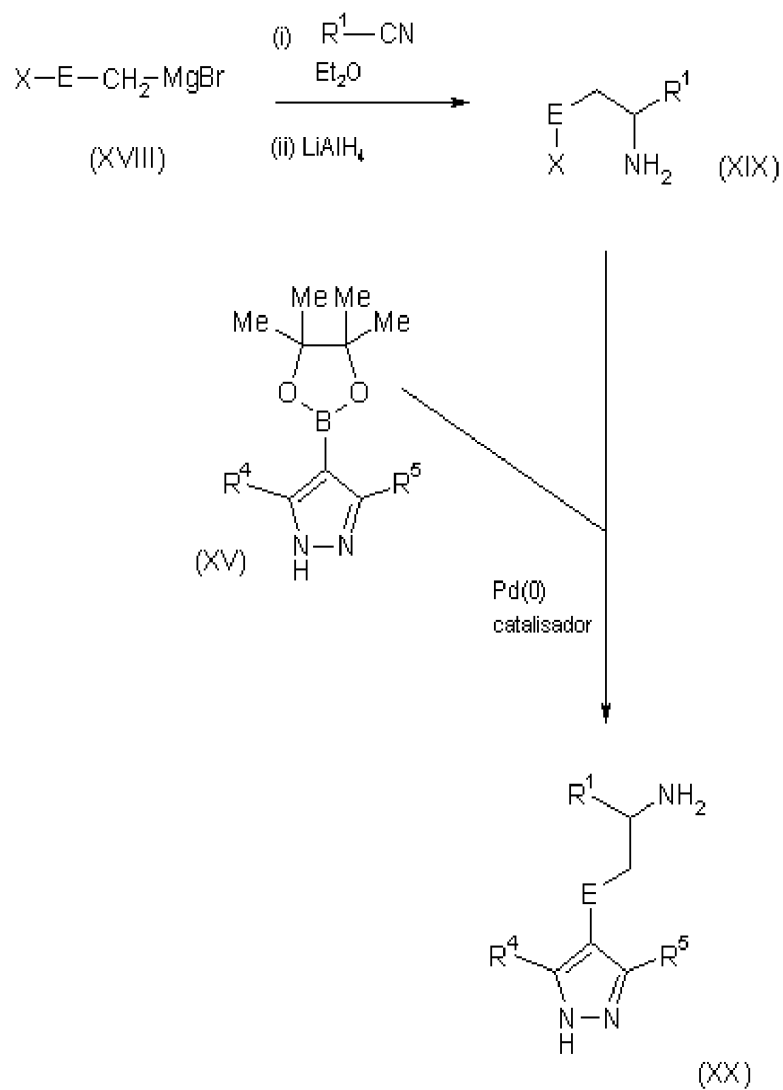
Esquema 1

O composto de acetonitrila substituído (XVI) pode então ser reduzido na correspondente amina (XVII) por tratamento com um agente de redução adequado, tal como níquel de Raney e amónia em etanol.

A via sintética mostrada no Esquema 1 dá origem a compostos amino de Fórmula (I), em que o grupo arila ou heteroarila E é ligado à posição- β do grupo A relativa ao grupo amino. A fim de fornecer compostos amino de Fórmula (I), em que R^1 é ligado à posição β relativa ao grupo amino, os grupos funcionais dos dois materiais de partida da etapa de condensação podem ser invertidos, de modo que um composto de Fórmula X-E-CHO, em que X é bromo, cloro, iodo ou um grupo triflato, é condensado com um composto de Fórmula R^1 -CH₂-CN, para fornecer um derivado de acrilonitrila substituído, que é então reduzido ao correspondente derivado de acetonitrila antes do acoplamento com o pirazol boronato (XV) e redução do grupo ciano num grupo amino.

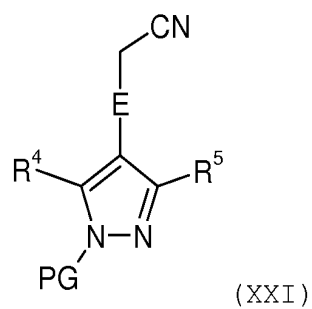
Os compostos de Fórmula (I), em que R^1 é ligado à posição α relativa ao grupo amino, podem ser preparados pela sequência de reações mostradas no Esquema 2.

No Esquema 2, o material de partida é um reagente de Grignard (XVIII, X = bromo ou cloro) de arila- ou heteroarilmetila halo-substituído, que reage com a nitrila R^1 -CN num éster seco, tal como dietil éter, para fornecer uma imina intermediária (não mostrada), que é reduzida para fornecer a amina (XIX) usando-se um agente redutor, tal como hidreto de lítio alumínio. A amina (XIX) pode reagir com o éster de boronato (XV) nas condições de acoplamento Suzuki acima descritas, para produzir a amina (XX).



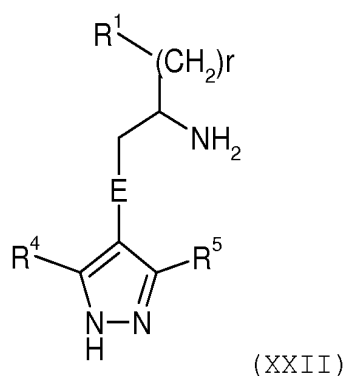
Esquema 2

Os compostos de Fórmula (I) podem também ser preparados do composto de nitrila substituído (XXI):



em que PG é um grupo de proteção, tal como um grupo tetraidropiranila. A nitrila (XXI) pode ser condensada com um aldeído de Fórmula $R^1-(CH_2)_r-CHO$, em que r é 0 ou 1 e a acrilonitrila substituída resultante, subsequentemente reduzida à correspondente nitrila substituída em condições análogas às expostas no Esquema 1 acima. O grupo de proteção PG pode então ser removido por um método adequado. O composto de nitrila pode subsequentemente ser reduzido à correspondente amina pela utilização de um agente de redução adequado, como acima descrito.

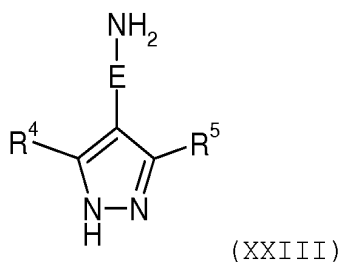
O composto de nitrila (XXI) pode também reagir com um reagente de Grignard de Fórmula $R^1-(CH_2)_r-MgBr$ em condições de reação de Grignard, seguido por desproteção para fornecer um composto amino da invenção, que tem a estrutura mostrada na Fórmula (XXII).



Nos procedimentos preparativos resumidos acima, o acoplamento do grupo arila ou heteroarila E ao pirazol é realizado fazendo reagir um composto halo-pirazol ou halo-arila ou heteroarila com um éster de boronato ou ácido borônico, na presença de um catalisador e base de paládio. Muitos boronatos adequados para utilização em preparar os

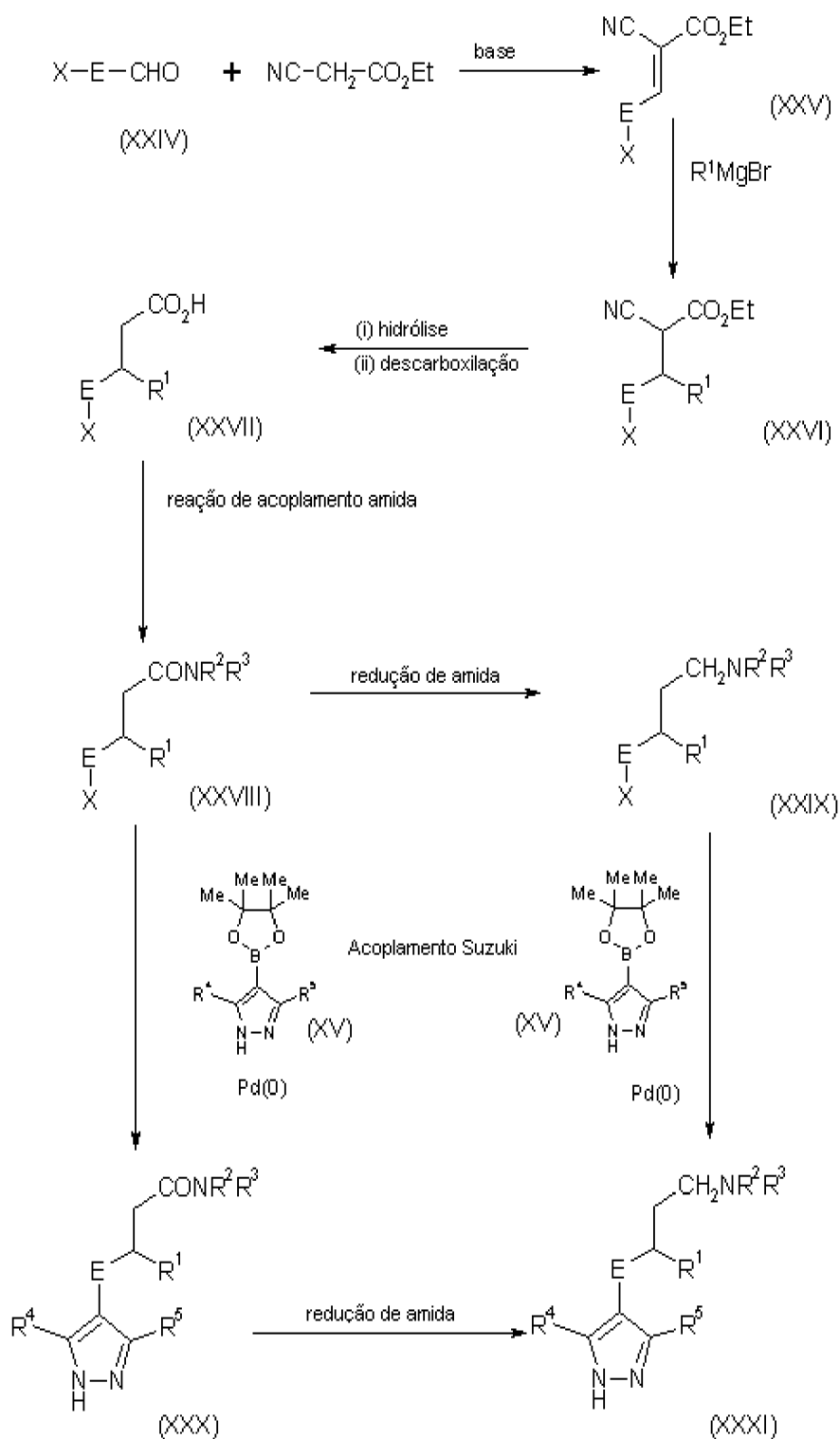
compostos da presente invenção encontram-se comercialmente disponíveis, por exemplo, na Boron Molecular Limited of Noble Park, Austrália, ou na Combi-Blocks Inc., de San Diego, USA. Onde os boronatos não estão comercialmente disponíveis, podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica, por exemplo, como descrito no artigo de recapitulação de N. Miyaura e A. Suzuki, Chem. Rev. 1995,95,2457. Assim, os boronatos podem ser preparados fazendo reagir o correspondente composto de bromo com um alquil lítio, tal como butil lítio e fazendo reagir então com um éster de borato. O derivado de éster de boronato resultante pode, se desejado, ser hidrolisado para fornecer o correspondente ácido borónico.

Os compostos de Fórmula (I), em que o grupo A contém um átomo de azoto ligado ao grupo E, podem ser preparados por procedimentos sintéticos bem conhecidos dos compostos de Fórmula (XXIII) ou por uma sua forma protegida. Os compostos de Fórmula (XXIII) podem ser obtidos por uma reação de acoplamento Suzuki de um composto de Fórmula (XV) (vide Esquema 1) com um composto de Fórmula Br-E-NH₂, tal como 4-bromoanilina.



Os compostos de Fórmula (I), em que R¹ e E são

ligados ao mesmo átomo de carbono, podem ser preparados como mostra o Esquema 3.



Esquema 3

No Esquema 3, um composto de aldeído (XXIV), em que X é bromo, cloro, iodo ou um grupo triflato, é condensado com cianoacetato de etila, na presença de uma base, preferencialmente um não hidróxi, tal como piperidina, por aquecimento em condições Dean Stark.

O intermediário cianoacrilato (XXV) reage então com um reagente de Grignard R^1MgBr , adequado para introduzir o grupo R^1 por adição Michael à dupla ligação de carbono-carbono do componente acrilato. A reação de Grignard pode ser realizada num solvente polar não prótico, tal como tetraidrofurano, a uma baixa temperatura, por exemplo, de cerca de 0 °C. O produto da reação de Grignard é o éster do ácido ciano propiônico (XXVI) e este é submetido a hidrólise e descarboxilação, para fornecer o derivado de ácido propiônico (XXVII). As etapas de hidrólise e descarboxilação podem ser realizadas aquecendo-se um meio ácido, por exemplo, uma mistura de ácido sulfúrico e ácido acético.

O derivado de ácido propiônico (XXVII) é convertido à amida (XXVIII) por reação com uma amina HNR^2R^3 em condições adequadas para formar uma ligação amida. A reação de acoplamento entre o derivado de ácido propiônico (XXVII) e a amina HNR^2R^3 é preferencialmente realizada na presença de um reagente do tipo normalmente utilizado na formação de ligações de peptídeo. Exemplos de tais reagentes incluem 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC)

(Sheehan et al., J. Amer. Chem. Soc. 1955, 77, 1067), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (referido aqui como EDC ou EDAC) (Seehan et al, J. Org. Chem., 1961, 26, 2525), agentes de acoplamento baseados em urônio, tais como O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio hexafluorofosfato (HATU) e agentes de acoplamento baseados em fosfônio, tais como 1-benzo-triazolilóxitris-(pirrolidino) fosfônio hexafluorofosfato (PyBOP) (Castro et al, Tetrahedron Letters, 1990, 31, 205). Os agentes de acoplamento baseados em Carbodiimida são vantajosamente utilizados em combinação com 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (L. A. Carpino, J. Amer. Chem. Soc., 1993, 115, 4397) ou 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (Konig et al, Chem. Ber., 103, 708, 2024-2034). Reagentes de acoplamento preferidos incluem EDC (EDAC) e DCC, em combinação com HOAt ou HOBt.

A reação de acoplamento é tipicamente realizada num solvente não aquoso, não prótico, tal como acetoni-trila, dioxano, dimetilsufóxido, diclorometano, dimetilformamida ou N-metilpirroldina, ou num solvente aquoso, opcionalmente junto com um ou mais co-solventes miscíveis. A reação pode ser realizada à temperatura ambiente ou, quando os reagentes forem menos reativos (por exemplo, no caso de anilinas pobre em electrões, contendo grupos de retirada de electrões, tais como grupos sulfonamida) a uma temperatura adequadamente elevada. A reação pode ser realizada na presença de uma base não interferente, por exemplo, uma amina terciária, tal como trietilamina ou N,N-diisopropiletilamina.

Onde a amina HNR^2R^3 for amónia, a reação de acoplamento de amida pode ser realizada utilizando-se 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) para activar o ácido carboxílico antes da adição da amónia.

Como alternativa, um derivado reativo do ácido carboxílico, por exemplo, um anidrido ou cloreto ácido, pode ser utilizado. A reação com um derivado reativo, tal como um anidrido, é tipicamente realizada agitando-se a amina e anidrido à temperatura ambiente, na presença de uma base, tal como piridina.

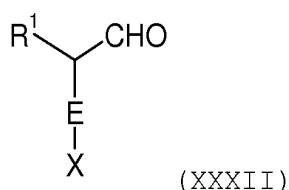
A amida (XXVIII) pode ser convertida num composto de Fórmula (XXX) (que corresponde a um composto de Fórmula (I), em que A tem um substituinte oxo próximo do grupo NR^2R^3) por reação com um boronato (XV) em condições de acoplamento Suzuki, como descrito acima. A amida (XXX) pode subsequentemente ser reduzida utilizando-se um agente redutor hidreto, tal como hidreto de lítio alumínio, na presença de cloreto de alumínio, para fornecer uma amina de Fórmula (XXXI) (que corresponde a um composto de Fórmula (I), em que A é $\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$). A reação de redução é tipicamente realizada num solvente éter, por exemplo, dietil éter, com aquecimento à temperatura de refluxo do solvente.

Em vez de reagir a amida (XXVIII) com o boronato (XV), a amida pode em vez disso ser reduzida com hidreto de lítio alumínio/cloreto de alumínio, por exemplo, num

solvente éter à temperatura ambiente, para fornecer a amina (XXIX), que é então reagida como boronato (XV) nas condições de acoplamento Suzuki descritas acima, para fornecer a amina (XXX).

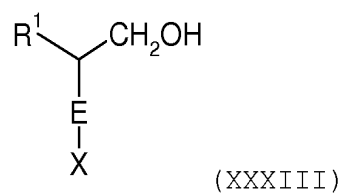
A fim de obter o homólogo da amina (XXIX) contendo menos um grupo metileno, o ácido carboxílico (XXVII) pode ser convertido em azida por métodos padrão e submetido a um rearranjo de Curtius, na presença de um álcool tal como álcool benzílico, para fornecer um carbamato (vide *Advanced Organic Chemistry*, 4a. edição, por Jerry March, John Wiley and Sons, 1992, páginas 1091-1092). O benzilcarbamato pode funcionar como um grupo de proteção para a amina durante a subsequente etapa de acoplamento Suzuki e o componente benziloxycarbonila do grupo carbamato pode então ser removido por métodos padrão, após a etapa de acoplamento. Em alternativa, o grupo benzilcarbamato pode ser tratado com um agente redutor hidreto, tal como hidreto de lítio alumínio, para fornecer um composto em que NR^2R^3 é um grupo metilamino, em vez de um grupo amino.

Os compostos intermediários de Fórmula (X), em que o componente X é átomo de cloro, bromo ou iodo e A é um grupo CH-CH_2- , pode ser preparado pela aminação redutiva de um composto de aldeído de Fórmula (XXXII):

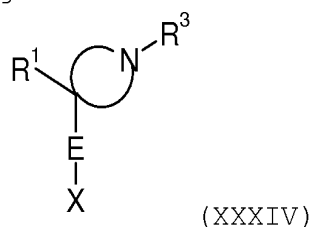


com uma amina de Fórmula HNR^2R^3 em condições de aminação redutiva padrão, por exemplo, na presença de cianoboroidreto de sódio num solvente álcool, tal como metanol ou etanol.

O composto aldeído (XXXII) pode ser obtido por oxidação do correspondente álcool (XXXIII), utilizando-se, por exemplo, o periodinano Dess-Martin (vide Dess, D.B.; Martin, J.C. J. Org. Soc. 1983, 48, 4155 e *Organic Syntheses*, Vol. 77, 141).

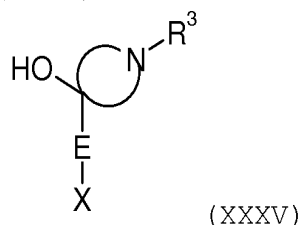


Os compostos de Fórmula (I), em que A, N e R^2 , juntos, formam um grupo cíclico, podem ser formados pelo acoplamento Suzuki de um composto de boronato de Fórmula (XV) com um intermediário cíclico de Fórmula (XXXIV) ou um seu derivado N-protetido.



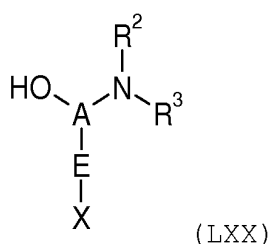
Os intermediários cíclicos de Fórmula (XXXIV), em que R^1 é um grupo arila, tal como um grupo fenila opcionalmente substituído, podem ser formados por

alquilação Friedel Crafts de um composto arila R^1-H com um composto de Fórmula (XXXV):



A alquilação é tipicamente realizada na presença de um ácido de Lewis, tal como cloreto de alumínio numa temperatura reduzida, por exemplo, menos do que 5 °C.

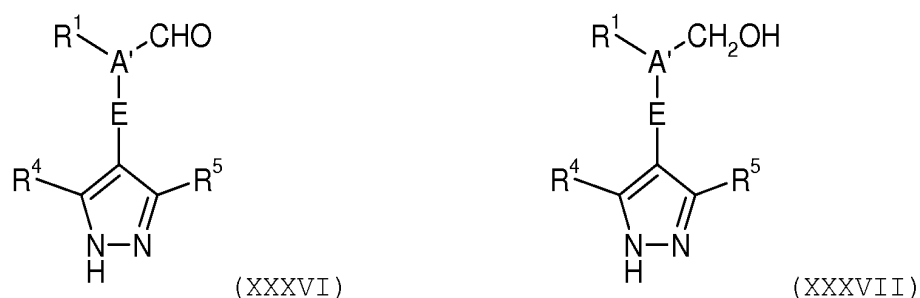
A reação Friedel-Crafts constatou-se que é de aplicabilidade geral na preparação de uma gama de intermediários de Fórmula (X). Portanto, num método geral de produzir compostos de Fórmula (X), um composto de Fórmula (LXX):



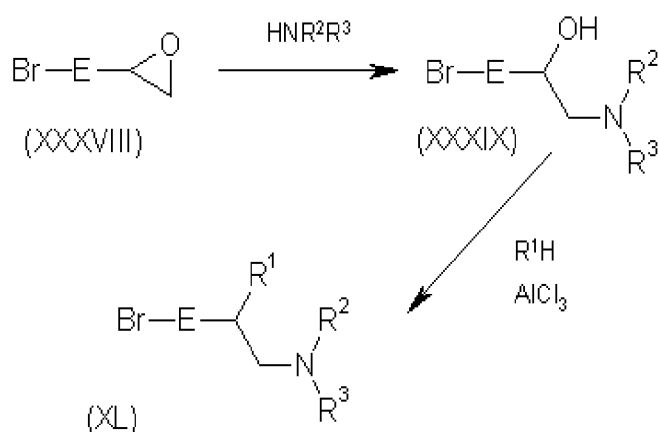
reage com um composto de Fórmula R^1-H em condições de alquilação Friedel Crafts, por exemplo, na presença de um alumínio, haleto (por exemplo, $AlCl_3$).

Noutro método, para a preparação de um composto de Fórmula (I), em que o componente NR^2R^3 é ligado a um grupo CH_2 do componente A, um aldeído de Fórmula (XXXVI) pode ser acoplado com uma amina de Fórmula HNR^2R^3 em

condições de aminação redutiva, como descrito acima. Nas fórmulas (XXXVI) e (XXXVII), A' é o resíduo do grupo A - isto é, os componentes A' e CH₂, juntos, formam o grupo A. O aldeído (XXXVII) pode ser formado por oxidação do correspondente álcool usando-se, por exemplo, periodinano Dess-Martin.



Um procedimento de alquilação Friedel Crafts, do tipo descrito acima para a síntese de intermediários de Fórmula (XXXIV), podem também ser utilizados para preparar intermediários de Fórmula (X), em que X é bromo. Um exemplo de tal procedimento é mostrado no Esquema 4.



O material de partida para a via sintética mostrada no Esquema 4 é o epóxido (XXXVIII), que pode ser

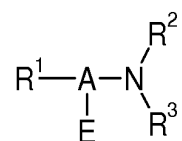
obtido comercialmente ou produzido por métodos bem conhecidos dum técnico, por exemplo, por reação do aldeído Br-E-CHO com iodeto de trimetilsulfônio. O epóxido (XXXVIII) reage com uma amina HNR^2R^3 em condições adequadas para uma reação de abertura de anel com o epóxido, para fornecer um composto de Fórmula (XXXIX). A reação de abertura de anel pode ser realizada num solvente polar, tal como etanol, à temperatura ambiente ou, opcionalmente, com aquecimento suave e, tipicamente, com um grande excesso da amina.

A amina (XXXIX) reage então com um composto arila R^1H , tipicamente um composto fenila, capaz de fazer parte numa alquilação Friedel Crafts (vide, por exemplo, *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, páginas 534-542). Assim, a amina de Fórmula (XXXIX) reage normalmente com o composto arila R^1H , na presença de um catalisador de cloreto de alumínio à temperatura ambiente ou a uma temperatura próxima da temperatura ambiente. Onde o composto arila R^1H for um líquido, por exemplo, como no caso de um metoxibenzeno (por exemplo, anisol) ou um halobenzeno, tal como clorobenzeno, o composto de arila pode servir como solvente. Por outro lado, um solvente menos reativo, tal como nitrobenzeno, pode ser utilizado. A alquilação Friedel Crafts do composto R^1H com a amina (XXXIX) fornece um composto de Fórmula (XL), que corresponde a um composto de Fórmula (X), em que X é bromo e A é CHCH_2 .

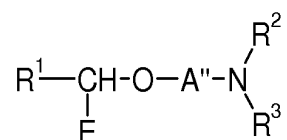
O intermediário hidróxi (XXXIX) do Esquema 4 pode também ser utilizado para preparar os compostos de Fórmula (X), em que o átomo de carbono do grupo ligador hidrocarbonado A, adjacente ao grupo R^1 , é substituído por um átomo de oxigénio. Assim, o composto de Fórmula (XXXIX) ou um seu derivado N-protégido (onde R^2 ou R^3 são hidrogénio) pode reagir com um composto fenólico de Fórmula R^1 -OH em condições de alquilação Mitsunobu, por exemplo, na presença de azocarboxilato e trifenilfosfina. A reação é tipicamente realizada num solvente não prótico polar, tal como tetra-idrofurano, numa temperatura moderada, tal como temperatura ambiente.

Outra utilização do intermediário-hidróxi (XXXIX) é para a preparação do correspondente composto-flúor. Assim, o grupo hidróxi pode ser substituído por flúor por reação com complexo de piridina:fluoreto de hidrogénio (reagente de Olah). O intermediário fluorado pode então ser submetido a uma reação de acoplamento Suzuki, para fornecer um composto de Fórmula (I) com um grupo hidrocarbonado fluorado A. Um composto fluorado de Fórmula (I) poderia em alternativa ser preparado acoplando-se primeiro o intermediário hidróxi (XXXIX), ou uma sua forma protegida, com um ácido pirazol borônico ou boronato, em condições Suzuki e então, substituindo-se o grupo hidróxi do composto resultante de Fórmula (I) com flúor, empregando-se complexo de piridina:fluoreto de hidrogénio.

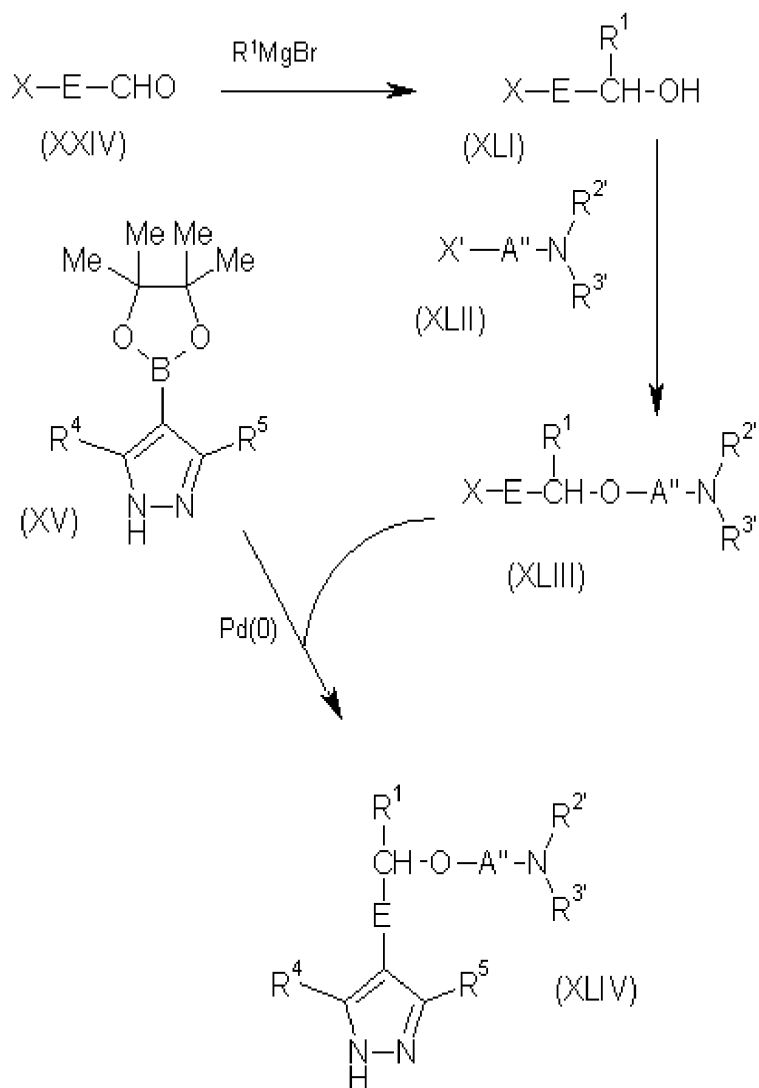
Os compostos de Fórmula (I), em que o componente:



é um grupo



em que A'' é o resíduo hidrocarboneto do grupo A, podem ser preparados pela sequência de reações mostradas no Esquema 5.



Esquema 5

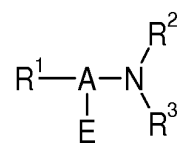
Como mostrado no Esquema 5, o aldeído (XXIV) reage com uma reação de Grignard R^1MgBr em condições Grignard padrão, para fornecer o álcool secundário (XLI). O álcool secundário pode então reagir com um composto de Fórmula (XLII), em que $R^{2'}$ e $R^{3'}$ representam os grupos R^2 e R^3 ou um grupo de proteção-amina, A'' é o resíduo do grupo A e X' representa um grupo hidróxi ou um grupo de partida.

O grupo de proteção amina pode ser, por exemplo, um grupo ftaloíla, em cujo caso $NR^{2'}R^{3'}$ é um grupo ftalimido.

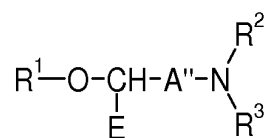
Quando X' é um grupo hidróxi, a reação entre o composto (XLI) e (XLII) pode tomar a forma de uma reação de condensação catalisada por ácido tolueno sulfônico. Em alternativa, quando X' for um grupo de partida, tal como halogéneo, o álcool (XLI) pode primeiro ser tratado com uma base forte, tal como hidreto de sódio, para formar o alcoolato, que então reage com o composto (XLII).

O composto resultante de Fórmula (XLIII) é então submetido a uma reação de acoplamento Suzuki com o reagente de boronato de pirazol (XV), em condições de acoplamento Suzuki típicas do tipo descrito acima, para fornecer um composto de Fórmula (XLIV). O grupo de proteção pode então ser removido do grupo amina protegido $NR^{2'}R^{3'}$, para fornecer um composto de Fórmula (I).

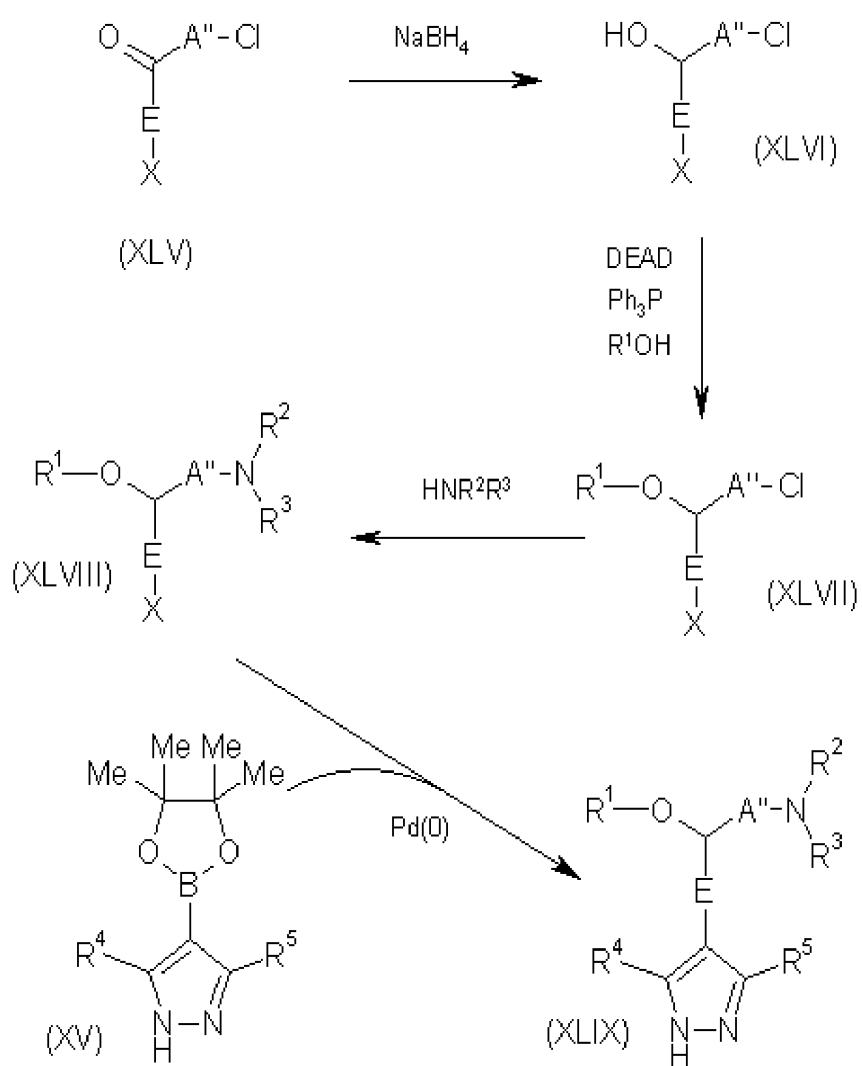
Os compostos de Fórmula (I), em que o componente:



é um grupo



em que A'' é o resíduo de hidrocarboneto do grupo A, podem ser preparados pela sequência de reações mostradas no Esquema 6.



Esquema 6

O material de partida do Esquema 6 é o composto de cloroacila (XLV), que pode ser preparado por métodos da literatura (por exemplo, o método descrito em J. Med. Chem. 2004, 47, 3924-3926) ou métodos análogos. O composto (XLV) é convertido no álcool secundário (XLVI) por redução com um agente redutor hidreto, tal como boroidreto de sódio, num solvente polar, tal como água/tetraidrofurano.

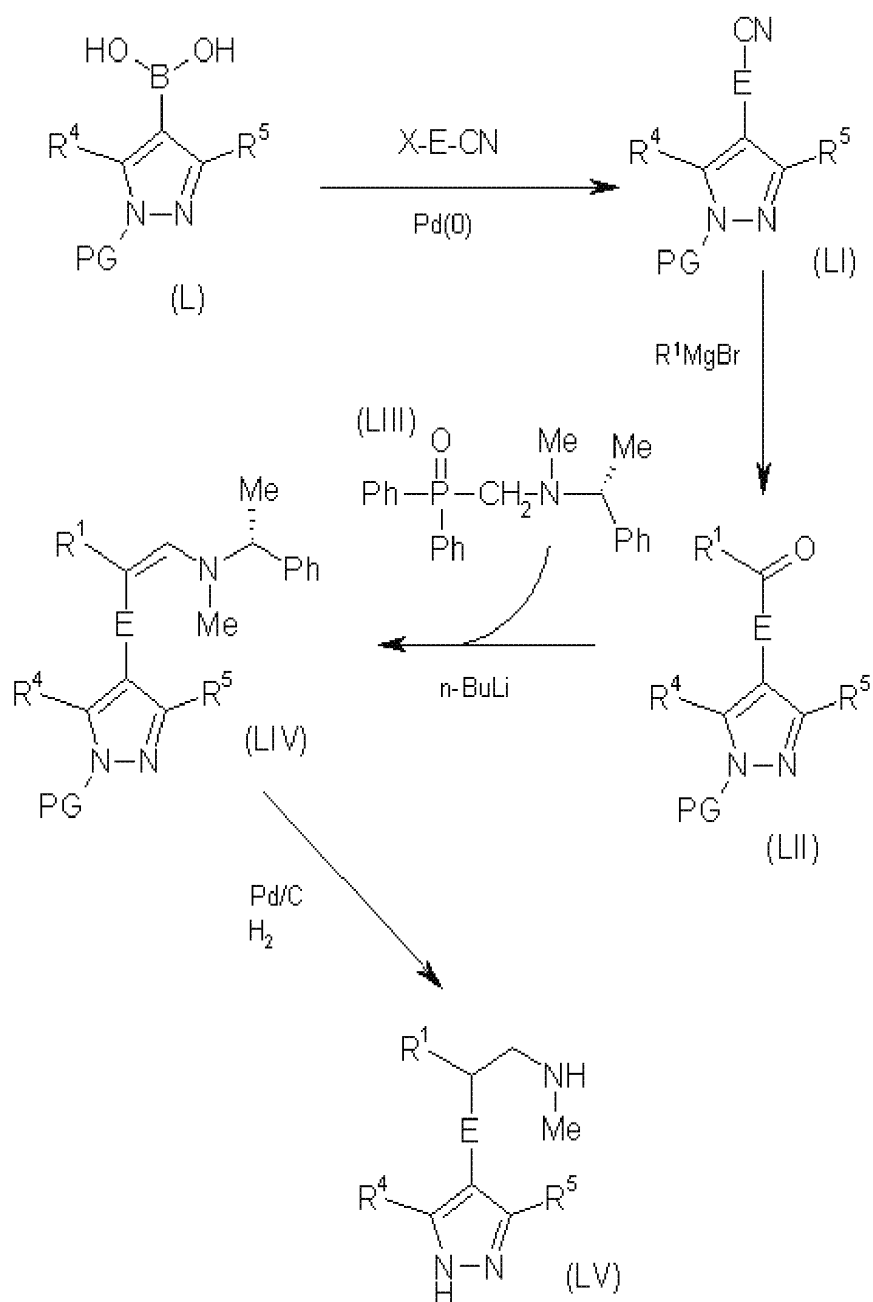
O álcool secundário (XLVI) pode então reagir com um composto fenólico de Fórmula R^1-OH em condições de alquilação Mitsunobu, por exemplo, na presença de azodicarboxilato de dietila e trifenilfosfina, como descrito acima, para fornecer o composto de aril éter (XLVII).

O átomo de cloro do composto de aril éter (XLVII) é então deslocado por reação com uma amina HNR^2R^3 , para fornecer um composto de Fórmula (XLVIII). A reação de deslocamento nucleofílico pode ser realizada aquecendo-se a amina com o éter de arila num solvente polar, tal como um álcool, numa temperatura elevada, por exemplo, aproximadamente 100 °C. O aquecimento pode vantajosamente ser conseguido utilizando um aquecedor de microondas. A amina resultante (XLVIII) pode então ser submetida a um procedimento de acoplamento Suzuki com um boronato de Fórmula (XV) como acima descrito acima, para fornecer o composto (XLIX).

Numa variação da sequência de reação mostrada no Esquema 6, o álcool secundário (XLVI) pode ser submetido a uma reação de deslocamento nucleofílico com uma amina

HNR^2R^3 , antes de introduzir o grupo R^1 por meio da reação de formação de éter Mitsunobu.

Outra via para os compostos de Fórmula (I), em que E e R^1 são ligados ao mesmo átomo de carbono do grupo A, é ilustrada no Esquema 7.



Esquema 7

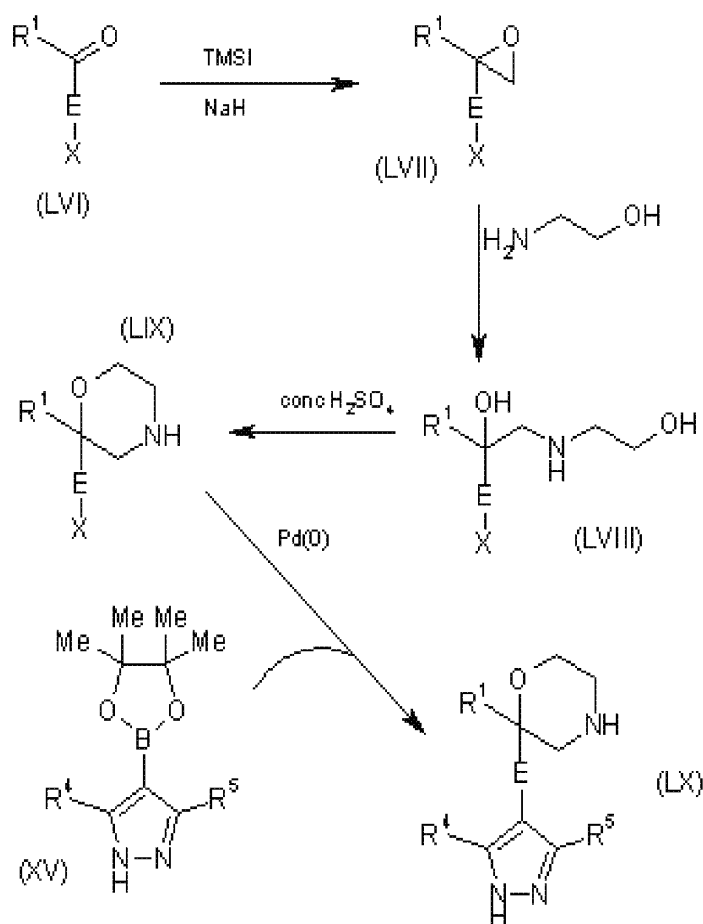
No esquema 7, um ácido borônico de pirazolila N- protegido (L) reage em condições de acoplamento Suzuki com o composto ciano X-E-CN, em que X é tipicamente um halogéneo tal como bromo ou cloro. O grupo de proteção PG na posição-1 do anel pirazol pode ser, por exemplo, um grupo trifenilmetila (tritila). O ácido borônico (L) pode ser preparado empregando-se o método descrito na EP 1382603 ou métodos análogos a ele.

A nitrila resultante (LI) pode então reagir com uma reação de Grignard R^1MgBr , para introduzir o grupo R^1 e formar a cetona (LII). A cetona (LII) é convertida na enamina (LIV) por reação com a difenilfosfinoilmetilamina (LIII) na presença de uma base forte, tal como um alquil lítio, particularmente butil lítio.

A enamina (LIV) é então submetida a hidrogenação sobre um catalisador de paládio ou carvão vegetal, para reduzir a dupla ligação da enamina e remover o grupo 1-fenetila. Quando o grupo de proteção PG for um grupo tritila, a hidrogenação também remove o grupo tritila, desse modo produzindo um composto de Fórmula (LV).

Em alternativa, a enamina (LIV) pode ser reduzida com um agente redutor hidreto, nas condições descritas em *Tetrahedron: Asymmetry* 14 (2003) 1309 - 1316, e submetida a uma separação quiral. A remoção do grupo 2-fenetila de proteção e do grupo PG de proteção fornece, então, uma forma opticamente ativa do composto de Fórmula (LV).

Os intermediários de Fórmula (X), em que A e R² ligam-se para formar um anel contendo um átomo de oxigênio, podem ser preparados pelo método geral ilustrado no Esquema 8.



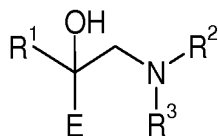
Esquema 8

No Esquema 8, uma cetona (LVI) reage com iodeto de trimetilsulfônio, para formar o epóxido (LVII). A reação é tipicamente realizada na presença de uma base hidreto, tal como hidreto de sódio num solvente polar, tal como dimetilsulfóxido.

O epóxido (LVII) é submetido a uma reação de abertura de anel com etanolamina, na presença de uma base não interferente, tal como trietilamina, num solvente polar, tal como um álcool (por exemplo, isopropanol), normalmente com aquecimento suave (por exemplo, até aproximadamente 50 °C. O álcool secundário resultante é então ciclizado para formar o anel morfolina por tratamento com ácido sulfúrico concentrado num solvente, tal como diclorometano etanólico.

O intermediário de morfolina (LIX) pode então reagir com o boronato (XV) em condições de acoplamento Suzuki, para fornecer o composto de Fórmula (LX), que corresponde a um composto de Fórmula (I), em que $A-NR^2R^3$ forma um grupo morfolina.

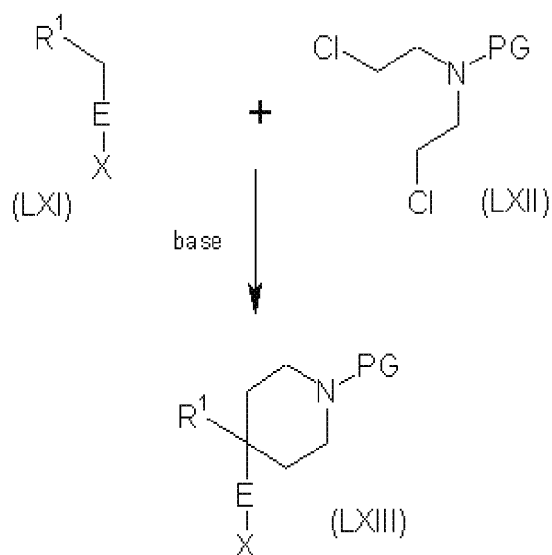
Em vez de reagir o epóxido (LVII) com etanolamina, ele pode, em vez disso, reagir com mono ou dialquilaminas, desse modo fornecendo uma via para os compostos contendo o componente:



Os compostos em que R² e R³ são ambos hidrogénio, podem ser preparados fazendo reagir o epóxido (LVII) com ftalimida potássica num solvente polar, tal como DMSO.

Durante a etapa de acoplamento Suzuki, o grupo ftalimida pode sofrer hidrólise parcial, para fornecer o correspondente ácido ftalâmico, que pode ser clivado usando hidrazina, para fornecer o grupo amino NH_2 . Em alternativa, o ácido ftalâmico pode ser reciclizado na ftalimida, empregando um reagente formador de amida padrão, e o grupo ftaloíla então removido empregando-se hidrazina para fornecer a amina.

Outra via sintética para os compostos de Fórmula (I), em que A e NR^2R^3 combinam-se para formar um grupo cíclico, é ilustrado no Esquema 9.

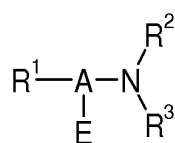


Esquema 9

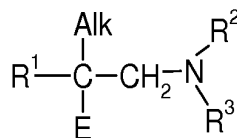
No Esquema 9, o material de partida (LXI) é tipicamente um di-aril-/heteroaril metano, em que um ou ambos dos grupos arila/heteroarila é capaz de estabelecer

ou facilitar a formação de um anião formado no grupo metileno entre E e R¹. Por exemplo, R¹ pode vantajosamente ser um grupo piridina. O material de partida (LXI) reage com a bis-2-cloroetilamina N-protégida (LXII), na presença de uma base forte não interferente, tal como hexametildisilazida sódica, num solvente polar, tal como tetraidrofurano, numa temperatura reduzida (por exemplo, em torno de 0 °C), para fornecer o intermediário cíclico N-protégido (LXIII). O grupo de proteção pode ser qualquer grupo de proteção amina padrão, tal como um grupo Boc. Após a ciclização, o intermediário (LXIII) é acoplado a um boronato de Fórmula (X) em condições de acoplamento Suzuki é então desprotegido para fornecer o composto de Fórmula (I).

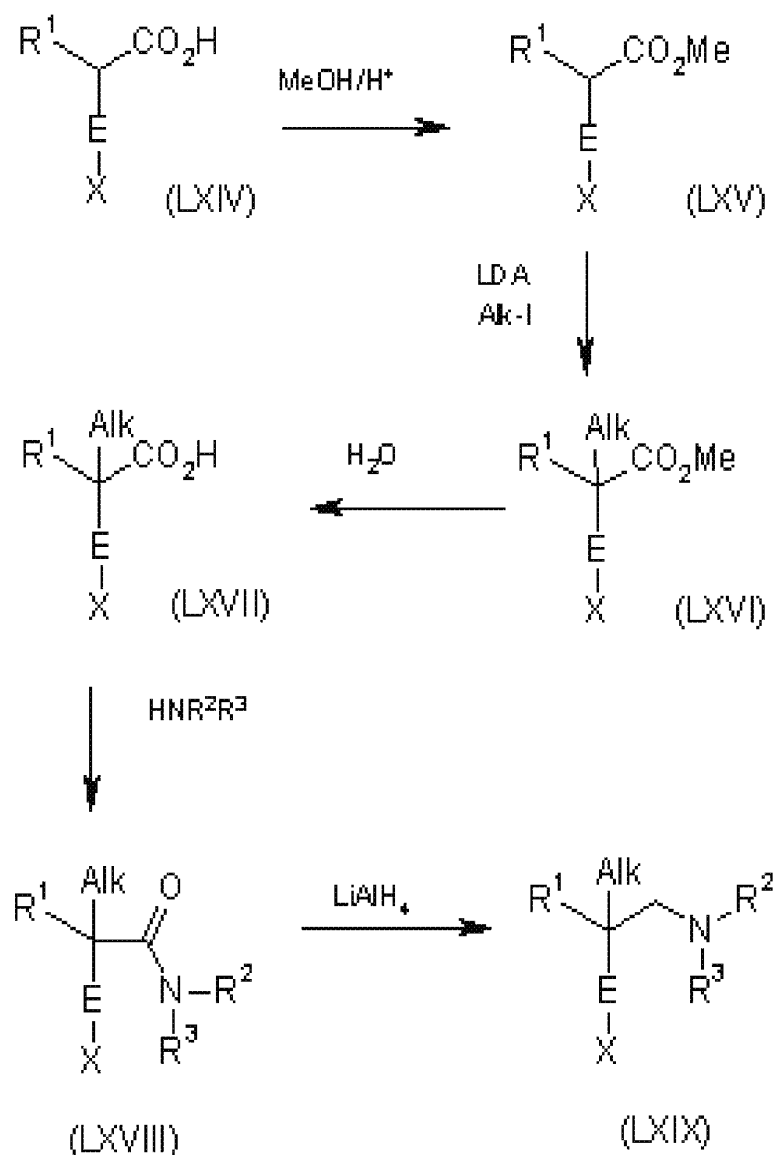
Os composto de Fórmula (I), em que o componente:



é um grupo:



em que "Alk" é um pequeno grupo alquila, tal como metila ou etila e pode ser formado pela via sintética ilustrada no Esquema 10.



Esquema 10

No Esquema 10, um ácido carboxílico de Fórmula (LXIV) é esterificado por tratamento com metanol, na presença de um catalisador ácido, tal como ácido clorídrico. O éster (LXV) reage então com uma base forte, tal como lítio diisopropilamida (LDA) e um iodeto de alquila, tal como iodeto de metila, em temperatura reduzida (por exemplo, entre 0 °C e -78 °C). O éster ramificado (LXVI) é então hidrolisado no ácido (LXVII) e acoplado com

uma amina HNR^2R^3 em condições de formação de amida padrão, do tipo descritas acima. A amida (LXVIII) pode então ser reduzida na amina (LXIX) usando-se hidreto de lítio alumínio e a amina (LXIX) reage então com um boronato de pirazol ou ácido borônico em condições de acoplamento Suzuki, para fornecer um composto de Fórmula (I).

Uma vez formados, muitos compostos de Fórmula (I) podem ser convertidos noutros compostos de Fórmula (I), empregando-se interconversões de grupo funcional padrão. Por exemplo, os compostos de Fórmula (I), em que as formas NR^2R^3 fazem parte de um grupo nitrila, podem ser reduzidos na correspondente amina. Compostos em que NR^2R^3 é um grupo NH_2 podem ser convertidos na correspondente alquilamina por alquilação reduzida ou a um grupo cíclico. Os compostos em que R^1 contém um átomo de halogéneo, tal como cloro ou bromo, podem ser utilizados para introduzir um substituinte de grupo arila ou heteroarila dentro do grupo R^1 através uma reação de acoplamento Suzuki. Outros exemplos de interconversões de um composto de Fórmula (I) noutro composto de Fórmula (I) podem ser encontrados nos exemplos abaixo. Exemplos adicionais de interconversões de grupo funcional e reagentes e condições para realizar tais conversões podem ser encontrados, por exemplo, em *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4a. edição, 119, Wiley Interscience, New York, *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1 - 17, John Wiley, editado por Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2) e *Organic Syntheses*, Volumes 1 - 8, John Wiley, editado por Jeremiah P. Freeman (ISBN: 0-471-31192-8).

Em muitas das reações descritas acima pode ser necessário proteger um ou mais grupos para evitar que a reação ocorra num local indesejável da molécula. Exemplos de grupos de proteção e métodos de proteger e desproteger grupos funcionais podem ser encontrados em *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green and P. Wuts; 3a. Edição; John Wiley and Sons, 1999).

Um grupo hidróxi pode ser protegido, por exemplo, como um éter (-OR) ou um éster (-OC(=O)R), por exemplo, como um éter de t-butila; uma benzila, benzidril (difenílmetila) ou tritila (trifenilmetil) éter; um trimetilsilil ou t-butildimetilsilil éter; ou um acetil éster (-OC(=O)CH₃, -OAc). Um grupo aldeído ou cetona pode ser protegido, por exemplo, como um acetal (R-CH(OR)₂) ou cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, em que o grupo carbonila (>C=O) é convertido num diéter (>C(OR)₂), por reação com, por exemplo, um álcool primário. O grupo aldeído ou cetona é prontamente regenerado por hidrólise utilizando um grande excesso de água na presença de ácido. Um grupo amina pode ser protegido, por exemplo, como uma amida (-NRCO-R) ou um uretano (-NRCO-OR), por exemplo, como: uma metil amida (-NHCO-CH₃); uma benzilóxi amida (-NHCO-OCH₂, -NH-Cbz); como uma t-butóxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); uma 2-bifenil-2-propóxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como uma 9-fluorenilmetóxi amida (-NH-Fmoc), como uma 6-nitroveratriloxi amida (-NH-Nvoc), como uma 2-trimetilsililetilóxi amida (-NH-Teoc), como uma 2,2,2-tricloroetilóxi amida (-NH-Troc), como uma alilóxi amida (-NH-

Alloc), ou como uma 2-(fenilsulfonil)etilóxi amida (-NH-Psec). Outros grupos de proteção para aminas, tais como aminas cíclicas e grupos N-H heterocíclicos, incluem grupos toluenossulfonila (tosila) e metanossulfonila (mesila) e grupos benzila, tais como um grupo *para*-metoxibenzila (PMB). Um grupo ácido carboxílico pode ser protegido como um éster, por exemplo, como: um C₁-C₇alquil éster (por exemplo, um metil éster; um t-butil éster); um C₁-C₇haloalquil éster (por exemplo, um éster de C₁-C₇alquila (por exemplo, metil éster; um t-butil éster); um C₁-C₇haloalquil éster (por exemplo, um C₁-C₇tri-haloalquil éster); um triC₁-C₇alquilsilil-C₁-C₇alquil éster; ou um C₅-C₂₀ aril-C₁-C₇alquil éster (por exemplo, um benzil éster, um nitrobenzil éster); ou como uma amida, por exemplo, como uma metil amida. Um grupo tiol pode ser protegido, por exemplo, como um tioéter (-SR), por exemplo, como: um benzil tioéter; um acetamidometil éter (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

A posição 1(H) do grupo pirazol nos compostos de Fórmula (I) ou seus precursores pode ser protegida por uma variedade de grupos, sendo o grupo protetor selecionado de acordo com a natureza das condições de reação a que o grupo é exposto. Exemplos de grupos protetores para o N-H pirazol incluem os grupos tetraidropiranila, benzila e 4-metoxibenzila.

Muitos dos intermediários químicos descritos acima são novos e esses novos intermediários formam um outro aspecto da invenção.

FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

Embora seja possível para o composto ativo ser administrado isoladamente, é preferível apresentá-lo como uma composição farmacêutica (por exemplo, formulação) compreendendo pelo menos um composto ativo da invenção, juntamente com um ou mais portadores, adjuvantes, excipientes, diluentes, cargas, tampões, estabilizantes, conservantes, lubrificantes farmacêuticamente aceitáveis ou outros materiais bem conhecidos dos técnicos e, opcionalmente, outros agentes terapêuticos ou profiláticos.

Assim, a presente invenção fornece ainda composições farmacêuticas, como definido acima, e métodos de produzir uma composição farmacêutica compreendendo misturar pelo menos um composto ativo, como definido acima, juntamente com um ou mais veículos, excipientes, tampões, adjuvantes, estabilizadores ou outros materiais farmacêuticamente aceitáveis, como se descreve na presente divulgação.

A expressão "farmacêuticamente aceitável", como aqui utilizada, pertence a compostos, materiais, composições e/ou formas de dosagem que estão dentro do âmbito do considerado saudável em termos médicos, adequados para utilização em contato com os tecidos ou com um indivíduo (por exemplo, humano) sem excessiva toxicidade, irritação, resposta alérgica ou outro problema ou complicação, comensurável com uma razoável relação de benefício/risco. Cada veículo, excipiente etc. deve também ser "aceitável"

no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da formulação.

Portanto, noutro aspecto, a invenção fornece compostos de Fórmula (i) e subgrupos, como aqui definido na forma de composições farmacêuticas.

As composições farmacêuticas podem ser em qualquer forma adequada para administração oral, parenteral, tópica, intranasal, oftálmica, ótica, retal, intravaginal ou transdérmica. Quando as composições se destinam a administração parenteral, podem ser formuladas para administração intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutânea ou para fornecimento direto dentro de um órgão ou tecido por injeção, infusão ou outros meios de suprimento.

As formulações farmacêuticas adaptadas para administração parenteral incluem soluções de injeção estéreis aquosas e não aquosas, que podem conter antioxidantes, tampões, bacteriostatos e solutos, que tornam a formulação isotônica com o sangue do receptor pretendido; e suspensões estéreis aquosas e não aquosas, que podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. As formulações podem ser apresentadas em recipientes de dose unitária ou de multi-doses, por exemplo, ampolas e frascos selados e podem ser armazenadas secas por congelamento (liofilizadas), requerendo somente a adição do veículo líquido estéril, por exemplo, água para injeções, imediatamente antes da utilização.

Soluções e suspensões de injeção extemporâneas podem ser preparadas de pós, grânulos e comprimidos estéreis.

Noutra forma de realização preferida, a composição farmacêutica está numa forma adequada para administração i.v., por exemplo por injeção ou infusão.

Noutra forma de realização preferida, a composição farmacêutica está numa forma adequada para administração subcutânea (s.c.).

As formas de dosagem farmacêuticas adequadas para administração oral incluem comprimidos, cápsulas, comprimidos em forma de cápsula, pílulas, pastilhas, xaropes, soluções, pós, grânulos, elixires e suspensões, comprimidos sublinguais, hóstias ou emplastos e emplastos bucais.

As composições farmacêuticas contendo compostos de Fórmula (I) podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas, vide por exemplo Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA.

Assim, as composições em comprimido podem conter uma dosagem unitária de composto ativo, junto com um diluente ou veículo inerte, tal como um açúcar ou álcool de açúcar, por exemplo, lactose, sacarose, sorbitol ou manitol; e/ou um diluente derivado de não açúcar, tal como

carbonato de sódio, fosfato de cálcio, carbonato de cálcio ou uma celulose ou derivado dela, tal como metil celulose, etil celulose, hidroxipropilmetilcelulose e amidos tais como amido de milho. Os comprimidos podem também conter tais ingredientes padrão como agentes de aglutinação e granulação, tais como polivinilpirrolidona, desintegrantes (por exemplo, polímeros reticulados dilatáveis, tais como carboximetilcelulose reticulada), agentes lubrificantes (por exemplo, estearatos), conservantes (por exemplo, parabenos), antioxidantes (por exemplo, BHT), agentes tamponantes (por exemplo, tampões de fosfato ou citrato) e agentes efervescentes, tais como misturas de citrato/bicarbonato. Tais excipientes são bem conhecidos e não necessitam de ser examinados em detalhe aqui.

As formulações de cápsula podem ser de variedade de gelatina dura ou gelatina macia e podem conter o componente ativo em forma sólida, semi-sólida ou líquida. As cápsulas de gelatina podem ser formadas de gelatina animal ou sintéticas ou seus equivalentes derivados de planta.

As formas de dosagem sólida (por exemplo, comprimidos, cápsulas etc.) podem ser revestidas ou não revestidas, porém tipicamente têm um revestimento, por exemplo, um revestimento de película protetora (por exemplo, uma cera ou verniz) ou um revestimento de controle de libertação. O revestimento (por exemplo, um polímero tipo EudragitTM) pode ser projetado para libertar o

componente ativo num local desejado dentro do trato gastrointestinal. Assim, o revestimento pode ser selecionado de modo a degradar-se em certas condições de pH dentro do trato gastrointestinal, desse modo o composto de forma seletiva no estômago ou no íleo ou duodeno.

Em vez de ou além de um revestimento, o medicamento pode ser apresentado numa matriz sólida compreendendo um agente de controlo de libertação, por exemplo, um agente para retardar a libertação, que pode ser adaptado para libertar de forma seletiva o composto, em condições de acidez ou alcalinidade variáveis dentro do trato gastrointestinal. Em alternativa, o material matriz ou revestimento para retardar a libertação pode tomar a forma de um polímero erosivo (por exemplo, um polímero de anidrido maleico), que seja considerável e continuamente erodido quando a forma de dosagem passa através do trato gastrointestinal. Quando há uma outra alternativa, o composto ativo pode ser formulado num sistema de suprimento que fornece controlo osmótico da libertação do composto. A libertação osmótica e outras formulações de libertação retardada ou sustentada podem ser preparadas de acordo com métodos bem conhecidos dos técnicos.

As composições para utilização tópica incluem pomadas, cremes, sprays, emplastros, géis, gotas líquidas e inserções (por exemplo, inserções intraoculares). Tais composições podem ser formuladas de acordo com métodos conhecidos.

As composições para administração parenteral são tipicamente apresentadas como soluções ou finas suspensões aquosas ou oleosas estéreis ou podem ser providas em forma de pó estéril finamente dividido para composição extemporanea com água estéril para injeção.

Exemplos de formulações para administração retal ou intravaginal incluem pessários e supositórios, que podem ser, por exemplo, formados de um material moldável ou ceroso conformado, contendo o composto ativo.

As composições para administração através de inalação podem tomar a forma de composições de pó inaláveis ou sprays líquidos ou de pó, e podem ser administradas em forma padrão, utilizando dispositivos inaladores de pó ou dispositivos de administração aerossol. Tais dispositivos são bem conhecidos. Para administração através de inalação, as formulações em pó tipicamente compreendem o composto ativo juntamente com um diluente em pó sólido inerte, tal como lactose.

Os compostos da invenção em termos gerais serão apresentados em forma de dosagem unitária e, como tal, tipicamente conterão composto suficiente para fornecer um desejado nível de atividade biológica. Por exemplo, uma formulação pretendida para administração oral pode conter de 1 nanograma a 2 miligramas, por exemplo, 0,1 miligramas a 2 gramas de ingrediente ativo, mais usualmente de 10

miligramas a 1 grama, por exemplo, 50 miligramas a 500 miligramas ou 0,1 miligramas a 2 miligramas.

O composto ativo será administrado a um paciente em necessidade dele (por exemplo, um paciente humano ou animal), numa quantidade suficiente para se obter o desejado efeito terapêutico.

ATIVIDADE INIBITÓRIA DA PROTEINA QUINASE

A atividade dos compostos da presente invenção como inibidores da proteína quinase A e proteína quinase B pode ser medida usando-se os ensaios dados nos exemplos abaixo e o nível de atividade exibida através de um dado composto pode ser definido em termos de valor IC₅₀. Compostos preferidos da presente invenção são compostos tendo um valor IC₅₀ inferior a 1 μ M, mais preferencialmente inferior a 0,1 μ M, contra proteína quinase B.

UTILIZAÇÕES TERAPÊUTICAS

Prevenção ou Tratamento dos Distúrbios Proliferativos

Os compostos de Fórmula (I) são inibidores da proteína quinase A e proteína quinase B. Como tal, espera-se que eles sejam úteis em fornecer um meio de prevenir o crescimento ou indução da apoptose de neoplasias. Portanto, antecipa-se que os compostos serão com provadamente úteis

no tratamento ou prevenção de distúrbios proliferativos, tais como cancros. Em particular, tumores com deleções ou mutações inativantes em PTEN ou perda de expressão PTEN ou rearranjos no gene TCL-1 (linfócito de célula-T) podem ser particularmente sensíveis aos inibidores de PKB. Os tumores que têm outras anormalidades resultando em sinal de via PKB regulado de forma ascendente podem também ser particularmente sensíveis aos inibidores de PKB. Exemplos de tais anormalidades incluem, mas não se limitam, à superexpressão de um ou mais subunidades PI3K, superexpressão de uma ou mais isoformas PKB, ou mutações em PI3K, PDK1 ou PKB, que resultam num aumento da atividade basal da enzima em questão, ou regulação positiva ou superexpressão ou ativação mutacional de um receptor de factor de crescimento selecionado do receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR), receptor do factor de crescimento de fibroblasto (FGFR), receptor do factor de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor do factor de crescimento 1 semelhante à insulina (IGF-1R) e famílias do receptor do factor de crescimento endotelial vascular (VEGFR).

É também considerado que os compostos da presente invenção sejam úteis no tratamento de outras perturbações que resultem de distúrbios de proliferação ou sobrevivência, tais como infecções virais e doenças neurodegenerativas, por exemplo. A PKB representa um importante papel na manutenção da sobrevivência de células imunes durante uma resposta imune e, portanto, os inibidores da PKB poderiam ser particularmente benéficos em distúrbios imunitários, incluindo condições auto imunes.

Portanto, os inibidores da PKB poderiam ser úteis no tratamento de doenças em que há um distúrbio de proliferação, apoptose ou diferenciação.

Os inibidores da PKB podem também ser úteis em doenças resultantes de resistência à insulina e insensibilidade, colapso da glicose, armazenagem de energia e gordura, tais como doença metabólica e obesidade.

Exemplos de cancros que podem ser inibidos incluem, mas não se limitam a carcinoma, por exemplo, um carcinoma da bexiga, mama, cólon (por exemplo, carcinomas colorretais, tais como adenocarcinoma do cólon e adenoma do cólon), rins, epidérmico, fígado, pulmões, por exemplo, adenocarcinoma, cancro do pulmão de célula pequena e carcinomas do pulmão de célula não pequena, esôfago, vesícula biliar, ovários, pâncreas, por exemplo, carcinoma pancreático exócrino, estômago, cervix, endométrio, tiróide, próstata ou pele, por exemplo, carcinoma celular escamoso; tumor hematopoético da linhagem linfóide, por exemplo, leucemia, leucemia linfocítica aguda, linfoma de célula-B, linfoma de célula-T, linfoma de Hodgkin, linfoma não de Hodgkin, linfoma de célula pilosa ou linfoma de Burkett; um tumor hematopoiético da linhagem mielóide, por exemplo, leucemias mielógena agudas e crônicas, síndrome mielodisplástica, ou leucemia promielocítica; cancro folicular da tiróide; um tumor de origem mesenquimal, por exemplo, fibrossarcoma ou habdomiossarcoma; um tumor do

sistema nervoso central ou periférico, por exemplo, astrocitoma, neuroblastoma, glioma ou schwanoma; melanoma; seminoma, teratocarcinoma; osteossarcoma; xenoderoma pigmentoso; ceratocantoma; cancro folicular da tiróide; ou sarcoma de Kaposi.

Assim, nas composições farmacêuticas, utilizações ou métodos desta invenção para tratar uma doença ou perturbação compreendendo crescimento anormal de célula, a doença ou perturbação compreendendo crescimento anormal de célula numa forma de realização é um cancro.

Subconjuntos específicos de cancros incluem cancro de mama, cancro ovariano, cancro de cólon, cancro de próstata, cancro esofágico, cancro escamoso e carcinomas de pulmão de célula não pequena.

Outro subconjunto de cancros inclui cancro de mama, cancro ovariano, cancro da próstata, cancro endotelial e glioma.

É também possível que alguns inibidores da proteína quinase B possam ser utilizados em combinação com outros agentes anti-cancerígenos. Por exemplo, pode ser benéfico combinar um inibidor que induz a apoptose com outro agente que atue através de um diferente mecanismo, para regular o crescimento celular, assim tratando dois dos aspectos característicos do desenvolvimento do cancro. Exemplos de tais combinações são dados abaixo.

Distúrbios Imunitários

Os distúrbios imunitários para os quais os inibidores da PKA e PKB podem ser benéficos incluem, mas não se limitam a condições autoimunes e doenças inflamatórias crônicas, por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico, glomerulonefrite mediada autoimune, artrite reumatóide, psoríase, doença inflamatória do intestino e diabetes melito autoimune, reações de hipersensibilidade Eczema, asma, COPD, rinite e doença do trato respiratório superior.

Outras Utilizações Terapêuticas

A PKB representa um papel na apoptose, proliferação, diferenciação e, portanto, os inibidores da PKB poderiam também ser úteis no tratamento das seguintes doenças que não cancro e as associadas com a disfunção imune; infecções virais, por exemplo, vírus do herpes, vírus da varíola, vírus Epstein-Barr, vírus Sindbis, adenovírus, HIV, HPV, HCV e HCMV; prevenção do desenvolvimento da AIDS em indivíduos infectados-HIV; doenças cardiovasculares, por exemplo, hipertrofia cardíaca, restenose, aterosclerose; distúrbios neurodegenerativos, por exemplo, doença de Alzheimer, demência relacionada com a AIDS, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, retinite pigmentosa, atrofia muscular espinhal e degeneração cerebelar; glomerulonefrite; síndromes mielodisplásicas, infartação miocárdica associada com lesão isquêmica,

acidente vascular cerebral e lesão de reperfusão, doenças degenerativas do sistema musculoesquelético, por exemplo, osteoporose e artrite, rinossinusite sensível a aspirina, fibrose cística, esclerose múltipla, doenças dos rins.

MÉTODOS DE TRATAMENTO

Considera-se que os compostos de Fórmula (I) serão úteis na profilaxia ou tratamento de uma gama de doenças ou perturbações mediados pela proteína quinase A e/ou proteína quinase B. Exemplos de tais doenças ou perturbações são dados acima.

Os compostos de Fórmula (I) são em termos gerais administrados a um indivíduo em necessidade de tal administração, por exemplo, um paciente humano ou animal, preferencialmente um humano.

Os compostos serão tipicamente administrados em quantidades que são terapêutica ou profilaticamente úteis e que em termos gerais não são tóxicas. No entanto, em certas situações (por exemplo, no caso de doenças ameaçadoras da vida) os benefícios da administração de um composto de Fórmula (I) podem superar a desvantagem de quaisquer efeitos tóxicos ou efeitos colaterais, em cujo caso pode ser considerado desejável administrarem-se compostos em quantidades que são associadas a um grau de toxicidade.

Os compostos podem ser administrados durante um

período prolongado, para manter os efeitos terapêuticos benéficos ou administrados somente por um curto período. Em alternativa, podem ser administrados numa maneira pulsátil.

Uma dose diária típica do composto pode encontrar-se na faixa de 100 picogramas a 100 miligramas por quilograma de peso corporal, tipicamente 10 nanogramas a 10 miligramas por quilograma de peso corporal, mais tipicamente 1 micrograma a 10 miligramas, embora doses superiores ou inferiores possam ser administradas, quando necessário. Finalmente, a quantidade do composto administrado será comensurada com a natureza da doença ou perturbação fisiológica sendo tratada e será deixada à discrição do médico.

Os compostos de Fórmula (I) podem ser administrados como o único agente terapêutico ou podem ser administrados em terapia de combinação com um ou mais de outros compostos para tratamento de uma doença específica, por exemplo, uma doença neoplástica, tal como um cancro, como aqui antes definido. Exemplos de outros agentes ou tratamentos terapêuticos, que podem ser administrados conjuntamente (quer concomitantemente ou em diferentes intervalos de tempo) com os compostos de Fórmula (I), incluem, mas não se limitam a:

- inibidores da topoisomerase I
- Antimetabólitos
- Agentes de alvejamento da tubulina

ADN

- Inibidores do aglutinante e topoisomerase II

- Agentes alquilantes
- Anticorpos monoclonais
- Anti-hormonas
- Inibidores da Transdução de Sinal
- Inibidores do proteassoma
- Metil transferases do ADN
- Citocinas e retinóides
- Radioterapia.

Para o caso de inibidores da proteína quinase A ou inibidores da proteína quinase B combinados com outras terapias, os dois ou mais tratamentos podem ser dados em programas de dose individualmente variável e através de vias diferentes.

Quando os compostos de Fórmula (I) forem administrados em terapia de combinação com um ou mais de outros agentes terapêuticos, os compostos podem ser administrados simultânea ou sequencialmente. Quando administrados sequencialmente, podem ser administrados em intervalos estreitamente separados (por exemplo, durante um período de 5 - 10 minutos) ou em intervalos maiores (por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou mais horas separadas ou mesmo períodos mais longos separados, quando necessário), o regime de dosagem precisa de ser combinado com as propriedades do(s) agente(s) terapêutico(s).

Os compostos da presente invenção podem também ser administrados conjuntamente com tratamentos não quimioterapêuticos, tais como radioterapia, terapia fotodinâmica, terapia genética; cirurgia e dietas controladas.

Para utilização em terapia de combinação com outro agente quimioterapêutico, o composto de Fórmula (I) e um, dois, três, quatro ou mais de outros agentes terapêuticos podem ser, por exemplo, formulados juntos numa forma de dosagem contendo dois, três, quatro ou mais agentes terapêuticos. Numa alternativa, os agentes terapêuticos individuais podem ser formulados separadamente e apresentados juntos na forma de um kit, opcionalmente com instruções para a sua utilização.

Um técnico da matéria saberia, pelo seu conhecimento geral comum, os regimes de dosagem e terapias de combinação a utilizar.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Antes da administração de um composto de Fórmula (I), um paciente pode ser avaliado para determinar se uma doença ou perturbação, da qual o paciente está ou pode estar sofrendo, seria susceptível de tratamento com um composto tendo atividade contra proteína quinase A e/ou proteína quinase B.

Por exemplo, uma amostra biológica tirada de um

paciente pode ser analisada para determinar se uma doença ou perturbação, tal como cancro, da qual o paciente está ou pode estar sofrendo, é caracterizada por uma anormalidade genética ou expressão de proteína anormal, que resulta na regulação positiva de PKA e/ou PKB ou na sensibilização de uma via para atividade PKA e/ou PKB normal, ou à regulação positiva de uma corrente componente de transdução de sinal de PKA e/ou PKB, tal como no caso do receptor PKB, P13K, GF e PDK 1 & 2.

Em alternativa, uma amostra biológica tirada de um paciente pode ser analisada quanto à perda de um regulador ou supressor negativo do via PKB, tal como PTEN. No presente contexto, o termo "perda" abrange a eliminação de um gene codificando o regulador ou supressor, a truncagem do gene (por exemplo, por mutação), a truncagem do produto transcrito do gene, ou a inativação do produto transcrito (por exemplo, por mutação pontual) ou sequestro por outro produto genético.

O termo regulação positiva inclui expressão elevada ou superexpressão, incluindo amplificação genética (isto é, múltiplas cópias de gene) e aumentada expressão por um efeito transcricional, e hiperatividade e ativação, incluindo por mutações. Assim, o paciente pode ser submetido a um teste diagnóstico para detectar uma característica marcadora de regulação positiva de PKA e/ou PKB. O termo diagnóstico inclui avaliação. Por marcador incluímos marcadores genéticos, incluindo, por exemplo, a medição da

composição do ADN, para identificar mutações de PKA e/ou PKB. O termo marcador também inclui marcadores que são característicos de regulação positiva de PKA e/ou PKB, incluindo atividade enzimática, níveis de enzima, estado da enzima (por exemplo, fosforilada ou não) e níveis de rNA das proteínas supracitadas.

Os testes diagnósticos e avaliações acima são tipicamente conduzidas numa amostra biológica selecionada de amostras de biópsia de tumor, amostras de sangue (isolamento e enriquecimento de células de tumor derramadas), biópsias de fezes, escarro, análise de cromossoma, fluido pleural, fluido peritoneal ou urina.

A identificação de um indivíduo contendo uma mutação em PKA e/ou PKB ou um rearranjo de TCL-1 ou perda de expressão PTEN pode significar que o paciente seria particularmente adequado para tratamento com um inibidor de PKA e/ou PKB. Os tumores preferencialmente podem ser avaliados quanto à presença de uma variante PKA e/ou PKB antes do tratamento. O processo de avaliação tipicamente envolverá sequenciamento direto, análise de microformação de oligonucleotídeos ou um anticorpo específico mutante.

Métodos de identificação e análise de mutações e regulação positiva de proteínas são conhecidos de um técnico. Os métodos de avaliação poderiam incluir, mas não se limitam a métodos padrão, tais como reação de cadeia de polimerase de transcriptase inversa (RT-PCR) ou hibridização in-situ.

Na avaliação por RT-PCR, o nível de mARN do tumor é estimado criando-se uma cópia de cADN do mARN, seguido por amplificação do cADN por PCR.

Os métodos de amplificação de PCR, a seleção dos iniciadores e condições para amplificação são conhecidos de um técnico. As manipulações do ácido nucleico e PCR são realizadas por métodos padrão, como descrito para o exemplo de Ausubel, F.M. et al., eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc., ou Innis, M.A. et al., eds. *PCR Protocols: a guide to methods and applications*, 1990, Academic Press, San Diego. As reações e manipulações envolvendo técnicas de ácido nucleico são também descritas em Sambrook et al., 2001, 3a. Ed., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Em alternativa, um kit comercialmente disponível para RT-PCR (por exemplo, Roche Molecular Biochemicals) pode ser utilizado ou na metodologia como exposta nas Patentes U.S. 4.666.828; 4.683.202; 4.801.531; 5.192.659, 5.272.057, 5.882.864 e 6.218.529, aqui incorporadas para referência.

Um exemplo de uma técnica de hibridização in situ, para avaliar a expressão mARN seria hibridização in situ de fluorescência (FISH) (vide Angerer, 1987 *Meth. Enzymol.*, 152: 649).

Em termos gerais a hibridização in situ

compreende as seguintes etapas principais: (1) fixação do tecido a ser analisado; (2) tratamento de pré-hibridização da amostra, para aumentar a acessibilidade do ácido nucleico alvo e para reduzir a ligação não específica; (3) hibridização da mistura de ácidos nucleicos com o ácido nucleico da estrutura ou tecido biológico; (4) lavagens de pós-hibridização, para remover fragmentos de ácido nucleico não ligados na hibridização e (5) detecção de fragmentos de ácido nucleico hibridizado. As sondas utilizadas em tais amplificações são tipicamente rotuladas, por exemplo, com radioisótopos ou repórteres fluorescentes. As sondas preferidas são suficientemente longas, por exemplo, de cerca de 50, 100 ou 200 nucleotídeos a cerca de 1000 ou mais nucleotídeos, para possibilitar hibridização específica com o(s) ácido(s) nucleicos alvo em condições rigorosas. Os métodos padrão para realizar FISH são descritos em Ausubel, F.M. et al., eds. *Current Protocols in Molecular Biology*, 2004, John Wiley & Sons Inc. e *Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview* by John M.S. Bartlett em *Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols*, 2a. ed.; ISBN: 1-59259-760-2; Março de 2004, págs. 077-088; Série: *Methods in Molecular Medicine*.

Em alternativa, os produtos protéicos expressos pelos mARNs podem ser ensaiados por imunoistoquímica de amostras de tumor, imunoensaio de fase sólida com placas de microtitulação, Western blotting, eletroforese gel de SDS-poliacrilamida bidimensional, ELISA, citometria de fluxo e

outros métodos conhecidos na técnica para detecção de proteínas específicas. Os métodos de detecção incluiriam a utilização de anticorpos específicos de sítio. Um técnico reconhecerá que todas essas técnicas bem conhecidas para detecção de regulação positiva de PKB ou detecção de variantes de PKB poderiam ser aplicáveis no presente caso.

Portanto, todas estas técnicas poderiam também ser utilizadas para identificar tumores especificamente adequados para tratamento com inibidores de PKA e/ou PKB.

Por exemplo, como afirmado acima, constatou-se que A PKB beta é regulada de forma ascendente em 10 - 40% de cancros ovarianos e pancreáticos (Bellacosa et al. 1995, Int. J. Cancer 64, 280-285; Cheng et al. 1996, PNAS 93, 3636-3641; Yuan et al. 2000, Oncogene 19, 2324 -2330). Portanto, considera-se que os inibidores PKB e, em particular, os inibidores de PKB beta, podem ser utilizados para tratar cancros ovarianos e pancreáticos.

A PKB alfa é amplificada no cancro humano gástrico, da próstata e da mama (Staal 1987, PNAS 84, 5034 -5037; Sun et al. 2001, Am. J. Pathol. 159, 431 -437). Portanto, considera-se que os inibidores PKB e, em particular inibidores de PKB alfa, podem ser utilizados para tratar cancro gástrico, da próstata e da mama humanos.

A atividade gama PKB aumentada tem sido observada em linhagens de células da mama e próstata independentes

esteróides (Nakatani et al. 1999, J. Biol. Chem. 274, 21528 - 21532). Portanto, considera-se que os inibidores de PKB e, em particular, os inibidores de PKB gama podem ser utilizados para tratar cancros da mama e da próstata independentes esteróides.

EXPERIMENTAL

A invenção será agora ilustrada, porém não limitada, em referência às formas de realização específicas descritas nos seguintes procedimentos e exemplos.

Os materiais de partida para cada um dos procedimentos descritos abaixo são comercialmente disponíveis, salvo especificação em contrário.

Nos exemplos, os compostos preparados foram caracterizados por cromatografia líquida, espectroscopia de massa e espectroscopia de ressonância magnética nuclear ^1H , empregando-se os sistemas e condições operacionais abaixo descritas.

Os espectros de ressonância magnética protônica (^1H RMN) foram registados num instrumento Bruker AV400, operando a 400,13 MHz, em $\text{Me-d}_3\text{-OD}$ a 27 °C, salvo referência em contrário, e são informados como segue: mudança química δ/ppm (número de prótons, multiplicidade em que s = singlete, d = duplete, t = triplete, q = quarteto, m = multiplete, br = amplo). O solvente prótico residual MeOH ($\delta_{\text{H}} = 3,31 \text{ ppm}$) foi utilizado como a referência interna.

Para os espectros de massa, onde cloro está presente, a massa citada para o composto é para ^{35}Cl .

Em cada um dos exemplos, quando os compostos são isolados ou formados como a base livre, podem ser convertidos numa forma de sal, tal como um ácido acético ou sal de ácido clorídrico. Contrariamente, quando os compostos são isolados ou formados como um sal, o sal pode ser convertido na correspondente base livre por métodos bem conhecidos do técnico e então opcionalmente convertido noutro sal.

Numerosos sistemas de cromatografia líquida foram utilizados e estes são descritos abaixo.

Sistema de Plataforma

Sistema HPLC: Waters 2795

Detector Espc. Massa Micromass Platform LC

Detector PDA Waters 2996 PDA

Condições Analíticas Ácidas 1:

Eluente A: H_2O (0,1% Ácido Fumárico)

Eluente B: CH_3CN (0,1% Ácido Fórmico)

Gradiente: 5 - 95% eluente B acima 3,5 minutos

Fluxo 1,5 ml/min

Coluna: Phenomenex Synergi 4 μ Max-RP 80A,
50x4,6 mm

Condições Analíticas Ácidas 2:Eluente A: H₂O (0,1% Ácido Fórmico)Eluente B: CH₃CN (0,1% Ácido Fórmico)

Gradiente: 5-95% eluente B acima de 3,5 minutos

Fluxo: 0,8 ml/min

Coluna: Phenomenex Synergi 4μ Max-RP 80A,
50x2,0 mmCondições Analíticas Ácidas 3:Eluente A: H₂O (0,1% Ácido Fórmico)Eluente B: CH₃CN (0,1% Ácido Fórmico)

Gradiente: 5-95% eluente B acima de 15 minutos

Fluxo: 0,4 ml/min

Coluna: Phenomenex Synergi 4μ Max-RP 80A,
50x2,0 mmCondições Analíticas Básicas 1:Eluente A: H₂O (10 mM NH₄HCO₃ tampão
ajustado a pH = 9,5 com NH₄OH)Eluente B: CH₃CN

Gradiente: 05-95% eluente B acima de 3,5 minutos

Fluxo: 1,5 ml/min

Coluna: Waters XTerra MS C₁₈ 5 μm 4,6x50 mm

Condições Analíticas Básicas 2:

Eluente A: H₂O (10 mM NH₄HCO₃ tampão
ajustado a pH = 9,5 com NH₄OH)

Eluente B: CH₃CN

Gradiente: 05-95% eluente B acima de 3,5
minutos

Fluxo: 0,8 ml/min

Coluna: Thermo Hypersil-Keystone
BetaBasic-18 5 µm, 50x2,1 mm

Condições Analíticas Básicas 3:

Eluente A: H₂O (10 mM NH₄HCO₃ tampão
ajustado a pH = 9,5 com NH₄OH)

Eluente B: CH₃CN

Gradiente: 05-95% eluente B acima de 3,5
minutos

Fluxo: 0,8 ml/min

Coluna: Phenomenex Luna C18(2) 5 µm, 50 x 2,0 mm

Condições Analíticas Básicas 4:

Eluente A: H₂O (10 mM NH₄HCO₃ tampão
ajustado a pH = 9,2 com NH₄OH)

Eluente B: CH₃CN

Gradiente: 05-95% eluente B acima de 3,5
minutos

Fluxo: 0,8 ml/min

Coluna: Phenomenex Luna C18(2) 5 µm, 150x2,0 mm

Condições Analíticas Polares

Eluente A: H₂O (0,1% Ácido Fórmico)

Eluente B: CH₃CN (0,1% Ácido Fórmico)

Gradiente: 00-50% eluente B acima de 3 minutos

Fluxo: 1,5 ml/min

Coluna: Phenomenex Synergi 4 μ Hydro 80A,
50x4,6 mm

Condições MS:

Voltagem capilar 3,5 kV ou 3,6 kV

Voltagem de cone: 30 V

Temperatura Fonte: 120 °C

Faixa Varredura: 165 - 700 amu

Modo Ionização ElectroSpray Negative, Positive ou
Positive & Negative

Sistema FractionLynx

Sistema: Waters Fraccionallynx (dual analítico-
co/prep)

Bomba HPLC: Waters 2525

Injetor-Autoamostrador: Waters 2767

Detector Espec. Massa: Waters-Micromass ZQ

Detector PDA Waters 2996 PDA

Condições Analíticas Ácidas:

Eluente A: H₂O (Ácido Fórmico 0,1%)

Eluente B: CH₃CN (0,1% Ácido Fórmico)

Gradiente: 5-95% eluente B acima de 5 minutos

Fluxo: 2,0 ml/min

Coluna: Phenomenex Synergi 4 μ Max-RP 80A,
50x4,6 mm

Condições Analíticas Polares:

Eluente A: H₂O (Ácido Fórmico 0,1%)

Eluente B: CH₃CN (0,1% Ácido Fórmico)

Gradiente: 5-95% eluente B acima de 5 minutos

Fluxo: 2,0 ml/min

Coluna: Phenomenex Synergi 4 μ Max-RP 80A,

50x4,6 mm

Parâmetros MS para condições analíticas ácidas e polares

Voltagem Capilar: 3,5 kV

Voltagem Cone: 25 V

Temperatura Fonte: 120 °C

Faixa Varredura: 125-800 amu

Modo Ionização: ElectroSpray Positive ou

EletroSpray Positive & Negative

Condições Analíticas Quirais:

Eluente: MeOH + 0,1% NH₄/TFA

Fluxo: 1,2 ml/min

Tempo total: 16,00 min

Volume Inj.: 10 μl

Conc. amostra: 2 mg/ml

Coluna: Astec, Chirobiotic V; 250x4,6 mm

O espectrómetro de Massa foi retirado de linha.

Sistema Agilent

Sistema HPLC: Agilent série 1100

Detector Espc. Massa: Agilente LC/MSD VL
Detector Multi
Comprimento de Onda: Agilent serie 1100 MWD
Software: HP Chemstation

Condições Analíticas Quirais:

Eluente: MeOH + 0,2% NH₄/AcOH à temperatura ambiente

Fluxo: 2,0 ml/min
Tempo total: 8,5 min
Volume Inj.: 20 µl
Conc. amostra: 2 mg/ml
Coluna: Astec, Chirobiotic V; 250x4,6 mm

Condições Preparativas Quirais 1:

Eluente: MeOH + 0,1% NH₄/TFA à temperatura ambiente

Fluxo: 6,0 ml/min
Tempo total: 10,00 min
Volume Inj.: 100 µl
Conc. amostra: 2 mg/ml
Coluna: Astec, Chirobiotic V; 250x10 mm

Condições Preparativas Quirais 2:

Eluente: MeOH + 0,2% NH₄/AcOH à temperatura ambiente

Fluxo: 20,0 ml/min
Tempo total: 19 min
Volume Inj.: 950 µl

Conc. amostra: 25 mg/ml

Coluna: Astec, Chirobiotic V; 250x21,2 mm

Condições MS (apenas método analítico):

Voltagem capilar 3000 V

Fragmentador: 150

Ganho: 1,00

Gás secagem: 12,0 l/min

T gás secagem: 350 °C

Pressão Nebulizador: 2,46 (kg/cm²)

Faixa Varredura: 125 - 800 amu

Modo Ionização: ElectroSpray Positive

Nos exemplos abaixo, a seguinte chave é utilizada para identificar as condições LCMS

PSA Platform System - condições analíticas
ácidas 1

PS-A2 Platform System - condições analíticas
ácidas 2

PS-A3 Platform System - condições analíticas
ácidas 3

PS-B Platform System - condições analíticas
básicas 1

PS-B2 Platform System - condições analíticas
básicas 2

PS-B3 Platform System - condições analíticas
básicas 3

PS-B4 Platform System - condições analíticas
básicas 4

PS-P Platform System - condições analíticas polares

FL-A FractionlLynx System - condições analíticas ácidas

FL-P FractionlLynx System - condições analíticas polares

FL-C FractionlLynx System - condições analíticas quirais

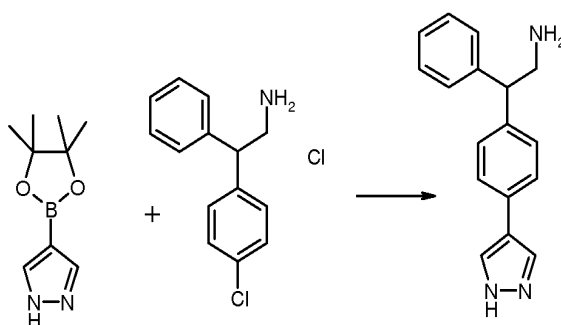
AG-CA Agilent System - condições analíticas quirais

AG-CP1 Agilent System - condições preparativas quirais 1

AG-CP2 Agilent System - condições preparativas quirais 2

EXEMPLO 1

2-Fenil-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina



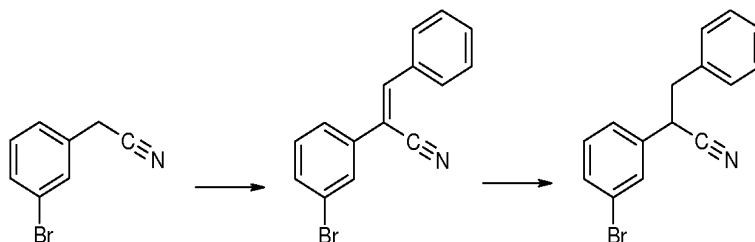
Numa suspensão de 2-(4-clorofenil)-2-feniletilamina cloridreto (134 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv.) (Array PPA-Q02-1) em tolueno (0,8 ml) foi adicionado bis(tri-*t*-butilfosfina) paládio (0) (3 mg, 1 % mol) (Strem) e a

mistura foi purgada com azoto. Uma suspensão de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (107 mg, 0,55 mmol, 1,1 equiv.) (Aldrich 52.505-7) em etanol (0,8 ml) foi adicionada seguido por carbonato de potássio (415 mg, 3,0 mmol, 6 equiv.) em água (2,5 ml). A mistura foi purgada com azoto e selada. A mistura de reação foi aquecida num microondas CEM Explorer™ a 135 °C por 15 minutos, empregando-se uma potência de 50 Watts. Os solventes foram removidos e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e NaOH 2N. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas (MgSO₄) e concentradas sob pressão reduzida. A mistura de reação bruta foi purificada por cromatografia de coluna (SiO₂), eluindo com uma mistura de diclorometano (90 ml):metanol (18 ml):ácido acético (3 ml):H₂O (2 ml), para fornecer o composto do título 14 mg (9%); LCMS (PS-A) R_t 1,79 min; m/z [M+H]⁺ 264.

EXEMPLO 2

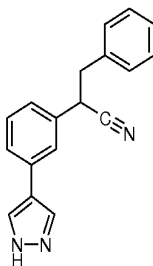
3-Fenil-2-[3-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propionitrila

2A. 2-(3-bromo-fenil)-3-fenil-propionitrila



Uma solução de 40% KOH (2,83 g em 5,0 ml de H₂O) em etanol (13 ml) foi adicionada a uma solução de benzaldeído (2,85 ml, 28,05 mmol) e 3-bromofenilacetnitrila (5 g, 25,50 mmol) em etanol (9 ml). A mistura de reação foi então agitada à temperatura ambiente por 2 h e o precipitado foi coletado por filtração por sucção e lavado com etanol frio (6,68 g, 92%). O produto bruto (3,45 g, 12,14 mmol) foi então dissolvido em etanol (35 ml) e aquecido a 65 °C. Boroidreto de sódio (459 mg, 12,14 mmol) foi adicionado em porções e a mistura de reação foi mantida nesta temperatura por mais 2 horas. No arrefecimento, água (10 ml) foi adicionada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi posicionado entre água (100 ml) e acetato de etila (100 ml). A camada orgânica foi separada, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada para fornecer o produto desejado (1,80 g, 52 %), que foi utilizado sem purificação.

2B. 3-Fenil-2-[3-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propionitrila

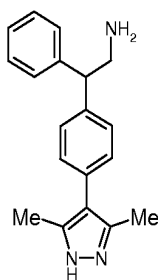


2-(3-Bromo-fenil)-3-fenil-propionitrila reagiu com 4-(4, 4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1,

para fornecer o composto do título. (LC/MS: (PS-A) R_t 2,98 [M+H]⁺ 274).

EXEMPLO 3

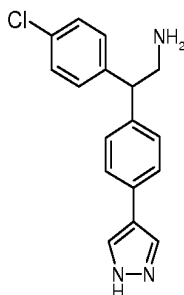
2-[4-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-2-fenil-etilamina



Seguindo-se o procedimento do Exemplo 1, porém usando-se 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (Boron Molecular D03-BM152) em vez de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol forneceu o composto do título. (LC/MS:(PS-A) R_t 1,79 [M+H]⁺ 292.

EXEMPLO 4

2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina



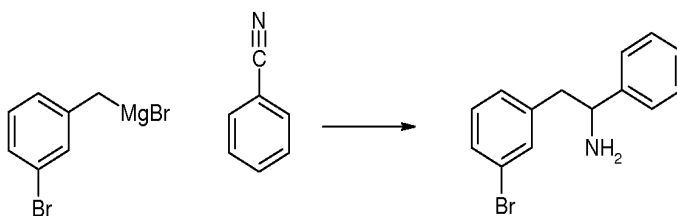
Seguindo-se o procedimento do Exemplo 1, porém usando-se 2,2-bis-(4-cloro-fenil)-etilamina em lugar de 2-(4-clorofenil)-2-feniletilamina cloridreto* forneceu o composto do título (LC/MS: (PS-A) Rt 1,99 [M+H]⁺ 298).

* Este material de partida pode ser produzido pelo método descrito em J. Amer. Chem. Soc., 1983, 105,3183-3188.

EXEMPLO 5

2-[3-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-fenil-etilamina

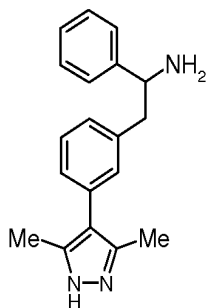
5A. 2-(3-Bromo-fenil)-1-fenil-etilamina



Benzonitrila (500 mg, 4,849 mmol) foi adicionada em gotas a uma solução de brometo de 3-bromobenzilmagnésio (solução 0,275 M em dietil éter, 21,1 ml, 5,818 mmol) numa atmosfera de azoto à temperatura ambiente. A mistura de reação foi então aquecida sob refluxo por um período de 2 h, deixando esfriar de seguida. Hidreto de lítio alumínio (1,0 M em THF, 4,85ml, 4,849 mmol) foi então adicionado cuidadosamente e a mistura de reação foi aquecida sob refluxo por mais 16 h. No arrefecimento, a reação foi

interrompida por adição cautelosa em gotas de água (5 ml) e então dividida entre água (20 ml) e acetato de etila (100 ml). A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e concentrada. A purificação por cromatografia de troca iônica propiciou o desejado composto (420 mg, 31%).

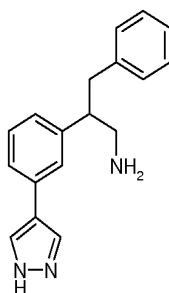
5B. 2-[3-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-fenil-etilamina



O produto de 5B reagiu com 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, para fornecer o composto do título (LC/MS: (PS-B) Rt 2,54[M+H]⁺ 292).

EXEMPLO 6

3-Fenil-2-[3-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina

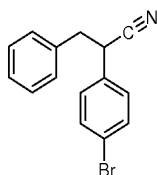


Numa solução do produto do Exemplo 2 (70 mg, 0,256 mmol, 1,0 equiv) em etanol (25 ml) foi adicionada amônia concentrada (0,5 ml) e Níquel de Raney (aproximadamente 0,5 ml da suspensão de água) e a mistura de reação foi submetida a uma atmosfera de azoto por 17 h. A mistura foi filtrada através de Celite^(R) e o licor mãe foi concentrado sob pressão reduzida para fornecer o composto do título, que foi purificado por cromatografia líquida preparativa. (LC/MS: (PS-A) Rt 1,89 [M+H]⁺ 278.

EXEMPLO 7

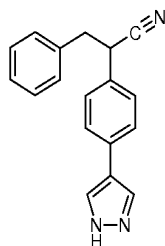
3-Fenil-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina

7A. 2-(4-Bromo-fenil)-3-fenil-propionitrila



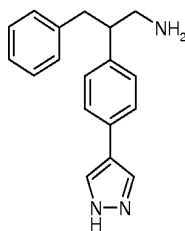
Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 2A, porém substituindo-se 3-bromofenilacetoneitrila por 4-bromofenilacetoneitrila, forneceu o composto do título, que foi utilizado na etapa seguinte sem mais purificação.

7B. 3-Fenil-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propionitrila



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 1, porém substituindo-se 2-(4-clorofenil)-2-feniletilamina por 2-(4-bromo-fenil)-3-fenil-propionitrila, obteve-se o composto do título.

7C. 3-Fenil-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina



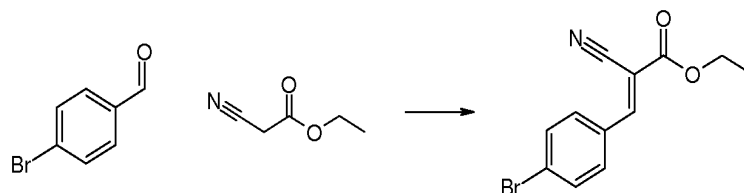
O produto nitrila do Exemplo 7B foi reduzido empregando-se as condições descritas no Exemplo 6 para fornecer o composto do título. (LC/MS: (PS-B) Rt 3,03 [M+H]⁺ 278.

EXEMPLO 8

3-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-metil-amina

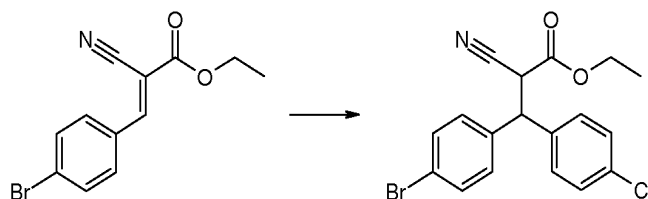
8A. Éster etílico do ácido 3-(4-Bromo-fenil)-2-ciano-acrílico

(J. Med. Chem, 1983, 26, 935-947)



4-Bromobenzaldeído (3 g, 16,21 mmol) e etil cianoacetato (1,9 ml, 17,84 mmol) em tolueno foi adicionada piperidina (27 μ l) e a mistura de reação foi mantida sob refluxo por 1 h com um separador Dean-Stark. O solvente foi removido sob pressão reduzida, o resíduo triturado com acetato de etila, filtrado para produzir o desejado produto como um sólido amarelo (4,03 g, produção 89%). LC/MS : (PS-A2) Rt 3,44.

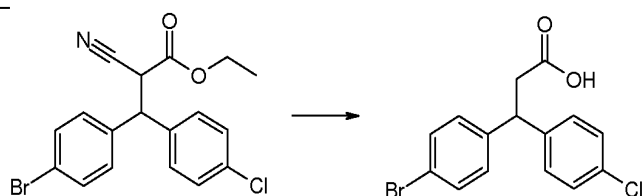
8B. Éster etílico do ácido 3-(4-Bromo-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-ciano-propiónico



Uma solução de éster etílico do ácido 3-(4-bromo-fenil)-2-ciano-acrílico (1,5g, 5,36 mmol) em tolueno seco (12 ml) foi adicionada em gotas a brometo de 4-clorofenilmagnésio (solução 0,5 M em tetraidrofurano, 6,96 ml, 6,95 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi aquecida a 85 °C por 3 h, vertida sobre gelo, acidificada com 1N HCL e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e concentrada, o produto

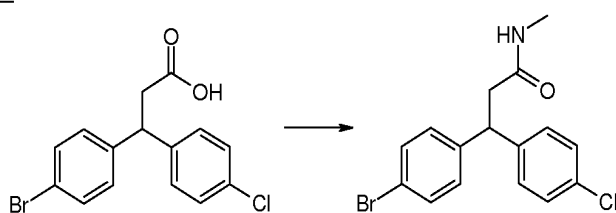
bruto foi purificado através de cromatografia de sílica flash, eluindo éter de petróleo para acetato de etila/éter de petróleo (5,95) para fornecer o desejado produto (1,91 g, produção 91%). LC/MS: (PS-A2) R_t 3,78 $[M+H]^+$ 391,93.

8C. Ácido 3-(4-Bromo-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-propiônico



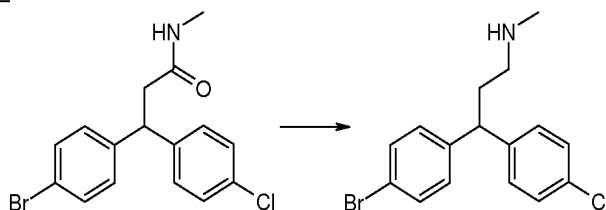
Uma mistura de éster etílico do ácido 3-(4-bromo-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-2-ciano-propionico (1,91, 4,87 mmol), ácido acético (10 ml), ácido sulfúrico concentrado (5 ml) e água (5 ml) foi mantida sob refluxo por 2 horas. A mistura de reação foi vertida em água gelada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada, o produto bruto foi purificado através de cromatografia de sílica flash eluindo com acetato de etila/éter de petróleo (1:1) para fornecer o desejado produto (0,82 g, produção de 50%). LC/MS: (PS-A2) R_t 3,39 $[M+H]^+$ 338,86.

8D. 3-(4-bromo-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-N-metil-propionamida



Uma mistura do ácido 3-(4-bromo-fenil)-3-cloro-fenil)-propionico (0,25 g, 0,74 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (0,12 g, 0,88 mmol) em diclorometano (3 ml) foi agitada por 15 minutos antes da adição de metilamina (solução de 40% em água, 0,11 μ l, 1,47 mmol) e cloridreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-etilcarbodiimida (0,17 g, 0,88 mmol). A mistura de reação foi agitada por 16 h, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo dividido entre acetato de etila e HCl 1N. A camada orgânica foi separada, lavada com carbonato hidrogenado de sódio saturado, salmoura, seco (MgSO_4), filtrado e concentrado para fornecer o composto do título que foi utilizado na etapa seguinte sem mais purificação. LC/MS: (PS-A2) R_t 3,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,95.

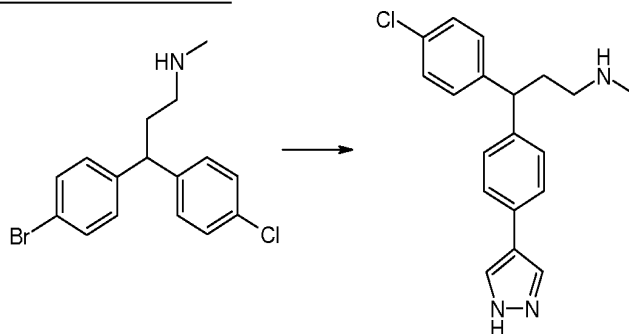
8E. [3-(4-Bromo-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-propil]-metil-amina



Numa atmosfera de azoto, o 3-(4-bromo-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-N-metil-propionamida bruto foi esfriado a 0 °C, hidreto de lítio alumínio (0,075 g, 1,97 mmol) e dietil éter (3 ml) foram adicionados. Com o arrefecimento, o cloreto de alumínio (0,23 g, 1,69 mmol) foi dissolvido em

dietil éter (2 ml) e adicionado. A mistura de reação foi agitada por 16 h, rapidamente arrefecida com a adição de água, basificada (2N NaOH) e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e concentrada, o produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna Phenomex_Strata_SCX eluindo com metanol, seguido por 2N amônia em metanol, para fornecer o desejado produto (0,254 g, produção de 62% para as etapas 1D e 1E combinadas). LC/MS: (PS-B3) R_t 3,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339,85.

8F. {3-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fe-nil]-propil}-metil-amina

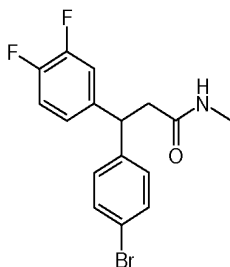


[3-(4-Bromo-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-propil]-metil-amina reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, para fornecer o composto do título. LC/MS: (PS-B3) R_t 2,63 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,00. ¹H RMN ($\text{Me-d}_3\text{-OD}$) δ 2,37-2,47 (2H, m), 2,66 (3H, s), 2,91 (2H, t), 4,05 (1H, t), 7,25-7,34 (6H, m), 7,54 (2H, d), 7,92 (2H, s), 8,51 (1H, br s - devido ao ácido fórmico).

EXEMPLO 9

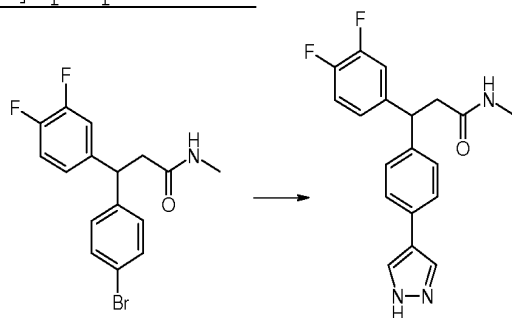
{3-(3,4-Diflúor-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-propil}-metil-amina

9A. 3-(4-Bromo-fenil)-3-[3,4-diflúor-fenil)-N-
metil-propionamida



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 8A ao Exemplo 8C, porém substituindo-se o brometo de 3,4-difluorfenilmagnésio por brometo de 4-clorofenilmagnésio, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 3,12 $[M+H]^+$ 355,84.

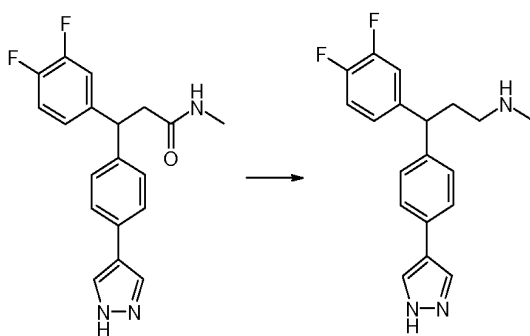
9B. 3-(3,4-Diflúor-fenil)-N-metil-3-[4-(1H-pira-
zol-4-il)-fenil]-propionamida



3-(4-Bromo-fenil)-3-(3,4-diflúor-fenil)-N-metil-

propionamida reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, para fornecer o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 2,55 $[M+H]^+$ 341,93.

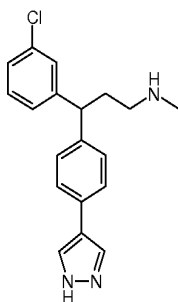
9C. 3-(3-(3,4-Difluór-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil]-metil-amina



Hidreto de lítio alumínio foi adicionado a uma suspensão de 3-(3,4-Difluór-fenil)-N-metil-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propionamida em dietil éter, seguido por uma solução de cloreto de alumínio a 0 °C, numa atmosfera de azoto. Tolueno foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 70 °C por 18 h. No arrefecimento, a reação foi interrompida com a adição de água, basificada (2N NaOH) e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada para fornecer o desejado composto. LC/MS: (PS-A2) R_t 2,15 $[M+H]^+$ 328,06. ^1H RMN ($Me-d_3$ -OD) δ 2,19-2,29 (2H, m), 2,35 (3H, s), 2,51 (2H, t), 4,00 (1H, t), 7,06-7,24 (3H, m), 7,27 (2H, d), 7,52 (2H, d), 7,92 (2H, s).

EXEMPLO 10

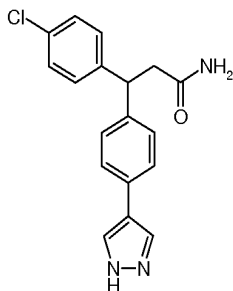
{3-(3-Cloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-metil-amina



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 8, porém substituindo-se brometo de 3-clorofenilmagnésio por brometo de 4-clorofenilmagnésio, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-B3) R_t 2,67 $[M+H]^+$ 326,00. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,43-2,50 (2H, m), 2,68 (3H, s), 2,94 (2H, m), 4,13 (1H, t), 7,24 (1H, m), 7,27-7,36 (3H, m), 7,41 (2H, d), 7,66 (2H, d), 8,50 (2H, s).

EXEMPLO 11

3-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propionamida

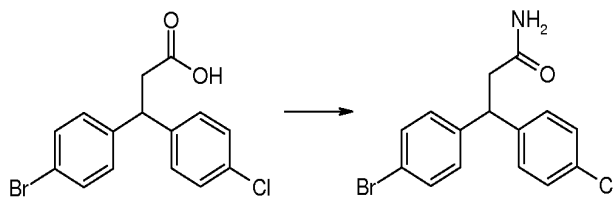


Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 9A e 9B, porém substituindo-se brometo de 4-clorofenilmagnésio por brometo de 3,4-difluorfenilmagnésio, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 2,54 $[M+H]^+$ 326. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,95 (2H, d), 4,53 (1H, t), 7,27 (6H, m), 7,50 (2H, d), 7,91 (2H, s).

EXEMPLO 12

3-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina

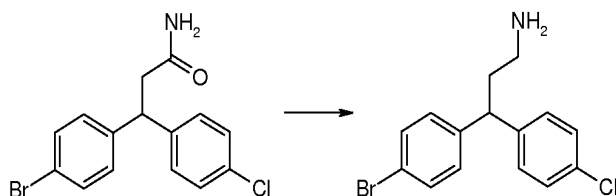
12A. 3-(4-Bromo-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-propionamida



Uma solução de ácido 3-(4-Bromo-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-propionico* (0,25 g, 0,74mmol) e 1,1'-carbonildiimidazol (0,24 g, 1,47 mmol) em diclorometano foi agitada por 45 minutos antes da adição de amônia (solução 2M em metanol, 3,68 ml, 7,36 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 h, o solvente removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado através de cromatografia de sílica flash eluindo com acetato de etila/éter de petróleo (1:4) para fornecer o composto do título (0,091g, produção de 36%). LC/MS: (PS-A2) R_t 3,08 $[M+H]^+$ 339,93.

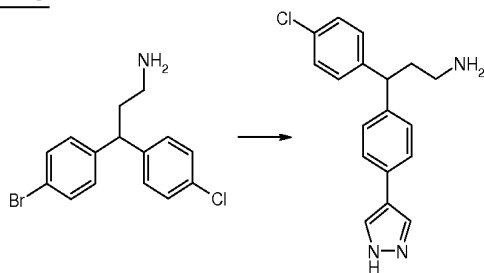
*Este material de partida pode ser produzido pelo método descrito no Exemplo 8A a 8C.

12B. 3-(4-Bromo-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-propil-
amina



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 8E, porém substituindo-se 3-(4-Bromo-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-N-metil-propionamida por 3-(4-Bromo-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-propionamida, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-B2) R_t 3,88 $[M+H]^+$ 359,87.

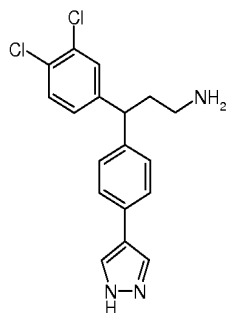
12C. 3-(4-Cloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-propilamina



3-(4-Bromo-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-propilamina reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1 para fornecer o composto do título. LC/MS: (PS-B3) R_t 2,54 $[M+H]^+$ 312,04. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,39 (2H, m), 2,84 (2H, t), 4,06 (1H, t), 7,27-7,33 (6H, m), 7,54 (2H, d), 7,91 (2H, s).

EXEMPLO 13

3-(3,4-Dicloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-propilamina

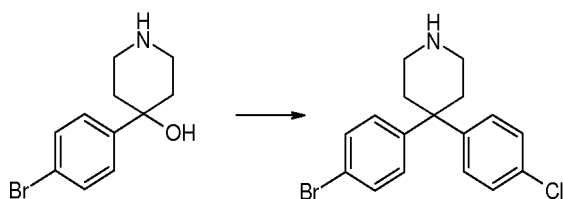


Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 12, porém substituindo-se brometo de 3,4-diclorofenil-magnésio por brometo de 4- clorofenilmagnésio, obteve-se o composto do título LC/MS:(PS-A2) Rt 2,17[M+H]⁺ 345,95, ¹H RMN (Me-d₃-OD) δ 2,39 (2H, m), 2,84 (2H, t), 4,07 (1H, t), 7,24-7,31 (4H, m), 7,45-7,49 (2H, m), 7,56 (2H, d), 7,93 (2H, s).

EXEMPLO 14

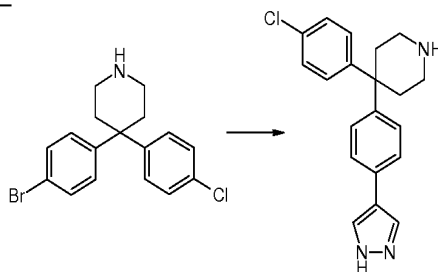
4-(4-Cloro-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-
piperidina

14A. 4-(4-Bromo-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-piperi-
dina



Uma suspensão de 4-(4-Bromo-fenil)-piperidin-4-ol (4,02 g, 15,7mmol) in clorobenzeno (30ml) foi adicionada em gotas a uma suspensão de cloreto de alumínio (7,32 g, 54,9 mmol) em clorobenzeno (10 ml) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada a 0 °C por 2 h, interrompida pela adição de gelo, em seguida foi adicionado metil t-butil éter. Após agitar por 1 h, o precipitado foi coletado por filtração, lavado com água, metil t-butil éter e água para fornecer o composto do título (5,59 g, produção 92%). LC/MS: (PS-B3) R_t 3,57 $[M+H]^+$ 350, 352.

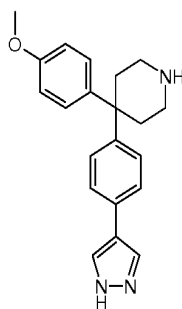
14B. 4-(4-Cloro-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina



4-(4-Bromo-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-piperidina reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, para fornecer o composto do título. LC/MS: (PS-A3) R_t 7,22 $[M+H]^+$ 338,08. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,64-2,74 (4H, m), 3,22-3,25 (4H, m), 7,33-7,45 (6H, m), 7,65 (2H, d), 8,37 (2H, s).

EXEMPLO 15

4-(4-Metóxi-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-
piperidina

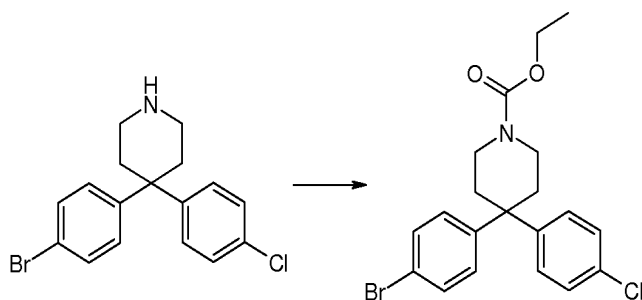


Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 14, porém substituindo-se anisol por clorobenzeno, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-B3) R_t 2,42 $[M+H]^+$ 334,00; ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,69 (4H, m), 3,23 (4H, m), 3,76 (3H, s), 6,90 (2H, d), 7,28 (2H, d), 7,40 (2H, d), 7,65 (2H, d), 8,53 (2H, s).

EXEMPLO 16

4-(4-Cloro-fenil)-1-metil-4-[4-(^1H -pirazol-4-il)-
fenil]-piperidina

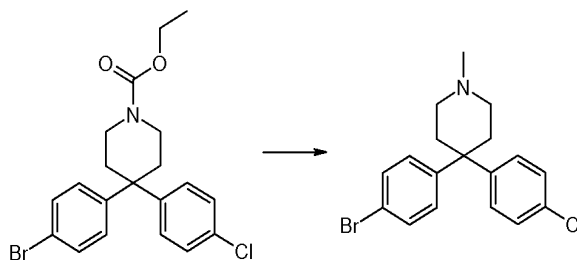
16A. Éster etílico do ácido 4-(4-Bromo-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-piperidina-1-carboxílico



Numa suspensão agitada de 4-(4-Bromo-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-piperidina* (0,28g, 0,80 mmol) em dicloro-metano (10 ml), foram adicionados trietilamina (0,45 ml, 3,2 mmol) e cloroformiato de etila (0,085 ml, 0,88 mmol). A mistura de reação foi agitada por 3 h, diluída com acetato de etila e lavada com 1N HCl, carbonato hidrogenado de sódio saturado e salmoura. A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e concentrada para fornecer o composto do título (0,29 g, produção 94%). LCMS: (PS-A2), R_t 4,02 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422, 424.

* Este material de partida pode ser produzido pelo método descrito no Exemplo 14A.

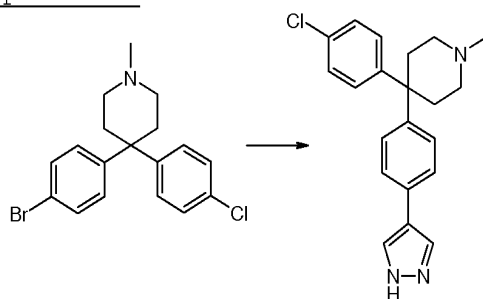
16B. 4-(4-Bromo-Fenil)-4-(4-cloro-fenil)-1-metil-piperidina



Numa atmosfera de azoto, éster etílico do ácido 4-(4-Bromo-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-piperidino-1-carboxílico (0,28 g, 0,66 mmol) e hidreto de lítio alumínio (0,051 g) foram suspensos em tetraidrofurano (5 ml) e agitados por 2 h. A mistura de reação foi interrompida com adição de água, o solvente removido sob pressão reduzida, o resíduo foi dividido entre acetato de etila e 2N NaOH. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO_4), filtrada e

concentrada para fornecer o desejado produto (0,241 g, produção 99%). LC/MS: (PS-B3) R_t 3,78 $[M+H]^+$ 363,95, 365,73.

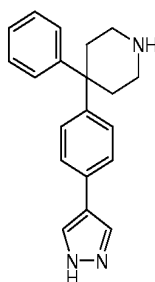
16C. 4-(4-Cloro-fenil)-1-metil-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina



4-(4-Bromo-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-1-metil-piperidina reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, para fornecer o composto do título. LC/MS: (PS-B3) R_t 2,90 $[M+H]^+$ 352. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,41-2,53 (2H, m), 2,82 (3H, d), 2,97-3,12 (4H, m), 3,56-3,59 (2H, m), 7,28 (2H, s), 7,34 (1H, m), 7,42 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,54 (1H, d), 7,61 (1H, d), 7,75 (1H, d), 8,52 (2H, d).

EXEMPLO 17

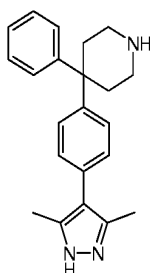
4-Fenil-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 1, porém substituindo-se 4-(4-cloro-fenil)-4-fenil-piperidina por cloridreto de 2-(4-clorofenil)-2-feniletilamina, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 1.88 $[M+H]^+$ 304, ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,65-2,71 (4H, m), 3,21 (4H, t), 7,18-7,22 (1H, m), 7,32-7,38 (6H, m), 7,55 (2H, d), 7,93 (2H, s).

EXEMPLO 18

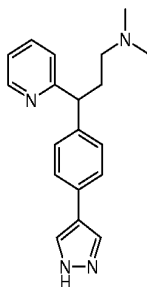
4-[4-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-4-fenil-piperidina



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 1, porém substituindo-se 4-(4-cloro-fenil)-4-fenil-piperidina e 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1H-pirazol por cloridreto de 2-(4-clorofenil)-2-feniletilamina e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 2,95 $[M+H]^+$ 315. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,22 (6H, s), 2,66-2,76 (4H, m), 3,16-3,28 (4H, m), 7,19-7,44 (9H, m).

EXEMPLO 19

Dimetil-{3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-piridin-2-il-propil}-amina

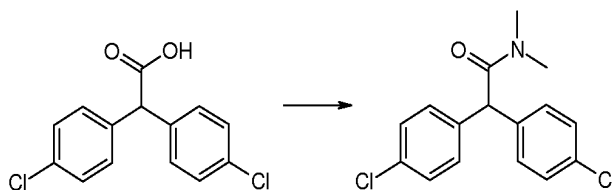


Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 1, porém substituindo-se maleato de bromoferinamina por cloridreto de 2-(4-clorofenil)-2-feniletilamina, obteve-se o composto do título LC/MS: (PS-B2) R_t 2,29 [M+H] 307. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,44-2,54 (1H, m), 2,59-2,70 (1H, m), 2,77 (6H, s), 2,93-3,01 (2H, m), 4,20 (1H, t), 7,25-7,28 (1H, m), 7,32-7,36 (3H, m), 7,54 (2H, d), 7,75 (1H, dt), 7,94 (2H, br s).

EXEMPLO 20

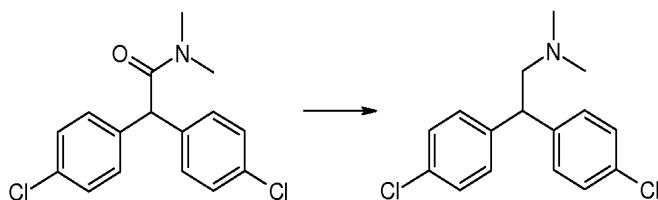
{2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-dimetil-amina

20A. 2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-N,N-dimetil-acetamida



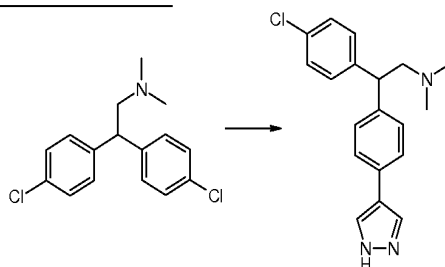
Ácido bis-(4-cloro-fenil)-acético reagiu com dimetilamina, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 8D, para fornecer o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 3,40 $[M+H]^+$ 309,95.

20B. [2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-etil]-dimetil-amina



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 8E, porém substituindo-se 2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-N,N-dimetil-acetamida por 3-(4-Bromo-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-N-metil-propionamida, obteve-se o composto do título LC/MS: (PS-B2) R_t 3,75 $[M+H]^+$ 295,99.

20C. 2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-dimetil-amina

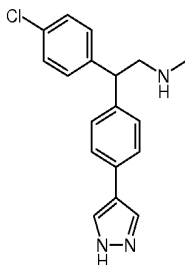


[2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-etil]-dimetil-amina reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, para fornecer o composto do título. LC/MS: (PS-B2) R_t

3,07 [M+H]⁺ 325,99. ¹H RMN (Me-d₃-OD) δ 2,5 (6H, s), 2,98 (2H, dd), 4,34 (1H, t), 7,31-7,36 (6H, m), 7,50 (2H, d), 7,92 (2H, s).

EXEMPLO 21

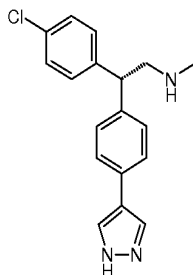
{2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 20, porém substituindo-se metilamina por dimetilamina, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-B2) R_t 2,83 [M+H]⁺ 312,07. ¹HRMN (Me-d₃-OD) δ 2,42 (3H, s), 3,20-3,23 (2H, dd), 4,18 (1H, t), 7,27-7,33 (6H, m), 7,54 (2H, d), 7,92 (2H, br s).

EXEMPLO 22

{2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina (R)

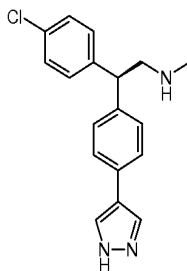


Preparado empregando-se o mesmo procedimento do Exemplo 21, porém os enantiômeros separados por HPLC preparativa quiral, empregando-se o método AG-CP2. LCMS: (AG-CA) R_t 5,58 min, 97,4% ee.

^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,75 (3H, s), 3,78 (2H, d), 4,43 (1H, t), 7,39 (4H, s), 7,44 (2H, d), 7,69 (2H, d), 8,43 (2H, s).

EXEMPLO 23

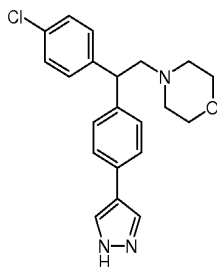
{2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina (S)



Preparado utilizando o mesmo procedimento do Exemplo 21, porém os enantiômeros separados por HPLC preparativa quiral, empregando-se o método AG-CP2. LCMS:(AG-CA) R_t 4,51 min, 98,0% ee. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,75 (3H, s), 3,79 (2H, d), 4,51 (1H, t), 7,37-7,43 (4H, m), 7,49 (2H, d), 7,73 (2H, d), 8,66 (2H, s).

EXEMPLO 24

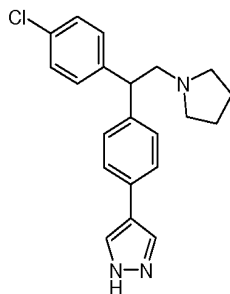
4-{2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-morfolina



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 20, porém substituindo-se morfolina por dimetilamina, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-B3) R_t 3,07 $[M+H]^+$ 368,05, $^1\text{HRMN}$ (Me- d_3 -OD) δ 2,50 (4H, m), 2,97 (2H, m), 3,60 (4H, t), 4,26 (1H, t), 7,27 (6H, m), 7,49 (2H, d), 7,89 (2H, s).

EXEMPLO 25

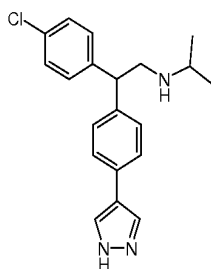
4-{4-[1-(4-cloro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-etil]-fenil}-1H-pirazol



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 20, porém substituindo-se pirrolidina por dimetilamina, obteve-se o composto do título LC/MS: (PS-A2) R_t 2,06 $[M+H]^+$ 354,01. $^1\text{H RMN}$ (Me- d_3 -OD) δ 1,85 (4H, m), 2,87 (4H, m), 3,47 (2H, d), 4,31 (1H, t), 7,30-7,37 (6H, m), 7,54 (2H, d), 7,92 (2H, s).

EXEMPLO 26

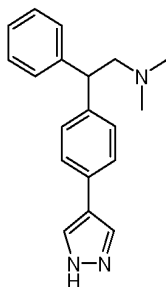
{2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-isopropil-amina



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 20, porém substituindo-se isopropilamina por dimetilamina, obteve-se o composto do título. LC/MS: (OS-A2) R_t 2,10 [M+H]⁺ 340. ¹H RMN (Me-d₃-OD) δ 1,31 (6H, d), 3,38-3,45 (1H, m), 3,65-3,74 (2H, m), 4,39 (1H, br t), 7,37 (6H, m), 7,59 (2H, d), 7,94 (2H, s).

EXEMPLO 27

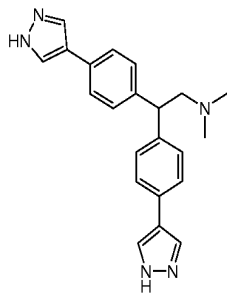
Dimetil-{2-fenil-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil']-etil}-amina



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 20, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-B2) R_t 2,82 [M+H]⁺ 292,11. ¹H RMN (Me-d₃-OD) δ 2,25 (6H, s), 2,95-3,04 (2H, m), 4,20 (1H, t), 7,16 (1H, t), 7,26-7,33 (6H, m), 7,49 (2H, d), 7,89 (2H, s).

EXEMPLO 28

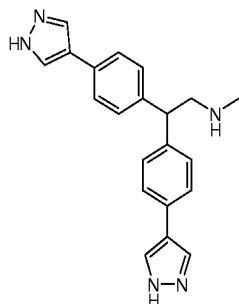
{2,2-Bis-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-
dimetil-amina



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 20, obteve-se o composto do título LC/MS: (PS-B2) R_t 2,45 [M+H]⁺ 358,11. ¹H RMN (Me-d₃-OD) δ 2,69 (6H, s), 3,59 (2H, d), 4,43 (1H, t), 7,39 (4H, d), 7,57 (4H, d), 7,93 (4H, s).

EXEMPLO 29

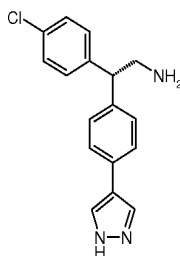
{2,2-Bis-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-
amina



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 21, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-B2) R_t 2,18 [M+H]⁺ 344,11. ¹H RMN (Me-d₃-OD) δ 2,65 (3H, s), 3,60 (2H, d), 4,34 (1H, t), 7,36 (4H, d), 7,59 (4H, d), 7,94 (4H, s).

EXEMPLO 30

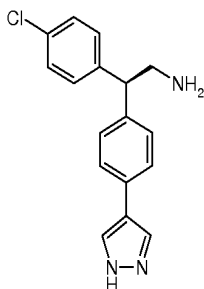
2-(4-Cloro-fenil)-2-4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina (R)



Preparada empregando-se o mesmo procedimento do Exemplo 4, porém os enantiômeros separados por HPLC preparativa quiral, empregando-se o método AG-CP1. LCMS: (FL-C) R_t 10,97 min, 95,7% ee. ¹H RMN (Me-d₃-OD) δ 3,65 (2H, m), 4,30 (1H, t), 7,35-7,40 (6H, m), 7,64 (2H, d), 8,16 (2H, s).

EXEMPLO 31

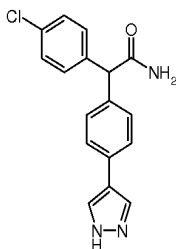
2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina (S)



Preparada empregando-se o mesmo procedimento do Exemplo 4, porém os enantiômeros separados por HPLC preparativa quiral, empregando-se o método AG-CP1. LCMS: (FL-C) R_t 9,63 min, 100% ee. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 3,66 (2H, m), 4,30 (1H, t), 7,35-7,40 (6H, m), 7,64 (2H, d), 8,15 (2H, s).

EXEMPLO 32

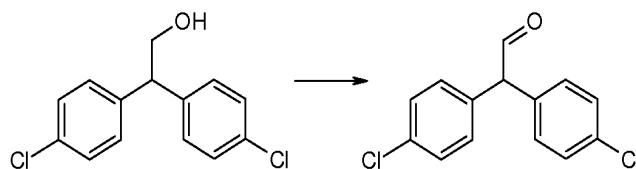
2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-acetamida



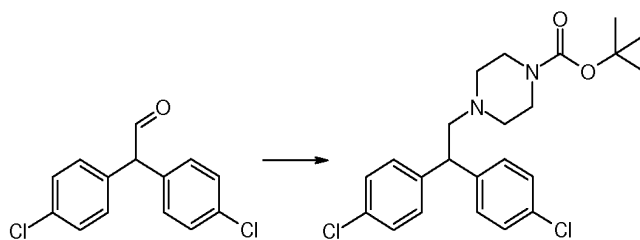
Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 12A, seguido por 12C, porém substituindo-se ácido Bis-(4-cloro-fenil)-acético por ácido 3-(4-Bromo-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-propiônico, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 2,53 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 4,99 (1H, s), 7,30-7,33 (6H, m), 7,55 (2H, d), 7,86-8,02 (2H, br s).

EXEMPLO 33

1-{2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-piperazina.

37A. Bis-(4-cloro-fenil)-acetaldeído

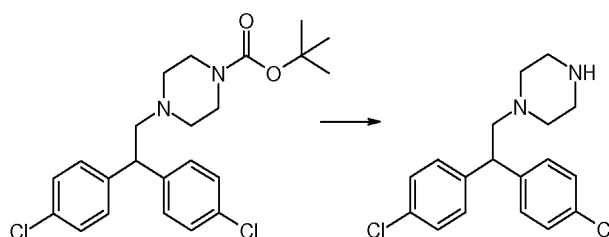
Periodinano Dess-Martin (3,17 g, 7,49 mmol) foi adicionado numa solução de 2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-etanol em diclorometano (40 ml). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 17 h em azoto, 2N NaOH adicionado (15ml) e a camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e concentrada para fornecer o composto do título, que foi utilizado na etapa seguinte sem mais purificação. LC/MS: (PS-B3) R_t 3,62 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262,91.

33B. Éster de terc-butila do ácido 4-[2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazino-1-carboxílico

Numa solução de bis-(4-cloro-fenil)-acetaldeído (3,74 mmol) em metanol, numa atmosfera de azoto, foi adicionado N-BOC-piperazina (1,05 g, 5,61 mmol) ???, a mistura de reação foi agitada por 1 hora antes da adição de cianoboroidreto de sódio (0,28 g, 4,49 mmol). A mistura de reação foi agitada por 18 horas, água foi adicionada (3 ml)

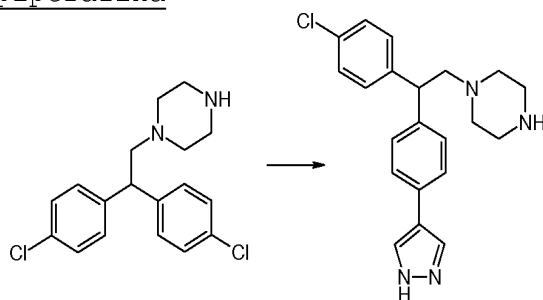
e o solvente removido sob pressão. O resíduo foi dividido entre diclorometano e água, a camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e concentrada. Purificada através de cromatografia de sílica flash eluindo com acetato de etila/éter de petróleo (3:7), para produzir o composto do título (0,18 g, produção 11% para as etapas 30A e 30B combinadas). LC/MS: (PS-A2) R_t 2,66 $[\text{M-BOC+H}]^+$ 335,02.

33C. 1-[2,2-Bis-(4-cloro-fenil-etil)]-piperazina



Éster de terc-butila do ácido 4-[2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazino-1-carboxílico foi tratado com HCl em acetato de etila (saturado, 5 ml) por 1 hora, o solvente foi removido sob pressão reduzida, para fornecer o composto do título como o sal HCl.

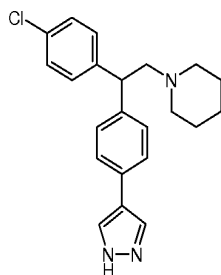
33D. 1-{2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-piperazina



1-[2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-etil]-piperazina reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, para fornecer o composto do título. LC/MS: (PS-B3) R_t 2,63 $[M+H]^+$ 326,00. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 3,55-3,68 (8H, m), 3,74 (1H, t), 4,10-4,17 (2H, m), 7,39 (2H, d), 7,48 (2H, d), 7,54 (2H, d), 7,70 (2H, d), 8,57 (2H, br s).

EXEMPLO 34

1-{2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-piperidina

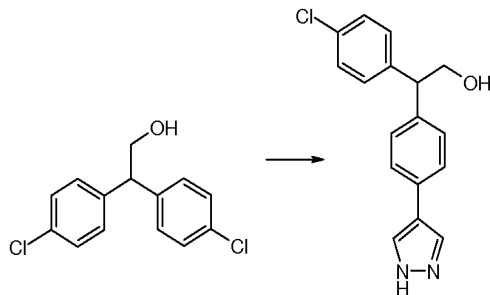


Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 33A, 33B e 33D, porém substituindo-se N-BOC-piperazina por piperidina, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 2,21 $[M+H]^+$ 366,09. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 1,44 (2H, m), 1,53 (4H, m), 2,39-2,57 (4H, m), 2,94-3,09 (2H, m), 4,26 (1H, t), 7,22-7,35 (6H, m), 7,50 (2H, d), 7,91 (2H, s).

EXEMPLO 35

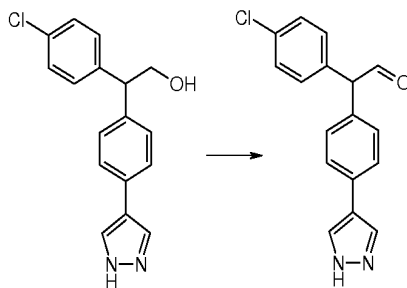
4-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(4-cloro-fenil)-etil]-fenil}-1H-pirazol

35A. 2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fe-nil]-etanol



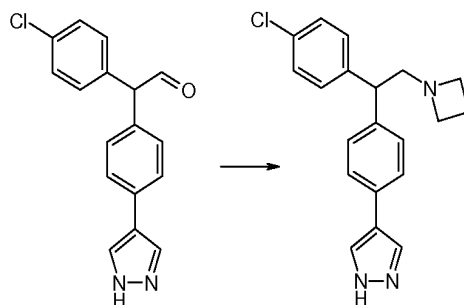
2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-etanol reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, para fornecer o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 2,72 $[M+H]^+$ 299,00.

35B. (4-Cloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-acetaldeído



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 33A, porém substituindo-se 2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etanol por 2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-etanol, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-B3) R_t 2,97 $[M+H]^+$ 294,98.

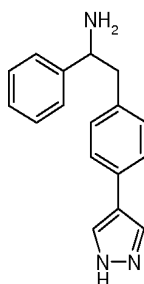
35C. 4-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(4-cloro-fenil)-etil]-fenil}-1H-pirazol



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 33B, porém substituindo-se bis-(4-cloro-fenil)-acetaldeído e N-BOC-piperazina por (4-Cloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-acetaldeído e azetidina, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-B3) R_t 2,99 $[M+H]^+$ 338,09. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 3,57-3,60 (1H, m), 3,63-3,70 (2H, m), 3,71-3,77 (1H, m), 4,01 (2H, m), 4,14 (2H, m), 4,40 (1H, t), 7,40 (4H, br s), 7,49 (2H, d), 7,73 (2H, d), 8,69 (2H, br s).

EXEMPLO 36

1-Fenil-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina



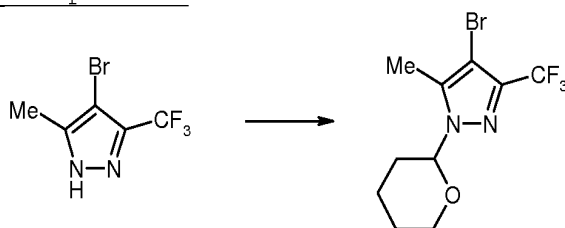
Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 5,

porém substituindo-se brometo de 3-bromobenzilmagnésio e 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por brometo de 4-bromobenzilmagnésio e 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-B2) R_t 2,44 $[M+H]^+$ 264,04. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,99 (2H, d), 4,13 (1H, t), 7,10 (2H, d), 7,20-7,38 (5H, m), 7,45 (2H, d), 7,91 (2H, s).

EXEMPLO 37

[4-(5-Metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-acetonitrila

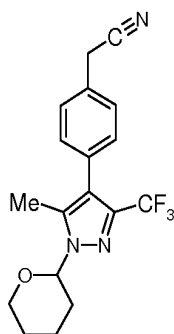
37A. 4-Bromo-5-metil-1-(tetraidro-piran-2-il)-3-trifluormetil- ^1H -pirazol



Numa solução de 4-bromo-5-metil-3-trifluormetil-1H-pirazol (1,4 g, 6,2 mmol, 1,0 equiv.) em clorofórmio (31 ml) foi adicionado monoidrato de ácido p-tolueno sulfônico (118 mg, 0,62 mmol, 0,1 equiv). A solução foi arrefecida a 0 °C e 3,4-diidro-2H-pirano (0,85 ml, 9,3 mmol, 1,5 equiv) foi adicionado em gotas durante 5 minutos. Deixou-se a mistura aquecer à temperatura ambiente por 1 h e os solventes foram removidos sob pressão reduzida. A mistura

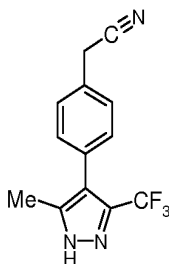
bruta foi purificada por cromatografia de coluna (SiO_2), eluindo com 0 $\rightarrow$ 25% EtOAc-gasolina através de um gradiente linear, para fornecer o composto do título 1,4 g (59%). LCMS (PS-A) R_t 3,72 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314.

37B. {4-[5-Metil-1-(tetraidro-piran-2-il)-3-tri-fluormetil-1H-pirazol-4-il]-fenil}-acetonitrila



O produto do Exemplo 37A, 4-bromo-5-metil-1-(tetraidro-piran-2-il)-3-trifluormetil-1H-pirazol, reagiu com ácido 4-(cianometilfenil) borônico (Combi-Blocks, San Diego, USA Cat. No.2444-001) nas condições descritas no Exemplo 1, para fornecer o composto do título.

37C. [4-(5-Metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-acetonitrila



Em {4-[5-Metil-1-(tetraidro-piran-2il)-3-tri-

fluormetil-1H-pirazol-4-il]-fenil}-acetonitrila (Exemplo 8B) (35 mg, 0,1 mmol, 1,0 equiv) em acetato de etila (1 ml) foi adicionado HCl em acetato de etila (1 ml) e a mistura foi agitada por 1 hora. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o composto do título foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂) eluindo com um gradiente linear (0 → 30% acetato de etila-gasolina) 16 mg (60%); LCMS (PS-A) R_t 2,85 min [M+H]⁺ 266.

37D. Preparação dos Compostos de Fórmula (I) a partir de [4-5-Metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il]-fenil]-acetonitrila

(i) O produto do Exemplo 37B pode reagir com benzaldeído nas condições descritas no Exemplo 1, para fornecer 2-[4-(5-metil-1-(tetraidro-piran-2-il)-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-fenil-propionitrila, que pode ser desprotegida por remoção do grupo 1-tetraidropiranila nas condições expostas no Exemplo 37C, para fornecer 2-[4-(3-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-fenil-propionitrila.

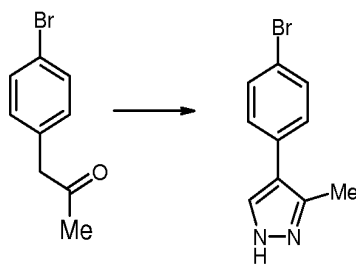
2-[4-(5-Metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-fenil-propionitrila ou seu derivado 1-tetraidropiranila pode ser reduzido de acordo com o método do Exemplo 6 (e em seguida, quando necessário, desprotegido de acordo com o método do Exemplo 41C), para fornecer 2-[4-(5-metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-fenil-propilamina.

O produto do Exemplo 37B pode também reagir com brometo de benzil magnésio ou brometo de fenil magnésio, nas condições e reação de Grignard descritas no Exemplo 5, para fornecer (em seguida à desproteção pelo método do Exemplo 37C) 1-benzil-2-[4-(5-metil-3-trifluormetil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina e 2-[4-(5-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-fenil-etilamina, respectivamente.

EXEMPLO 38

Construção do Sistema de Anéis Pirazol

38A. Síntese de 4-(4-Bromo-fenil)-3-metil-1H-pirazol



Em 4-bromofenilacetona (5,0 g, 23,5 mmol, 1,0 equiv) (Acros Organics 34216) foi adicionada N,N-dimetilformamida dimetil acetal (11,3 ml, 84,6 mmol, 3,6 equiv) e a mistura foi aquecida a 90 °C por 6 horas. Os solventes foram removidos e a goma resultante foi dissolvida em etanol (235 ml) com aquecimento adicional. Hidrato de hidrazina (1,37 ml, 28,2 mmol, 1.2 equiv) foi adicionada e

a mistura foi aquecida sob refluxo por 15 h. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o sólido foi triturado com diclorometano, para fornecer o composto do título, 2,24 g (40%); LCMS (PS-A) R_t 2,87 min $[M+H]^+$ 238. Mais material pôde ser isolado do licor mãe.

38B. Conversão de 4-(4-Bromo-fenil)-3-metil-1H-pirazol em compostos de Fórmula (I)

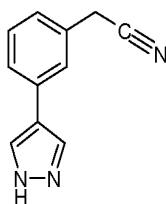
(i) 4-(4-Bromo-fenil)-3-metil-1H-pirazol pode ser protegido na posição-1 do anel pirazol, por formação do derivado de tetraidropiranila (THP), seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 38A. Um reagente de Grignard pode então ser preparado do componente bromo-fenila, por tratamento do derivado protegido com magnésio num solvente de éter em modo padrão (vide J. March, Advanced Organic Chemistry, 4a. Edição, 1992, John Wiley, New York, pgs. 622-625). O reagente de Grignard pode reagir com nitroestireno (o nitroestireno tendo sido preparado por um método padrão, tal como o método descrito em Organic Syntheses, Collective Volume 1, pág. 413) e o composto resultante de nitroetila reduzido para fornecer 2-{4-[3-metil-1-(tetraidro-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]-fenil}-2-fenil-etilamina. A remoção do grupo tetraidropiranila, empregando-se o método do Exemplo 8C, fornece 2-{4-[3-metil-1H-pirazol-4-il]-fenil}-2-fenil-etilamina.

(ii) O composto-bromo do Exemplo 38A pode ser convertido em compostos de fórmula (I), em que o grupo A

contém um átomo de azoto, que é ligado ao grupo F. A introdução de uma entidade contendo azoto pode ser realizada por reação do composto do Exemplo 38A com éster de terc-butila do ácido [3-(4-cloro-fenilamino)-propil]-metil-carbâmico, em condições de aminação catalisada por paládio, do tipo descrito em Organic Letters, 2002, vol. 4, No. 17, págs. 2885 - 2888, seguido por remoção do grupo de proteção t-butiloxicarbonila por métodos padrão.

EXEMPLO 39

[3-(1H-Pirazol-4-il)-fenil]-acetonitrila

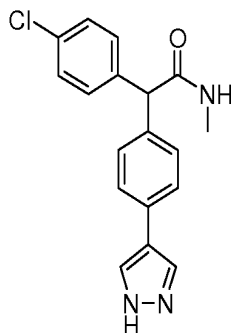


Seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, porém empregando-se 3-bromofenil-acetonitrila em lugar de 2-(4-clorofenil)-2-feniletilamina, obteve-se o composto do título. LCMS (PS-A) 2,35 min $[M+H]^+$ 184.

3-(1H-Pirazol-4-il)-fenil]-acetonitrila pode ser utilizada como um intermediário na preparação de compostos de fórmula (I), por exemplo, através uma reação de condensação aldeído, como descrito no Exemplo 2 ou uma reação e Grignard, como descrito no Exemplo 5.

EXEMPLO 40

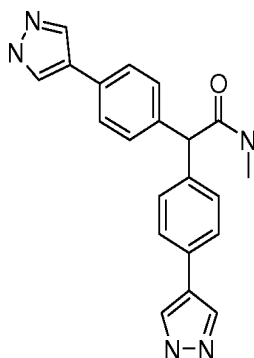
2-(4-Cloro-fenil)-N-metil-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-acetamida



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 12A, seguido por 12C, porém substituindo-se ácido bis-(4-cloro-fenil)-acético por ácido 3-(4-Bromo-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-propiónico e metil amina por amónia, obteve-se o composto do título. LC/MS (PS-A2): R_t 2,64 $[M+H]^+$ 326. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,79 (3H, s), 4,94, (1H, br s), 7,26-7,35 (6H, m), 7,55-7,57 (2H, m), 7,96 (2H, br s).

EXEMPLO 41

N-Metil-2,2-bis-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-
acetamida

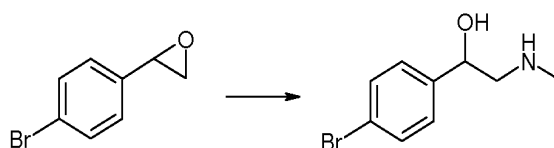


Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 40, obteve-se o composto do título. LC/MS (PS-A2): R_t 2,19 $[M+H]^+$ 358. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,80 (3H, s), 4,95, (1H, br s), 7,32 (4H, d), 7,56 (4H, d), 7,98 (4H, br s).

EXEMPLO 42

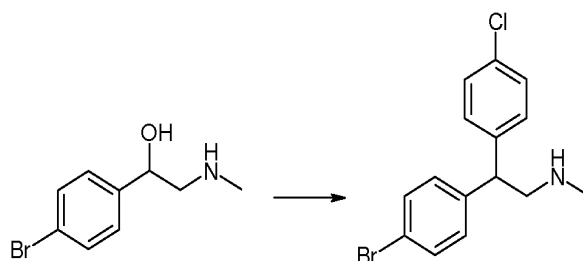
{2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina

42A. 1-(4-Bromo-fenil)-2-metilamino-etanol



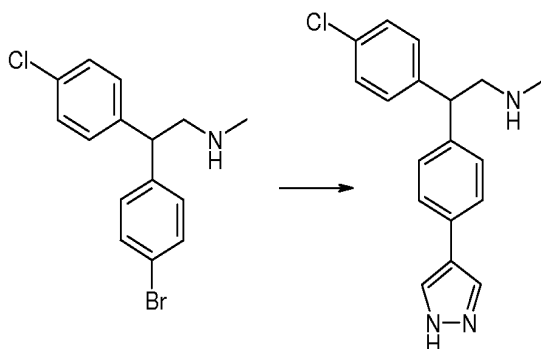
Uma solução de 2-(4-bromofenil)-oxirano (0,5g, 2,51 mmol) em metilamina (6,6 ml, 33% em volume em etanol, 25,12 mmol) foi agitada na temperatura ambiente numa atmosfera de azoto. Após 18 h, o solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi purificado através de sílica flash eluindo com diclorometano:metanol: ácido acético:água (120:15:3:2), para fornecer o desejado composto como o sal de ácido acético. Mais purificação através de coluna Phenomenex_Strata_SCX eluindo com metanol, seguido por 2N amónia em metanol, forneceu o produto desejado. LC/MS: (PS-B3) R_t 2,52 $[M+H]^+$ 230.

42B. [2-(4-Bromo-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-etil]-metil-amina



Cloreto de alumínio (278 mg, 2,087 mmol) foi adicionado em porções numa solução agitada de 1-(4-Bromo-fenil)-2-metilamino-etanol (160 mg, 0,696 mmol) em clorobenzeno (3 ml) e a mistura de reação agitada à temperatura ambiente por 17 h. Água (2 ml) foi adicionada em gotas e a mistura de reação foi então dividida entre diclorometano (100 ml) NaHCO₃ (30 ml). A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi então purificado por cromatografia de coluna Phenomex_Strata_SCX, eluindo com metanol, seguido por 2N amônia em metanol, para fornecer o desejado produto. LC/MS: (PS-B3) R_t 3,58 [M+H]⁺ 324.

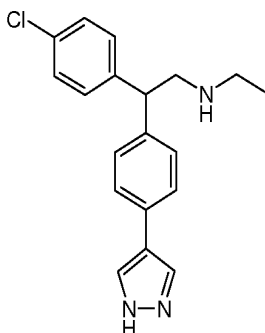
42C. {2-4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fe-nil]-etil}-metil-amina



Uma solução de [2-(4-Bromo-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-etil]-metil-amina (6,1 g, 13,716 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (5,3 g, 27,431 mmol) e K_3PO_4 (10,19 g, 48,00 mmol) em etanol (7,5 ml), metanol (11,5 ml), tolueno (7,5 ml) e água (11,5 ml) foi purgada com azoto por 2 minutos. Bis(tri-t-butil-fosfina)paládio (0) (175 mg, 2,5 mol %) foi então adicionado e a mistura de reação purgada com azoto por mais 2 minutos. A mistura foi então aquecida a 80 °C em azoto por um período de 17 h. Os solventes foram removidos e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e 2N NaOH. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas ($MgSO_4$) e concentradas sob pressão reduzida. A mistura de reação bruta foi purificada por cromatografia de coluna (SiO_2), eluindo com diclorometano:metanol:ácido acético:água (90:18:3:2) para fornecer o composto do título (3,6 g); LCMS (PS-A2) R_t 2,08 min $[M+H]^+$ 312.

EXEMPLO 43

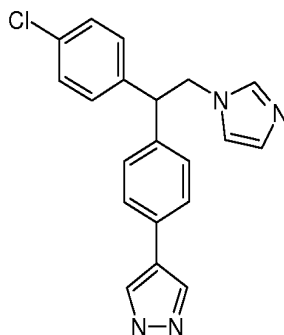
{2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-etil-amina



Seguindo-se os procedimentos descritos nos Exemplos 42A a 42C, porém substituindo-se etilamina por metilamina, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 2,11 $[M+H]^+$ 326, ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 1,15 (3H, t), 2,83 (2H, q), 3,35-3,43 (2H, m), 4,25 (1H, t), 7,30-7,48 (6H, m), 7,57 (2H, d), 7,95 (2H, s).

EXEMPLO 44

4-{4-[1-(4-Cloro-fenil)-2-imidazol-1-il-etil]-fenil}-1H-pirazol

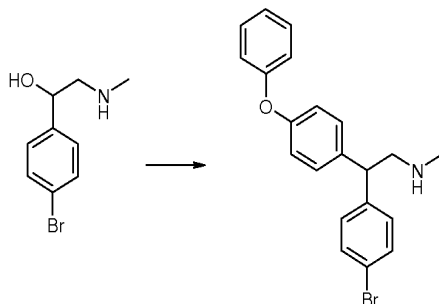


Seguindo-se os procedimentos descritos nos Exemplos 42A a 42C, porém substituindo-se imidazol por metilamina, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-B3) R_t 2,73 $[M+H]^+$ 349. ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 4,60 (1H, t), 4,95 (2H, d), 7,32 (2H, d), 7,42 (4H, s), 7,53-7,60 (3H, m), 7,70 (1H, s), 8,05 (2H, s), 9,0 (1H, s).

EXEMPLO 45

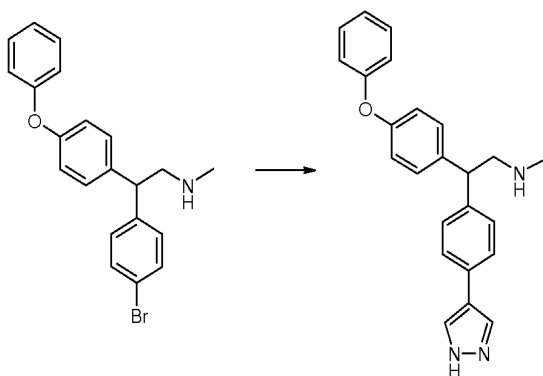
Metil-{2-(4-fenóxi-fenil)-2-[4-(^1H -pirazol-4-il)-fenil]-etil}-amina

45A. [2-(4-Bromo-fenil)-2-(4-fenóxi-fenil)-etil]-metil-amina



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 42B, porém substituindo-se difenil éter por clorobenzeno e empregando-se nitrobenzeno como solvente, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 2,54 $[M+H]^+$ 382.

45B Metil-{2-(4-fenóxi-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-amina



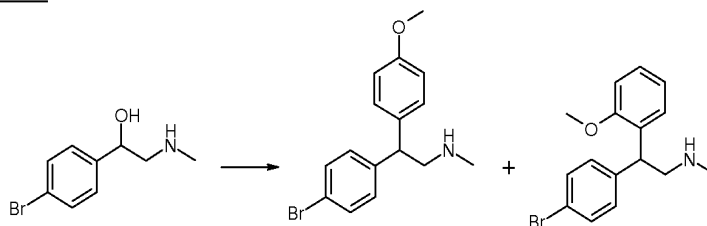
Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 42C, porém substituindo-se [2-(4-Bromo-fenil)-2-(4-fenóxi-fenil)-etil]-metil-amina por [2-(4-Bromo-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-etil]-metil-amina, obteve-se o composto do título.

LC/MS: (PS-B3) R_t 3,04 $[M+H]^+$ 370. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,75 (3H, s), 3,75 (2H, d), 4,38 (1H, t), 6,98 (4H, dd), 7,12 (1H, t), 7,33-7,40 (6H, m), 7,61 (2H, d), 7,95 (2H, s).

EXEMPLO 46

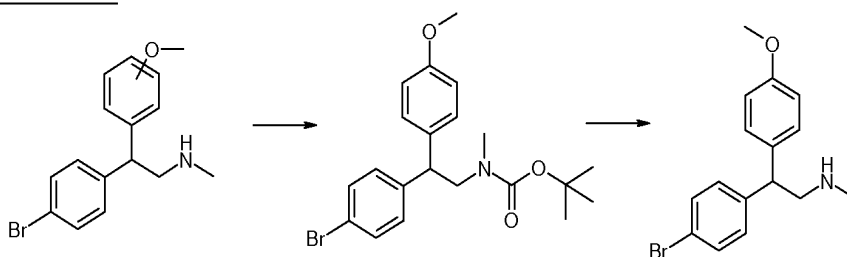
{2-(4-Metóxi-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina

46A. [2-(4-Bromo-fenil)-2-(4-metóxi-fenil)-etil]-metil-amina



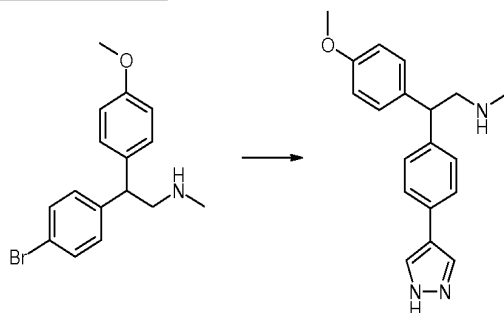
Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 42B, porém substituindo-se anisol por clorobenzeno, o composto do título obteve-se como uma mistura de regioisómeros (ca 4:1) com o correspondente análogo orto-metóxi.
LC/MS: (PS-B3) R_t 3,24 $[M+H]^+$ 320.

46B. [2-(4-Bromo-fenil)-2-(4-metóxi-fenil)-etil]-metil-amina



BOC₂O (941 mg, 4,309 mmol) foi adicionado numa solução de [2-(4-Bromo-fenil)-2-(4-metóxi-fenil)-etil]-metil-amina (e seu regioisômero) (1,38g, 4,309 mmol) em diclorometano (10 ml). Após agitar à temperatura ambiente por 16 h, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash eluindo com acetato de etila/éter e petróleo (1:9) para produzir o composto protegido por BOC intermediário como o único isômero desejado (540 mg). O produto foi então agitado numa solução saturada de HCl em éter dietílico (30 ml) por 3 dias. A remoção do solvente sob pressão reduzida propiciou o composto do título como o sal HCl. LC/MS: (PS-B3) R_t 3,21 [M+H]⁺ 320.

46C. 2-(4-Metóxi-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina



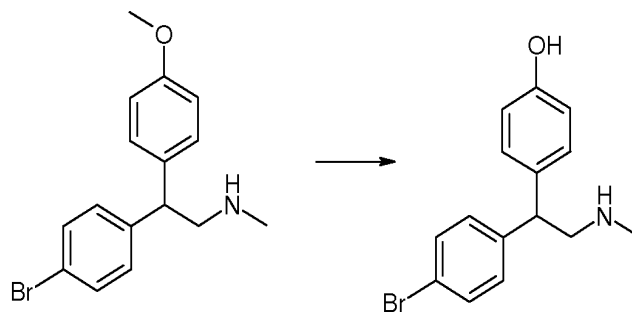
Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 42C, porém substituindo-se [2-(4-Bromo-fenil)-2-(4-metóxi-fenil)-etil]-metil-amina por [2-(4-Bromo-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-etil]-metil-amina, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-B3) R_t 2,52 [M+H]⁺ 308. ¹H RMN (Me-d₃-OD) δ 2,75

(3H, s), 3,75 (2H, dd), 3,80 (3H, s), 4,38 (1H, t), 6,95 (2H, d), 7,32 (2H, d), 7,45 (2H, d), 7,70 (2H, d), 8,52 (2H, s).

EXEMPLO 47

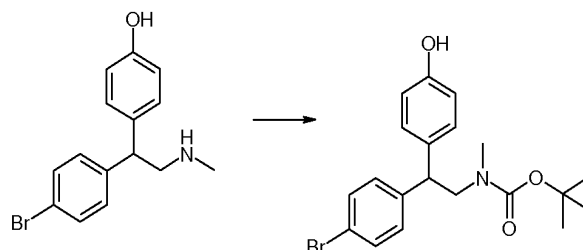
Metil-{2-[4-(pirazin-2-ilóxi)-fenil]-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-amina

47A. 4-[1-(4-Bromo-fenil)-2-metilamino-etil]-fe-nol



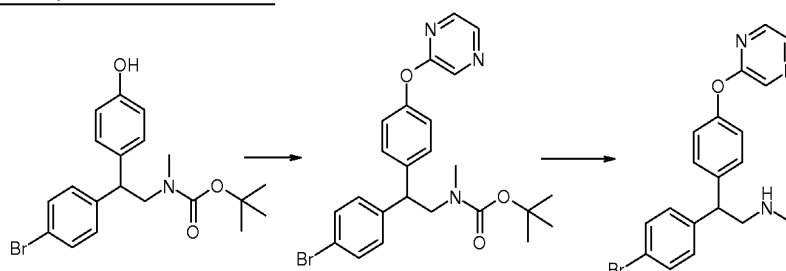
Tribrometo de boro (7,8 ml, 1,0M em diclorometano) foi adicionado lentamente numa solução de [2-(4-Bromo-fenil)-2-(4-metóxi-fenil)-etil]-metil-amina (500 mg, 1,56 mmol) em diclorometano (8ml) a 0 °C, numa atmosfera de azoto. Deixou-se a mistura de reação aquecer à temperatura ambiente e agitou-se então por mais uma hora. A mistura foi vertida em gelo e então diluída com diclorometano e solução NaHCO₃. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada para fornecer o produto desejado. LCMS: (PS-B3) R_t 2,76 [M+H]⁺ 306.

47B. Éster de terc-butila do ácido [2-(4-Bromo-fenil)-2-(4-hidróxi-fenil)-etil]-metil-carbâmico



BOC₂O (269 mg, 1,23 mmol) foi adicionado a uma solução de 4-[1-(4-Bromo-fenil)-2-metilamino-etil]-fenol (360 mg, 1,18 mmol) em diclorometano (20ml). Após agitar à temperatura ambiente por 16 h, o solvente foi removido sob pressão reduzida o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂), eluindo com acetato de etila/éter de petróleo (1:4), para produzir o composto do título. LC/MS: (FL-A) R_t 3,85 [M+H]⁺ 406.

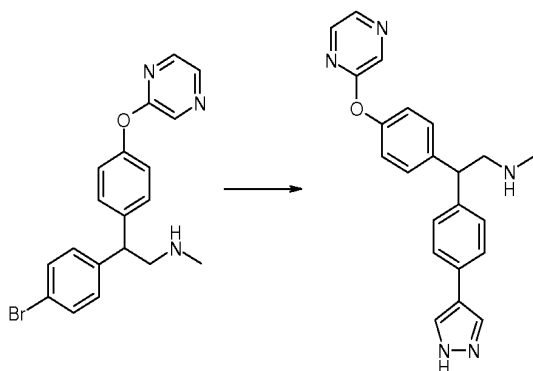
47C 2-(4-Bromo-fenil)-2-[4-(pirazin-2-ilóxi)-fenil]-etil}-metil-amina



Uma solução de éster de terc-butila do ácido [2-(4-Bromo-fenil)-2-(4-hidróxi-fenil)-etil]-metil-carbâmico (125 mg, 0,31 mmol), 2-cloropirazina (35,2 mg, 0,31 mmol) e K₂CO₃ (213 mg, 1,54 mmol) em dimetilformamida (8ml) foi

aquecida a 100 °C por 17 h. No arrefecimento, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e solução de NaHCO₃ saturada. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada. O produto bruto foi então tratado com HCl saturado em dietil éter (15 ml) e agitado à temperatura ambiente por 72 horas. O solvente foi então removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna Phenomenex_Strata_SCX eluindo com metanol, seguido por amónia 2N em metanol, para fornecer o desejado produto (82 mg). LC/MS: (PS-B3) R_t 3,17 [M+H]⁺ 384.

47D Metil-{2-[4-(pirazin-2-ilóxi)-fenil]-2-[4-1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-amina



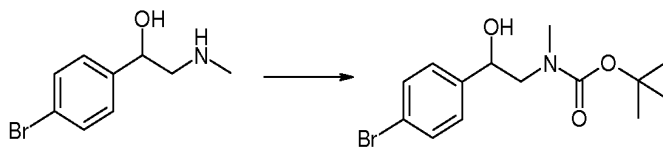
Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 42C, porém substituindo-se {2-(4-Bromo-fenil)-2-[4-(pirazin-2-ilóxi)-fenil]-etil}-metil-amina por [2-(4-Bromo-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-etil]-metil-amina, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-B3) R_t 2,48 [M+H]⁺ 372. ¹H RMN (Me-d₃-OD) δ 2,80 (3H, s), 3,75-3,90 (2H, m), 4,50 (1H,

t), 7,23 (2H, d), 7,50 (4H, t), 7,75 (2H, d), 8,12 (1H, d), 8,33 (1H, d), 8,42 (2H, s), 8,48 (1H, s).

EXEMPLO 48

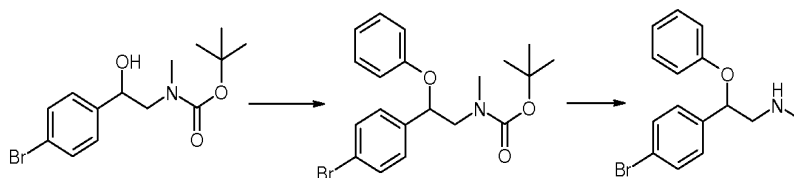
Metil-{2-fenóxi-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-amina

48A. Éster de terc-butila do ácido [2-(4-Bromo-fenil)-2-hidróxi-etil]-metil-carbâmico



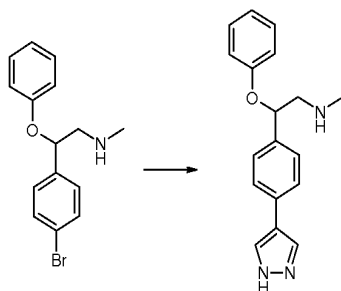
BOC₂O (1,90 g, 8,69 mmol) foi adicionado a uma solução de 1-(4-Bromo-fenil)-2-metilamino-etanol (2,00 g, 8,69 mmol) em diclorometano (20 ml). Após agitar à temperatura ambiente por 16 h, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂), eluindo com acetato de etila/éter de petróleo (1:4), para produzir o desejado produto (2,1 g). LC/MS: (PS-B3) R_t 3,16 [M+H]⁺ 330.

48B [2-(4-Bromo-fenil)-2-fenóxi-etil]-metil-amina



Azodicarboxilato de dietila (358 μ l, 2,27 mmol) foi adicionado em gotas a uma solução de éster de terc-butila do ácido [2-(4-Bromo-fenil)-2-hidróxi-etil]-metilcarbâmico (500 mg, 1,51 mmol), trifenilfosfina (596 mg, 2,27 mmol) e fenol (285 mg, 3,03 mmol) em tetraidrofurano (10 ml) e a mistura de reação agitada à temperatura ambiente, numa atmosfera de azoto, por 17 h. O solvente foi então removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e NaHCO₃ saturado. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e concentrada. O produto bruto foi então purificado por cromatografia de coluna (SiO₂), eluindo com acetato de etila/éter de petróleo (1:9), para produzir o composto protegido por BOC intermediário, que foi então agitado numa solução saturada de HCl em éter dietílico (20 ml) por 24 h. A remoção do solvente sob pressão reduzida propiciou o composto do título como o sal HCl. Mais purificação por cromatografia de coluna Phenomex_Strata_SCX, eluindo com metanol, seguido por amónia 2N em metanol, propiciou o produto desejado como a base livre (94 mg). LC/MS: (PS-B3) R_t 4,04 [M+H]⁺ 406.

48C Metil-{2-fenóxi-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-amina

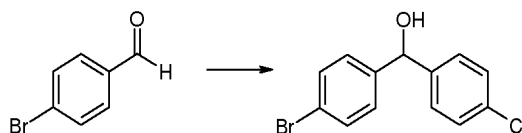


Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 42C, porém substituindo-se [2-(4-Bromo-fenil)-2-fenóxi-etil]-metil-amina por [2-(4-Bromo-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-etil]-metil-amina, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-B3) R_t 2,73 $[M-PhO+H]^+$ 200. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,50 (3H, s), 2,90 (1H, dd), 3,15 (1H, dd), 5,40 (1H, dd), 6,85 (1H, t), 6,90 (2H, d), 7,18 (2H, t), 7,40 (2H, d), 7,55 (2H, d), 7,93 (2H, s).

EXEMPLO 49

2-[(4-Cloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metóxi]-etilamina

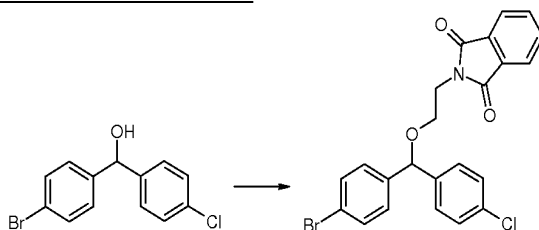
49A. (4-Bromo-fenil)-(4-cloro-fenil)-metanol



Brometo de 4-Clorofenilmagnésio (12,97 ml, solução 1M em éter dietílico) foi adicionado lentamente a uma solução de 4-bromobenzaldeído (2,0 g, 10,81 mmol) em tetraidrofurano (25 ml) a 0 °C, numa atmosfera de azoto. Deixou-se a mistura de reação aquecer à temperatura ambiente e foi agitada por 17 horas. Água (3 ml) foi então adicionada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi então dividido entre acetato de etila e

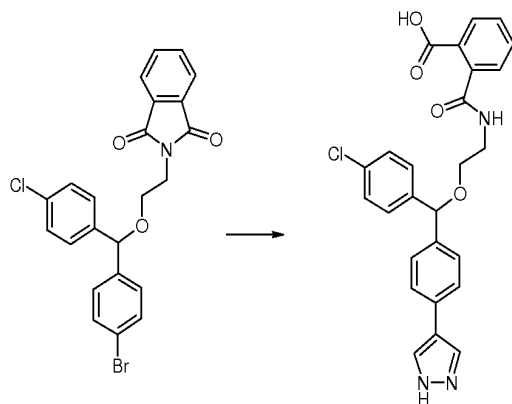
solução HCl 1N. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO_4), filtrada e concentrada. O produto bruto foi então purificado por cromatografia de coluna (SiO_2), eluindo com acetato de etila/éter de petróleo (1:9), para produzir o composto do título (2,30 g). LC/MS: (PS-B3) R_t 3,49 $[\text{M}-\text{H}_3]^+$ 297.

49B. 2-{2-[(4-Bromo-fenil)-(4-cloro-fenil)-metóxi]-etil}-isoindol-1,3-diona



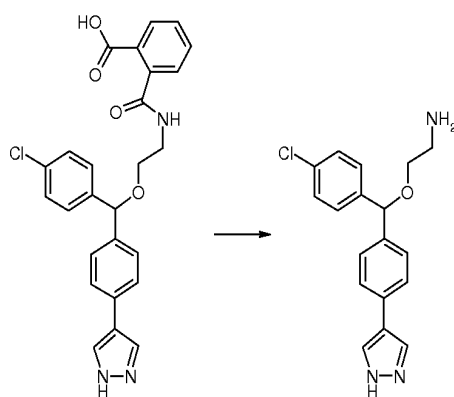
Uma mistura de (4-Bromo-fenil)-(4-cloro-fenil)-metanol (2,3 g, 7,73 mmol), N-(2-hidroxietil) ftalimida (1,4g, 7,36 mmol) e monoidrato do ácido *para*-toluenossulfônico (560 mg, 2,94 mmol) em tolueno (50 ml) foi aquecida sob refluxo em condições Dean-Stark 17 h. No arrefecimento, o solvente foi removido e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi então seca (MgSO_4), filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_4), eluindo com acetato de etila/éter de petróleo (1:4), para produzir o composto do título (1,95 g). LC/MS: (PS-B3) R_t 4,07 ião de massa não observável.

49C. Ácido N-(2-{(4-Cloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metóxi}-etil)-ftalâmico



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 42C, porém substituindo-se 2-{2-[(4-Bromo-fenil)-(4-cloro-fenil)-metóxi]-etil}-isoindol-1,3-diona por [2-(4-Bromo-fenil)-2-(4-cloro-fenil)-etil]-metil-amina, obteve-se o composto do título. LC/MS: (FS-A) R_t 2,85 $[M-H]^+$ 474.

49D. 2-[(4-Cloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metóxi]-etilamina

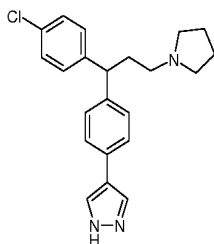


Monoidrato de hidrazida (159 l, 3,28 mmol) foi adicionado numa solução de ácido N-(2-[(4-Cloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metóxi]-etil)-ftalâmico (260 mg,

0,55 mmol) em metanol (6 ml) e a mistura de reação agitada a 80 °C por 16 h. No arrefecimento, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂), eluindo com diclorometano:metanol:ácido acético (90:18:3:2). Mais purificação por cromatografia de coluna Phenomex_Strata_SCX, eluindo com metanol, seguido por amónia 2N em metanol, propiciou o desejado produto como uma base livre (120 mg). LC/MS: (FL-A) R_t 2,07 [M-NH₂CH₂CH₂O+H]⁺ 267. ¹H RMN (Me-d, -OD) δ 2,85 (2H, t), 3,55 (2H, t), 5,45 (1H, s), 7,35-7,40 (6H, m), 7,58 (2H, d), 7,95 (2H, s).

EXEMPLO 50

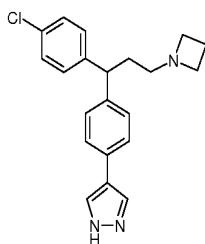
4-{4-[1-(4-Cloro-fenil)-3-pirrolidin-1-il-propil]-fenil}-1H-pirazol



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 8, porém substituindo-se pirrolidina por metilamina, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 2,25 [M+H]⁺ 366. ¹H RMN (Me-d₃-OD) δ 1,83-1,95 (2H, m), 1,95-2,09 (2H, m), 2,4-2,5 (2H, m), 2,88-2,97 (2H, m), 3,02 (2H, dd), 3,52-3,61 (2H, m), 4,02 (1H, t), 7,25 (4H, q), 7,32 (2H, d), 7,55 (2H, d), 8,41 (2H, s).

EXEMPLO 51

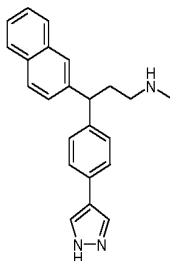
4-{4-[3-Azetidin-1-il-1-(4-cloro-fenil)-propil]-
fenil]-1H-pirazol



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 8, porém substituindo-se pirrolidina por metilamina, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 2,18 $[M+H]^+$ 352. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,12-2,25 (2H, m), 3,00 (2H, t), 3,85-3,98 (5H, m), 4,05-4,17 (2H, m), 7,18 (2H, d), 7,19 (4H, s), 7,45 (2H, d), 7,83 (2H, s).

EXEMPLO 52

Metil-3-naftalen-2-il-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-propil}-amina

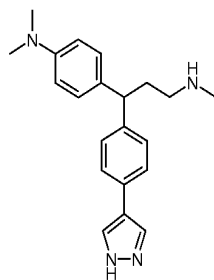


Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 8, porém substituindo-se brometo de 2-naftilmagnésio por

brometo de 4-clorofenilmagnésio, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 2,26 $[M+H]^+$ 342. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,57-2,70 (2H, m), 2,70 (3H, s), 2,90-3,10 (2H, m), 4,32 (1H, t), 7,40-7,52 (5H, m), 7,70 (2H, m), 7,80-7,90 (4H, m), 8,70 (2H, s).

EXEMPLO 53

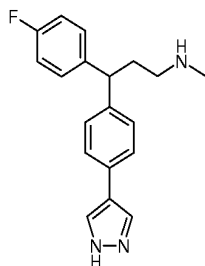
Dimetil-(4-{3-metilamino-1-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-fenil)-amina



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 8, porém substituindo-se brometo de 4-(N,N-dimetil) anilina por brometo de 4-clorofenilmagnésio, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 1,55 $[M+H]^+$ 335. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,46-2,60 (2H, m), 2,69 (3H, s), 2,95 (2H, t), 3,27 (6H, s), 4,25 (^1H , t), 7,45 (2H, d), 7,60-7,72 (6H, m), 8,50 (2H, s).

EXEMPLO 54

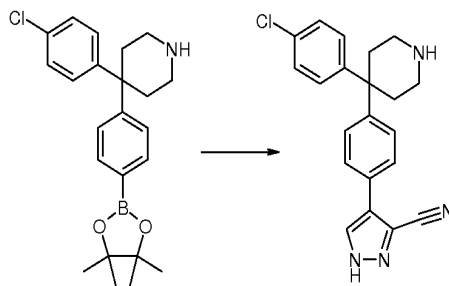
{3-(4-Flúor-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-metil-amina



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 8, porém substituindo-se brometo de 4-fluorfenilmagnésio por brometo de 4-clorofenilmagnésio, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 2,05 $[M+H]^+$ 310. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,40-2,55 (2H, d), 2,70 (3H, s), 2,90-3,0 (2H, m), 4,12 (1H, t), 7,05 (2H, t), 7,32-7,40 (4H, m), 7,63 (2H, d), 8,33 (2H, s).

EXEMPLO 55

4-{4-[4-(4-Cloro-fenil)-piperidin-4-il]-fenil}-1H-pirazol-3-carbonitrila

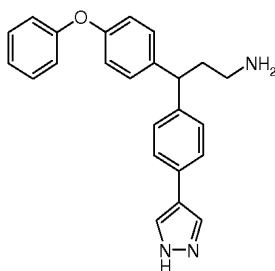


Seguindo-se o procedimento do Exemplo 1, porém empregando-se 4-(4-Cloro-fenil)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan -2-il)-fenil]-piperidina em lugar de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol e

4-bromo-1H-pirazol-3-carbonitrila em vez de cloridreto de 2-(4-clorofenil)-2-feniletilamina forneceu o composto do título LC/MS: (PS-A2) R_t 2,22 $[M+H]^+$ 363. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,52-2,70 (4H, m), 3,10-3,20 (4H, m), 7,25 (4H, s), 7,37 (2H, d), 7,58 (2H, d), 8,02 (^1H , s).

EXEMPLO 56

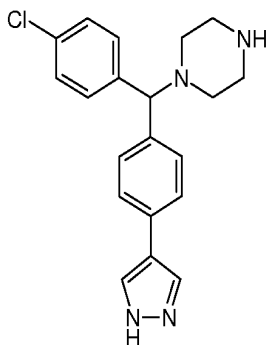
3-(4-Fenóxi-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 8, porém substituindo-se brometo de 4-fenoxifenilmagnésio por brometo de 4-clorofenilmagnésio e amônia por metilamina, obteve-se o composto do título LC/MS: (PS-A2) R_t 2,28 $[M+H]^+$ 370,34. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,38-2,46 (2H, m), 2,85-2,92 (2H, t), 4,03-4,10 (1H, t), 6,94-7,0 (4H, d), 7,08-7,14 (1H, t), 7,30-7,39 (6H, m), 7,55-7,58 (2H, d), 7,90-7,97 (2H, br s), 8,54-8,60 (1H, br s).

EXEMPLO 57

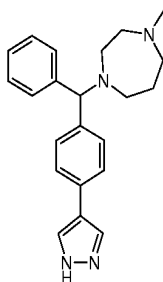
1-[(4-Cloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metil]-piperazina



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 1, porém substituindo-se 1-(4,4'-dicloro-benzidril)-piperazina por cloridreto de 2-(4-clorofenil)-2-feniletilamina, forneceu-se o composto do título LC/MS: (PS-B3) R_t 2,82 $[M-H]^+$ 351.27. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 3,0-3,25 (4H, m), 3,45-3,65 (4H, m), 5,05-5,25 (1H, br s), 7,40-7,50 (2H, d), 7,65-7,83 (6H, m), 8,45 (2H, s).

EXEMPLO 58

1-Metil-4-{fenil-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metil}-[1,4]diazepano



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1, porém substituindo-se cloridreto de 1-[p-clorodifenilmetil]-4-metil-1,4-diazaciclo-heptano por cloridreto de 2-(4-clorofenil)-2-feniletilamina forneceu-se o composto do

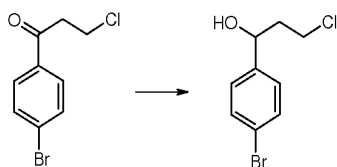
título LC/MS: (PS-B3) R_t 2,85 $[M+H]^+$ 347,18. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,25-2,60 (2H, brm), 3,00 (3H, s), 3,40-4,18 (8H, br m), 5,78 (1H, s), 7,40-7,48 (1H, m), 7,49-7,55 (2H, t), 7,75-7,80 (2H, d), 7,82-7,98 (4H, m), 8,32 (2H, s).

EXEMPLO 59

{3-(3-Cloro-fenóxi)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-metil-amina

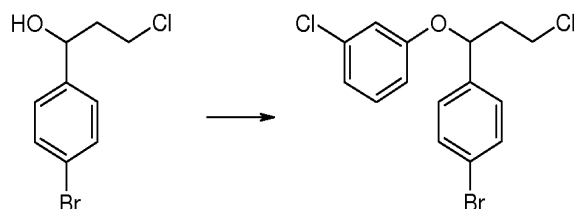
59A. 1-(4-Bromo-fenil)-3-cloro-propan-1-ol

(J. Med. Chem, 2004, 47, 3924-3926)



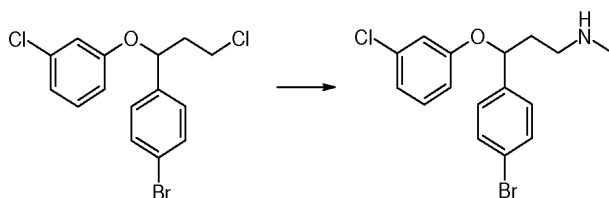
Numa solução de 1-(4-Bromo-fenil)-3-cloro-propan-1-ona (1g, 4,04 mmol) em tetraidrofurano (9 ml) e água (0,58ml) foi adicionado boroidreto de sódio (0,16g, 4,28 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, interrompida com adição cuidadosa de água e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram separadas, secas ($MgSO_4$), filtradas e concentradas para fornecer o composto do título, que foi utilizado na etapa seguinte sem mais purificação. LC/MS: (PS-A2) R_t 3,07 $[M+H]^+$ sem ionização.

59B. [3-(4-Bromo-fenil)-3-(3-cloro-fenóxi)-propil]-cloreto



3-Clorofenol reagiu com 1-(4-Bromo-fenil)-3-cloro-propan-1-ol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 48B, para fornecer o composto do título, que foi utilizado na etapa seguinte sem mais purificação.

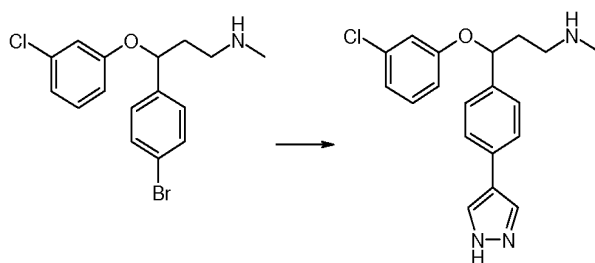
59C. [3-(4-Bromo-fenil)-3-(3-cloro-fenóxi)-propil]-metil-amina



Uma solução de 3-(4-Bromo-fenil)-3-(3-cloro-fenóxi)-propil]-cloreto em 33% metilamina em etanol (4 ml) foi aquecida num microondas CEM a 100 °C por 30 minutos, empregando-se uma potência de 50W. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado através de coluna de troca iónica Phenomenex_Strata_SCX, eluindo com metanol, seguido por amónia 2N em metanol. O produto foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂), eluindo com diclorometano

para diclorometano:metanol:ácido acético: água (90:18:3:2), empregando-se biotage SP4 para fornecer o composto do título. LC/MS: (PS-B3) R_t 3,42 $[M+H]^+$ 356,19.

59D. {3-(3-Cloro-fenóxi)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-metil-amina

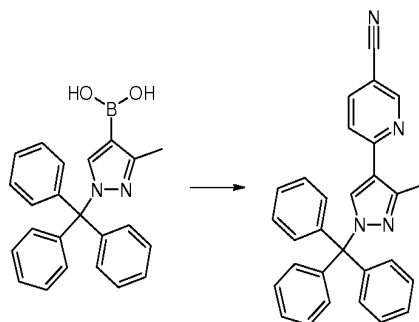


[3-(4-Bromo-fenil)-3-(3-cloro-fenóxi)-propil]-metil-amina reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, para fornecer o composto do título. LC/MS: (PS-B3) R_t 2,80 $[M+H]^+$ 342,26. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,19-2,30 (1H, m), 2,30-2,45 (1H, m), 2,72 (3H, s), 3,10-3,28 (2H, m), 5,40-5,47 (1H, m), 6,80-6,88 (1H, d), 6,88-6,94 (1H, d), 6,96 (1H, s), 7,15-7,20 (1H, t), 7,38-7,45 (2H, d), 7,57-7,65 (2H, d), 7,98 (2H, s).

EXEMPLO 60

Metil-2-{2-fenil-2-[6-(1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-etil}-amina

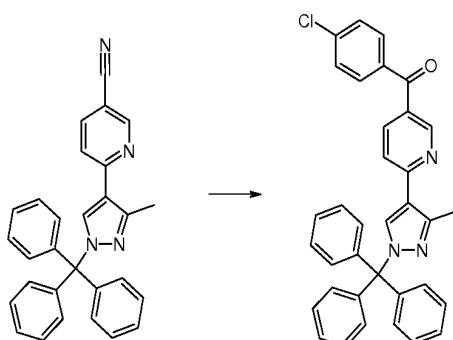
60A. 6-(3-metil-1-tritil-1H-pirazol-4-il)-nicotinamida



Numa solução de 6-cloro-nicotinonitrila (0,2 g, 1,49 mmol) e ácido 3-metil-1-tritil-1H-prazol-4-borônico* (0,5 g, 1,36 mmol) em etilenoglicol dimetil éter (3 ml), foi adicionado carbonato de sódio (0,36 g, 3,39 mmol) em água (1,5 ml). A mistura de reação foi degaseificada com azoto antes da adição de tetracis(trifenilfosfino)paládio (0) e então aquecida num microondas CEM a 135 °C por 30 minutos (potência 50W). A reação dividiu-se entre água e acetato de etila, foi basificada com água com NaOH 2N, os extratos orgânicos foram combinados, secos (MgSO₄) e o solvente removido. O produto bruto foi suspenso em pequeno volume de metanol, o precipitado branco foi filtrado para fornecer o composto do título (0,32 g, produção 53%). LC/MS: (PS-A2) R_t 4,52 [M+H]⁺ 427,26.

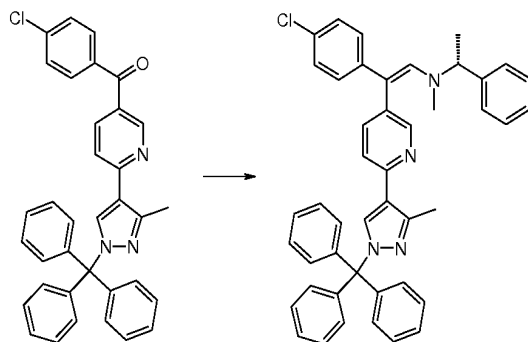
* Este material de partida pode ser produzido pelo método descrito em EP1382603A1.

60B. (4-cloro-fenil)-[6-(3-metil-1-tritil-1H-pirazolo-4-il)-piridin-3-il]-metanona



Numa solução de 6-(3-metil-1-tritil-1H-pirazol-4-il)-nicotinonitrila (0,5 g, 1,17 mmol) em tetraidrofurano (4 ml) foi adicionado brometo de 4-clorobenzenomagnésio (1,52 ml, 1,52 mmol, 1M em dietil éter); a mistura de reação foi agitada em azoto por 16 horas. A reação foi interrompida a um pH inferior a 2 pela adição de HCl 2N e agitada por 1 hora. Em seguida ajustada a pH 8 com bicarbonato de sódio saturado e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram combinados, secos (MgSO_4), o solvente foi removido e o resíduo purificado por cromatografia de coluna (SiO_2), eluindo com gasolina para acetato de etila:éter de petróleo (15:85), para produzir o composto do título (0,49 mg, produção 77%). LC/MS: (PS-A2) R_t 4,45 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 540,30, 542,28.

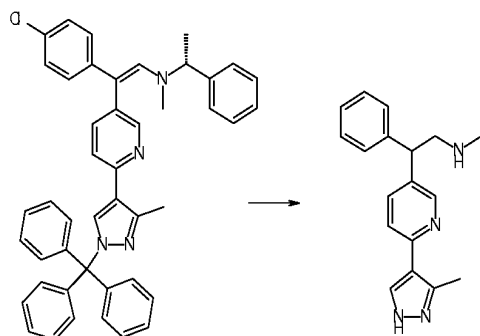
60C. {2-(4-Cloro-fenil)-2-[6-(3-metil-1-tritil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-vinil(1-fenil-etil)-amina}



n-Butyllítio (0,47ml, 0,76 mmol, 1,6 M in Hexanos) foi adicionado em gotas numa solução de (R) (Difenilfosfinoilmetil)-metil-(1-fenil-etil)-amina* (0,18 g, 0,51 mmol) em tetraidrofurano seco (9ml) a -15°C . Após 15 minutos, uma solução de (4-Cloro-fenil)-[6-(3-metil-1-tritil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]metanona (0,14 g, 0,25 mmol) em tetraidrofurano (0,9 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada por mais 30 minutos a -15°C , antes de aquecer à temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi interrompida com água, extraída com dietil éter, os extratos orgânicos foram combinados, secos (MgSO_4) e concentrados para fornecer o composto do título, que foi utilizado na etapa seguinte sem mais purificação.

* Este material de partida pode ser produzido pelo método descrito em Tetrahedron Asymmetry, 2003, 14, 1309-1316.

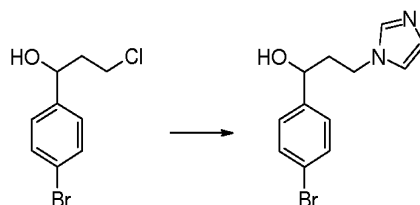
60D. Metil-{2-fenil-2-[6-(1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-etil}-amina



Numa solução de {2-(4-Cloro-fenil)-2-[6-(3-metil-1-tríttil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-vinil}-metil-(1-fenil-etil)-amina em etanol foi adicionada paládio, 10 % em peso sobre carvão ativado e a mistura de reação foi submetida a uma atmosfera de hidrogénio por 17 h. A mistura foi filtrada através de Celite^(R), o licor mãe concentrado, o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂), eluindo com diclorometano: metanol: ácido acético: água (240:20:3:2) para diclorometano: metanol: ácido acético: água (90: 18: 3:2), para fornecer o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 1,59 [M+H]⁺ 293,18. ¹H RMN (Me-d₃-OD) δ 2,35 (3H, s), 2,40 (3H, s), 3,25 (2H, s), 4,15-4,20 (1H, t), 7,10-7,18 (1H, m), 7,25 (4H, m), 7,45 (1H, d), 7,67 (1H, dd), 7,80 (1H, s), 8,38 (1H, s).

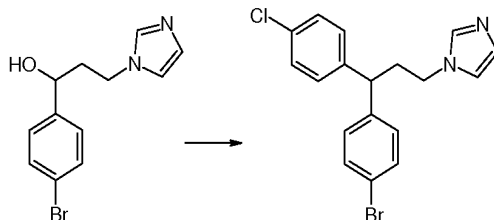
EXEMPLO 61

4-{4-[1-(4-cloro-fenil)-3-imidazol-1-il-propil]-fenil}-1H-pirazol

61A. 1-(4-bromo-fenil)-3-imidazol-1-il-propan-1-ol

Uma solução de 1-(4-Bromo-fenil)-3-cloro-propan-1-ol* (1,5 g, 6,01 mmol) e imidazol (1,23g, 18,03 mmol) em dimetilformamida (18 ml) foi aquecida a 100 °C por 18 h, em seguida dividida entre água e acetato de etila. Os extratos orgânicos foram combinados, secos (MgSO₄), filtrados, concentrados e purificados por cromatografia de coluna (SiO₂), eluindo com metanol: diclorometano (2:98) para metanol: diclorometano (6:94), para fornecer o composto do título (0,75 g, produção 44%). LC/MS: (PS-B3) R_t 2,48 [M]⁺ 281,14, 283,11.

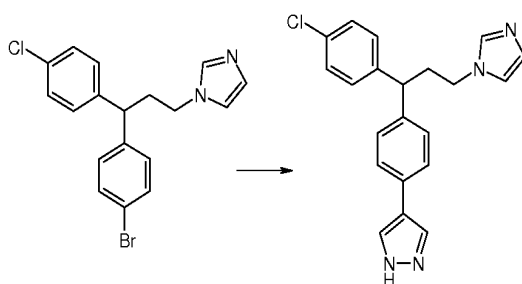
* Este material de partida pode ser produzido pelo método descrito no Exemplo 43A.

61B. 1-[-4-Bromo-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-propil]-¹H-imidazol

Clorobenzeno (5 ml) reagiu com 1-(4-Bromo-fenil)-3-imidazol-1-il-propan-1-ol (0,41 mg, 1,46 mmol), seguindo-

se o procedimento exposto no Exemplo 42B, para fornecer o composto do título (0,37 g, produção de 67%). LC/MS: (PS-A2) R_t 2,40 $[M+H]^+$ 375,16, 377,17.

61C. 4-{4-[1-(4-Cloro-fenil)-3-imidazol-1-il-propil]-fenil}-1H-pirazol

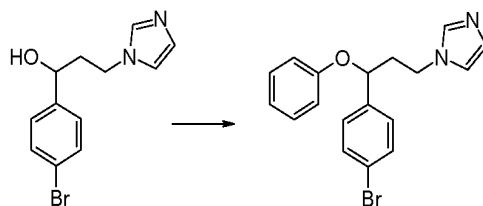


1-[3-(4-Bromo-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-propil]-1H-imidazol reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, para fornecer o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 2,21 $[M]^+$ 363,28. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,55-2,70 (2H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 3,95-4,10 (2H, m), 7,05 (1H, s), 7,10-7,60 (9H, m), 7,65 (1H, s), 7,90-8,00 (2H, d).

EXEMPLO 62

4-[4-(3-Imidazol-1-il-1-fenoxi-propil)-fenil]-1H-pirazol

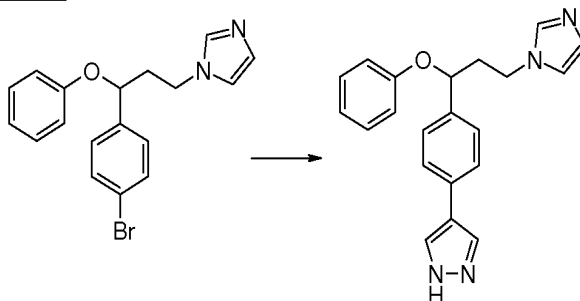
62A. 1-[3-(4-Bromo-fenil)-3-fenóxi-propil]-1H-imidazol



Fenol reagiu com 1-(4-Bromo-fenil)-3-imidazol-1-il-propan-1-ol*, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 48B, para fornecer o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 2,30 $[M+H]^+$ 357,26, 359,27.

*Este material de partida pode ser produzido pelo método descrito no Exemplo 47A.

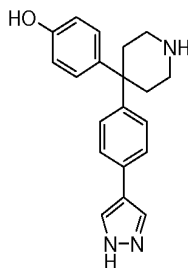
62B. 4-[4-(3-Imidazol-1-il-1-fenóxi-propil)-fe-nil]-1H-pirazol



1-[3-(4-Bromo-fenil)-3-fenóxi-propil]-1H-imidazol reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, para fornecer o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 2,05 $[M+H]^+$ 345,30, 1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,30-2,55 (2H, m), 4,25-4,45 (2H, m), 5,10-5,15 (1H, m), 6,80-6,90 (3H, m), 7,10 (1H, s), 7,15-7,20 (2H, t), 7,25 (1H, s), 7,35-7,40 (2H, d), 7,55-7,60 (2H, d), 7,85 (1H, s), 7,95 (2H, s).

EXEMPLO 63

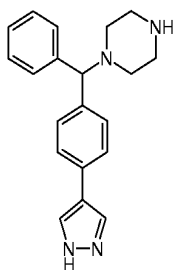
4-{4-[4-(1H-Pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-4-il}-
fenol



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 14, porém substituindo-se fenol por clorobenzeno, empregando-se nitrobenzeno como o solvente, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A3) R_t 5,07 $[M+H]^+$ 320. ^1H RMN (d_6 -DMSO) δ 7,97 (2H, s), 7,49 (2H, d), 7,25 (2H, d), 7,10 (2H, d), 6,68 (2H, d), 2,840 (4H, bs), 2,376 (4H, bs).

EXEMPLO 64

1-{(4-Cloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-
metil}-piperazina



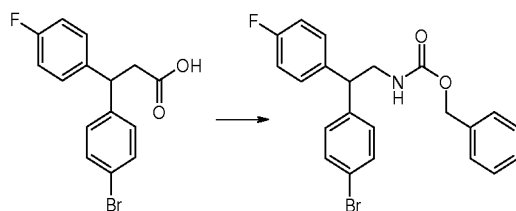
Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 57, obteve-se o composto do título. LCMS: (PS-A3) R_t 6,38 $[M+H]^+$ 319. ^1H RMN($Me-d_3$ -OD) δ 8,53 (2H, s), 7,90 (2H, d),

7,83 (2H, d), 7,71 (2H, d), 7,40-7,30 (3H, m), 5,70 (1H, s), 3,68 (4H, bs), 3,51-3,48 (4H, m).

EXEMPLO 65

{2-(4-Flúor-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina

65A. Éster benzílico do ácido [2-(4-Bromo-fenil)-2-(4-flúor-fenil)-etil]-carbâmico

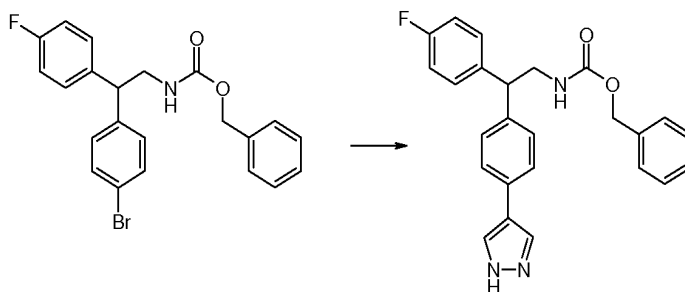


Numa solução de ácido 3-(4-fluorfenil)-3-(4-bromofenil) propiônico* (1,0 g, 3,09 mmol) em acetona (4 ml) a 0 °C foi adicionada sequencialmente trietilamina (561 µl, 4,02 mmol) em acetona (1,6 ml) e cloroformiato de etila (43 ul, 4,64 mmol) em acetona (1,6 ml). Deixou-se a reação aquecer à temperatura ambiente, agitada por 30 minutos antes de esfriar novamente a 0 °C e azida sódica (402 mg, 6,18 mmol) em água (1,6 ml) foi adicionada. A solução castanha resultante foi agitada por 45 minutos antes da adição de água (10 ml) e éter dietílico (10 ml). A camada aquosa foi separada e extraída ainda com acetato de etila (10 ml). Os licores orgânicos combinados foram lavados com salmoura saturada, secos (MgSO₄) e concentrados in vacuo. O

resíduo foi dissolvido em tolueno anidro (12 ml) antes da adição de álcool benzílico (567 μ l, 9,27 mmol) e aquecimento a 80 °C por 40 minutos. Deixou-se a reação esfriar à temperatura ambiente antes da adição de acetato de etila (50 ml) e bicarbonato de sódio saturado (50 ml). Os licores orgânicos foram separados e lavados com mais solução de bicarbonato (50 ml), ácido clorídrico (2N, 100 ml) e salmoura saturada (50 ml) antes da secagem (MgSO_4) e concentração in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2), eluindo com gradiente de acetato de etila/gasolina (5:95), para fornecer o composto do título (594 mg, 45%). LCMS: (PS-A2) R_t 3,18 Sem Ionização.

* Este material de partida pode ser produzido pelo método descrito no Exemplo 8A a 8C, substituindo-se brometo de 4-fluorfenilmagnésio por brometo de 4-clorofenilmagnésio.

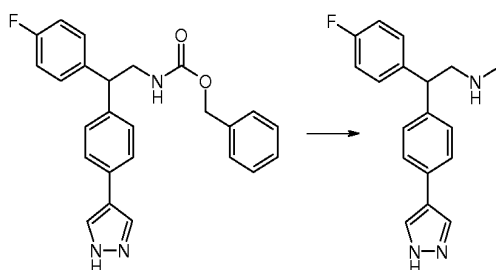
65B. Éster benzílico do ácido {2-(4-Flúor-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-carbâmico



Éster benzílico do ácido[2-(4-Bromo-fenil)-2-(4-flúor-fenil)-etil]-carbâmico reagiu com 4-(4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, para fornecer o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 3,20 $[M+H]^+$ 416.

65C. 2-(4-Flúor-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina

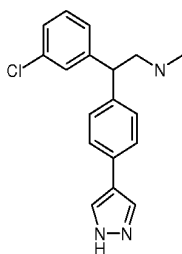


Hidreto de lítio alumínio (5,3 ml, 5,30 mmol, 1M em tetraidrofurano) foi lentamente adicionado a éster benzílico do ácido {2-(4-Flúor-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-carbâmico (439 mg, 1,06 mmol) em tetraidrofurano (5 ml) a 0 °C em azoto. Deixou-se a mistura de reação aquecer à temperatura ambiente, agitada por 51 h e interrompida com água (5 ml), hidróxido de sódio aquoso (2N, 5 ml) e acetato de etila (10 ml). A camada aquosa foi separada, extraída com acetato de etila (2 x 20 ml). Os licorres orgânicos combinados foram lavados com salmoura aquosa saturada, em seguida secos ($MgSO_4$) e concentrados in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2), eluindo com gradiente de diclorometano: metanol: ácido acético: água (120:15:3:2) para (90:18:3:2) para fornecer o composto do título, que foi subsequentemente convertido no sal cloridreto (100 mg, 32%). LC/MS: (PS-A2)

R_t 1.87 $[M+H]^+$ 296. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 8,20 (2H, s), 7,57 (2H, d), 7,34-7,29 (4H, m), 7,02 (2H, t), 4,32 (1H, t), 3,67 (2H, d), 2,65 (3H, s).

EXEMPLO 66

{2-(3-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina

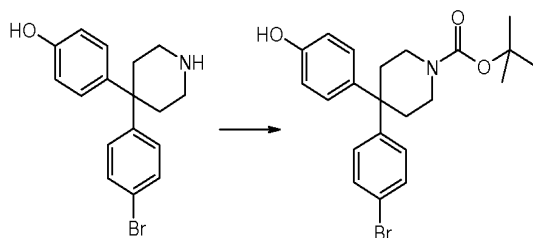


Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 65, porém substituindo-se brometo de 3-clorofenilmagnésio por brometo de 4-fluorfenilmagnésio, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A3) R_t 4,92 $[M+H]^+$ 312. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 8,50 (2H, s), 7,63 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,34 (1H, s), 7,30-7,20 (3H, m), 4,40 (1H, t), 3,70 (2H, d), 2,65 (3H, s).

EXEMPLO 67

4-[4-(2-Metóxi-etóxi)-fenil]-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina

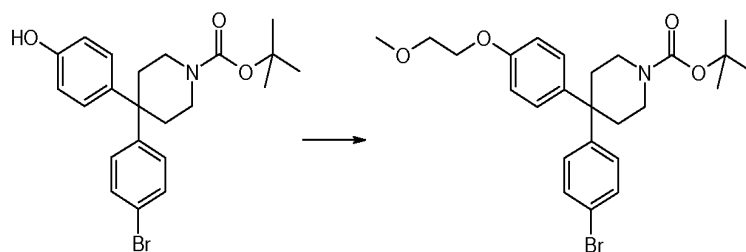
67A. Éster de terc-butila do ácido 4-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenil)-piperidino-1-carboxílico



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 47B, porém substituindo-se 4-[4-(4-Bromo-fenil)-piperidin-4-il]-fenol* por 4-[1-(4-Bromo-fenil)-2-metilamino-etil]-fenol, obteve-se o composto do título. ^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 7,45 (2H, d), 7,25 (2H, d), 7,11 (2H, d), 6,68 (2H, d), 3,35-3,18 (4H, m), 2,31-2,20 (4H, m), 1,38 (9H, s).

* Este material de partida pode ser produzido pelo método descrito no exemplo 63.

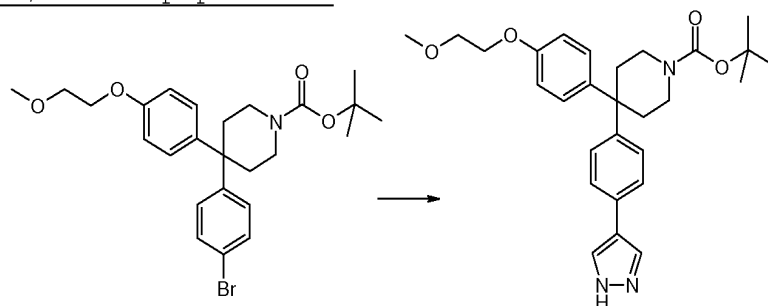
67B. Éster de terc-butila do ácido 4-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-piperidina-1-carboxílico



Uma solução de éster de terc-butila do ácido 4-(4-Bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenil)-piperidino-1-carboxílico (100 mg, 0,23 mmol), 2-bromoetil metiléter (200 ul) e carbonato de potássio (64 mg, 0,46 mmol) em dimetilformamida (2 ml) foi aquecida num microondas CEM ExplorerTM a 50 °C por 30 minutos, empregando-se uma potência de 50

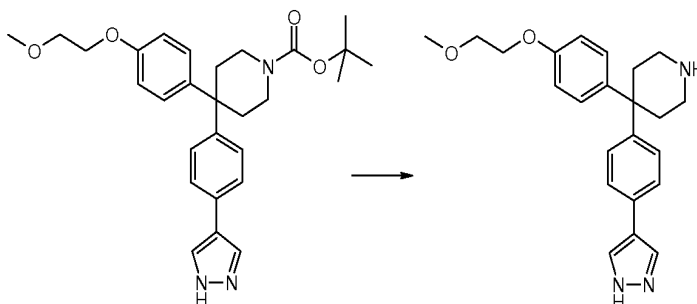
watts. A reação foi vertida dentro de hidróxido de sódio (2N, 4 ml), agitada por 5 minutos, em seguida extraída dentro de acetato de etila (2 x 30 ml). Os licores orgânicos combinados foram secos (MgSO_4), concentrados e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2), eluindo com gradiente de acetato de etila/gasolina (25:75) para (50:50), para fornecer o composto do título (82 mg). LCMS: (PS-A2) R_t 4,00 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 490.

67C. 4[4-(2-Metóxi-etóxi)-fenil]-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina



Éster de terc-butila do ácido 4-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-piperidino-1-carboxílico reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, substituindo-se tetracis trifenilfosfino paládio (0) como catalisador, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 3,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478.

67D. 4-[4-(2-Metóxi-etóxi)-fenil]-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina

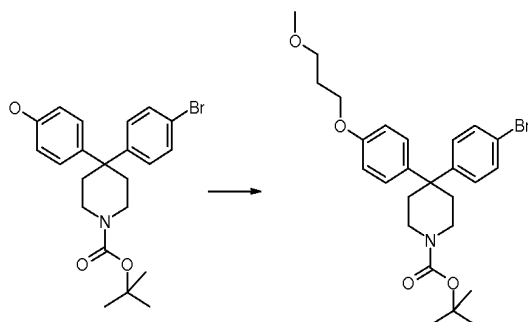


Ácido trifluoracético (1 ml) foi adicionado a uma solução de 4-[4-(2-Metóxi-etóxi)-fenil]-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina (87 mg) em diclorometano (1 ml). Após 30 minutos à temperatura ambiente, a reação foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila, em seguida extraído em ácido clorídrico (2N, 2 x 20 ml). As frações aquosas combinadas foram lavadas com acetato de etila, em seguida basificadas (2N NaOH) antes de retro-extração em acetato de etila (2 x 20 ml). Os licores orgânicos combinados foram lavados com solução salina saturada, em seguida secos (MgSO₄) e concentrados para produzir o composto do título (66 mg). LCMS: (PS-A3) R_t 6,08 [M+H]⁺ 378. ¹H RMN (Me-d₃-OD) δ 7,92 (2H, s), 7,51 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7,25 (2H, d), 6,89 (2H, d), 4,13 (2H, t), 3,73 (2H, t), 3,42 (3H, s), 2,94 (4H, bs), 2,44 (4H, bs).

EXEMPLO 68

4-[4-(3-Metóxi-propóxi)-fenil]-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina

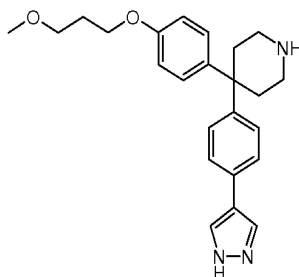
68A. Éster de terc-butila do ácido 4-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-piperidino-1-carboxílico



Cloreto de tosilato (572 mg, 3,0 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-metoxipropanol (191 μ l, 2,0 mmol) em piridina (1 ml). Esta foi agitada na temperatura ambiente por 5,5 h, em seguida diluída com acetato de etila (20 ml) e lavada com ácido clorídrico (2N, 3 x 10 ml) e salmoura saturada (10 ml). Os licores foram secos (MgSO_4) e concentrados para fornecer um óleo incolor (600 mg). Este óleo foi dissolvido em dimetilformamida (2 ml) e a esta solução foi adicionado carbonato de potássio (64 mg, 0,46 mmol) e éster de terc-butila do ácido 4-(4-bromo-fenil)-4-(4-hidróxi-fenil)-piperidino-1-carboxílico* (100 mg, 0,231 mmol). A mistura resultante foi agitada a 100 °C por 4 h. Uma vez arrefecida, foi adicionada água (20 ml) e a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 10 ml). Os licores orgânicos combinados foram lavados com salmoura (10 ml) antes da secagem (MgSO_4) e concentração. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2), eluindo com um gradiente de 10 - 20% acetato de etila/gasolina, para fornecer o composto do título como um óleo incolor (131 mg). LCMS: R_t 4,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 504.

* Este material de partida pode ser produzido pelo método descrito no Exemplo 67A.

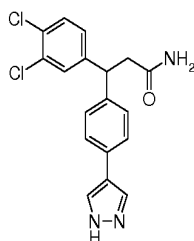
68B. 4-[4-(3-Metóxi-propóxi)-fenil]-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 67C e 67D, porém substituindo-se éster de terc-butila do ácido 4-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-piperidino-1-carboxílico por éster de terc-butila do ácido 4-(4-Bromo-fenil)-4-[4-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-piperidino-1-carboxílico, obteve-se o composto do título. LCMS: R_t 6,65 $[M+H]^+$ 392. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 7,94 (2H, s), 7,57 (2H, d), 7,34 (2H, d), 7,27 (2H, d), 6,91 (2H, d), 4,04 (2H, t), 3,56 (2H, t), 3,34-3,33 (5H, m), 3,24-3,22 (4H, m), 2,67-2,66 (4H, m).

EXEMPLO 69

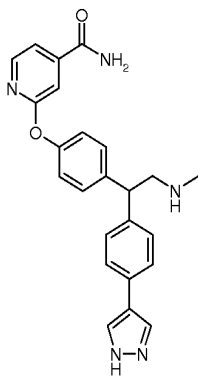
3-(3,4-Dicloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propionamida



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 9A e 9B, porém substituindo-se brometo de 3,4-diclorofenilmagnésio por brometo de 3,4-difluorfenilmagnésio, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A3) R_t 9,82 $[M+H]^+$ 360,14, 362,12. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,90-3,00 (2H, d), 4,50-4,60 (1H, t), 7,10-7,30 (3H, m), 7,40-7,45 (2H, d), 7,50-7,55 (2H, d), 7,85-8,05 (2H, br s).

EXEMPLO 70

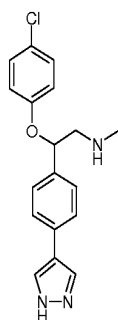
2-(4-{2-Metilamino-1-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-fenóxi)-isonicotinamida



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 47, porém substituindo-se 2-cloro-4-cianopiridina por 2-cloropirazina, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-B3) R_t 2,27 $[M+H]^+$ 414. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,45 (3H, s), 3,55 (1H, dd), 3,65 (1H, dd), 4,25 (1H, t), 7,10 (2H, d), 7,30-7,38 (3H, m), 7,40 (2H, d), 7,48 (1H, d), 7,56 (2H, d), 7,95 (2H, s), 8,22 (1H, d).

EXEMPLO 71

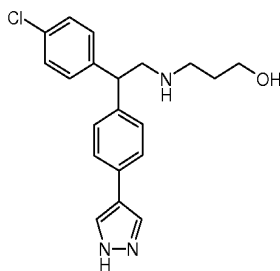
{2-(4-Cloro-fenóxi)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fe-
nil]-etil}-metil-amina



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 48, porém substituindo-se 4-clorofenol por fenol, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A3) R_t 2,29 $[M-ClPhO+H]^+$ 200. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,50 (3H, s), 2,86 (1H, dd), 3,10 (1H, dd), 5,35 (1H, dd), 6,89 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,40 (2H, d), 7,57 (2H, d), 7,93 (2H, s).

EXEMPLO 72

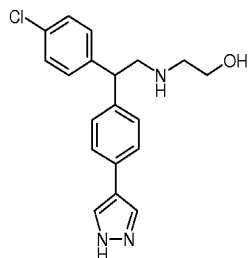
3-{2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-etilamino}-propan-1-ol



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 20, porém substituindo-se 3-aminopropan-1-ol por dimetil-amina, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 2,05 $[M+H]^+$ 356. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 1,87 (2H, quinteto), 1,98 (AcOH, s), 3,23 (2H, t), 3,68 (2H, t), 3,75 (2H, dd), 4,4 (1H, t), 7,36 (2H, d), 7,4 (4H, s), 7,62 (2H, d), 7,97 (2H, s).

EXEMPLO 73

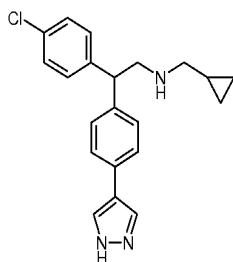
2-{2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamino}-etanol



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 20, porém substituindo-se 2-aminoetan-1-ol por dimetil-amina, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 2,05 $[M+H]^+$ 342. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 1,98 (AcOH, s), 3,10 (2H, s), 3,69 (2H, dd), 3,78 (2H, t), 4,39 (1H, t), 7,36 (2H, d), 7,38 (4H, s), 7,61 (2H, d), 7,97 (2H, s).

EXEMPLO 74

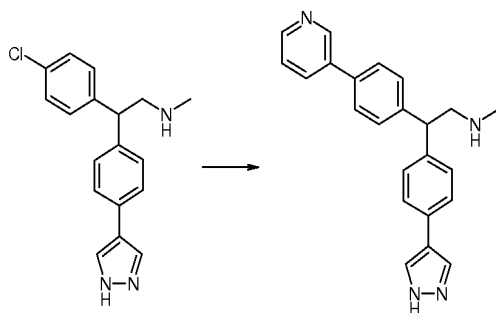
{2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-ciclopropilmetil-amina



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 20 porém substituindo-se dimetilamina for ciclopropilmetilamina, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 2,21 $[M+H]^+$ 352. ^1RMN (Me- d_3 -OD) δ -0,4-0,3 (2H, m), 0,35-0,40 (2H, m), 0,78-0,87 (1H, m), 2,42 (2H, d), 3,15-3,25 (2H, m), 4,11 (1H, t), 7,16-7,27 (6H, m), 7,45 (2H, d), 7,82, (2H, s).

EXEMPLO 75

Metil-[2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-2-(4-piridin-3-il-fenil)-etil]-amina



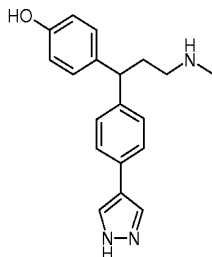
Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 1, porém substituindo-se 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1H,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridina por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol e acoplado-se em {2-(4-

Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-
amina*, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-B3) R_t
2,42 $[M+H]^+$ 355, ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 1,94 (AcOH, s), 2,72
(3H, s), 3,73 (2H, d), 4,46 (1H, t), 7,41 (2H, d), 7,51-
7,56 (3H, m), 7,63 (2H, d), 7,70 (2H, d), 7,96 (2H, s),
8,10 (1H, dt), 8,53 (1H, dd), 8,80 (1H, d).

* Este material de partida pode ser produzido
pelo método descrito no Exemplo 21.

EXEMPLO 76

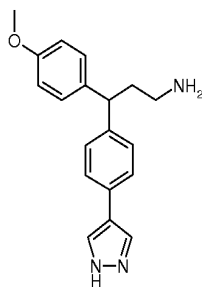
4-{3-Metilamino-1-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-
propil}-fenol



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 8,
porém substituindo-se brometo de 4-anisilmagnésio por
brometo de 4-clorofenilmagnésio, o composto do título pode
ser obtido. LC/MS: (PS-A2) R_t 1,82 $[M+H]^+$ 308, ^1H RMN (Me-
 d_3 -OD) δ 1,92 (AcOH, s), 2,34-2,43 (2H, m), 2,64 (3H, s),
2,86-2,92 (2H, m), 3,96 (1H, t), 6,75 (2H, d), 7,13 (2H, d),
7,29 (2H, d), 7,52 (2H, d), 7,93 (2H, d).

EXEMPLO 77

3-(4-Metóxi-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-
propilamina

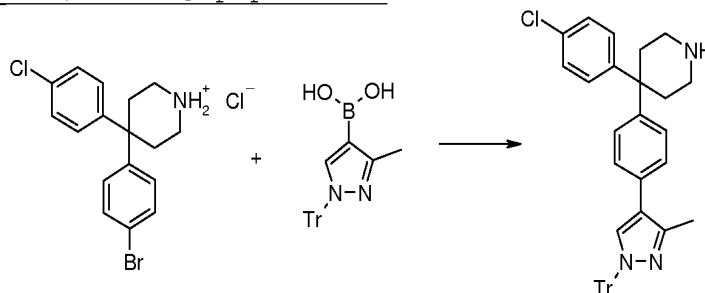


Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 8, porém substituindo-se brometo de 4-anisilmagnésio por brometo de 4-clorofenilmagnésio e amônia por metilamina (2M in metanol), obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A2) R_t 1,82 $[M+H]^+$ 308, ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,23-2,32 (2H, m), 2,74 (2H, dd), 3,65 (3H, s), 3,89 (1H, t), 6,77 (2H, d), 7,11 (2H, s), 7,17 (2H, d), 7,41 (2H, d), 7,71 (2H, s), 8,41 (HCO₂H, br s).

EXEMPLO 78

4-(4-Cloro-fenil)-4-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina

78A. 4-(4-Cloro-fenil)-4-[4-(3-metil-1-tritil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina

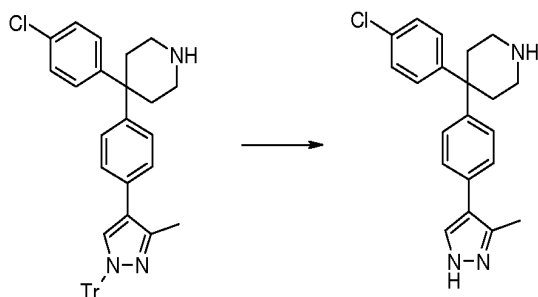


Cloridreto de 4-(4-bromo-fenil)-4-(4-cloro-fe-

nil)-piperidina reagiu com ácido 3-metil-1-tritil-1H-pirazol-4-borônico*, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, porém usando-se tetracis (trifenilfosfino) paládio(0) como catalisador, para fornecer o composto do título. LC/MS: (PS-B3) R_t 2,78 min $[M+H]^+$ 594.

* Este material de partida pode ser produzido pelo método descrito no EP 1382603

78B. 4-(4-Cloro-fenil)-4-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina



Uma suspensão de 4-(4-cloro-fenil)-4-[4-(3-metil-1-tritil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina (178 mg, 0,30 mmol) em ácido clorídrico 5N (5mL), THF (5 mL) e metanol (5mL), foi agitada por 140 minutos. Os solventes orgânicos foram removidos in vacuo, em seguida a solução resultante foi diluída com HCl 2N e lavada com éter. A fase aquosa foi basificada pela adição de pelotas de hidróxido de sódio, em seguida extraída com acetato de etila. Este extrato orgânico foi lavado com salmoura, seco ($MgSO_4$), filtrado e concentrado para fornecer um resíduo, que foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2), eluindo com um gradiente de 2M amônia em metanol (5% a 7,5%) e diclorometano.

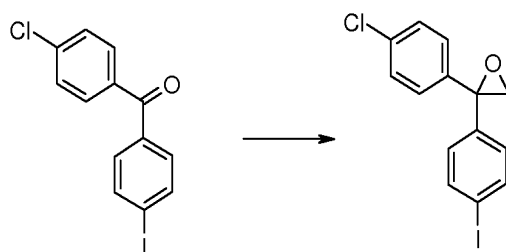
O produto foi ainda purificado por HPLC preparativa, para fornecer o composto do título, que foi convertido no seu sal dicloridreto (84 mg, 80%); LCMS (PS-A3) R_t 6,86 min $[M+H]^+$ 352.

^1RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,55 (3H, s), 2,70-2,75 (4H, m), 3,22-3,27 (4H, m), 7,35-7,41 (4H, m), 7,47-7,54 (4H, m), 8,32 (2H, s).

EXEMPLO 79

2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]- morfolina

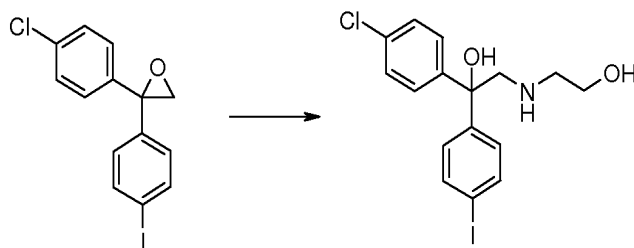
79A. 2-(4-Cloro-fenil)-2-(4-iodo-fenil)-oxirano



Hidreto de sódio (dispersão 60% em óleo, 128 mg, 3,2 mmol) foi colocado em N_2 , em seguida DMSO (5 ml) foi adicionado. Iodeto de trimetilsulfônio (0,66 g, 3,2 mmol) foi adicionado como um sólido após 15 min, seguido, após mais 30 min, por (4-cloro-fenil)-(4-iodo-fenil)-metano. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 24 h, em seguida diluída com acetato de etila e lavada com 1:2 água/salmoura, água e salmoura (x2). A fase orgânica foi seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada para fornecer o

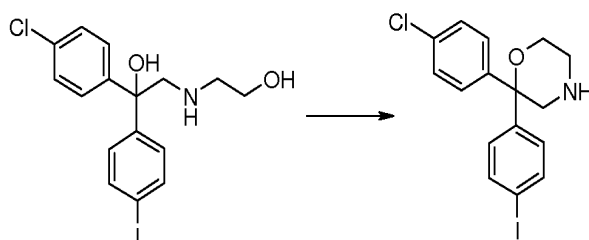
composto do título (1,01 g, 97%), que foi utilizado sem mais purificação. LCMS (PS-A2) R_t 4,07 min $[M-H]^-$ 355.

79B. 1-(4-Cloro-fenil)-2-(2-hidróxi-etilamino)-1-(4-iodo-fenil)-etanol



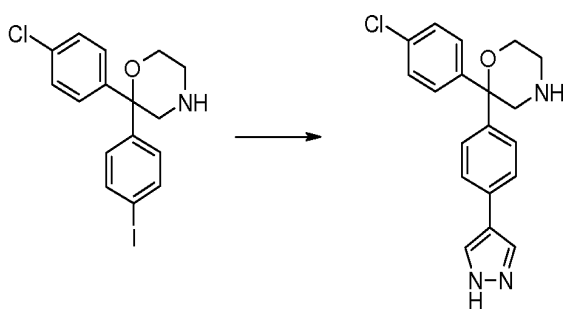
Uma solução de 2-(4-cloro-fenil)-2-(4-iodo-fenil)-oxirano (0,60 g, 1.68 mmol), etanolamina (0,5 mL, 8,3 mmol) e trietilamina (0,5 mL, 3,6 mmol) em isopropanol (5 mL) foi mantida a 50 °C por 72 h e então concentrada in vacuo. O resíduo foi absorvido em acetato de etila e lavado com solução de carbonato de potássio saturada/água (1:9). A fase aquosa foi extraída uma segunda vez com acetato de etila, em seguida os extratos combinados foram lavados com salmoura, secos ($MgSO_4$), filtrados e concentrados para fornecer o composto do título (701 mg, quantitativo); LCMS (PS-A2) R_t 2,29 min $[M+H]^+$ 418, $[M-H_2O+H]^+$ 400.

79C. 2-(4-Cloro-fenil)-2-(4-iodo-fenil)-morfolina



Uma solução de 1-(4-cloro-fenil)-2-(2-hidróxi-etilamino)-1-(4-iodo-fenil)-etanol (701 mg, 1,68 mmol) in DCM (10 mL) foi tratada com H_2SO_4 (0,1 mL, 1,9 mmol). Após 20 horas, outra porção de H_2SO_4 (1,0 mL, 19 mmol) foi adicionada e a mistura agitada por mais 2 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com carbonato de potássio saturado e salmoura, então seca (MgSO_4), filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2), eluindo com 0,5% trietilamina e acetato de etila, para fornecer o composto do título (290 mg, 43%); LCMS (PS-A2) R_t 2,40 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 400.

79D. 2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-morfolina



2-(4-cloro-fenil)-2-(4-iodo-fenil)-morfolina reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, porém empregando-se tetracis (trifenilfosfina) paládio(0) como o catalisador para fornecer o composto do título. LCMS (PS-A3) R_t 6,88 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340. ^1RMN ($\text{Me-d}_3\text{-OD}$)

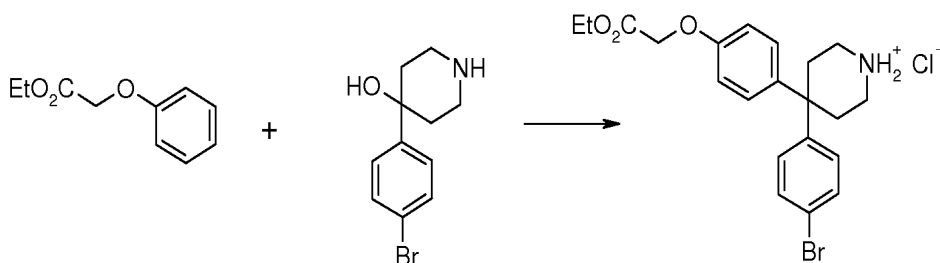
δ 2,84-2,88 (2H, m), 3,32-3,36 (1H, m), 3,45-3,49 (1H, m), 3,69-3,72 (2H, m), 7,31 (2H, d), 7,40 (4H, aparente d), 7,56 (2H, d), 7,92 (2H, br. s).

EXEMPLO 80

Ácido (4-{4-[4-(1H-Pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-4-il}-fenóxi)-acético e

Éster metílico do ácido (4-{4-[4-(1H-Pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-4-il}-fenóxi)-acético

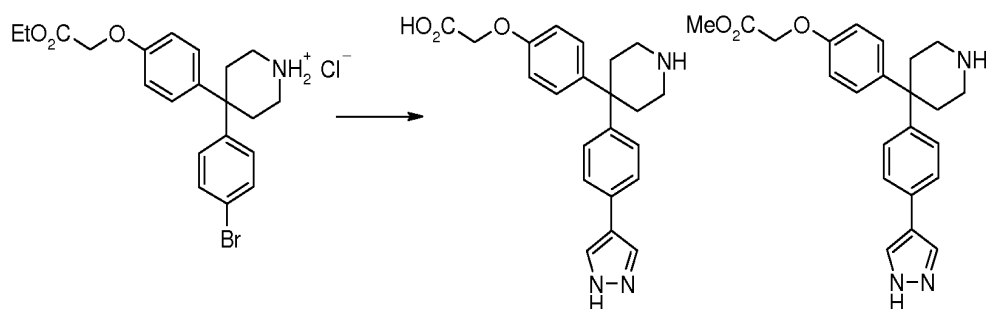
80A. Éster etílico do ácido {4-[4-(4-bromo-fenil)-piperidin-4-il]-fenóxi}-acético



Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 42B, porém substituindo-se etil fenoxiacetato por clorobenzeno e empregando-se nitrobenzeno como solvente, obteve-se o composto do título. LCMS (PS-A2) R_t 2,37 min [M+H]⁺ 418.

80B. Ácido (4-{4-[4-(1H-Pirazol-4-il)fenil]-piperidin-4-il}-fenóxi)-acético e

Éster metílico do ácido (4-{4-[4-(1H-Pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-4-il}-fenóxi)-acético



Éster etílico do ácido {4-[4-(4-bromo-fenil)-piperidin-4-il]-fenóxi}-acético reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, porém utilizando-se tetracis (trifenilfosfina) paládio(0) como o catalisador e aquecendo-se a 80 °C por 30 min, para produzir uma mistura dos compostos do título. Na elaboração, o extrato aquoso básico foi neutralizado com ácido clorídrico e extraído com acetato de etila (x2), em seguida estes extratos orgânicos foram combinados e lavados com salmoura, secos (MgSO₄), filtrados e concentrados para fornecer um produto bruto, que foi recristalizado por água para fornecer ácido (4-{4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-4-il}-fenóxi)-acético (12 mg, 5%); LCMS (PS-A3) R_t 5,33 min [M+H]⁺ 378. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 2,22-2,26 (4H, m), 2,67-2,71 (4H, m), 4,65 (2H, s) 6,67 (2H, d), 7,11 (2H, d), 7,24 (2H, d), 7,46 (2H, d), 7,96 (2H, br. s).

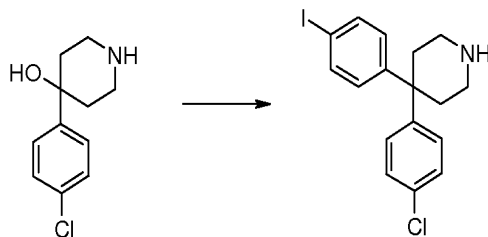
O material que não foi extraído em base foi convertido em repouso em metanol em composto simples, éster metílico do ácido {4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-4-il}-fenóxi)-acético. Este foi purificado por HPLC preparativa para fornecer o composto do título (18 mg, 7%);

LCMS(PS-A3) R_t 6,13 min $[M+H]^+$ 392. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,34-2,45 (4H, m), 2,87 (4H, t aparente), 3,75 (3H, s), 6,83 (2H, d), 7,21 (2H, d), 7,26 (2H, d), 7,47 (2H, d), 7,89 (2H, s).

EXEMPLO 81

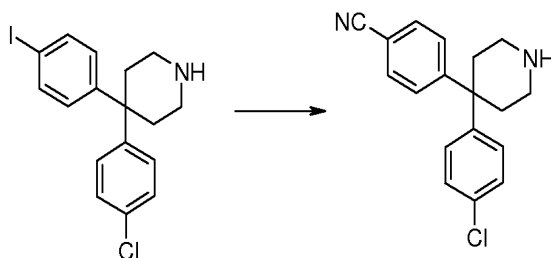
4-{4[4-(1H-Pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-4-il}-benzonitrila

81A. 4-(4-cloro-fenil)-4-(4-iodo-fenil)-piperi-
dina



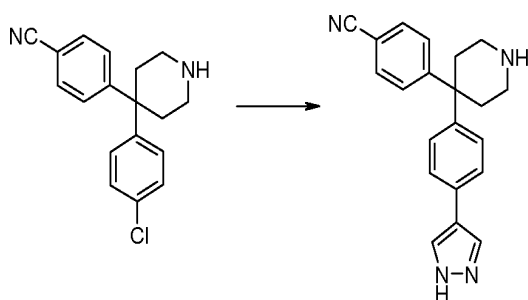
Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 42B, porém substituindo-se iodobenzeno por clorobenzeno, obteve-se o composto do título. LCMS (PS-A2) 2,68 min $[M+H]^+$ 398.

81B. 4-[4-(4-Cloro-fenil)-piperidin-4-il]-benzo-
nitrila



Uma mistura de 4-(4-cloro-fenil)-4-(4-iodo-fenil)-piperidina e cianeto de cobre(I) em DMF foi aquecida a 140 °C em azoto por 6 h, deixando-se esfriar de seguida. A mistura foi diluída com acetato de etila, lavada com uma mistura de amónia conc. e salmoura (x5), seca (MgSO₄), filtrada e concentrada para fornecer um resíduo que foi parcialmente purificado por cromatografia de coluna (SiO₂), eluindo com um gradiente de 2M amónia em metanol (5% a 10%) e diclorometano, para fornecer o composto do título (46 mg, < 16%). Este foi levado para a próxima reação, sem mais purificação. LCMS (PS-A2) R_t 2,39 min [M+H]⁺ 297.

81C. 4-{4-[4-(1H-Pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-4-il}-benzonitrila



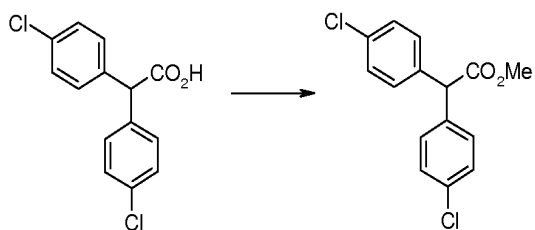
4-[4-(4-cloro-fenil)-piperidin-4-il]-benzonitrila reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, porém empregando-se tetracis (trifenilfosfina) paládio(0) como o catalisador e aquecendo-se a 100 °C por 15 minutos, para se obter o composto do título. LCMS (PS-A3) R_t 6,68 min [M+H]⁺ 329. ¹H RMN (Me-d₃-OD) δ 2,65-2,73 (4H,

m), 2,77-2,85 (4H, m), 3,75 (3H, s), 7,46 (2H, d), 7,59 (2H, d), 7,68 (2H, d), 7,71 (2H, d), 8,42 (2H, br. s).

EXEMPLO 82

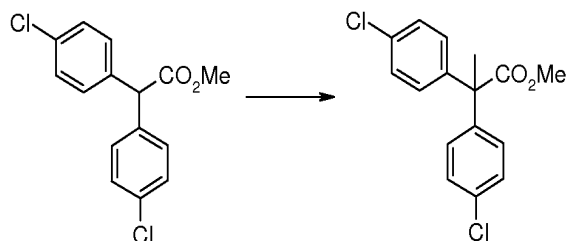
{2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-metil-amina

82A. Éster metílico do ácido bis-(4-cloro-fenil)-acético

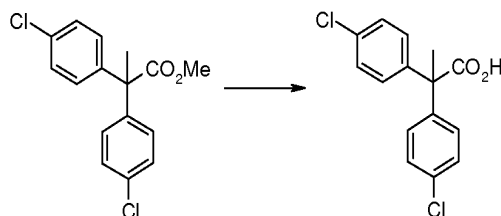


Ácido bis-(4-cloro-fenil)-acético (4,33 g, 15,4 mmol) foi suspenso em metanol anidro (20 ml) e ácido clorídrico concentrado (5 gotas) foi adicionado. Após 1 dia, a reação foi interrompida pela adição de solução de bicarbonato de sódio saturado, em seguida o solvente orgânico foi removido in vacuo. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e 50% solução de carbonato de potássio saturada. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada para fornecer o resíduo, que foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂), eluindo com 10% acetato de etila/gasolina, para fornecer o composto do título como um óleo incolor (3,57 g, 78%); LCMS (PS-B3) R_t 3,79 min, Sem Ionização. ¹H RMN (CDCl₃) δ 3,74 (3H, s), 4,96 (1H, s), 7,20-7,23 (4H, m), 7,28-7,32 (4H, m).

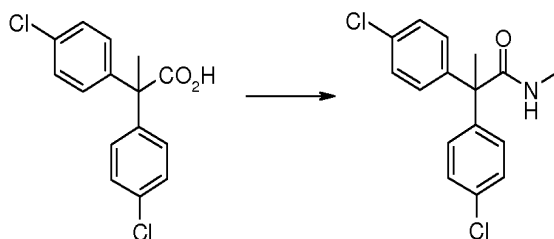
82B. Éster metílico do ácido 2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-propiónico



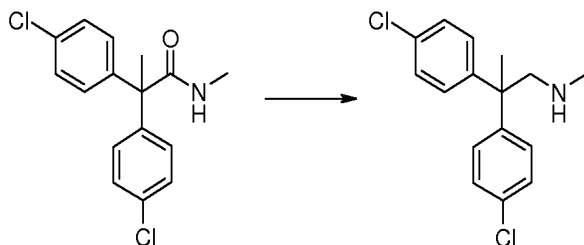
Uma solução de éster metílico do ácido bis-(4-cloro-fenil)-acético (1,19 g, 4,0 mmol) em THF (20ml) foi arrefecida a - 78 °C em azoto. Uma solução de LDA (3,0 ml, 6,0 mmol, 2M em heptano/THF/etilbenzeno) foi adicionada durante 5 minutos, em seguida, após mais 20 minutos, iodometano (0,63 ml, 10,1 mmol) foi adicionado. Após 4 horas, a reação foi interrompida pela adição de solução de cloreto de amónio saturada e deixou-se aquecer à temperatura ambiente, em seguida concentrada in vacuo para remover solventes orgânicos. A mistura foi diluída com acetato de etila/gasolina 1:4 e lavada com solução de cloreto de amónio saturada, em seguida salmoura, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂), eluindo com um gradiente de acetato de etila/gasolina (1% a 2%), para fornecer o composto do título como um óleo incolor (210 mg, 17%); LCMS (PS-B3) R_t 4,01 min, Sem Ionização. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.88 (3H, s), 3,73 (3H, s), 7,11-7,14 (4H, m), 7,26-7,30 (4H, m).

82C. Ácido 2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-propiónico

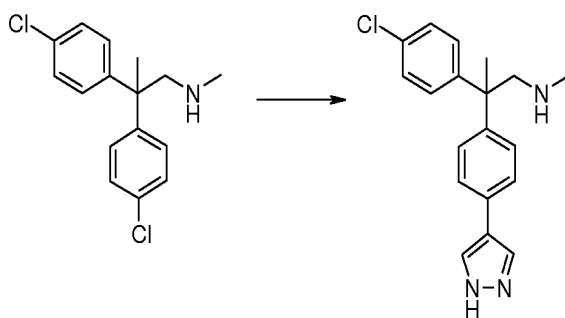
Uma solução de éster metílico do ácido 2,2-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico (210 mg, 0,67 mmol) em THF/água/metanol (1:1:1, 18 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 5 dias, em seguida concentrada in vacuo. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e ácido clorídrico 2N, em seguida a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada para fornecer o composto do título (186 mg, 93%) como um sólido amarelo, que foi utilizado sem mais purificação. LCMS (PS-B3) R_t 2,40 min [M-CO₂H]⁻ 249.

82D. 2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-N-metil-propionamida

Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 8D, porém substituindo-se ácido 2,2-bis-(4-cloro-fenil)-propiónico por ácido 3-(4-bromo-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-propiónico, obteve-se o composto do título. LCMS (PS-B3) R_t 3,40 min [M+H]⁺ 308.

82E. [2,2-Bis-4-cloro-fenil)-propil]-metil-amina

Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 8E, porém substituindo-se 2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-N-metil-propionamida por 3-(4-Bromo-fenil)-3-(4-cloro-fenil)-N-metil-propionamida, obteve-se o composto do título. LCMS (FL-A) R_t 2,35 min $[M+H]^+$ 294.

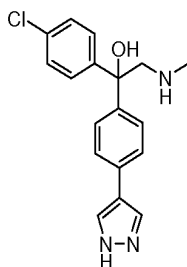
82F. {2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-metil-amina

[2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-propil]-metil-amina reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, para fornecer o composto do título. LCMS (PS-A3) R_t 6,94

min $[M+H]^+$ 326. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 1,86 (3H, s), 2,77 (3H, s), 3,89 (2H, s), 7,26-7,33 (4H, m), 7,37-7,40 (2H, m), 7,68 (2H, d), 8,35 (2H, s).

EXEMPLO 83

1-(4-Cloro-fenil)-2-metilamino-1-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etanol

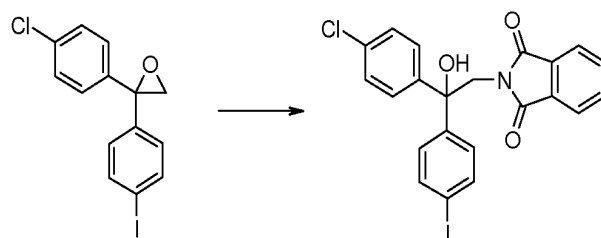


Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 79A, 79B e 79D, porém substituindo-se metilamina por etanolamina, obteve-se o composto do título. LCMS (PS-A3) R_t 5,28 min $[M+H]^+$ 328. $[M-\text{H}_2\text{O}+H]^+$ 310. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,38 (3H, s), 3,34 (2H, s), 7,28-7,31 (2H, m), 7,41-7,46 (4H, m), 7,51-7,54 (2H, m), 7,92 (2H, s).

EXEMPLO 84

2-Amino-1-(4-cloro-fenil)-1-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etanol

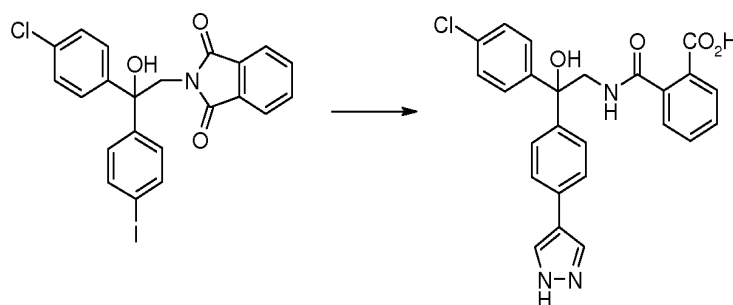
84A. 2-[2-(4-Cloro-fenil)-2-hidróxi-2-(4-iodo-fenil)-etil]-isoindol-1,3-diona



A mistura de 2-(4-cloro-fenil)-2-(4-iodo-fenil)-oxirano* (571 mg, 1.60 mmol) e ftalimida de potássio (340 mg, 1,84 mmol) em THF (5ml) e DMSO (2 ml) foi aquecida a 100 °C por 20 h. A mistura foi concentrada in vacuo, diluída com acetato de etila e lavada com água e salmoura (x2), seca (MgSO₄), filtrada e concentrada para fornecer um produto bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂), eluindo com um gradiente de acetato de etila/gasolina (2,5% a 100%), em seguida 10% metanol/diclorometano, para fornecer o composto do título (273 mg, 34%); LCMS (PS-A2) R_t 3,22 min [M+H]⁺ 504.

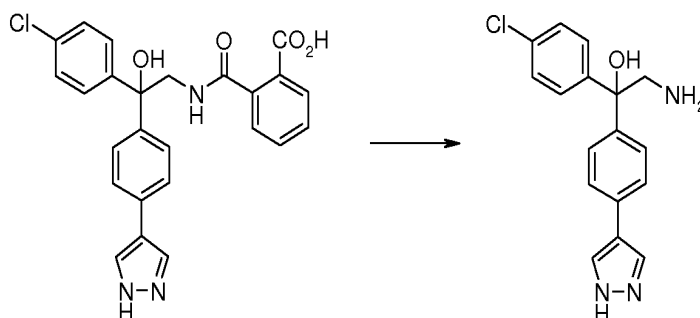
* Este material de partida pode ser produzido pelo método descrito no Exemplo 79A

84B. Ácido N-{2-(4-Cloro-fenil)-2-hidróxi-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-ftalâmico

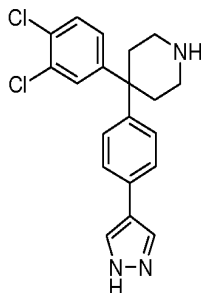


2-[2-(4-Cloro-fenil)-2-hidróxi-2-(4-iodo-fenil)-etil]-isoindol-1,3-diona reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, porém utilizando-se tetracis (trifenilfosfina) paládio (0) como o catalisador, para se obter o composto do título. LCMS (PS-A2) R_t 2,62 min $[M-H]^-$ 460.

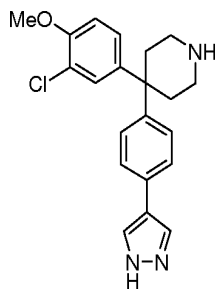
84C. 2-Amino-1-(4-cloro-fenil)-1-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etanol



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 49D, porém substituindo-se o ácido N-{2-(4-Cloro-fenil)-2-hidróxi-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-ftalâmico pelo ácido N-(2-((4-Cloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metóxi)-etil)-ftalâmico, obteve-se o composto do título. LCMS (PS-A3) R_t 6,29 min $[M-H_2O+H]^+$ 296. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 3,29-3,38 (2H, m), 7,32 (2H, d), 7,41-7,46 (4H, m), 7,55 (2H, d), 7,94 (2H, s).

EXEMPLO 854-(3,4-Dicloro-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-piperidina

Seguindo-se o procedimento descrito no Exemplo 14, porém substituindo-se 1,2-diclorobenzeno por clorobenzeno, obteve-se o composto do título. LCMS (PS-B4) R_t 7,20 min $[M+H]^+$ 372. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,62-2,69 (2H, m), 2,73-2,81 (2H, m), 3,18-3,30 (4H, m), 7,34 (1H, dd), 7,46-7,52 (3H, m), 7,53 (1H, d), 7,72 (2H, d), 8,56 (2H, s).

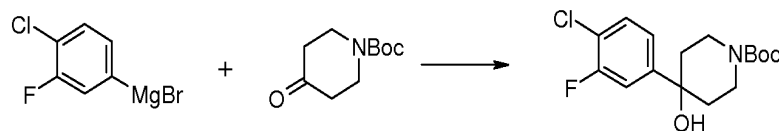
EXEMPLO 864-(3-Cloro-4-metóxi-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-piperidina

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 14, porém substituindo-se 2-cloroanisol por clorobenzeno, obteve-se o composto do título. LCMS (PS-B4) R_t 6,24 min $[M+H]^+$ 36. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,62-2,75 (4H, m), 3,23 (4H, t aparente), 3,86 (3H, s), 7,06 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 7,45 (2H, d), 7,69 (2H, d), 8,57 (2H, s).

EXEMPLO 87

4-(4-Cloro-3-flúor-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina

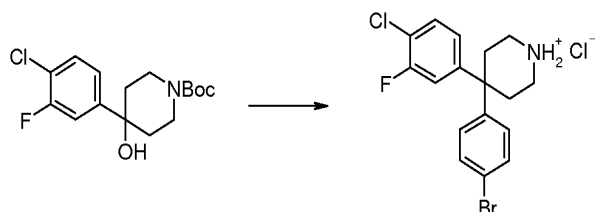
87A. Éster de terc-butila do ácido 4-(4-Cloro-3-flúor-fenil)-4-hidróxi-piperidino-1-carboxílico



Uma solução de brometo de 4-cloro-3-fluorfenilmagnésio (15 ml, 7,5 mmol, 0,5 M em THF) foi adicionada, em azoto, em éster de terc-butila do ácido 4-oxo-piperidino-1-carboxílico (1,02 g, 5,1 mmol). Após 24 h, uma solução de cloreto de amónio saturada foi adicionada, em seguida o solvente orgânico foi removido in vacuo. A mistura foi extraída com acetato de etila, em seguida este extrato foi lavado com salmoura, seco ($MgSO_4$), filtrado e concentrado para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2), eluindo com gradiente de

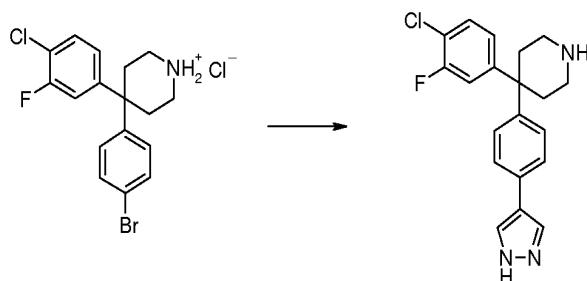
acetato de etila/gasolina (0% a 20%), para fornecer o composto do título (511 mg, 30%). ^1H RMN ($\text{Me-d}_3\text{-OD}$) δ 1,48 (9H, s), 1,67 (2H, br. d), 1,92 (2H, td), 3,16-3,29 (2H, m), 3,99 (2H, br. d), 7,27 (1H, dd), 7,38 (1H, dd), 7,42 (1H, t).

87B. 4-(4-Bromo-fenil)-4-(4-cloro-3-flúor-fenil)-piperidina



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 42B, porém substituindo-se bromobenzeno por clorobenzeno, obteve-se o composto do título. LCMS (PS-A2) R_t 2,43 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368.

87C. 4-(4-Cloro-3-flúor-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina



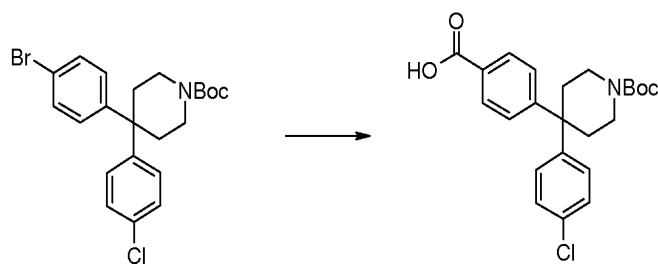
4-(4-Bromo-fenil)-4-(4-cloro-3-flúor-fenil)-piperidina reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxabo-

rolan-2-il)-1H-pirazol, seguindo o procedimento exposto no Exemplo 1, porém utilizando-se tetracis (trifenilfosfina) paládio(0) como o catalisador, para se obter o composto do título. LCMS (PS-A3) R_t 7,11 min $[M+H]^+$ 356. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,62-2,80 (4H, m), 3,18-3,30 (parcialmente sobrepõem-se com solvente, 4H, m), 7,23 (1H, t), 7,34-7,39 (1H, m), 7,22 (1H, dd), 7,30 (1H, dd), 7,43-7,49 (3H, m), 7,71 (2H, d), 8,55 (2H, s).

EXEMPLO 88

Ácido 4-{4-(1H-Pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-4-il}-benzóico

88A. Éster de terc-butila do ácido 4-(4-carbóxi-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-piperidina-1-carboxílico

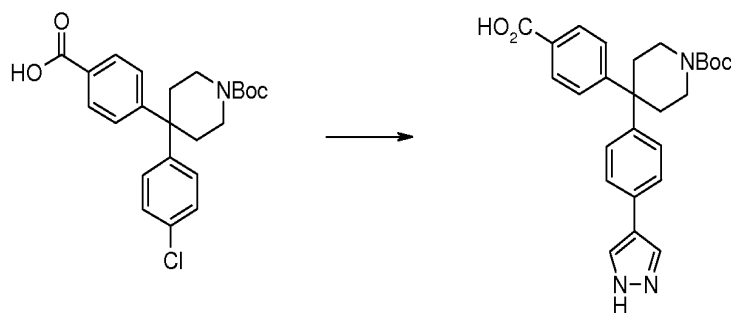


Em azoto, uma solução de éster de terc-butila do ácido 4-(4-bromo-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-piperidino-1-carboxílico* (888 mg, 1,97 mmol) em THF (5 mL) foi arrefecida a $-78^\circ C$. Uma solução de n-butilítio (1,5 mL, 1,6 M em hexanos) foi adicionada em gotas e a mistura mantida nesta temperatura por 25 minutos. Gás bióxido de

carbono (gerado de gelo e seco pela passagem através de uma coluna de pelotas de cloreto de cálcio) foi borbulhado através da solução aniônica por 80 minutos em seguida deixou-se a mistura aquecer à temperatura ambiente. Os solventes foram removidos in vacuo, em seguida o resíduo foi dividido entre ácido clorídrico 1N e éter dietílico. A fase orgânica foi separada, seca (MgSO_4), filtrada e concentrada. As fases aquosas combinadas foram ainda extraídas com acetato de etila, este extrato também sendo seco (MgSO_4), filtrado, combinado com o extrato etéreo e concentrado para fornecer éster de terc-butila do ácido 4-(4-carbóxi-fenil)-4-(4-cloro-fenil)-piperidino-1-carboxílico (889 mg); LCMS (PS-A2) R_t 3,52 min $[\text{M}-\text{tBu}+\text{H}]^+$ 360.

* Este material de partida pode ser produzido pelo método descrito no Exemplo 14A, seguido pelo Exemplo 48A.

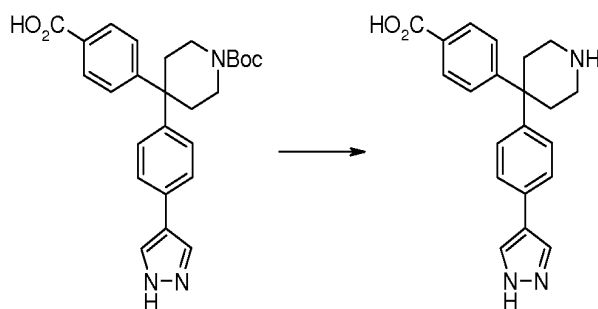
88B. Éster de terc-butila do ácido 4-(4-Carbóxi-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-1-fenil)]-piperidino-1-carboxílico



Éster de terc-butila do ácido 4-(4-Carbóxi-

fenil)-4-(4-cloro-fenil)-piperidino-1-carboxílico reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, para se obter o composto do título. LCMS (PS-A2) R_t 2,92 min $[M+H]^+$ 448.

88C. Ácido 4-[4-[4-(1H-Pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-4-il]-benzóico

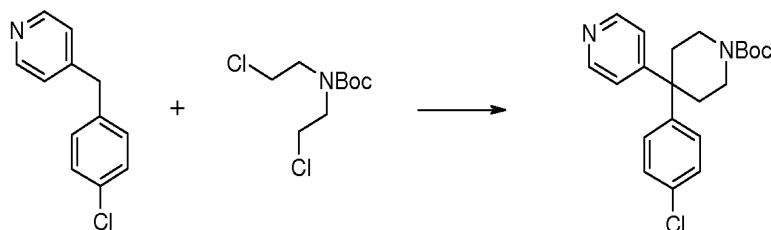


Éster de terc-butila do ácido 4-(4-Carbóxi-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidino-1-carboxílico (26 mg, 0,06 mmol) foi dissolvido em dioxano (2 ml) e 1N ácido clorídrico (2 ml). Após 24 h, a mistura foi concentrada in vacuo e triturada com dietil éter, para fornecer o composto do título como o sal dicloridreto (22 mg, 90%); LCMS (PS-A3) R_t 5,22 min $[M+H]^+$ 348. ^1H RMN(Me- d_3 -OD) δ 2,70-2,82 (4H, m), 3,26 (4H, t aparente), 7,46 (2H, d), 7,51 (2H, m), 7,68 (2H, d), 8,00 (2H, d), 8,47 (2H, s).

EXEMPLO 89

4-[4-(1H-Pirazol-4-il)-fenil]-1,2,3,4,5,6-hexaídoro-[4,4']bipiridinila

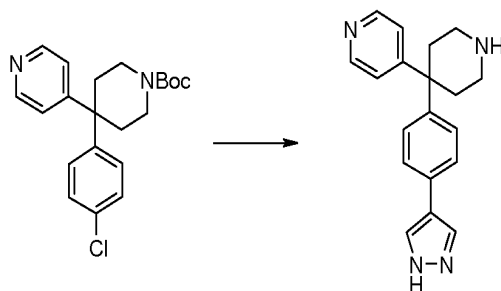
89A. Éster de terc-butila do ácido 4-(4-Cloro-fenil)-3,4,5,6-tetraidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-carboxílico



Em azoto, uma solução de éster de terc-butila do ácido bis-(2-cloro-etil)-carbâmico* (1,54g, 6,36 mmol) em tolueno (10 ml) foi arrefecida em gelo. 4-(4-Cloro-benzil)-piridina (1,30 g, 6,36 mmol) foi adicionada, seguida dois minutos depois por uma solução de hexametildissilazida de sódio (10 ml, 20 mmol, 2M em THF). A mistura foi agitada a 0 °C por 3,5 h, em seguida deixou-se aquecer à temperatura ambiente e foi agitada por mais 20 h. Metanol foi adicionado, em seguida a mistura foi concentrada in vacuo. O resíduo foi absorvido em acetato de etila e lavado com ácido clorídrico 1N (x3) e salmoura, seco (MgSO₄), filtrado e concentrado para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna (SiO₂), eluindo com gradiente de 2M amónia metanólica em diclorometano (1% a 5%). Uma segunda purificação por cromatografia de coluna (SiO₂), eluindo com 50% acetato de etila/gasolina forneceu o composto do título (16 mg, 0,7%). LCMS (PS-A2) R_t 2,65 min [M+H]⁺ 373.

* Este material de partida pode ser produzido pelo método descrito em J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 2000, p. 3444-3450

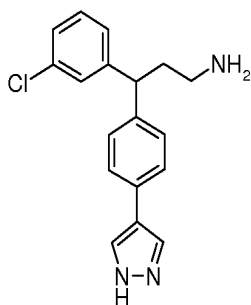
89B. 4-[4-(1H-Pirazol-4-il)-fenil] 1,2,3,4,5,6-hexaídoro-[4,4']bipiridinila



Éster de terc-butila do ácido 4-(4-Cloro-fenil)-3,4,5,6-tetraídoro-2H-[4,4']bipiridinil-1-carboxílico reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, seguindo o procedimento exposto no Exemplo 1, seguido por tratamento com 4M HCl em dioxano, para se obter o composto do título. LCMS (PS-B4) R_t 4,28 min $[M+H]^+$ 305. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 2,76 (2H, br. t), 3,01 (2H, br.d), 3,24 (2H, br.t), 3,39 (2H, br.d), 7,58 (2H, d), 7,76 (2H, d), 8,17 (2H, d), 8,37 (2H, s), 8,82 (2H, d).

EXEMPLO 90

3-(3-Cloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina

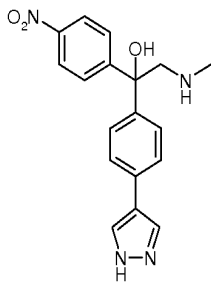


Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8,

porém substituindo-se brometo de 3-clorofenilmagnésio por brometo de 4-clorofenilmagnésio e amônia por metilamina, obteve-se o composto do título. LCMS (PS-B3) R_t 2,60 min $[M+H]^+$ 312. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) 2,44 (2H, qd aparente), 2,87 (2H, dd), 4,14 (1H, t), 7,24 (1H, dt), 7,27-7,33 (2H, m), 7,34 (1H, t), 7,42 (2H, d), 7,68 (2H, d), 8,58 (2H, s).

EXEMPLO 91

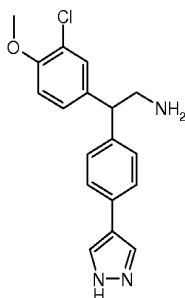
2-Metilamino-1-(4-nitro-fenil)-1-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etanol



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 83, porém substituindo-se (4-Bromo-fenil)-(4-nitro-fenil)-metanona por (4-cloro-fenil)-(4-iodo-fenil)-metanona, obteve-se o composto do título. LCMS (PS-A) R_t 1.79 $[M+H]^+$ 339. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 8,27 (2H, d), 7,98 (2H, s), 7,80 (2H, d), 7,65 (2H, d), 7,52 (2H, d), 4,00 (2H, dd), 2,73 (3H, s) - sinal C(OH) presumido estar sob pico d'água.

EXEMPLO 92

2-(3-Cloro-4-metóxi-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina

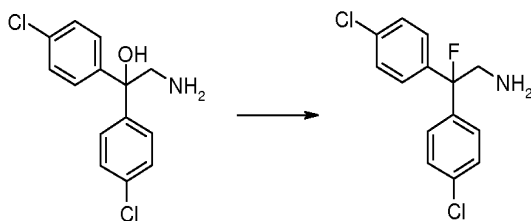


Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 87B e Exemplo 42C, porém substituindo-se 1-(4-bromo-fenil)-2-metilamino-etanol por 2-amino-1-(4-bromo-fenil)-etanol e clorobenzeno por 2-cloroanisol, obteve-se o composto do título LCMS (PS-B3) R_t 2,55 $[M+H]^+$ 328,20. ^1H RMN (Me- d_3 -OD) δ 3,65-3,70 (2H, d), 3,90 (3H, s), 4,30-4,35 (1H, t), 7,05-7,10 (1H, d), 7,30-7,35 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,45-7,50 (2H, d), 7,70-7,75 (2H, d), 8,60 (2H, s).

EXEMPLO 93

2-(4-Cloro-fenil)-2-flúor-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina

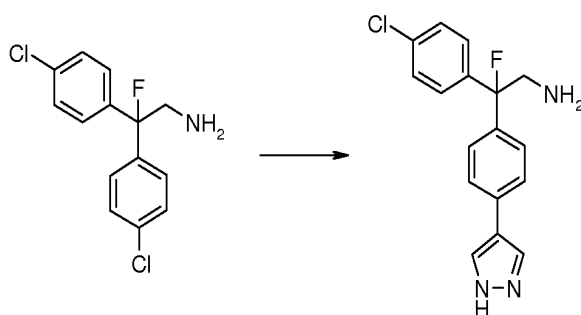
93A. 2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-2-flúor-etilamina



2-Amino-1,1-bis-(4-cloro-fenil)-etanol (293 mg,

1,04 mmol) foi dissolvido em piridino-HF (2 ml) com arrefecimento. Após 24 h, a mistura foi diluída em solução de hidróxido de sódio 1N e extraída com DCM (x3). Cada extrato foi seco (MgSO_4) e filtrado antes de ser combinado e concentrado para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna (SiO_2), eluindo com 0,5% de trietilamina em acetato de etila, para fornecer o composto do título (192 mg, 65%); LCMS (PS-B3) R_t 3,34 min $[\text{M-F}]^+$ 266. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ 3,41 (2H, d), 7,39-7,46 (8H, m).

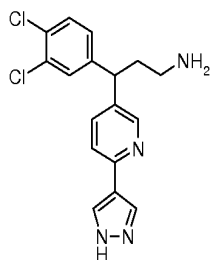
93B. 2-(4-Cloro-fenil)-2-flúor-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina



2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-2-flúor-etilamina reagiu com 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol, seguindo-se o procedimento exposto no Exemplo 1, excepto que o aquecimento foi realizado a 100 °C por 5 minutos, empregando-se uma potência de 300W num microondas CEM, para se obter o composto do título. LCMS (PS-B4) R_t 6,69 min $[\text{M-F}]^+$ 296. ^1H RMN ($\text{Me-d}_3\text{-OD}$) δ 4,04 (2H, d), 7,47-7,55 (6H, m), 7,77 (2H, d), 8,41 (2H, d).

EXEMPLO 94

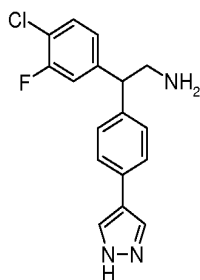
3-(3,4-Dicloro-fenil)-3-[6-(1H-pirazol-4-il)-
piridin-3-il]-propilamina



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 60, porém substituindo-se 6-cloro-nicotinonitrila por 6-cloro-piridino-3-carbaldeído e substituindo-se ácido 3-metil-1-tritil-1H-pirazol-4-borônico por ácido 1-tritil-1H-pirazol-4-borônico, e em seguida seguindo o procedimento descrito no Exemplo 8, o composto do título pôde ser obtido.

EXEMPLO 95

2-(4-Cloro-3-flúor-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-etilamina

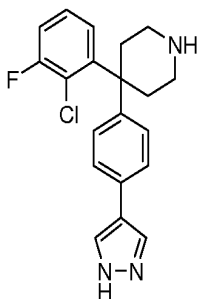


Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 87, porém substituindo-se éster de terc-butila do ácido 4-oxo-

piperidino-1-carboxílico por éster de terc-butila do ácido (2-oxo-etil)-carbâmico, o composto do título pôde ser obtido.

EXEMPLO 96

4-(2-Cloro-3-flúor-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-piperidina

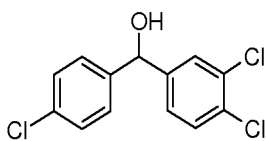


Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 14, porém substituindo-se clorobenzeno por 1-cloro-2-fluor-benzeno, o composto do título pôde ser obtido.

EXEMPLO 97

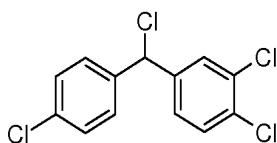
1-[(3,4-Dicloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-metil]-piperazina

97A. (4-Cloro-fenil)-(3,4-dicloro-fenil)-metanol



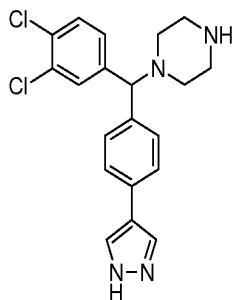
Brometo de clorofenil magnésio e 3,4-dicloro-benzaldeído comercialmente disponíveis podem reagir entre si, de acordo com o método descrito em *J Medicinal Chem.*, (2000), 43 (21), 3878-3894, para fornecer o composto do título.

97B. 1,2-Dicloro-4-[cloro-(4-cloro-fenil-metil)]-benzeno



O produto do Exemplo 97A pode reagir com SO_2Cl_2 , de acordo com o método descrito em *Organic Letters*, 2003, 5(8), 1167-1169, para fornecer o composto do título.

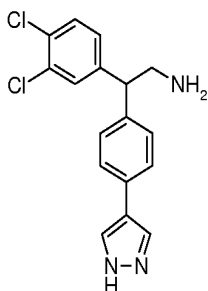
97C. 1-((3,4-Dicloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metil)-piperazina



O composto do título pode ser preparado do composto do Exemplo 97C, utilizando-se o método e condições descritos em *Zhongguo Iaowu Huaxue Zazhi* (2002), 12(3), 125-129.

EXEMPLO 98

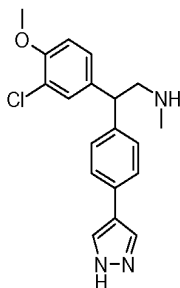
2-(3,4-Dicloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-etilamina



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 42, porém, no Exemplo 42B, substituindo-se clorobenzeno por 1,2-dicloro-benzeno, o composto do título pode ser obtido.

EXEMPLO 99

{2-(3-Cloro-4-metóxi-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-etil}-metil-amina

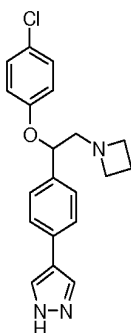


Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 42, porém, na etapa 42B, substituindo-se clorobenzeno por 2-cloroanisol, obteve-se o composto do título. LC/MS: (PS-A2)

R_t 2,03 [M+H]⁺ 342. ¹H RMN (Me-d₃-OD) δ 2,45 (3H, s), 3,22 (2H, d), 3,85 (3H, s), 4,15 (1H, t), 7,04 (1H, d), 7,33 (1H, d), 7,27-7,34 (3H, m), 7,55 (2H, d), 7,92 (2H, s).

EXEMPLO 100

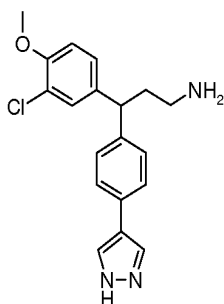
4-{4-[2-Azetidin-1-il-1-(4-cloro-fenóxi)-etil]-fenil}-1H-pirazol



Seguindo o procedimento descrito do Exemplo 42A, porém substituindo-se metilamina por azetidina e seguindo-se o procedimento do Exemplo 45, o composto do título pôde ser obtido.

EXEMPLO 101

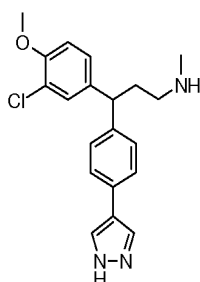
3-(3-Cloro-4-metóxi-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 61, porém substituindo-se imidazol por ftalimida potássica na etapa 61A e substituindo-se clorobenzeno por 1-cloro-2-metóxi-benzeno em 61B, e em seguida removendo-se o grupo de proteção ftaloíla nas condições expostas nos Exemplos 84B e 84C, o composto do título pode ser preparado.

EXEMPLO 102

{3-(3-Cloro-4-metóxi-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-metil-amina

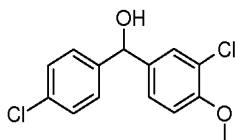


Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 61, porém substituindo-se imidazol por metilamina no Exemplo 61A e substituindo-se clorobenzeno por 1-cloro-2-metóxi-benzeno no Exemplo 61B, o composto do título pode ser obtido.

EXEMPLO 103

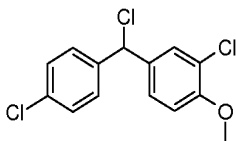
1-[(3-Cloro-4-metóxi-fenil)-(4-cloro-fenil)-metil]-piperazina

103A. (3-Cloro-4-metóxi-fenil)-(4-cloro-fenil)-metanol



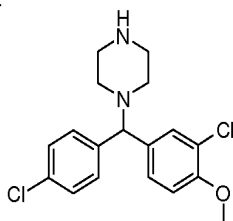
O composto do título pode ser preparado usando o método do Exemplo 97A, porém substituindo-se 3,4-diclorobenzaldeído por 3-cloro-4-metoxibenzaldeído.

103B. 2-Cloro-4-[cloro-(4-cloro-fenil)-metil]-1-metóxi-benzeno



O composto hidróxi do Exemplo 103A pode ser convertido no composto de cloro do título, seguindo-se o método do Exemplo 97B.

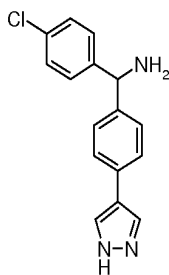
103C. 1-[(3-Cloro-4-metóxi-fenil)-(4-cloro-fenil)-metil]-piperazina



O composto do título pode ser preparado do produto do Exemplo 103B seguindo-se o método do Exemplo 97C.

EXEMPLO 104

C-(4-Cloro-fenil)-C-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metilamina

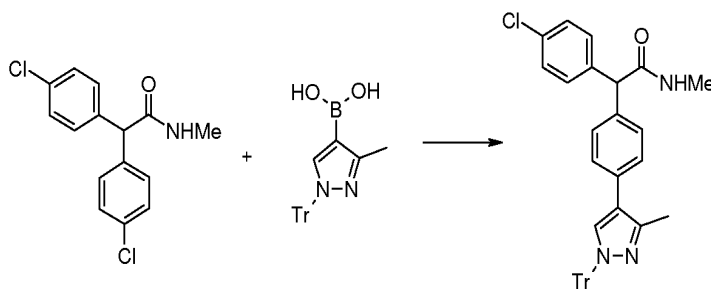


Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 1, porém substituindo-se cloridreto de 2-(4-clorofenil)-2-feniletilamina por C,C-bis-(4-cloro-fenil)-metilamina, o composto do título pôde ser obtido.

EXEMPLO 105

{2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina

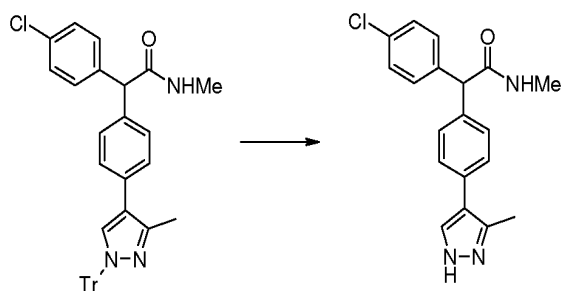
105A. 2-(4-Cloro-fenil)-N-metil-2-[4-(3-metil-1-tritil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-acetamida



2,2-Bis-(4-cloro-fenil)-N-metil-acetamida foi preparada por reação do correspondente ácido carboxílico com metilamina comercialmente disponível, empregando-se o método do Exemplo 21a. O composto de N-metil-acetamida foi então convertido no composto do título pelo método descrito no Exemplo 1.

LCMS (PS-B3) R_t 4,21 min, m/z $[M+H]^+$ 582.

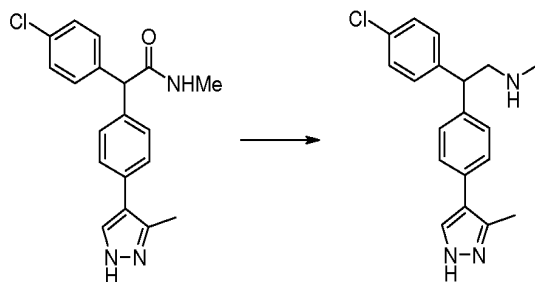
105B. 2-(4-Cloro-fenil)-N-metil-2-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-acetamida



O composto protegido por tritila do Exemplo 104A foi desprotegido pelo método descrito no Exemplo 60D para fornecer o composto do título.

LCMS (PS-B3) R_t 2,41 min; m/z $[M+H]^+$ 340. ^1H RMN (metanol- d_4) δ 2,40 (3H, s), 2,78 (3H, s), 4,95 (1H, s), 7,29-7,34 (6H, m), 7,41 (2H, d), 7,69 (1H, s).

105C. {2-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina



Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 20B foi fornecido o composto do título.

LCMS (PS-B3) R_t 2,80 min; m/z $[M+H]^+$ 326. ^1H RMN (metanol- d_4) δ 2,52 (3H, s), 2,75 (3H, s), 3,80 (2H, d), 4,46 (1H, t), 7,41 (4H, s), 7,49 (2H, d), 7,54 (2H, d), 8,24 (1H, s).

ATIVIDADE BIOLÓGICA

EXEMPLO 106

Medição da Atividade Inibitória da PKA Quinase (IC_{50})

Os compostos da invenção podem ser testados pela atividade inibitória PK, empregando o domínio catalítico PKA da Upstate Biotechnology (#14-440) e o peptídeo específico de PKA de resíduo 9 (GRTGRNSI), também da Upstate Biotechnology (#12-257), como o substrato. Uma concentração final de enzima 1 nM é utilizada num tampão que inclui 20 mM MOPS pH 7,2, 40 μ M ATP/ $\gamma^{33}P$ -ATP e 5 μ M substrato. Os compostos são adicionados em solução de dimetilsulfóxido (DMSO) a uma concentração de DMSO final de

2,5%. Deixa-se a reação prosseguir por 20 minutos antes da adição de ácido ortofosfórico em excesso, para interromper a atividade. $\gamma^{33}\text{P}$ -ATP não incorporado é então separado das proteínas fosforiladas numa placa de filtro MAPH Millipore. As placas são lavadas, cintilante é adicionado e as placas são então submetidas a contagem num Packard Topcount.

A inibição percentual da atividade PKA é calculada e plotada a fim de determinar a concentração do composto de teste necessário para inibir 50% da atividade PKB (IC_{50}).

Os compostos dos Exemplos 1, 4, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 52, 54, 59, 63, 66, 67, 73, 78, 79, 81, 82, 83, 84, 85, 86 e 90 têm valores IC_{50} menores do que 1 μM , enquanto que os compostos do Exemplo 5, 7 e 80 têm valores IC_{50} menores do que 15 μM .

EXEMPLO 107

Medição da Atividade Inibitória da PKB Quinase (IC_{50})

A inibição da atividade da proteína quinase B pelos compostos pode ser determinada essencialmente como descrito por Andjelkovic et al. (Mol. Cell. Biol. 19, 5061 - 5072 (1999)), porém usando uma proteína de fusão descrita como PKB-PIF e descrita totalmente por Yang et al. (Nature Structural Biology 9, 940 - 944 (2002)). A proteína é

purificada e ativada com PDK1, como descrito por Yang et al. O peptídeo AKTide-2T (H-A-R-K-R-E-R-TY-Y-S-F-G-H-H-A-OH), obtida da Calbiochem (#123900) é utilizada como um substrato. Uma concentração final de enzima de 0,6 nM é utilizada num tampão, que inclui 20 mM MOPS pH 7,2, 30 μ M ATP/ γ^{33} P-ATP e substrato 25 μ M. Os compostos são adicionados em solução DMSO a uma concentração final de DMSO de 2,5%. Deixa-se a reação prosseguir por 20 minutos antes da adição de ácido ortofosfórico em excesso para interromper a atividade. A mistura de reação é transferida para uma placa de filtro de fosfocelulose, onde se liga o peptídeo e ATP não utilizado é retirado por lavagem. Após lavagem, cintilante é adicionado e a atividade incorporada medida por contagem por cintilação.

A inibição percentual da atividade PKB é calculada e plotada a fim de determinar a concentração de composto de teste requerida para inibir 50% da atividade PKB (IC_{50}).

Seguindo o protocolo acima descrito, constatou-se que os valores IC_{50} dos compostos dos Exemplos 1, 4, 8-10, 12-17, 20-23, 25-31, 33-35, 43, 44, 46, 47, 49-52, 54, 56, 57, 59, 61, 63, 65, 66, 69, 71-73, 76-79, 81-87, 90, 91, 94 e 104 eram menores do que 1 μ M, enquanto que os compostos dos Exemplos 2, 3, 5, 6, 7, 11, 18, 19, 24, 32, 36, 45, 48, 53, 55, 58, 60, 64, 67, 68, 75, 80 e 89 cada um tem valores IC_{50} inferiores a 50 μ M.

FORMULAÇÕES FARMACÊUTICASEXEMPLO 108(i) Formulação de Comprimido

Uma composição de comprimido, contendo um composto de Fórmula (I), é preparada misturando-se 50 mg do composto com 197 mg de lactose (BP) como diluente e 3 mg de estearato de magnésio como um lubrificante e comprimindo-se para formar um comprimido da forma conhecida.

(ii) Formulação de Cápsula

Uma formulação de cápsula é preparada misturando-se 100 mg da Fórmula (I) com 100 mg de lactose e colocando-se a mistura resultante dentro de cápsulas padrão de gelatina dura opacas.

(iii) Formulação Injetável I

Uma composição parenteral, para administração por injeção, pode ser preparada dissolvendo um composto de fórmula (I) (por exemplo, numa forma de sal) em água contendo 10% de propileno glicol, para fornecer uma concentração de composto ativo de 1,5 % em peso. A solução é então esterilizada por filtração, colocada dentro de uma ampola e selada.

(iv) Formulação Injetável II

Uma composição parenteral para injeção é preparada dissolvendo-se em água um composto de fórmula (I) (por exemplo, em forma de sal) (2 mg/ml) e manitol (50 mg/ml), filtrando-se estéril a solução e colocando-se dentro de frascos ou ampolas de 1 ml seláveis.

(iv) Formulação de Injeção Subcutânea

Uma composição para administração subcutânea é preparada misturando-se um composto de Fórmula (I) com óleo de milho de grau farmacêutico para fornecer uma concentração de 5 mg/ml. A composição é esterilizada e colocada dentro de um recipiente adequado.

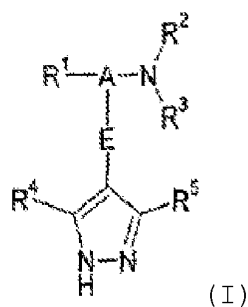
Equivalentes

Os exemplos precedentes são apresentados para fins de ilustração da invenção e não devem ser interpretados como impondo qualquer limitação ao âmbito da invenção. Será evidente que podem ser realizadas numerosas modificações e alterações nas formas de realização específicas da invenção acima descritas e ilustradas nos exemplos, desde que não se desvie dos princípios básicos da invenção. Este pedido abrange todas essas modificações e alterações.

Lisboa, 15 de Dezembro de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da Fórmula (I):



ou um sal, solvato, tautômero ou N-óxido deste,
em que A é um grupo ligador de hidrocarboneto saturado, contendo de 1 a 7 átomos de carbono, tendo o grupo ligador um comprimento máximo de cadeia de 5 átomos, estendendo-se entre R^1 e NR^2R^3 e um comprimento máximo de cadeia de 4 átomos, estendendo-se entre E e NR^2R^3 , em que um dos átomos de carbono do grupo ligador pode opcionalmente ser substituído por um átomo de oxigênio ou azoto; e em que os átomos de carbono do grupo ligador A podem opcionalmente conter um ou mais substituintes selecionados de oxo, flúor e hidróxi, desde que o grupo hidróxi, quando presente, não esteja localizado num átomo de carbono α com respeito ao grupo NR^2R^3 e desde que o grupo oxo, quando presente, se localize num átomo de carbono α com respeito ao grupo NR^2R^3 ;

E é um grupo monocíclico ou bicíclico carbo-

cíclico ou heterocíclico, em que E não é substituído ou tem até 4 substituintes R⁸ selecionados de hidróxi, oxo (quando E não é aromático), cloro, bromo, trifluormetil, ciano, C₁-C₄ hidrocarbiloxi e C₁-C₄ hidrocarbilo, opcionalmente substituído por C₁-C₂ alcóxi ou hidroxila;

R¹ é um grupo arila ou heteroarila que não é substituído, ou possui um ou mais substituintes selecionados de hidróxi, C₁-C₄ acilóxi; flúor; cloro; bromo; trifluormetil; ciano; CONH₂; nitro; C₁-C₄ hidrocarbiloxi e C₁-C₄ hidrocarbilo, cada um opcionalmente substituído por C₁-C₂ alcóxi, carbóxi ou hidróxi; C₁-C₄ acilamino; benzoil-amino; piperolidinocarbonil; piperidinocarbonil; morfolino-carbonila; piperazinocarbonila; grupos heteroarila e heteroarilóxi com cinco e seis membros, contendo um ou dois heteroátomos selecionados de N, O e S; fenila; fenil-C₁-C₄ alquila; fenil-C₁-C₄ alcóxi; heteroaril-C₁-C₄ alquila; heteroaril-C₁-C₄ alcóxi e fenóxi, em que os grupos heteroarila, heteroarilóxi, fenila, fenil-C₁-C₄ alquila, fenil-C₁-C₄ alcóxi, heteroaril-C₁-C₄ alquila, heteroaril-C₁-C₄ alcóxi e fenóxi são, cada um, opcionalmente substituídos por 1, 2 ou 3 substituintes selecionados de C₁-C₂ acilóxi, flúor, cloro, bromo, trifluorometila, ciano, CONH₂, C₁-C₂ hidrocarbiloxi e C₁-C₂ hidrocarbilo, sendo cada um opcionalmente substituído por metóxi ou hidroxila.

R² e R³ são independentemente selecionados de hidrogénio, C₁-C₄ hidrocarbilo e C₁-C₄ acila, em que as porções hidrocarbilo e acila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes selecionados de flúor, hidróxi, amino, metilamino, dimetilamino e metóxi;

ou R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um grupo cíclico selecionado de um grupo imidazol e um grupo monocíclico heterocíclico saturado, tendo 4-7 membros no anel e, opcionalmente, contendo um segundo membro de anel de heteroátomo, seleccionado de O e N;

ou um de R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, e um ou mais átomos do grupo ligador A, formam um grupo monocíclico heterocíclico tendo 4-7 membros no anel e, opcionalmente, contendo um segundo membro de anel heteroátomo selecionado de O e N;

ou NR^2R^3 e o átomo de carbono do grupo ligador A ao qual é ligado, formam juntos um grupo ciano;

R^4 é selecionado de hidrogénio, halogéneo, C_1-C_5 hidrocarbila saturada, C_1-C_5 hidrocarbilóxi saturado, ciano e CF_3 ; e

R^5 é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, hidrocarbila C_1-C_5 saturada, hidrocarbilóxi saturado C_1-C_5 , ciano, $CONH_2$, $CONHR^9$, CF_3 , NH_2 , $NHCOR^9$ ou $NHCONHR^9$;

R^9 é um grupo R^{9a} ou $(CH_2)R^{9a}$, em que R^{9a} é um grupo monocíclico ou bicíclico, que pode ser carbocíclico ou heterocíclico;

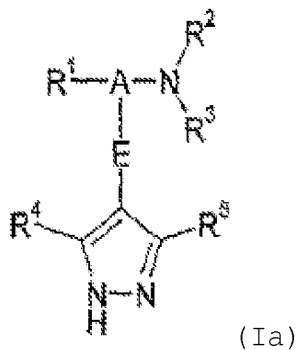
o grupo carbocíclico ou grupo heterocíclico R^{9a} , sendo opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogéneo, hidróxi, trifluorometila, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di- C_1-C_4 hidrocarbilamino; um grupo R^a-R^b em que R^a é uma ligação, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X_2)X^1$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c ou NR^cSO_2 ; e R^b é selecionado de hidrogénio, grupos

heterocíclicos tendo de 3 a 12 membros no anel e um grupo hidrocarbila C_1-C_8 , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes seleccionados de grupos hidróxi, oxo, halogéneo, ciano, nitro, carboxi, amino, mono ou di- C_1-C_4 hidrocarbilamino, carbocíclico e heterocíclico, tendo de 3 a 12 membros no anel e em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbila C_1-C_8 podem, opcionalmente, ser substituídos por O, S, SO, SO₂, NR^c, X¹C(X²), C(X²)X¹ ou X¹C(X²)X¹;

R^c é seleccionado de hidrogénio e C_1-C_4 hidrocarbila; e

X¹ é O, S ou NR^c e X² é =O, =S ou =NR^c.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, da fórmula (Ia):



ou um sal, solvato, tautómero ou N-óxido deste

em que A é um grupo ligador de hidrocarbonato saturado, contendo de 1 a 7 átomos de carbono, tendo o grupo ligador um comprimento máximo de cadeia de 5 átomos, estendendo-se entre R¹ e NR²R³ e um comprimento máximo de cadeia de 4 átomos, estendendo-se entre E e NR²R³, em que um dos átomos de carbono do grupo ligador pode

opcionalmente ser substituído por um átomo de oxigénio ou azoto; e em que os átomos de carbono do grupo ligador A podem opcionalmente conter um ou mais substituintes selecionados de oxo, flúor e hidróxi, desde que o grupo hidróxi, quando presente, não esteja localizado num átomo de carbono α com respeito ao grupo NR^2R^3 , e desde que o grupo oxo, quando presente, esteja localizado num átomo de carbono α com respeito ao grupo NR^2R^3 ;

E é um grupo monocíclico ou bicíclico carbocíclico ou heterocíclico, em que E não é substituído ou tem até 4 substituintes R^8 conforme definido na reivindicação 1;

R^1 é um grupo arila ou heteroarila que é substituído ou não substituído como definido na reivindicação 1

R^2 e R^3 são independentemente selecionados de hidrogénio, C_1 - C_4 hidrocarbila e C_1 - C_4 acila;

ou R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um grupo monocíclico heterocíclico saturado, tendo 4 - 7 membros no anel e, opcionalmente, contendo um segundo membro de anel heteroátomo selecionado de O e N;

ou um de R^2 e R^3 , juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados e um ou mais átomos do grupo ligador A formam um grupo monocíclico heterocíclico saturado, tendo 4-7 membros no anel e, opcionalmente, contendo um segundo membro de anel heteroátomo selecionado de O e N;

ou NR^2R^3 e o átomo de carbono do grupo ligador A ao qual está ligado formam juntos um grupo ciano;

R^4 é selecionado de hidrogénio, halogéneo, hidrocarbila saturada C_1 - C_5 , ciano e CF_3 ; e

R^5 é selecionado de hidrogénio, halogéneo, hidrocarbila saturada C_1-C_5 , ciano, $CONH_2$, $CONHR^9$, CF_3 , NH_2 , $NHCOR^9$ ou $NHCONHR^9$;

R^9 é fenila ou benzila, cada uma opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados de halogéneo, hidróxi, trifluorometila, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono ou di- C_1-C_4 hidrocarbamilamino; um grupo R^a-R^b , em que R^a é uma ligação, O, CO, $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$, $X^1C(X^2)X^1$, S, SO, SO_2 , NR^c , SO_2NR^c ou NR^cSO_2 ; e R^b é seleccionado de hidrogénio, grupos heterocíclicos com 3 a 12 membros no anel e um grupo hidrocarbila C_1-C_8 , opcionalmente substituído por um ou mais substituintes seleccionados dos grupos hidróxi, oxo, halogéneo, ciano, nitro, carbóxi, amino, mono- ou di- C_1-C_4 hidrocarbamilamino, carbocíclico e heterocíclico, com 3 a 12 membros no anel e em que um ou mais átomos de carbono do grupo hidrocarbila C_1-C_8 podem opcionalmente ser substituídos por O, S, SO, SO_2 , NR^c , $X^1C(X^2)$, $C(X^2)X^1$ ou $X^1C(X^2)X^1$;

R^c é selecionado de hidrogénio e C_1-C_4 hidrocarbila; e

X^1 é O, S ou NR^c e X^2 é =O, =S ou NR^c .

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que A é um grupo ligador hidrocarbonado, contendo de 1 a 7 átomos de carbono, tendo o grupo ligador um comprimento máximo de cadeia de 5 átomos, estendendo-se entre R^1 e NR^2R^3 e um comprimento máximo de cadeia de 4 átomos, estendendo-se entre E e NR^2R^3 , em que um dos átomos de carbono do grupo ligador pode opcionalmente ser

substituído por um átomo de oxigénio ou azoto; e em que os átomos de carbono do grupo ligador A podem opcionalmente ter um ou mais substituintes seleccionados de flúor e hidróxi, desde que o grupo hidróxi, quando presente, não se localize num átomo de carbono α com respeito ao grupo NR^2R^3 ; e

R^5 é seleccionado de hidrogénio, halogéneo, $\text{C}_1\text{-C}_5$ hidrocarbila saturada, ciano, CONH_2 , CF_3 , NH_2 , NHCOR^9 e NHCONHR^9 .

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, em que o grupo ligador A tem um comprimento máximo de cadeia de 3 átomos, estendendo-se entre R^1 e NR^2R^3 .

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, em que o grupo ligador A tem um comprimento máximo de cadeia de 2 átomos, estendendo-se entre R^1 e NR^2R^3 .

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, em que o grupo ligador A tem um comprimento de cadeia de 3 átomos, estendendo-se entre E e NR^2R^3 .

7. Composto, de acordo com a reivindicação 6, em que o grupo ligador A tem um comprimento de cadeia de 2 a 3 átomos estendendo-se entre R^1 e NR^2R^3 e um comprimento de cadeia de 2 a 3 átomos estendendo-se entre E e NR^2R^3 .

8. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes em que o átomo do grupo ligador, ligado diretamente ao grupo E, é um átomo de carbono, e o grupo ligador A tem uma cadeia principal toda de carbono.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, em que a parte $R^1-A-NR^2R^3$ do composto é representada pela Fórmula $R^1-(G)_k-W-O_b-(CH_2)_n-(CR^6R^{7-})_p-NR^2R^3$, em que G é NH, NMe ou O; W é ligado ao grupo E e é selecionado de $(CH_2)_j-CR^{20}$, $-(CH_2)_j-N$ e $(NH)_j-CH$; b é 0 ou 2, j é 0 ou 1, k é 0 ou 1, m é 0 ou 1, n é 0, 1, 2 ou 3 e p é 0 ou 1; a soma de b e k é 0 ou 1; a soma de j, k, m, n e p não excede 4; R^6 e R^7 são iguais ou diferentes e são selecionados de metila e etila, ou CR^6R^7 forma um grupo ciclopropila; e R^{20} é selecionado de hidrogénio, metila, hidróxi e flúor.

10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que a porção $R^1-A-NR^2R^3$ é representada pela fórmula $R^1-(G)_k-(CH_2)_m-X-(CH_2)_n-(CR^6R^{7-})_p-NR^2R^3$, em que G é NH, NMe ou O; X é ligado ao grupo E e é seleccionado de $(CH_2)_j-CH$, $(CH_2)_j-N$ e $(NH)_j-CH$; j é 0 ou 1, k é 0 ou 1, m é 0 ou 1, n é 0, 1, 2 ou 3 e p é 0 ou 1 e a soma de j, k, m, n e p não excede 4; e R^6 e R^7 são iguais ou diferentes e são seleccionados de metila e etila, ou CR^6R^7 forma um grupo ciclopropila.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, em que (i) k é 0, m é 0 ou 1, n é 0, 1, 2 ou 3 e p é 0; ou

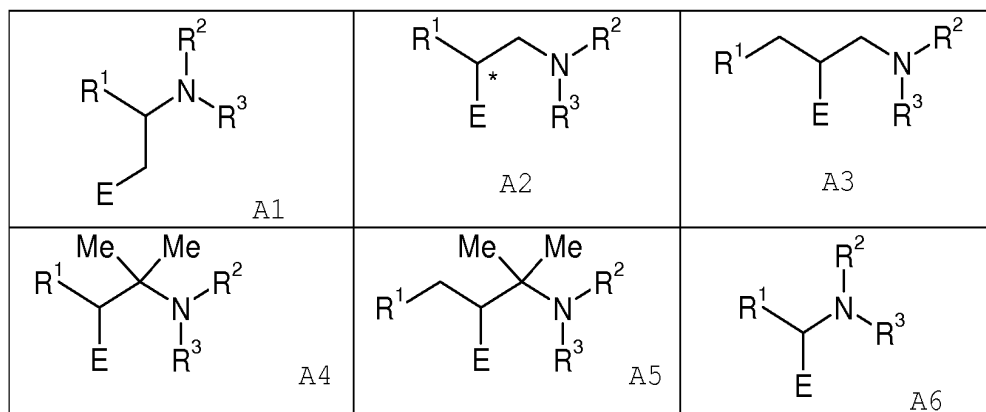
(ii) k é 0, m é 0 ou 1, n é 0, 1 ou 2 e p é 1.

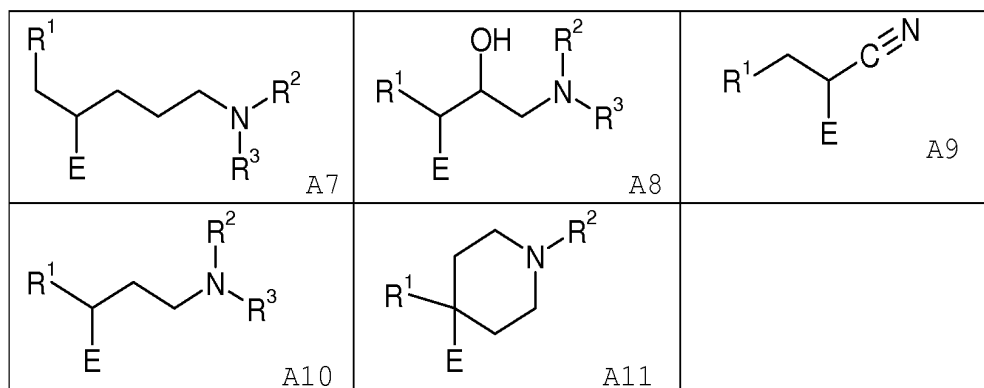
12. Composto, de acordo com a reivindicação 10, em que (i) X é $(CH_2)_j-CH$, k é 1, m é 0, n é 0, 1, 2 ou 3 e p é 0; ou (ii) $(CH_2)_j-CH$, k é 1, m é 0, n é 0, 1 ou 2 e p é 1.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 10 ou 12, em que (i) j é 0; ou (ii) j é 1; ou (iii) CR^6R^7 é $C(CH_3)_2$.

14. Composto, de acordo com a reivindicação 10, em que a parte $R^1-A-NR^2R^3$ do composto é representada pela fórmula $R^1-X-(CH_2)_n-NR^2R^3$, em que X é ligado ao grupo E e é um grupo CH , e n é 2.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que $R^1-A(E)-NR^2R^3$ é selecionado dos grupos A1 a A11 abaixo:





16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que E é um grupo monocíclico.

17. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que E é um grupo arila ou heteroarila, cada um dos quais é substituído ou não por até 4 substituintes R^8 , conforme se define na reivindicação 1.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17, seleccionado de grupos fenila, tiofeno, furano, pirimidina e piridina opcionalmente substituídos, cada um dos quais é não substituído ou substituído por até 4 substituintes R^8 , conforme definido na reivindicação 1.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 18, em que E é um grupo fenila que é não substituído ou substituído por até 4 substituintes R^8 , conforme definido na reivindicação 1.

20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o grupo A e o grupo pirazol estão ligados ao grupo E numa orientação relativa *meta* ou *para*; isto é, A e o grupo pirazol não estão ligados aos membros de anel adjacentes do grupo E.

21. Composto, de acordo com a reivindicação 20, em que E é selecionado de 1,4-fenileno, 1,3-fenileno, 2,5-piridileno e 2,4-piridileno, 1,4-piperazinila e 1,4-piperazonila, cada um dos quais é não substituído ou substituído por até 4 substituintes R^8 , conforme se define na reivindicação 1.

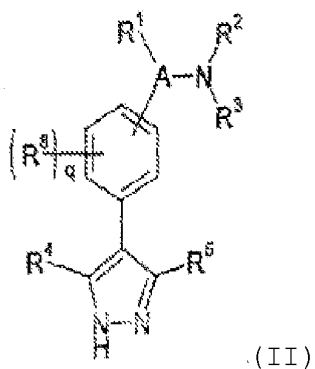
22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que E tem 0 - 3 substituintes.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 22, em que E tem 0 - 2 substituintes.

24. Composto, de acordo com a reivindicação 23, em que E tem 0 ou 1 substituinte.

25. Composto, de acordo com a reivindicação 24, em que E não é substituído.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 19, com a fórmula (II):



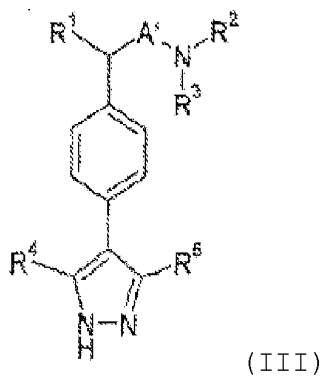
em que o grupo A é ligado na posição *meta* ou *para* do anel benzeno e q é 0-4.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 26, em que q é 0, 1 ou 2.

28. Composto, de acordo com a reivindicação 27, em que q é 0 ou 1.

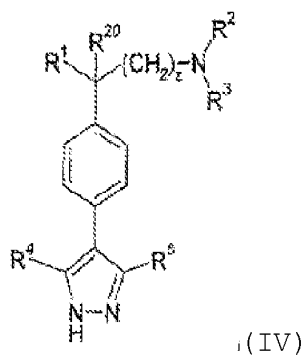
29. Composto, de acordo com a reivindicação 28, em que q é 0.

30. Composto, de acordo com a reivindicação 19, com a fórmula (III):



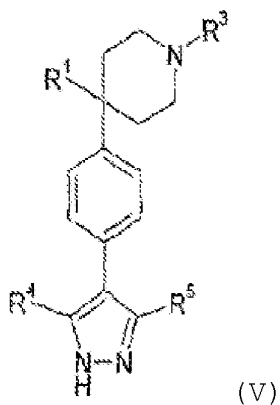
em que A' é o resíduo do grupo A, e R¹ a R⁵ são conforme a definição em qualquer uma das reivindicações precedentes.

31. Composto, de acordo com a reivindicação 19, com a fórmula (IV):



em que z é 0, 1 ou 2, R²⁰ é selecionado de hidrogénio, metila, hidróxi e flúor, desde que, quando z for 0, R²⁰ seja diferente de hidróxi.

32. Composto, de acordo com a reivindicação 19, com a fórmula (V):



em que R³ é selecionado de hidrogénio e C₁-C₄ hidrocarbila.

33. Composto, de acordo com a reivindicação 32, em que R^3 é hidrogénio.

34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R^1 é selecionado de fenila, naftila, tienila, furano, pirimidina e piridina, cada uma opcionalmente substituída conforme definido na reivindicação 1.

35. Composto, de acordo com a reivindicação 26, em que R^1 é fenila.

36. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R^1 é não substituído ou substituído por até 5 substituintes selecionados de hidróxi, C_1-C_4 acilóxi, flúor, cloro, bromo, trifluorometila, ciano, C_1-C_4 hidrocarbiloxi e C_1-C_4 hidrocarbila, opcionalmente substituída por C_1-C_2 alcóxi ou hidróxi.

37. Composto, de acordo com a reivindicação 36, em que o grupo R^1 tem um ou dois substituintes selecionados de flúor, cloro, trifluorometila, metila e metóxi.

38. Composto, de acordo com a reivindicação 37, em que R^1 é um grupo mono-clorofenila ou diclorofenila.

39. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R^4 é selecionado de hidrogénio e metila.

40. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R^5 é selecionado de hidrogénio, metila e ciano.

41. Composto, de acordo com a reivindicação 40, em que R^5 é hidrogénio ou metila.

42. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R^2 e R^3 são independentemente seleccionados de hidrogénio, C_1-C_4 hidrocarbila e C_1-C_4 acila.

43. Composto, de acordo com a reivindicação 42, em que R^2 e R^3 são independentemente seleccionados de hidrogénio e metila.

44. Composto, de acordo com a reivindicação 43, em que R^2 e R^3 são ambos hidrogénio.

45. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, com um peso molecular inferior a 525.

46. Composto, de acordo com a reivindicação 1, da Fórmula (I) que é:

2-fenil-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina;

3-fenil-2-[3-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-
propionitrila;

2-[4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-2-fenil-etilamina;

2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina;

2-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-1-fenil-etilamina;

3-fenil-2-[3-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina;

3-fenil-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina;

{3-(4-clorofenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-metil-amina;

{3-(3,4-diflúor-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-metil-amina;

{3-(3-cloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-metil-amina;

3-(4-cloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propionamida;

3-(4-cloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina;

3-(3,4-dicloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina;

4-(4-cloro-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;

4-(4-metóxi-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;

4-(4-cloro-fenil)-1-metil-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;

4-fenil-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;

4-[4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-4-fenil-piperidina;

dimetil-{3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-piridin-2-il-propil}-amina;

{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-dimetil-amina;

{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina;

{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina (R);

{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina (S);

4-{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-morfolina;

4-{-[1-(4-cloro-fenil)-2-pirrolidin-1-il-etil]-fenil}-1H-pirazol;

{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-isopropil-amina;

dimetil-{2-fenil-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-amina;

{2,2-bis-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-dimetil-amina;

{2,2-bis-4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina;

2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina (R);

2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina (S);

2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-acetamida;

1-{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-piperazina;

1-{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-piperidina;

4-{4-[2-azetidin-1-il-1-(4-cloro-fenil)-etil]-fenil}-1H-pirazol;

1-fenil-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina;

2-(4-cloro-fenil)-N-metil-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-acetamida;

N-metil-2,2-bis-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-acetamida;

{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina;

{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-etil-amina;

4-{4-[1-(4-cloro-fenil)-2-imidazol-1-il-etil]-fenil}-1H-pirazol;

metil-{2-(4-fenóxi-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-amina;

{2-(4-metóxi-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina;

metil-{2-[4-(pirazin-2-ilóxi)-fenil]-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-amina;

metil-{2-fenóxi-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-amina;

2-{(4-cloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metóxi}-etilamina;

4-{4-[1-(4-cloro-fenil)-3-pirrolidin-1-il-propil]-fenil}-1H-pirazol;

4-{4-[3-azetidin-1-il-1-(4-cloro-fenil)-propil]-fenil}-1H-pirazol;

metil-{3-naftalen-2-il-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-amina;

dimetil-(4-{3-metilamino-1-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-fenil)-amina;

{3-(4-flúor-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil-metil-amina;

4-{4-[4-(4-cloro-fenil)-piperidin-4-il]-fenil}-1H-pirazol-3-carbonitrila;

3-(4-fenóxi-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina;

1-{(4-cloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metil-piperazina;

1-metil-4-{fenil-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metil}-[1,4] diazepano;

{3-(3-cloro-fenóxi)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-metil-amina;

metil-{2-fenil-2-[6-(1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-etil}-amina;

4-{4-[1-(4-cloro-fenil)-3-imidazol-1-il-propil]-fenil}-1H-pirazol;

4-[4-(3-imidazol-1-il-1-fenóxi-propil)-fenil]-1H-pirazol;

4-{4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-4-il}-fenol;

1-{(4-cloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metil}-piperazina;

{2-(4-flúor-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina;

{2-(3-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina;

4-[4-(2-metóxi-etóxi)-fenil]-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;

4-[4-(3-metóxi-propóxi)-fenil]-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;

3-(3,4-dicloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propionamida;

2-(4-{2-metilamino-1-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-fenóxi) isonicotinamida;

{2-(3-cloro-fenóxi)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina;

3-{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamino}-propan-1-ol;

2-{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamino}-etanol;

3-{2-(4-cloro-fenil)-2-(4-(1H-pirazol-4-il)-fenil)-etilamino}-propan-1-ol;

2-{2-(4-cloro-fenil)-2-(4-(1H-pirazol-4-il)-fenil)-etilamino}-etanol;

{2-(4-Cloro-fenil)-2-(4-(1H-pirazol-4-il)-fenil)-etil}-ciclopropilmetil-amina;

metil-[2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-2-(4-piridin-3-il-fenil)-etil]-amina;

4-{3-metilamino-1-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-fenol;

3-(4-metóxi-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina;

4-(4-cloro-fenil)-4-[4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;

2-(4-cloro-fenil)-2-(4-(1H-pirazol-4-il)-fenil)-
morfolina;

Ácido (4-{4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperi-
din-4-il}-fenóxi)-acético;

Éster metílico do ácido (4-{4-[4-(1H-pirazol-4-
il)-fenil]-piperidin-4-il}-fenóxi)-acético;

4-{4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-4-il}
-benzonitrila;

{2-(4-cloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-
propil}-metil-amina;

1-(4-cloro-fenil)-2-metilamino-1-(4-(1H-pirazol-
4-il)-fenil)-etanol;

2-amino-1-(4-cloro-fenil)-1-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-etanol;

4-(3,4-dicloro-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-piperidina;

4-(3-cloro-4-metóxi-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-
il)-fenil]-piperidina;

4-(4-cloro-3-flúor-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-
fenil]-piperidina;

Ácido 4-{4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidin-
4-il}-benzóico;

4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-1,2,3,4,5,6-
hexaidro-[4,4"]bipiridinila;

3-(3-cloro-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-
propilamina;

2-metilamino-1-(4-nitro-fenil)-1-[4-(1H-pirazol-
4-il)-fenil]-etanol;

2-(3-cloro-4-metóxi-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-
il)-fenil]-etilamina;

2-(4-cloro-fenil)-2-flúor-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina;

3-(3,4-dicloro-fenil)-3-[6-(1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-propilamina;

2-(4-cloro-3-flúor-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina;

4-(2-cloro-3-flúor-fenil)-4-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-piperidina;

1-[(3,4-dicloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metil]-piperazina;

2-(3,4-dicloro-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etilamina;

{2-(3-cloro-4-metóxi-fenil)-2-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etil}-metil-amina;

4-{4-[2-azetidin-1-il-1-(4-cloro-fenóxi)-etil]-fenil}-1H-pirazol;

3-(3-cloro-4-metóxi-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propilamina;

{3-(3-cloro-4-metóxi-fenil)-3-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-propil}-metil-amina;

1-[(3,4-dicloro-fenil)-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metil]-piperazina; e

C-(4-cloro-fenil)-C-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-metilamina;

e seus sais, solvatos, tautómeros e N-óxidos.

47. Composto, de acordo com a reivindicação 46, que é 2-amino-1-(4-cloro-fenil)-1-[4-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-etanol ou um sal, solvato, tautómero ou N-óxido deste.

48. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, na forma de um sal, solvato, éster ou N-óxido.

49. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 48, para utilização em medicina.

50. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 48, para utilização em (i) profilaxia ou tratamento de uma perturbação ou doença mediada por proteína quinase β ; ou (b) profilaxia ou tratamento de uma perturbação ou doença mediada pela proteína quinase A.

51. Composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 48, para utilização na profilaxia ou tratamento de uma perturbação ou doença seleccionada de um carcinoma da bexiga, mama, cólon, rim, epiderme, fígado, esófago, vesícula biliar, ovário, pâncreas, estômago, cérvix, endométrio, tireóide, próstata, ou pele, um tumor hematopoiético de linhagem linfóide, um tumor hematopoiético de linhagem mielóide, cancro folicular da tireóide, um tumor de origem mesenquimal, um tumor de sistema nervoso central ou periférico, melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteossarcoma, xeroderma pigmentosum, ceratocantoma, cancro folicular da tireóide ou sarcoma de Kaposi.

52. Composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 48, para utilização na profilaxia ou tratamento de uma perturbação ou doença seleccionada de

cancro de mama, cancro de ovário, cancro de cólon, cancro de próstata, cancro de esófago, cancro escamoso e carcinomas de pulmão de células não pequenas.

53. A utilização de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 48 para:

(a) o fabrico de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de uma perturbação ou doença mediada pela proteína quinase B; ou

(b) o fabrico de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de uma perturbação ou doença mediada pela proteína quinase A; ou

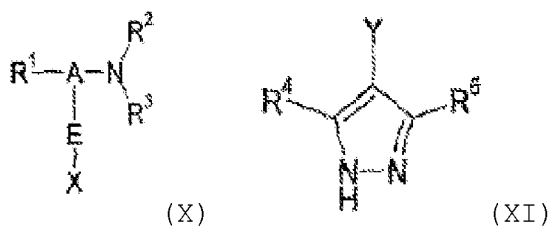
(c) o fabrico de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de uma perturbação ou doença resultante do crescimento anormal de células;

(d) o fabrico de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de uma doença em que há um distúrbio ou proliferação, apoptose ou diferenciação.

54. Composição farmacêutica, compreendendo um novo composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 48, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

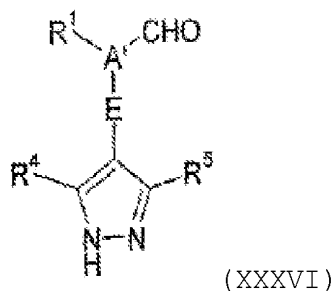
55. Processo para a preparação de um composto da Fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 48, cujo processo compreende:

(a) a reacção de um composto de Fórmula (X) com um composto de Fórmula (XI) ou um seu derivado N-protetido:



em que A, E e R^1 a R^5 são como definidos em qualquer uma das reivindicações precedentes, um dos grupos X e Y é selecionado de cloro, bromo, iodo e trifluorometanossulfonato e o outro dos grupos X e Y é um resíduo de boronato, por exemplo, um éster de boronato ou resíduo de ácido borônico, na presença de um catalisador de paládio e uma base;

(b) a aminação redutiva de um composto de Fórmula (XXXVI):



com HNR^2R^3 , na presença de um agente redutor; e, opcionalmente,

(c) a conversão de um composto de Fórmula (I) noutro composto de Fórmula (I).

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 0191754 A
- WO 007996 A
- WO 0031063 A, Searle
- WO 0132653 A, Cephalon
- WO 03059884 A
- WO 03068230 A
- WO 0088562 A
- EP 1382603 A
- US 4666826 A
- US 4883202 A
- US 4801531 A
- US 5192658 A
- US 5272057 A
- US 5882864 A
- US 6218528 B
- EP 1382603 A1

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- Hardie, G.; Hanks, S. The Protein Kinase Facts Book I and II. Academic Press, 1995
- Hanks, S.K.; Hunter, T. *FASEB J.*, 1995, vol. 9, 576-586
- Knighton et al. *Science*, 1991, vol. 253, 407-414
- Hiles et al. *Cell*, 1992, vol. 70, 419-429
- Kunz et al. *Cell*, 1993, vol. 73, 585-596
- Garcia-Bustos et al. *EMBO J.*, 1994, vol. 13, 2352-2361
- Gulberg et al. *Cancer Research*, 1997, vol. 57, 3660-3663
- Cairns et al. *Cancer Research*, 1997, vol. 57, 4997
- Bellacosa et al. *Int. J. Cancer*, 1995, vol. 64, 280-285
- Cheng et al. *PNAS*, 1996, vol. 93, 3636-3641
- Yuan et al. *Oncogene*, 2000, vol. 19, 2324-2330
- Staal. *PNAS*, 1987, vol. 84, 5034-5037
- Sun et al. *Am. J. Pathol.*, 2001, vol. 159, 431-437
- Nakatani et al. *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, 21528-21532
- Aandahl, E. M.; Aukrust, P.; Skålhegg, B. S.; Müller, F.; Frøland, S. S.; Hansson, V.; Taskén, K. Protein kinase A type I antagonist restores immune responses of T cells from HIV-infected patients. *FASEB J.*, 1996, vol. 12, 855-862
- Stratakis, C.A.; Cho-Chung, Y.S. Protein Kinase A and human diseases. *Trends Endocrin. Metab.*, 2002, vol. 13, 50-52
- Li, Q.; Zhu, G-D. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2002, vol. 2, 939-971
- Protein Kinase A and Human Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002, vol. 968
- Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. August 2002, 388
- Jerry March. *Advanced Organic Chemistry*. Wiley Interscience
- L. W. Deady. *Syn. Comm.*, 1977, vol. 7, 509-514
- Jerry March. *Advanced Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, 1992, 109-114
- Cahn; Ingold; Prelog. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, vol. 5, 385-415
- N. Miyauro; A. Suzuki. *Chem. Rev.*, 1995, vol. 95, 2457
- Sheehan et al. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, vol. 77, 1067
- Sheehan et al. *J. Org. Chem.*, 1961, vol. 26, 2625
- Castro et al. *Tetrahedron Letters*, 1990, vol. 31, 205
- L. A. Carpino. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1993, vol. 115, 4397
- König et al. *Chem. Ber.*, vol. 103 (768), 2024-2034
- Jerry March. *Advanced Organic Chemistry*. John Wiley & sons, 1992, 1081-1092
- Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Org. Soc.*, 1983, vol. 48, 4155
- *Organic Syntheses*, vol. 77, 41
- Jerry March. *Advanced Organic Chemistry*. 534-542
- *J. Med. Chem.*, 2004, vol. 47, 3924-3926
- *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, vol. 14, 1309-1316
- Jerry March. *Advanced Organic Chemistry*. Wiley Interscience, vol. 119

- Fiesers' Reagents for Organic Synthesis. John Wiley, vol. 1-17
- Organic Syntheses. John Wiley, vol. 1-8
- T. Green ; P. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley and Sons, 1999
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company
- Current Protocols in Molecular Biology. John Wiley & Sons Inc, 2004
- PCR Protocols: a guide to methods and applications. Academic Press, 1990
- Sambrook et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001
- Angerer. *Meth. Enzymol.*, 1987, vol. 152, 649
- Current Protocols in Molecular Biology. John Wiley & Sons Inc, 2004
- Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview. John M. S. Bartlett. Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols. March 2004, 077-088
- Sun et al. *Am. J. Pathol.*, 2001, vol. 159, 431-437
- *J. Amer. Chem. Soc.*, 1983, vol. 105, 3183-3188
- *J. Med. Chem.*, 1983, vol. 26, 935-947
- J. March. Advanced Organic Chemistry. John Wiley, 1992, 622-625
- Organic Syntheses, vol. 3, 413
- Organic Letters, 2002, vol. 4 (17), 2885-2888
- *J. Med. Chem.*, 2004, vol. 47, 3924-3926
- *Tetrahedron Asymmetry*, 2003, vol. 14, 1309-1316
- *J. Chem. Soc., Perkin Trans*, 2000, vol. 1, 3444-3450
- *J. Medicinal Chem.*, 2000, vol. 43 (21), 3878-3894
- Organic Letters, 2003, vol. 5 (8), 1167-1169
- *Zhongguo Yaoxue Huaxue Zazhi*, 2002, vol. 12 (3), 125-129
- Andjelkovic et al. *Mol. Cell. Biol.*, 1999, vol. 19, 5061-5072
- Yang et al. *Nature Structural Biology*, 2002, vol. 9, 940-944