

(11) Número de Publicação: **PT 2234976 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 213/12 (2013.01) **C07D 213/14** (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01) **A61K 31/33** (2013.01)
A61P 25/06 (2013.01)

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

(22) Data de pedido: 2008.12.08	(73) Titular(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 124 GRENZACHERSTRASSE 4070 BASLE CH
(30) Prioridade(s): 2007.12.17 US 7960	
(43) Data de publicação do pedido: 2010.10.06	(72) Inventor(es): MICHAEL PATRICK DILLON US LI CHEN CN RONALD CHARLES HAWLEY US LICHUN FENG CN MINMIN YANG CN
(45) Data e BPI da concessão: 2013.04.10 130/2013	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

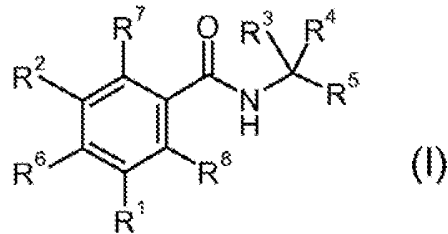
(54) Epígrafe: **NOVAS ARILAMIDAS SUBSTITUÍDAS POR PIRAZOL**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO TEM POR OBJECTO COMPOSTOS DE FÓRMULA (I) OU UM SEU SAL, ACEITÁVEL SOB O PONTO DE VISTA FARMACÊUTICO, EM QUE R1 REPRESENTA PIRAZOLILO EVENTUALMENTE SUBSTITUÍDO E R2, R3, R4, R5, R6 R7 E R8 TÊM OS SIGNIFICADOS AQUI DEFINIDOS. TAMBÉM TEM POR OBJECTO PROCESSOS DE UTILIZAÇÃO DOS COMPOSTOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS ASSOCIADAS COM ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES P2X3 E/OU P2X2/3 E OS PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS.

RESUMO

NOVAS ARILAMIDAS SUBSTITUÍDAS POR PIRAZOL



A presente invenção tem por objecto compostos de fórmula (I) ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que R¹ representa pirazolilo eventualmente substituído e R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ e R⁸ têm os significados aqui definidos. Também tem por objecto processos de utilização dos compostos para o tratamento de doenças associadas com antagonistas dos receptores P2X₃ e/ou P2X_{2/3} e os processos para a preparação dos compostos.

DESCRIÇÃO

NOVAS ARILAMIDAS SUBSTITUÍDAS POR PIRAZOL

A presente invenção tem por objecto compostos úteis para o tratamento de doenças associadas com os receptores purinérgicos P2X e, mais particularmente, antagonistas de P2X₃ e/ou P2X_{2/3} utilizáveis no tratamento de doenças, estados clínicos e distúrbios genito-urinários, de dor, inflamatórios, gastrointestinais e respiratórios.

A bexiga urinária é responsável por duas funções fisiológicas importantes: a armazenagem da urina e o esvaziamento da urina. Este processo envolve duas etapas principais: (1) a bexiga enche progressivamente até a tensão nas suas paredes atingir um valor acima de um certo limiar; e (2) um reflexo nervoso, designado por reflexo de micção, que ocorre no esvaziamento da bexiga ou, se isto falha, causa pelo menos um desejo consciente de urinar. Embora o reflexo de micção seja um reflexo autónomo da espinha medula, também pode ser inibido ou regulado por centros no córtex cerebral ou no cérebro.

As purinas, que actuam por via de purino-receptores extracelulares, têm sido implicadas numa variedade de papéis fisiológicos e patológicos (ver, Burnstock (1993) Drug Dev. Res. 28: 195-206.). O ATP e, em menor extensão, a adenosina, podem estimular as extremidades nervosas sensoriais o que resulta numa dor intensa e num aumento pronunciado na descarga do nervo sensorial. Os receptores ATP têm sido classificados em duas famílias principais, os purino-receptores P2Y e P2X, com base na estrutura molecular, nos mecanismos de transdução e na caracterização farmacológica. Os purino-receptores P2Y são receptores acoplados à proteína

G, enquanto os purino-receptores P2X fazem parte de uma família dos canais de catiões ligados a ATP. Os receptores purinérgicos, em particular, os receptores P2X são conhecidos por formarem homo-multímeros ou hétero-multímeros. Até à data, os ADNc para vários subtipos de receptores P2X têm sido clonados, incluindo: seis receptores homoméricos, P2X₁; P2X₂; P2X₃; P2X₄; P2X₅; e P2X₇; e três receptores heteroméricos P2X_{2/3}, P2X_{4/6}, P2X_{1/5} (ver, por exemplo, Chen, et al. (1995) Nature 377: 428-431; Lewis, et al. (1995) Nature 377: 432-435; e Burnstock (1997) Neuropharmacol. 36: 1127-1139). A estrutura e o mapeamento cromossómico da subunidade do receptor genómico P2X₃ de rato também já foram descritos (Souslova, et al. (1997) Gene 195: 101-111). A co-expressão das subunidades dos receptores P2X₂ e P2X₃, *in vitro*, é necessária para produzir correntes ligadas a ATP com as propriedades observadas nalguns neurónios sensoriais (Lewis, et al. (1995) Nature 377: 432-435).

As subunidades de receptores P2X encontram-se nos aferentes no urotélio da bexiga de roedores e de seres humanos. Existem dados que sugerem que o ATP pode ser libertado a partir de células epiteliais/endoteliais da bexiga urinária ou de outros órgãos ocos em resultado de uma distensão (Burnstock (1999) J. Anatomy 194: 335-342; Ferguson et al. (1997) J. Physiol. 505: 503-511). A ATP libertada desta maneira pode desempenhar um papel de transporte de informação para os neurónios sensoriais localizados em componentes sub-epiteliais, por exemplo, na membrana mucosa sub-urotelial (Namasivayam, et al. (1999) BJU Intl. 84: 854-860). Os receptores P2X têm sido estudados num certo número de neurónios, incluindo os neurónios sensoriais, simpáticos, para-simpáticos, mesentéricos, e centrais (Zhong, et al. (1998) Br. J. Pharmacol. 125: 771-781). Estes estudos indicam que os receptores purinérgicos desempenham um papel na

neurotransmissão dos aferentes da bexiga e que os reguladores dos receptores P2X são potencialmente úteis no tratamento de distúrbios da bexiga e de outras doenças ou estados clínicos genito-urinários.

Recentemente foi sugerido, com evidências, um papel da ATP endógena e dos receptores purinérgicos em respostas nociceptivas em murganhos (Tsuda, et al. (1999) Br. J. Pharmacol. 128: 1497-1504). A activação dos receptores P2X induzida por ATP nos terminais dos nervos ganglionares das raízes dorsais da espinal medula tem demonstrado que estimula a libertação de glutamato, um neurotransmissor-chave envolvido na sinalização nociceptiva (Gu e MacDermott, Nature 389: 749-753 (1997)). Os receptores P2X₃ têm sido identificados em neurónios nociceptivos na polpa dentária (Cook et al., Nature 387: 505-508 (1997)). A ATP libertada de células danificadas pode assim levar à sensação de dor por meio da activação de receptores contendo P2X₃ e/ou P2X_{2/3} em extremidades nervosas sensoriais nociceptivas. Isto é consistente com a indução da dor por ATP aplicada intradermicamente em modelos-base de vesículas em seres humanos (Bleehen, Br J Pharmacol 62: 573-577 (1978)). Os antagonistas de P2X têm demonstrado ser analgésicos em modelos de animais (Driessen e Starke, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 350: 618-625 (1994)). Esta evidência sugere que P2X₂ e P2X₃ estão envolvidos na nocicepção e que os reguladores dos receptores P2X são potencialmente úteis como analgésicos.

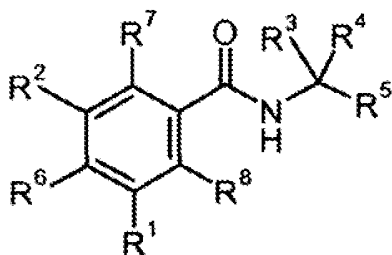
Outros investigadores demonstraram que receptores P2X₃ são expressos no cólon humano e são expressos a níveis mais elevados no cólon inflamado do que no cólon normal (Yiangou et al., Neurogastroenterol Mot (2001) 13: 365-69). Outros investigadores têm implicado o receptor P2X₃ na detecção da

distensão ou pressão intraluminal no intestino e no início de contracções reflexas (Bian et al., J Physiol (2003) 551.1: 309-22) e têm ligado isto à colite (Wynn et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol (2004) 287: G647-57).

Brouns et al. (Am J Respir Cell Mol Biol (2000) 23: 52-61) verificaram que os receptores P2X₃ são expressos em corpos neuroepiteliais pulmonares (CNE, em inglês NEB), implicando o receptor na transmissão da dor no pulmão. Mais recentemente, outros têm implicado os receptores P2X₂ e P2X₃ na detecção de pO₂ nos CNE pulmonares (Rong et al., J Neurosci (2003) 23 (36): 11315-21).

De acordo com isto, existe uma necessidade de compostos que actuem como reguladores dos receptores P2X, incluindo antagonistas dos receptores P2X₃ e P2X_{2/3}, assim como uma necessidade de processos para o tratamento de doenças, estados clínicos e distúrbios mediados pelos receptores P2X₃ e/ou P2X_{2/3}. A presente invenção satisfaz estas necessidades assim como outras. A patente WO 2004099146 descreve derivados de benzamida úteis como inibidores do receptor P2X₇.

A presente invenção tem por objecto compostos de fórmula I:



(I)

ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

- R¹ representa pirazolilo eventualmente substituído;
- R² representa fenilo eventualmente substituído, piridinilo eventualmente substituído, pirimidinilo eventualmente substituído, piridazinilo eventualmente substituído ou tiofenilo eventualmente substituído;
- R³ representa hidrogénio; alquilo C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆ ou ciano;
- R⁴ representa hidrogénio; alquilo C₁₋₆; ou hetero-alquilo C₁₋₆;
- ou R³ e R⁴ em conjunto com o átomo ao qual estão ligados podem formar um anel carbocíclico C₃₋₆;
- R⁵ representa alquilo C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; halogeno-alquilo C₁₋₆; N-(alquil C₁₋₆)-amino; N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino; cicloalquilo C₃₋₇; arilo; heteroarilo; heterociclilo; (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆; heteroaril-alquilo C₁₋₆; heterociclil-alquilo C₁₋₆; aril-alquilo C₁₋₆; ariloxi-alquilo C₁₋₆; -(CR^aR^b)_m-C(O)-R^{8'}, em que: m representa 0 ou 1;
- R^a e R^b representam, cada um, independentemente, hidrogénio; ou alquilo C₁₋₆; e
- R^{8'} representa hidrogénio; alquilo C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; arilo; heteroarilo; heterociclilo; (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆; aril-alquilo C₁₋₆; heteroaril-alquilo C₁₋₆; heterociclil-alquilo C₁₋₆; cicloalquiloxi C₃₋₇; ariloxi; heteroariloxi; heterocicliloxi; (cicloalquiloxi C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆; ariloxi-alquilo C₁₋₆; heteroariloxi-alquilo C₁₋₆; heterocicliloxi-alquilo C₁₋₆; ou -NR⁹R¹⁰, em que

R^9 representa hidrogénio; ou alquilo C_{1-6} ; e R^{10} representa hidrogénio; alquilo C_{1-6} ; heteroalquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-7} ; arilo; heteroarilo; heterociclilo; (cicloalquil C_{3-7})-alquilo C_{1-6} ; aril-alquilo C_{1-6} ; heteroaril-alquilo C_{1-6} ; ou heterociclil-alquilo C_{1-6} ;
 ou R^4 e R^5 em conjunto com o átomo ao qual estão ligados podem formar um anel carbocíclico C_{3-6} que está eventualmente substituído com hidroxí;
 ou R^4 e R^5 em conjunto com o átomo ao qual estão ligados podem formar um anel heterocíclico C_{4-6} contendo um ou dois heteroátomos, seleccionados, independentemente, entre O, N e S;
 ou R^3 , R^4 e R^5 em conjunto com o átomo ao qual estão ligados podem formar um heteroarilo com seis elementos no núcleo, contendo um ou dois átomos de azoto e está eventualmente substituído com halogéneo, amino ou alquilo C_{1-6} ; e
 R^6 , R^7 e R^8 representam, cada um, independentemente, hidrogénio; alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} ; halogéneo; halogenoalquilo C_{1-6} ; ou ciano.

A presente invenção também tem por objecto composições farmacêuticas contendo os compostos, processos para a utilização dos compostos e processos para a preparação dos compostos.

Salvo indicação em contrário, os termos utilizados no presente pedido de invenção que se seguem incluem a memória descritiva e as reivindicações e têm as definições dadas a seguir. Deve notar-se que, tal como se utiliza na memória descritiva e nas reivindicações em anexo, as formas

singulares "um", "uma" e "o" incluem os referentes plurais a menos que o contexto claramente dite o contrário.

"Agonista" refere-se a um composto que aumenta a actividade de outro composto ou o sítio do receptor.

"Alquilo" significa um radical de hidrocarboneto saturado, monovalente, linear ou ramificado, que consiste apenas em átomos de carbono e hidrogénio, tendo um a doze átomos de carbono. "Alquilo inferior" refere-se a um grupo alquilo com um a seis átomos de carbono, isto é, alquilo C₁-C₆. Exemplos de grupos alquilo incluem, mas não se limitam a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo e similares.

"Alcenilo" significa um radical de hidrocarboneto monovalente, linear, com dois a seis átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto monovalente, ramificado, com três a seis átomos de carbono, contendo pelo menos uma ligação dupla, por exemplo, etenilo, propenilo e similares.

"Alcinilo" significa um radical de hidrocarboneto monovalente, linear, com dois a seis átomos de carbono ou um radical de hidrocarboneto monovalente, ramificado, com três a seis átomos de carbono, contendo pelo menos uma ligação tripla, por exemplo, etinilo, propinilo e similares.

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

"Alcoxi" e "alquiloxi", que podem ser utilizados de forma intermutável, significam um radical de fórmula $-OR$, em que R representa um radical alquilo, tal como definido aqui. Exemplos de radicais alcoxi incluem, mas não se limitam a, metoxi, etoxi, isopropoxi e similares.

"Alcoxialquilo" significa um radical de fórmula $R^{a'}-O-R^{b'}$, em que $R^{a'}$ representa alquilo e $R^{b'}$ representa alquileno, tal como definido aqui. Exemplos de grupos alcoxialquilo incluem, a título de exemplo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo e 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

"Alquilcarbonilo" significa um radical de fórmula $-R'-R''$, em que R' representa oxo e R'' representa alquilo, tal como definido aqui.

"Alquilsulfonilo" significa um radical de fórmula $-R'-R'''$, em que R' representa $-SO_2-$ e R''' representa alquilo, tal como definido aqui.

"Alquilsulfonilalquilo" significa um radical de fórmula $-R'-R''-R'''$, em que R' representa alquileno, R'' representa $-SO_2-$ e R''' representa alquilo, tal como definido aqui.

"Alquilamino" significa um radical de fórmula $-NR-R'$, em que R representa hidrogénio ou alquilo e R' representa alquilo, tal como definido aqui.

"Alcoxi-amino" significa um radical de fórmula $-NR-OR'$, em que R representa hidrogénio ou alquilo e R' representa alquilo, tal como definido aqui.

"Alquilsulfanilo" significa um radical de fórmula $-SR$, em que R representa alquilo, tal como definido aqui.

"Aminoalquilo" significa um grupo $-R-R'$, em que R' representa amino e R representa alquilenos, tal como definido aqui. "Aminoalquilo" inclui aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo e similares. O radical amino de "aminoalquilo" pode estar substituído uma vez ou duas vezes com alquilo para dar origem, respectivamente, a "alquilaminoalquilo" e "dialquilaminoalquilo". "Alquilaminoalquilo" inclui metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, etilaminoetilo e similares. "Dialquilaminoalquilo" inclui dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, N-metil-N-etilaminoetilo e similares.

"Aminoalcoxi" significa um grupo $-OR-R'$, em que R' representa amino e R representa alquilenos, tal como definido aqui.

"Alquilsulfonilamido" significa um radical de fórmula $-NR'SO_2-R$, em que R representa alquilo e R' representa hidrogénio ou alquilo.

"Aminocarboniloxialquilo" ou "carbamilalquilo" significa um grupo de fórmula $-R-O-C(O)-NR'R''$, em que R representa alquilenos e R', R'' representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou alquilo, tal como definido aqui.

"Alcinilalcoxi" significa um grupo de fórmula $-O-R-R'$, em que R representa alquilenos e R' representa alcinilo, tal como definido aqui.

"Antagonista" refere-se a um composto que diminui ou previne a acção de outro composto a um sítio de receptor.

"Arilo" significa um radical de hidrocarboneto aromático, monovalente, cíclico, que consiste num anel aromático, mono-, bi- ou tricíclico. O grupo arilo pode estar eventualmente substituído, tal como definido aqui. Exemplos de radicais arilo incluem, mas não se limitam a, fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilenodifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilenodioxifenilo, etilenodi-oxifenilo e similares, incluindo os seus derivados parcialmente hidrogenados, estando cada um eventualmente substituído.

"Arilalquilo" e "aralquilo", que podem ser utilizados de forma intermutável, significa um radical R^aR^b , em que R^a representa um grupo alquileno e R^b representa um grupo arilo, tal como definido aqui; por exemplo, fenilalquilos, tais como benzilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo e similares são exemplos de arilalquilo.

"Arilsulfonilo" significa um grupo de fórmula $-SO_2-R$, em que R representa arilo, tal como definido aqui.

"Ariloxi" significa um grupo de fórmula $-O-R$ em que R representa arilo, tal como definido aqui.

"Aralquiloxi" significa um grupo de fórmula $-O-R-R'$, em que R representa alquileno e R' representa arilo, tal como definido aqui.

"Cianoalquilo" significa um radical de fórmula $-R'-R''$, em que R' representa alquilenos, tal como definido aqui e R'' representa ciano ou nitrilo.

"Cicloalquilo" significa um radical carbocíclico saturado, monovalente, consistindo em anéis mono- ou bicíclicos. O cicloalquilo pode estar eventualmente substituído com um ou mais substituintes, em que cada substituinte representa, independentemente, hidróxi, alquilo, alcoxi, halogéneo, halogenoalquilo, amino, monoalquilamino ou dialquilamino, salvo indicação específica em contrário. Exemplos de radicais cicloalquilo incluem, mas não se limitam a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo e similares, incluindo os seus derivados parcialmente insaturados.

"Cicloalquilalquilo" significa um radical de fórmula $-R'-R''$, em que R' representa alquilenos e R'' representa cicloalquilo, tal como definido aqui.

"Heteroalquilo" significa um radical alquilo, tal como definido aqui em que um, dois ou três átomos de hidrogénio tenham sido substituídos por um substituinte seleccionado, independentemente, no grupo que consiste em $-OR^a$, $-NR^bR^c$ e $-S(O)_nR^d$ (em que n representa um número inteiro de 0 a 2), com um entendimento em que o ponto de ligação do radical heteroalquilo é feito através de um átomo de carbono, em que R^a representa hidrogénio, acilo, alquilo, cicloalquilo ou cicloalquilalquilo; R^b e R^c representam, cada um, independentemente, hidrogénio, acilo, alquilo, cicloalquilo, ou cicloalquilalquilo; e quando n representa 0, R^d representa hidrogénio, alquilo, cicloalquilo ou cicloalquilalquilo e quando n representa 1 ou 2, R^d representa alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, mono-

alquilamino ou dialquilamino. Exemplos representativos incluem, mas não se limitam a, 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-1-hidroximetileto, 2,3-di-hidroxi-propilo, 1-hidroximetileto, 3-hidroxibutilo, 2,3-di-hidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfonietilo, amino-sulfonilmetilo, amino-sulfonietilo, amino-sulfonilpropilo, metilamino-sulfonilmetilo, metilamino-sulfonietilo, metilamino-sulfonilpropilo e similares.

"Heteroarilo" significa um radical monocíclico ou bicíclico, com 5 a 12 átomos, com pelo menos um anel aromático contendo um, dois ou três heteroátomos no anel, selecionados entre N, O, ou S, sendo os átomos remanescentes do anel C, com o entendimento que o ponto de ligação do radical heteroarilo será num anel aromático. O anel de heteroarilo pode estar eventualmente substituído, tal como definido aqui. Exemplos de radicais heteroarilo incluem, mas não se limitam a, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, benzimidazolilo, benzo-oxazolilo, benzo-oxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínio, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepínio, diazepínio, acridínio eventualmente substituídos e similares, incluindo os seus derivados parcialmente hidrogenados, cada um deles eventualmente substituído.

"Heteroarilalquilo" ou "heteroaralquilo" significa um grupo de fórmula $-R-R'$, em que R representa alquilenos e R' representa heteroarilo, tal como definido aqui.

"Heteroarilsulfonilo" significa um grupo de fórmula $-SO_2-R$, em que R representa heteroarilo, tal como definido aqui.

"Heteroariloxi" significa um grupo de fórmula $-O-R$, em que R representa heteroarilo, tal como definido aqui.

"Heteroaralquiloxi" significa um grupo de fórmula $-O-R-R'$, em que R representa alquilenos e R' representa heteroarilo, tal como definido aqui.

Os termos "halo", "halogéneo" e "halogeneto", que podem ser utilizados de forma intermutável, referem-se a um substituinte de flúor, cloro, bromo ou iodo.

"Halogenoalquilo" significa alquilo, tal como definido aqui, em que um ou mais átomos de hidrogénio foram substituídos com o mesmo halogéneo ou um halogéneo diferente. Exemplos de halogenoalquilos incluem $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoroalquilo (por exemplo, $-CF_3$) e similares.

"Halogenoalcoxi" significa um radical de fórmula $-OR$, em que R representa um radical halogenoalquilo, tal como definido aqui. Um exemplo de halogenoalcoxi é o difluorometoxi.

"Heterocicloamino" significa um anel saturado, em que pelo menos um átomo do anel representa N, NH ou N-alquilo e os átomos remanescentes do anel formam um grupo alquilenos.

"Heterociclilo" significa a radical monovalente, saturado, consistindo em um a três anéis, incorporando um, dois ou três ou quatro heteroátomos (escolhidos entre azoto, oxigénio ou enxofre). O anel de heterociclilo pode estar eventualmente substituído, tal como definido aqui. Exemplos de radicais heterociclilo incluem, mas não se limitam a, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, tiadiazolilidínulo, benzotiazolidinilo, benzoazolilidínulo, di-hidrofurilo, tetra-hidrofurilo, di-hidropiraniilo, tetra-hidropiraniilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilo-sulfóxido, tiamorfolinilo-sulfona, di-hidroquinolinilo, di-hidrisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo, tetra-hidrisoquinolinilo eventualmente substituídos e similares.

"Heterociclilalquilo" significa um radical de fórmula $-R-R'$, em que R representa alquilenos e R' representa heterociclilo, tal como definido aqui.

"Heterocicliloxi" significa um radical de fórmula $-OR$, em que R representa heterociclilo, tal como definido aqui.

"Heterociclilalcoxi" significa um radical de fórmula $-OR-R'$, em que R representa alquilenos e R' representa heterociclilo, tal como definido aqui.

"Hidroxi-alcoxi" significa um radical de fórmula $-OR$, em que R representa hidroxi-alquilo, tal como definido aqui.

"Hidroxialquilamino" significa um radical de fórmula $-NR-R'$, em que R representa hidrogénio ou alquilo e R' representa hidroxialquilo, tal como definido aqui.

"Hidroxialquilaminoalquilo" significa um radical de fórmula $-R-NR'-R''$, em que R representa alquilenos, R' representa hidrogénio ou alquilo, e R'' representa hidroxialquilo, tal como definido aqui.

"Hidroxicarbonilalquilo" ou "carboxialquilo" significa um grupo de fórmula $-R-(CO)-OH$, em que R representa alquilenos, tal como definido aqui.

"Hidroxialquiloxicarbonilalquilo" ou "hidroxialcoxi-carbonil-alquilo" significa um grupo de fórmula $-R-C(O)-O-R-OH$, em que cada R representa alquilenos e podem ser iguais ou diferentes.

"Hidroxialquilo" significa um radical alquilo, tal como definido aqui, substituído com um ou mais, preferencialmente, um, dois ou três grupos hidroxil, desde que o mesmo átomo de carbono não comporte mais do que um grupo hidroxil. Exemplos representativos incluem, mas não se limitam a, hidroximetil, 2-hidroxietil, 2-hidroxipropil, 3-hidroxipropil, 1-(hidroximetil)-2-metilpropil, 2-hidroxibutil, 3-hidroxibutil, 4-hidroxibutil, 2,3-di-hidroxipropil, 2-hidroxil-1-hidroximetiletil, 2,3-di-hidroxibutil, 3,4-di-hidroxibutil e 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropil.

"Hidroxicicloalquilo" significa um radical cicloalquilo, tal como definido aqui, em que um, dois ou três átomos de hidrogénio num radical cicloalquilo foram substituídos com um substituinte hidroxil. Exemplos representativos incluem, mas

não se limitam a, 2-, 3-, ou 4-hidroxiciclo-hexilo e similares.

"Ureia" ou "ureido" significa um grupo de fórmula $-NR'R''C(O)-NR'R''$ em que R' , R'' e R''' representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou alquilo.

"Carbamato" significa um grupo de fórmula $-O-C(O)-NR'R''$, em que R' e R'' representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou alquilo.

"Carboxi" significa um grupo de fórmula $-O-C(O)-OH$.

"Sulfonamido" significa um grupo de fórmula $-SO_2-NR'R''$, em que R' , R'' e R''' representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou alquilo.

"Eventualmente substituído", quando utilizado em associação com "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" ou "heterociclilo", significa um arilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo ou heterociclilo que estão eventualmente substituídos, independentemente, com um a quatro substituintes, preferencialmente, um ou dois substituintes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halogéneo, nitro, ciano, hidroxí, alcoxi, amino, acilamino, monoalquilamino, di-alquilamino, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, heteroalquilo, $-COR$, $-SO_2R$ (em que R representa hidrogénio, alquilo, fenilo ou fenilalquilo), $-(CR'R'')_n-COOR$ (em que n representa um número inteiro de 0 a 5, R' e R'' representam, independentemente, hidrogénio ou alquilo e R representa hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo ou fenilalquilo), ou $-(CR'R'')_n-CONR^{aR^b}$ (em que n representa um número inteiro de 0 a 5, R' e R'' representam,

independentemente, hidrogénio ou alquilo e R^a e R^b representam, independentemente um do outro, hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo ou fenilalquilo). Alguns substituintes eventuais preferidos para "arilo", fenilo", "heteroarilo" "cicloalquilo" ou "heterociclilo" incluem alquilo, halogéneo, halogenoalquilo, alcoxi, ciano, amino e alquilsulfonilo. Os substituintes mais preferidos são metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, amino e metano-sulfonilo.

"Grupo eliminável" significa o grupo com o significado associado convencionalmente na química da síntese orgânica, isto é, um átomo ou um grupo que se pode deslocar em condições de uma reacção de substituição. Exemplos de grupos elimináveis incluem, mas não se limitam a, halogéneo, alcanou arileno-sulfoniloxi, tal como, metano-sulfoniloxi, etano-sulfoniloxi, tiometilo, benzeno-sulfoniloxi, tosiloxi e tieniloxi, di-halogenofosfinoiloxi, benziloxi, isopropiloxi, aciloxi eventualmente substituídos e similares.

"Regulador" significa uma molécula que interage com um alvo. As interacções incluem, mas não se limitam a, agonistas, antagonistas e similares, tal como definido aqui.

"Eventual" ou "eventualmente" significa que o acontecimento ou a circunstância que é descrito na sequência da palavra pode ocorrer, mas não necessita de ocorrer e que a descrição inclui exemplos em que o evento ou a circunstância ocorre e exemplos em que não ocorre.

"Doença" e "estado de doença" significam qualquer doença, estado clínico, sintoma, distúrbio ou indicação.

“Dissolvente orgânico inerte” ou “dissolvente inerte” significa que o dissolvente é inerte nas condições da reacção que está a ser descrita incluindo, por exemplo, benzeno, tolueno, acetonitrilo, tetra-hidrofurano, N,N-dimetil-formamida, clorofórmio, cloreto de metileno ou diclorometano, dicloroetano, éter de dietilo, acetato de etilo, acetona, metil-etil-cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, piridina e similares. A menos que seja especificado de outra forma, os dissolventes utilizados nas reacções da presente invenção são dissolventes inertes.

“Aceitável sob o ponto de vista farmacêutico” significa que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente segura, não tóxica e que não tem efeitos indesejáveis nem biológicos em outros quaisquer e inclui ainda que é aceitável para veterinária, assim como, para ser utilizado em utilizações farmacêuticas em seres humanos.

“Sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico” de um composto significa sais que são aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, tal como definido aqui e que têm a actividade farmacológica desejada do composto parental. Esses sais incluem:

sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos, tais como, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares; ou formados com ácidos orgânicos, tais como, ácido acético, ácido benzeno-sulfónico, ácido benzóico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etano-sulfónico, ácido fumárico, ácido glico-heptónico, ácido glucónico, ácido glutâmico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftóico, ácido 2-hidroxietano-sulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico,

ácido metano-sulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftaleno-sulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido trimetilacético e similares; ou sais formados quando um protão ácido presente no composto parental é substituído por um ião metálico, por exemplo, um ião de metal alcalino, um ião de metal alcalino-terroso ou um ião de alumínio; ou então se coordena com uma base orgânica ou inorgânica. As bases orgânicas aceitáveis incluem dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina e similares. As bases inorgânicas aceitáveis incluem hidróxido de alumínio, hidróxido de cálcio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio e hidróxido de sódio.

Os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico preferidos são os sais formados a partir de ácido acético, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido metano-sulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sódio, potássio, cálcio, zinco e magnésio.

Deve entender-se que todas as referências a sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico incluem formas de adição de dissolventes (solvatos) ou formas cristalinas (polimorfos), tal como definido aqui, do mesmo sal de adição de ácido.

"Grupo protector" ou "grupo de protecção" significa o grupo que bloqueia selectivamente um sítio de reacção num composto multifuncional, tal como uma reacção química pode ser realizada selectivamente noutra sítio de reacção não protegido com o significado convencionalmente associado na química de síntese. Alguns processos da presente invenção baseiam-se nos grupos de protecção para bloquear átomos de

azoto e/ou oxigénio reactivos presentes nos reagentes. Por exemplo, os termos "grupo de protecção de amino" e "grupo de protecção de azoto" são utilizados intermutavelmente aqui e referem-se aos grupos orgânicos que se entende que protegem o átomo de azoto contra reacções indesejáveis durante os procedimentos de síntese. Exemplos de grupos de protecção de azoto incluem, mas não se limitam a, trifluoroacetilo, acetamido, benzilo (Bn), benziloxicarbonilo (carbobenziloxi, CBZ), p-metoxibenziloxicarbonilo, p-nitrobenziloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (BOC) e similares. Um técnico na matéria saberá como escolher um grupo para facilitar a remoção e para a capacidade de manter as reacções que se seguem.

"Solvatos" significa formas de adição de dissolventes que contêm quantidades quer estequiométricas, quer não-estequiométricas do dissolvente. Alguns compostos têm uma tendência para reter uma proporção molar fixa de moléculas de dissolvente no estado sólido cristalino, formando assim um solvato. Se o dissolvente for água, o solvato formado é um hidrato, quando o dissolvente é álcool, o solvato formado é um alcoolato. Os hidratos são formados pela combinação de uma ou mais moléculas de água com uma das substâncias em que a água retém o seu estado molecular sob a forma de H₂O, sendo essa combinação capaz de formar um ou mais hidratos.

"Indivíduo" significa mamíferos e não-mamíferos. Mamífero significa qualquer elemento da classe dos mamíferos incluindo, mas não se limitando a, seres humanos; primatas não-humanos, tais como, chimpanzés e outros macacos e espécies de macacos; animais de quinta, tais como, gado bovino, cavalos, ovelhas, cabras e porcos; animais domésticos, tais como, coelhos, cães e gatos; animais de laboratório incluindo roedores, tais como, ratos, murganhos e cobaias; e similares. Exemplos de não-mamíferos incluem, mas

não se limitam a, pássaros e similares. O termo "indivíduo" não indica nem uma idade nem um género em particular.

"Distúrbios do tracto urinário" ou "uropatia" utilizada de forma intermutável com "sintomas do tracto urinário" significa as alterações patológicas do tracto urinário. Exemplos de distúrbios do tracto urinário incluem, mas não se limitam a, incontinência, hipertrofia benigna da próstata (HBP, *em inglês BPH*), prostatite, hiper-reflexia do detrusor, obstrução da saída, frequência urinária, noctúria, urgência urinária, bexiga hiperactiva, hipersensibilidade pélvica, incontinência de urgência, uretrite, prostatodinia, cistite, hipersensibilidade da bexiga idiopática e similares.

"Estados de doença associados ao trato urinário" ou "estados de doença do trato urinário" ou "uropatia" utilizados de forma intermutável com "sintomas do trato urinário" significa as alterações patológicas no trato urinário ou disfunções do músculo liso da bexiga urinária ou a sua enervação causando distúrbios urinários na armazenagem ou no esvaziamento. Os sintomas do trato urinário incluem, mas não se limitam a, bexiga hiperactiva (também conhecida como hiperactividade do detrusor), obstrução à saída, insuficiência de saída e hipersensibilidade pélvica.

"Bexiga hiperactiva" ou "hiperactividade do detrusor" inclui, mas não se limita a, alterações manifestadas por sintomas, tal como, urgência, frequência, capacidade alterada da bexiga, incontinência, limite de micção, contracções instáveis da bexiga, espasticidade do esfíncter, hiper-reflexia do detrusor (bexiga neurogénica), instabilidade do detrusor e similares.

“Obstrução da saída” inclui, mas não se limita a, hipertrofia benigna da próstata (HBP), doença uretral estritura, tumores, taxas de fluxo baixas, dificuldade de iniciar o acto de urinar, urgência, dor supra-púbica e similares.

“Insuficiência da saída” inclui, mas não se limita a, hiper mobilidade uretral, insuficiência intrínseca do esfíncter, incontinência mista, incontinência de stress e similares.

“Hipersensibilidade pélvica” inclui, mas não se limita a, dor pélvica, cistite intersticial (células), prostatodinia, prostatite, vulvadinia, uretrite, orquialgia, bexiga hiperactiva e similares.

“Distúrbio respiratório” refere-se, mas não se limita a, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC, *em inglês* COPD), asma, broncospasmos e similares.

“Distúrbio gastrointestinal” (“distúrbio GI”) refere-se, mas não se limita a, síndrome do intestino irritável (SII, *em inglês* IBS), doença inflamatória do intestino (DII, *em inglês* IBD), cólicas biliares e outros distúrbios biliares, cólica renal, SII com predominância de diarreia, dor associada à distensão do GI e similares.

“Dor” inclui, mas não se limita a, dor inflamatória; dor cirúrgica; dor visceral; dor de dentes; dor pré-mestrua; dor central; dor devida a queimaduras; enxaqueca ou cefaleias histamínicas; lesões dos nervos; neurite; neuralgias; envenenamento; lesões isquémicas; cistite intersticial; dor de cancro; infecções virais, parasíticas ou bacterianas;

lesões pós-traumáticas; ou dor associada ao síndrome do intestino irritável.

“Quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico” significa uma quantidade de um composto que, quando administrado a um indivíduo para o tratamento de um estado de doença é suficiente para efectuar esse tratamento para esse estado de doença. A “quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico” variará consoante o composto, o estado da doença a ser tratada, a gravidade da doença a ser tratada, a idade e a saúde relativa do indivíduo, a via e a forma de administração, a decisão do médico assistente ou do veterinário e outros factores.

As expressões “as definidas antes” e “as definidas aqui” quando se referem a uma variável, incorporam, por referência, a definição mais ampla da variável, tal como as definições preferidas, mais preferidas e as mais preferidas, se as houver.

“Tratamento” ou “tratar” de um estado de doença inclui:

- (i) a prevenção de um estado de doença, isto é, fazer com que os sintomas clínicos do estado de doença não se desenvolva num indivíduo que pode estar disposto ou que é predisposto para o estado de doença, mas que ainda não experimentou ou que não exibiu os sintomas desse estado de doença,
- (ii) a inibição do estado da doença, isto é, paragem do desenvolvimento do estado da doença ou dos seus sintomas clínicos, ou

(iii) alívio do estado da doença, isto é, causar uma regressão temporária ou permanente do estado da doença ou dos seus sintomas clínicos.

Os termos "tratar", "contactar" e "reagir", quando se referem a uma reacção química, significam a adição ou mistura de dois ou mais reagentes, nas condições apropriadas, para produzir o produto indicado e/ou desejado. Deve considerar-se que a reacção o produto indicado e/ou desejado pode não resultar necessariamente e directamente das combinação de dois reagentes que foram adicionados inicialmente, isto é, pode haver um ou mais produtos intermédios que são produzidos na mistura que, em última análise, levam à formação do produto indicado e/ou desejado.

Em geral, a nomenclatura utilizada no presente pedido de patente baseia-se no sistema computadorizado para a geração de nomenclatura sistemática da IUPAC AUTONOMTM v.4.0, do Beilstein Institute. As estruturas químicas indicadas aqui foram preparadas utilizando o ISIS[®] versão 2.2. Qualquer valência aberta que apareça num átomo de carbono, oxigénio, enxofre ou azoto nas estruturas, indica aqui a presença de um átomo de hidrogénio, salvo indicação em contrário. Quando um anel de heteroarilo contendo azoto é exibido com uma valência aberta num átomo de azoto e se mostram variáveis, tais como, R^a, R^b ou R^c no anel de heteroarilo, essas variáveis podem estar ligadas ou unidas ao azoto de valência aberta. Quando existe um centro quiral numa estrutura mas não se mostra nenhuma estereoquímica específica para o centro quiral, estão englobados nessa estrutura ambos os enantiómeros associados com o centro quiral. Quando uma estrutura mostrada aqui pode existir em várias formas tautoméricas, todos esses tautómeros estão englobados pela estrutura.

Em certas modalidades da fórmula I, R¹ representa pirazol-1-ilo eventualmente substituído.

Em certas modalidades da fórmula I, R¹ representa pirazol-3-ilo eventualmente substituído.

Em certas modalidades da fórmula I, R¹ representa pirazol-4-ilo eventualmente substituído.

Em muitas modalidades da fórmula I, R¹ representa pirazolilo eventualmente substituído uma vez, duas vezes ou três vezes e, mais preferencialmente, uma vez, com alquilo C₁₋₆.

Em muitas modalidades da fórmula I, R¹ representa pirazolilo eventualmente substituído com alquilo C₁₋₆ ou halogenoalquilo C₁₋₆.

Em muitas modalidades da fórmula I, R¹ representa pirazolilo eventualmente substituído, uma vez, com alquilo C₁₋₆ ou halogeno-alquilo C₁₋₆.

Em certas modalidades da fórmula I, R¹ representa pirazolilo eventualmente substituído, uma vez, duas vezes ou três vezes, preferencialmente, uma vez, com alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, hetero-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, heterociclil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, (alquil C₁₋₆)-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₆)-aminocarbonilo, fenilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆ ou ciano.

Em certas modalidades da fórmula I, R¹ representa pirazolilo eventualmente substituído, uma vez ou duas vezes, preferencialmente, uma vez, com alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo

C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, heterociclil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, (alquil C₁₋₆)-amino-carbonilo, di-(alquil C₁₋₆)-amino-carbonilo, cicloalquilo C₃₋₆ ou (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆.

Em certas modalidades da fórmula I, R¹ representa pirazolilo eventualmente substituído, uma vez, com alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, hetero-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenilo, heterociclilo, cicloalquilo C₃₋₆, (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆ ou ciano.

Em certas modalidades da fórmula I, R¹ representa pirazolilo eventualmente substituído, uma vez, com halogeno-alquilo C₁₋₄.

Em certas modalidades da fórmula I, R¹ representa pirazolilo substituído, uma vez, com halogeno-alquilo C₁₋₄.

Em certas modalidades da fórmula I, R¹ representa pirazolilo substituído, uma vez, com hetero-alquilo C₁₋₆ seleccionado entre hidroxil-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆ ou N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆.

Em certas modalidades da fórmula I, R¹ representa pirazolilo eventualmente substituído, uma vez, com metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, fenilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, etoxi-carbonilo, metilamino-carbonilo, dimetilamino-carbonilo, isopropilamino-carbonilo, 3-metil-oxetan-3-ilo, 1-metoxi-etilo, 1-etoxi-etilo, 2-metoxi-1-metil-etilo, 1-hidroxi-etilo, isopropoxi,

1-metil-azetidin-2-ilo, 1-dimetilamino-etilo ou dimetilamino-metilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^1 representa pirazolilo eventualmente substituído, uma vez, com metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, trifluorometilo, pentafluoro-etilo, etoxi-carbonilo, metilamino-carbonilo, dimetilamino-carbonilo, isopropilamino-carbonilo ou 3-metil-oxetan-3-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^1 representa pirazolilo substituído, uma vez, com alquilo C_{1-6} seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo ou ciclopropilmetilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^1 representa pirazolilo eventualmente substituído, uma vez, com halogeno-alquilo C_{1-6} seleccionado entre trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, pentafluoro-etilo, 1,1-difluoro-etilo ou 2,2-difluoroetilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^2 representa fenilo substituído, uma vez ou duas vezes, independentemente, com halogéneo ou metilo.

Em muitas modalidades da fórmula I, R^2 representa fenilo substituído, na posição 4, com metilo ou halogéneo e eventualmente substituído nas posições 2 e 6 com halogéneo.

Em muitas modalidades da fórmula I, R^2 representa fenilo substituído, na posição 4, com metilo ou halogéneo e eventualmente substituído na posição 2, com halogéneo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^2 representa 4-metil-fenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo ou 2-cloro-4-metil-fenilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^2 representa 4-metil-fenilo ou 4-cloro-fenilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^2 representa 4-metil-fenilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^2 representa 2-fluoro-4-metil-fenilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^2 representa 2-cloro-4-fluoro-fenilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^2 representa 4-cloro-2-fluoro-fenilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^2 representa 2,4-dicloro-fenilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^2 representa 2,4-difluoro-fenilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^2 representa 2-cloro-4-metil-fenilo.

Em muitas modalidades da fórmula I, R^2 representa piridinilo eventualmente substituído. Exemplos de piridinilo incluem piridin-2-ilo e piridin-2-ona-1-ilo, cada um deles eventualmente substituído uma vez, duas vezes ou três vezes, com qualquer um de alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , halogéneo,

halogenoalquilo C₁₋₆, hetero-alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-sulfonilo ou ciano. O piridilo preferido inclui 4-metil-piridin-2-ilo, 4-fluoro-piridin-2-ilo e 4-metil-piridin-2-ona-1-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R² representa piridin-2-ilo substituído com metilo ou halogéneo na posição 5.

Em certas modalidades da fórmula I, R² representa piridin-2-ilo substituído com metilo ou halogéneo na posição 5 e eventualmente substituído com halogéneo na posição 3.

Em certas modalidades da fórmula I, R² representa 5-metil-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metil-3-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metil-3-cloro-piridin-2-ilo, 3,5-difluoro-piridin-2-ilo ou 3,5-dicloro-piridin-2-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R² representa 5-metil-piridin-2-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R² representa 5-cloro-piridin-2-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R² representa 5-fluoro-piridin-2-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R² representa 5-metil-3-fluoro-piridin-2-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R² representa 5-metil-3-cloro-piridin-2-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R² representa 3,5-difluoro-piridin-2-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R² representa 3,5-dicloro-piridin-2-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R² representa piridazinilo eventualmente substituído. Nessas modalidades, R² pode representar 6-cloro-piridazinilo ou 6-metil-piridazinilo, preferencialmente, 6-cloro-piridazinilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R² representa tiofenilo eventualmente substituído. Nessas modalidades, R² pode representar tiofen-2-ilo, eventualmente substituído com alquilo C₁₋₆ ou halogéneo. O tiofenilo preferido inclui 3-metil-tiofen-2-ilo, 5-metil-tiofen-2-ilo e 5-cloro-tiofen-2-ilo.

Em muitas modalidades da fórmula I, R⁶ representa hidrogénio. Em certas modalidades da fórmula I, R⁶ pode representar metilo.

Em muitas modalidades da fórmula I, R³ representa hidrogénio.

Em certas modalidades da fórmula I, R⁴ representa hidrogénio.

Em muitas modalidades da fórmula I, R³ representa alquilo C₁₋₆. Um alquilo C₁₋₆ preferido nestas modalidades é metilo.

Em muitas modalidades da fórmula I, R^4 representa alquilo C_{1-6} . Um alquilo C_{1-6} preferido nestas modalidades é metilo.

Em muitas modalidades da fórmula I, R^3 representa hidrogénio e R^4 representa alquilo C_{1-6} , preferencialmente, metilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^3 e R^4 representam hidrogénio.

Em certas modalidades da fórmula I, R^3 e R^4 em conjunto com um átomo a que estão ligados podem formar um anel carbocíclico C_{3-6} .

Em certas modalidades da fórmula I, R^3 e R^4 em conjunto com um átomo a que estão ligados podem formar um grupo ciclopropilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^4 e R^5 em conjunto com um átomo a que estão ligados podem formar um anel carbocíclico C_{3-6} ring que está eventualmente substituído com hidroxí.

Em certas modalidades da fórmula I, R^4 e R^5 em conjunto com um átomo a que estão ligados podem formar um grupo ciclopropilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^3 representa hidrogénio e R^4 e R^5 em conjunto com um átomo a que estão ligados podem formar um grupo ciclopropilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^3 representa hidrogénio e R^4 e R^5 em conjunto com um átomo a que estão

ligados podem formar um grupo ciclopentilo eventualmente substituído com hidróxi.

Em certas modalidades da fórmula I, R⁴ e R⁵ em conjunto com um átomo a que estão ligados podem formar um anel heterocíclico C₄₋₆, contendo um ou dois heteroátomos, cada um deles seleccionado, independentemente, entre O, N e S.

Em certas modalidades da fórmula I, R⁴ e R⁵ em conjunto com um átomo a que estão ligados podem formar um grupo piperidinilo ou um grupo de anel deoxetanilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R⁴ e R⁵ em conjunto com um átomo a que estão ligados podem formar um grupo piperidin-3-ilo ou um grupo oxetan-3-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R³, R⁴ e R⁵ em conjunto com um átomo a que estão ligados podem formar um heteroarilo com seis átomos no núcleo contendo um ou dois átomos de azoto e que estão, eventualmente substituídos, com halogéneo, amino ou alquilo C₁₋₆.

Em certas modalidades da fórmula I, R³, R⁴ e R⁵ em conjunto com um átomo a que estão ligados podem formar um heteroarilo seleccionado entre 2-oxo-1,2-di-hidropirimidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo ou piridazinilo que está eventualmente substituído com metilo ou amino.

Em certas modalidades da fórmula I, R³, R⁴ e R⁵ em conjunto com um átomo a que estão ligados podem formar um heteroarilo seleccionado entre 2-oxo-1,2-di-hidropirimidin-4-ilo, 2-oxo-1,2-di-hidropirimidin-4-ilo, 1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropirimidin-4-ilo, 6-metil-piridin-3-ilo, piridazin-4-

ilo, 6-amino-piridin-2-ilo, 2-aminopirimidin-4-ilo ou 2-amino-pirimidin-3-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R⁵ representa alquilo C₁₋₆; (alquiloxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; (alquil C₁₋₆)-sulfanilalquilo C₁₋₆; (alquil C₁₋₆)-sulfonilalquilo C₁₋₆; aminoalquilo C₁₋₆; N-(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆; N,N-di-(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; fenilo eventualmente substituído; heteroarilo ou heterociclilalquilo C₁₋₆.

Em certas modalidades da fórmula I, R⁵ representa N-(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆ substituído com halogéneo.

Em certas modalidades da fórmula I, R⁵ representa (alquiloxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; heteroarilo ou heterociclilalquilo C₁₋₆.

Em certas modalidades da fórmula I, R⁵ representa (alquiloxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆. Um (alquiloxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆ preferido é metoximetilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R⁵ representa hidroxialquilo C₁₋₆. Um hidroxialquilo C₁₋₆ preferido é hidroximetilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R⁵ representa heteroarilo.

Em certas modalidades em que R⁵ representa heteroarilo, esse heteroarilo pode ser piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, 3-oxo-2,3-di-hidro-isoxazolilo, tetrazolilo, imidazo[2,1-

b]tiazolilo, imidazo[1,2-a]-piridinilo, imidazo[4,5-b]-piridinilo e benzimidazolilo, cada um dos quais pode estar eventualmente substituído uma vez, duas vezes ou três vezes com um grupo ou grupos seleccionados, independentemente, entre alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, halogéneo, amino, N-(alquil C₁₋₆)-amino, ou N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino. Mais preferencialmente, esse heteroarilo pode estar eventualmente substituído uma vez ou duas vezes com um grupo ou grupos seleccionados, independentemente, entre metilo, etilo, n-propilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, amino, metilamino ou dimetilamino.

Nalgumas modalidades em que R⁵ representa heteroarilo, esse heteroarilo pode ser piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo ou tiazolilo, cada um dos quais pode estar eventualmente substituído, uma vez ou duas vezes com um grupo ou grupos seleccionados, independentemente, entre metilo, etilo, n-propilo, fluoro, cloro, amino, metilamino ou dimetilamino.

Nalgumas modalidades em que R⁵ representa heteroarilo, esse heteroarilo pode ser piridinilo, pirimidinilo ou pirazinilo, cada um dos quais pode estar eventualmente substituído, uma vez, ou duas vezes com um grupo ou grupos seleccionados, independentemente, entre metilo, fluoro, cloro, amino, metilamino ou dimetilamino.

Em certas modalidades da fórmula I, em que R⁵ representa heteroarilo, esse heteroarilo pode ser tiofen-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, oxazol-2-ilo, pirimidin-2-ilo, piridazin-4-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, imidazol-1-ilo, pirazol-1-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 3-(2-cloro-fenil)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, 3-(piridin-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, piridazin-3-

ilo, 2-metil-pirazol-3-ilo, tiazol-5-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo, 6-cloro-pirimidin-4-ilo, 4-etil-[1,2,4]-triazol-3-ilo, 1,3,5-trimetil-pirazol-4-ilo, 1,5-dimetil-pirazol-4-ilo, 1,3-dimetil-pirazol-4-ilo, 3-(2-metoxi-etil)-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, 3-(piridin-3-il-[1,2,4]-oxadiazol-5-ilo, tetrazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, 4-amino-2-metil-pirimidin-5-ilo, 2-amino-pirimidin-4-ilo, 6-metoxi-piridazin-3-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-isoxazol-5-ilo, 3-metil-tiofen-2-ilo, 5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-ilo, 4-metil-isoxazol-3-ilo, 3-trifluorometil-pirazol-1-ilo, 1-metil-pirazol-3-ilo, 3-metil-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-ilo, 5-ciclopropil-3-trifluorometil-pirazol-1-ilo, imidazo[2,1-b]-tiazol-6-ilo, tiazol-4-ilo, 2-propil-pirazol-3-ilo, 2-etil-pirazol-3-ilo, 5-amino-piridazin-2-ilo, 3-amino-piridazin-2-ilo, 3-cloro-piridazin-2-ilo, 2-amino-pirimidin-5-ilo, 1-metil-imidazol-4-ilo, 6-amino-piridin-3-ilo, 6-amino-piridazin-2-ilo, 2-amino-piridin-4-ilo, 2-dimetilamino-pirimidin-5-ilo, 6-amino-piridin-2-ilo, 2-metilamino-piridin-4-ilo, 2-dimetilamino-piridin-4-ilo, 3-metil-2-dimetilamino-piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, 2-metil-piridin-4-ilo, 6-metilamino-piridin-3-ilo, 6-dimetilamino-piridin-3-ilo, 6-metilamino-pirimidin-4-ilo, 6-dimetilamino-piridin-3-ilo, 6-metilamino-piridin-3-ilo, 2-metilamino-pirimidin-5-ilo, 6-metil-piridin-3-ilo, 4-metil-tiazol-2-ilo, 2,6-dimetil-piridin-3-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 1-etil-pirazol-3-ilo, 3-metil-piridin-2-ilo, 4-metil-tiazol-5-ilo, 1-etil-imidazol-2-ilo, 1-metil-pirazol-4-ilo, imidazo[4,5-b]piridin-2-ilo, 3,5-difluoro-piridin-2-ilo, 6-fluoro-piridin-2-ilo, 1,5-dimetilpirazol-3-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 6-trifluorometil-piridin-3-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-metil-imidazol-2-ilo, 5-metoxi-benzimidazol-2-ilo, [1,2,4]triazol-3-ilo e 8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R⁵ representa heterociclil-alquilo C₁₋₆.

Em modalidades em que R⁵ representa heterociclil-alquilo C₁₋₆, esse heterociclil-alquilo C₁₋₆ pode ser heterociclil-metilo, tal como, morfolinometilo, piperidinil-metilo, piperazinil-metilo, tiomorfolinilmetilo, pirrolidinilmetilo ou azetidilmetilo, podendo cada parte de heterociclilo desses radicais estar eventualmente substituída uma vez, ou duas vezes com um grupo ou grupos seleccionados, independentemente, entre metilo, metoxi, halogéneo, metano-sulfonilo, oxo ou acetilo.

Em modalidades em que R⁵ representa heterociclil-metilo, esse heterociclilometilo pode ser morfolin-4-il-metilo, 4-metano-sulfonil-piperazin-1-il-metilo, 4-acetil-piperazin-1-il-metilo, piperidin-1-ilo, tiomorfolin-4-il-metilo, 4-metil-piperazin-1-il-metilo, 3-oxo-piperazin-1-il-metilo, 3-metoxi-piperidin-1-il-metilo, 4-metoxi-piperidin-1-il-metilo, 4-hidroxi-piperidin-1-il-metilo, 1-oxo-tiomorfolin-4-il-metilo, 3-hidroxi-pirrolidin-1-il-metilo, azetidil-3-il-metilo, 4-metano-sulfonil-piperidin-1-il-metilo, 4-fluoro-piperidin-1-il-metilo, 4-acetil-3-metil-piperazin-1-il-metilo, 4-acetil-3,5-dimetil-piperazin-1-il-metilo, 2,6-dimetil-morfolin-4-il-metilo, 4,4-difluoro-piperidin-1-il-metilo, 3-fluoro-piperidin-1-il-metilo, 4-metil-4-hidroxi-piperidinil-il-metilo ou 3-fluoro-4-metoxi-piperidin-1-il-metilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R⁵ representa hidroximetilo, metoximetilo, pirazin-2-ilo ou 5-metil-pirazin-2-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R⁵ representa hidroximetilo, metoximetilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-

2-ilo, 6-metil-piridazin-3-ilo ou 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^5 representa hidroximetilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^5 representa metoximetilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^5 representa pirazin-2-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^5 representa 5-metil-pirazin-2-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^5 representa 1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^5 representa 6-metil-piridazin-3-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^6 , R^7 e R^8 representam hidrogénio.

Em certas modalidades da fórmula I, R^7 e R^8 representam hidrogénio.

Em certas modalidades da fórmula I, um de R^7 e R^8 representa halogéneo ou alcoxi C_{1-4} e o outro representa hidrogénio.

Em certas modalidades da fórmula I, R^7 e R^8 representam, cada um, independentemente, halogéneo ou alcoxi C_{1-4} .

Em certas modalidades da fórmula I, um de R⁷ e R⁸ representa flúor, cloro ou metoxi e o outro representa hidrogénio.

Em certas modalidades da fórmula I, R⁷ e R⁸ representam, cada um, independentemente, flúor, cloro ou metoxi.

Em certas modalidades da fórmula I, um de R⁷ e R⁸ representa flúor e o outro representa hidrogénio.

Em certas modalidades da fórmula I, um de R⁷ e R⁸ representa cloro e o outro representa hidrogénio.

Em certas modalidades da fórmula I, um de R⁷ e R⁸ representa metoxi e o outro representa hidrogénio.

Em certas modalidades da fórmula I, R⁷ e R⁸ representam flúor.

Em certas modalidades da fórmula I:

R¹ representa pirazol-3-ilo substituído na posição 2 com alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆, N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ ou (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆;

R² representa 4-metil-fenilo; 2-fluoro-4-metil-fenilo; 2-cloro-4-fluoro-fenilo; 4-cloro-2-fluoro-fenilo; 2,4-dicloro-fenilo; 2,4-difluoro-fenilo; ou 2-cloro-4-metil-fenilo;

R³ representa hidrogénio;

R⁴ representa hidrogénio; ou metilo; e

R⁵ representa alquilo C₁₋₆; (alquiloxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; (alquil C₁₋₆)-sulfanil-alquilo C₁₋₆;

(alquil C₁₋₆)-sulfonil-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; N-(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆; N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; fenilo eventualmente substituído; heteroarilo ou heterociclil-alquilo C₁₋₆.

Em certas modalidades da fórmula I:

- R¹ representa pirazol-3-ilo substituído na posição 2 com alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆, N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ ou (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆;
- R² representa 5-metil-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metil-3-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metil-3-cloro-piridin-2-ilo, 3,5-difluoro-piridin-2-ilo ou 3,5-dicloro-piridin-2-ilo;
- R³ representa hidrogénio;
- R⁴ representa hidrogénio; ou metilo; e
- R⁵ representa alquilo C₁₋₆; (alquiloxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; hidroxialquilo C₁₋₆; (alquil C₁₋₆)-sulfanil-alquilo C₁₋₆; (alquil C₁₋₆)-sulfonil-alquilo C₁₋₆; amino-alquilo C₁₋₆; N-(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆; N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆; cicloalquilo; fenilo eventualmente substituído; heteroarilo ou heterociclil-alquilo C₁₋₆.

Em certas modalidades da fórmula I:

- R¹ representa pirazol-3-ilo substituído na posição 2 com alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ ou (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆;
- R² representa 4-metil-fenilo; 2-fluoro-4-metil-fenilo; 2-cloro-4-fluoro-fenilo; 4-cloro-2-fluoro-fenilo; 2,4-

dicloro-fenilo; 2,4-difluoro-fenilo; ou 2-cloro-4-metil-fenilo;

R³ representa hidrogénio;

R⁴ representa hidrogénio; ou metilo; e

R⁵ representa hidroximetilo; metoximetilo; morfolin-4-ilmetilo; piperidin-1-il-metilo eventualmente substituído na posição 4 com metilo, metano-sulfonilo ou acetilo; 1,1-dioxo-tiomorfolin-1-ilo; piperidin-1-il-metilo eventualmente substituído, uma vez ou duas vezes com um grupo ou grupos seleccionados, independentemente, entre metilo, metoxi ou halogéneo; piridinilo; pirimidinilo; pirazinilo; piridazinilo; pirazolilo; ou tiazolilo; em que piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo e tiazolilo podem ser eventualmente substituídos, uma vez ou duas vezes com um grupo ou grupos seleccionados, independentemente, entre metilo, metilamino, dimetilamino e halogéneo.

Em certas modalidades da fórmula I:

R¹ representa pirazol-3-ilo substituído na posição 2 com alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ ou (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆;

R² representa 5-metil-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metil-3-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metil-3-cloro-piridin-2-ilo, 3,5-difluoro-piridin-2-ilo ou 3,5-dicloro-piridin-2-ilo;

R³ representa hidrogénio;

R⁴ representa hidrogénio; ou metilo; e

R⁵ representa hidroximetilo; metoximetilo; morfolin-4-ilmetilo; piperidin-1-il-metilo eventualmente substituído na posição 4 com metilo, metano-sulfonilo ou acetilo; 1,1-dioxo-tiomorfolin-1-ilo; piperidin-1-ilo

eventualmente substituído uma vez ou duas vezes com um grupo ou grupos seleccionados, independentemente, entre metilo, metoxi ou halogéneo; piridinilo; pirimidinilo; pirazinilo; piridazinilo; pirazolilo; ou tiazolilo; em que piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo e tiazolilo pode ser eventualmente substituído uma vez, ou duas vezes com um grupo ou grupos seleccionados, independentemente, entre metilo, metilamino, dimetilamino e halogéneo.

Em certas modalidades da fórmula I:

- R¹ representa pirazol-3-ilo substituído na posição 2 com alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ ou (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆;
- R² representa 4-metil-fenilo; 2-fluoro-4-metil-fenilo; 2-cloro-4-fluoro-fenilo; 4-cloro-2-fluoro-fenilo; 2,4-dicloro-fenilo; 2,4-difluoro-fenilo; ou 2-cloro-4-metil-fenilo;
- R³ representa hidrogénio; e
- R⁴ e R⁵ em conjunto formam um grupo ciclopropilo.

Em certas modalidades da fórmula I:

- R¹ representa pirazol-3-ilo substituído na posição 2 com alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ ou (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆;
- R² representa 5-metil-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metil-3-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metil-3-cloro-piridin-2-ilo, 3,5-difluoro-piridin-2-ilo ou 3,5-dicloro-piridin-2-ilo;

R³ representa hidrogénio; e
R⁴ e R⁵ em conjunto formam um grupo ciclopropilo.

Em certas modalidades da fórmula I:

R¹ representa pirazol-3-ilo substituído na posição 2 com alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino-alquilo C₁₋₆, N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ ou (cicloalquil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆;

R² representa 4-metil-fenilo; 2-fluoro-4-metil-fenilo; 2-cloro-4-fluoro-fenilo; 4-cloro-2-fluoro-fenilo; 2,4-dicloro-fenilo; 2,4-difluoro-fenilo; ou 2-cloro-4-metil-fenilo;

R³ representa hidrogénio;

R⁴ representa metilo; e

R⁵ representa metoximetilo, hidroximetilo, 5-metil-pirazin-2-ilo ou pirazin-2-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I:

R¹ representa pirazol-3-ilo substituído na posição 2 com alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆, N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ ou (cicloalquil C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆;

R² representa 5-metil-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metil-3-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metil-3-cloro-piridin-2-ilo, 3,5-difluoro-piridin-2-ilo ou 3,5-dicloro-piridin-2-ilo;

R³ representa hidrogénio;

R⁴ representa metilo; e

R⁵ representa metoximetilo, hidroximetilo, 5-metil-pirazin-2-ilo ou pirazin-2-ilo.

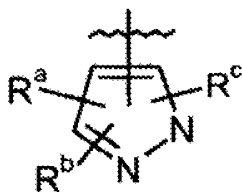
Em certas modalidades da fórmula I:

- R¹ representa pirazol-3-ilo substituído na posição 2 com alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquil C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆, N,N-di-(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ ou (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆;
- R² representa 4-metil-fenilo; 2-fluoro-4-metil-fenilo; 2-cloro-4-fluoro-fenilo; 4-cloro-2-fluoro-fenilo; 2,4-dicloro-fenilo; 2,4-difluoro-fenilo; ou 2-cloro-4-metil-fenilo;
- R³ e R⁴ representam hidrogénio; e
- R⁵ representa 5-metil-pirazin-2-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I:

- R¹ representa pirazol-3-ilo eventualmente substituído na posição 2 com alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆, N,N-di-(alquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ ou ciclo-(alquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆;
- R² representa 5-metil-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metil-3-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metil-3-cloro-piridin-2-ilo, 3,5-difluoro-piridin-2-ilo ou 3,5-dicloro-piridin-2-ilo;
- R³ e R⁴ representam hidrogénio; e
- R⁵ representam 5-metil-piridazin-2-ilo.

Na fórmula I, R¹ pode ser representado por um grupo de fórmula A



(A);

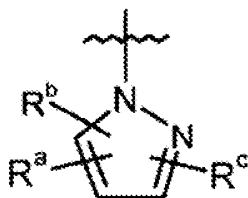
em que

R^a e R^b representam, cada um, independentemente, hidrogénio; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; (alquil C_{1-6})-sulfonilo; fenilo; amino; N-(alquil C_{1-6})-amino; N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino; halogeno-alquilo C_{1-6} ; halogeno-alcoxi C_{1-6} ; hetero-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} ; aminocarbonilo; heterociclilcarbonilo; (alcoxi C_{1-6})-carbonilo; ou ciano;

ou R^a e R^b em conjunto com os átomos aos quais estão ligados podem formar um grupo fenilo, piridinilo ou pirimidinilo, cada um deles eventualmente substituídos; e

R^c representa hidrogénio, alquilo C_{1-6} ou halogeno-alquilo C_{1-6} .

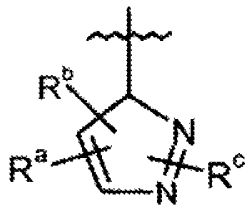
Em certas modalidades da fórmula I, R^1 representa um grupo de fórmula A1:



A1

em que R^a , R^b e R^c têm os significados definidos aqui.

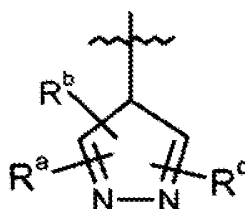
Em certas modalidades da fórmula I, R^1 representa um grupo de fórmula A2:



A2

em que R^a , R^b e R^c têm os significados definidos aqui.

Em certas modalidades da fórmula I, R^1 representa um grupo de fórmula A3:



A3

em que R^a , R^b e R^c têm os significados definidos aqui.

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^c representam hidrogénio e R^b representa hidrogénio; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; (alquil C_{1-6})-sulfonilo; amino; N-(alquil C_{1-6})-amino; N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino; halogeno-alquilo C_{1-6} ; halogeno-alcoxi C_{1-6} ; hetero-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} ; aminocarbonilo; heterociclicarbonilo; (alcoxi C_{1-6})-carbonilo; ou ciano.

Em modalidades de fórmula I em que R^a ou R^b representam hetero-alquilo C_{1-6} , esse hetero-alquilo C_{1-6} pode ser seleccionado entre hidroxialquilo C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , (alquilamino C_{1-6})-alquilo C_{1-6} e N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino-alquilo C_{1-6} .

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^c representam hidrogénio e R^b representa metilo, etilo, n-propilo, n-

butilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo, fenilo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, pentafluoro-etilo, 1,1-difluoro-etilo, 2,2-difluoroetilo, 1-metoxi-etilo, 1-etoxi-etilo, 2-metoxi-1-metil-etilo, 1-hidroxi-etilo, isopropoxi, 1-metil-azetidín-2-ilo, 1-dimetilamino-etilo ou dimetilamino-metilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^a , R^b e R^c representam, cada um, independentemente, hidrogénio, alquilo C_{1-6} ou halogeno-alquilo C_{1-6} .

Em certas modalidades da fórmula I, R^a , R^b e R^c representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} .

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^c representam hidrogénio e R^b representa alquilo C_{1-6} ou halogeno-alquilo C_{1-6} .

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^c representam hidrogénio e R^b representa alquilo C_{1-6} .

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^c representam hidrogénio e R^b representa alcoxi C_{1-6} .

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^c representam hidrogénio e R^b representa (alquil C_{1-6})-sulfonilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^c representam hidrogénio e R^b representa amino.

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^c representam hidrogénio e R^b representa N-(alquil C_{1-6})-amino.

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^c representam hidrogénio e R^b representa N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino.

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^c representam hidrogénio e R^b representa halogeno-alquilo C₁₋₆.

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^c representam hidrogénio e R^b representa halogeno-alcoxi C₁₋₆.

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^c representam hidrogénio e R^b representa hetero-alquilo C₁₋₆.

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^c representam hidrogénio e R^b representa cicloalquilo C₃₋₆.

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^c representam hidrogénio e R^b representa (cicloalquil C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆.

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^c representam hidrogénio e R^b representa aminocarbonilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^c representam hidrogénio e R^b representa heterociclilcarbonilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^c representam hidrogénio e R^b representa (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^c representam hidrogénio e R^b representa ciano.

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^c representam hidrogénio e R^b representa metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, trifluorometilo, pentafluoro-etilo, 1,1-

difluoro-etilo, 1-metoxi-etilo, 1-etoxi-etilo, 2-metoxi-1-metiletilo, 1-hidroxi-etilo ou dimetilamino-metilo.

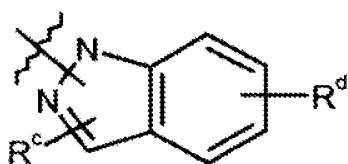
Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^c representam hidrogénio e R^b representa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo ou ciclopropilmetilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^b em conjunto com os átomos aos quais estão ligados formam fenilo eventualmente substituído.

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^b em conjunto com os átomos aos quais estão ligados formam piridinilo eventualmente substituído.

Em certas modalidades da fórmula I, R^a e R^b em conjunto com os átomos aos quais estão ligados formam pirimidinilo eventualmente substituído.

"Pirazolilo eventualmente substituído", tal como se utiliza aqui, inclui pirazolilo que eventualmente tem um anel de heteroarilo aromático, fundido com 6 átomos no núcleo ou contendo azoto. Assim "pirazol eventualmente substituído" inclui indazolilo e pirazolo[1,5-a]piridinilo, assim como, os derivados substituídos por aza. De acordo com isto, em certas modalidades da fórmula I, em que R^a e R^b em conjunto com os átomos aos quais estão ligados formam fenilo eventualmente substituído, R^1 pode representar um grupo de fórmula A4:



A4

em que R^c e R^d representam, cada um, independentemente, hidrogénio, alquilo, halogéneo, halogenoalquilo, alcoxi, ciano, amino ou alquilsulfonilo.

Em muitas modalidades da fórmula I, R^3 representa hidrogénio e R^4 representa alquilo C_{1-6} , preferencialmente, metilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^2 representa 4-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo ou 2-fluoro-4-metil-fenilo e R^3 representa hidrogénio.

Em certas modalidades da fórmula I, R^2 representa 4-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo ou 2-fluoro-4-metil-fenilo, R^3 representa hidrogénio e R^4 representa metilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R^2 representa 4-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo ou 2-fluoro-4-metil-fenilo, R^3 representa hidrogénio, R^4 representa metilo e R^6 representa hidrogénio.

Em certas modalidades da fórmula I, R^2 representa 4-metil-fenil, R^3 representa hidrogénio, R^4 representa metilo, R^6 representa hidrogénio, e R^5 representa:

alquilo C_{1-6} seleccionado entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo e isopentilo;

hetero-alquilo C_{1-6} seleccionado entre (alquiloxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-sulfanilalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-sulfinilalquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-sulfonilalquilo C_{1-6} , aminoalquilo C_{1-6} , N-(alquil C_{1-6})-aminoalquilo C_{1-6} , N,N-di-(alquil C_{1-6})-aminoalquilo C_{1-6} e hidroxialquiloxi C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-7}

seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo e ciclo-hexilo, cada um deles eventualmente substituído;

arilo seleccionado entre fenilo eventualmente substituído e naftilo eventualmente substituído;

heteroarilo seleccionado entre piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, isoxazolilo e isotiazolilo, cada um deles eventualmente substituído;

heterociclilo seleccionado entre piperdinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, piranilo, pirrolidinilo, tetra-hidrofuranilo, 2-oxa-8-aza-espiro-[4.5]decan-8-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]-heptan-5-ilo e 3-oxa-8-aza-biciclo-[3,2,1]octan-8-ilo, cada um deles eventualmente substituído;

(cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆ seleccionado entre ciclopropil-alquilo C₁₋₆, ciclobutil-alquilo C₁₋₆, ciclopentil-alquilo C₁₋₆ e ciclo-hexil-alquilo C₁₋₆, estado a porção cicloalquilo de cada um deles eventualmente substituída; aril-alquilo C₁₋₆ seleccionado entre fenil-alquilo C₁₋₆ e naftil-alquilo C₁₋₆, estando a porção arilo de cada um deles eventualmente substituída; heteroaril-alquilo C₁₋₆ seleccionado entre piridinil-alquilo C₁₋₆, pirimidinil-alquilo C₁₋₆, piridazinil-alquilo C₁₋₆, pirazinil-alquilo C₁₋₆, furanil-alquilo C₁₋₆, tienil-alquilo C₁₋₆, pirrolil-alquilo C₁₋₆, oxazolil-alquilo C₁₋₆, tiazolil-alquilo C₁₋₆, imidazolil-alquilo C₁₋₆, isoxazolil-alquilo C₁₋₆ e isotiazolil-alquilo C₁₋₆, estando a porção heteroarilo de cada um deles eventualmente substituída;

heterociclil-alquilo C₁₋₆ seleccionado entre piperdinil-alquilo C₁₋₆, piperazinil-alquilo C₁₋₆, morfolinil-alquilo C₁₋₆, tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, 1-oxo-tiomorfolinil-

alquilo C₁₋₆, 1,1-dioxo-tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, piranil-alquilo C₁₋₆, pirrolidinil-alquilo C₁₋₆, tetra-hidrofuranil-alquilo C₁₋₆, 2-oxa-8-aza-espiro[4,5]decan-8-il-alquilo C₁₋₆, 2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptan-5-il-alquilo C₁₋₆, 3-oxa-8-aza-biciclo[3,2,1]octan-8-il-alquilo C₁₋₆, estando a porção heterocicliclo de cada um deles eventualmente substituída; ariloxi-alquilo C₁₋₆ seleccionada entre fenoxi-alquilo C₁₋₆ e naftiloxi-alquilo C₁₋₆, estando a porção arilo de cada um deles eventualmente substituída; ou -C(O)-R⁸ ou -CH₂-C(O)-R⁸, em que R⁸ tem o significado definido aqui.

Em certas modalidades da fórmula I, R² representa 4-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo ou 2-fluoro-4-metil-fenilo, R³ representa hidrogénio, R⁴ representa metilo, R⁶ representa hidrogénio e R⁵ representa (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; morfolin-4-il-alquilo C₁₋₆; pirazinilo; ou piperazin-1-il-alquilo C₁₋₆ em que o radical piperazinilo está eventualmente substituído na posição 4 com alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-carbonilo ou (alquil C₁₋₆)-sulfonilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R² representa 4-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo ou 2-fluoro-4-metil-fenilo, R³ representa hidrogénio, R⁴ representa metilo, R⁶ representa hidrogénio, e R⁵ representa metoximetilo; hidroximetilo; morfolin-4-il-metilo; pirazin-2-ilo; ou 4-metano-sulfonil-piperazin-1-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R¹ representa um grupo de fórmula A, R² representa 4-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo ou 2-fluoro-4-metil-fenilo, R³ representa hidrogénio, R⁴ representa metilo, R⁶ representa hidrogénio e R⁵ representa (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; morfolin-4-il-

alquilo C₁₋₆; pirazinilo; ou piperazin-1-il-alquilo C₁₋₆ em que o radical piperazinilo está eventualmente substituído na posição 4 com alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-carbonilo ou (alquil C₁₋₆)-sulfonilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R¹ representa um grupo de fórmula A, R² representa 4-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo ou 2-fluoro-4-metil-fenilo, R³ representa hidrogénio, R⁴ representa metilo, R⁶ representa hidrogénio e R⁵ representa metoximetilo; hidroximetilo; morfolin-4-il-metilo; pirazin-2-ilo; ou 4-metano-sulfonil-piperazin-1-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R² representa piridin-2-ilo substituído na posição 5 com metilo ou halogéneo e R³ representa hidrogénio.

Em certas modalidades da fórmula I, R² representa piridin-2-ilo substituído na posição 5 com metilo ou halogéneo, R³ representa hidrogénio e R⁴ representa metilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R² representa piridin-2-ilo substituído na posição 5 com metilo ou halogéneo, R³ representa hidrogénio, R⁴ representa metilo e R⁶ representa hidrogénio.

Em certas modalidades da fórmula I, R² representa piridin-2-ilo substituído na posição 5 com metilo ou halogéneo, R³ representa hidrogénio, R⁴ representa metilo, R⁶ representa hidrogénio e R⁵ representa alquilo C₁₋₆ seleccionado entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo e isopentilo; hetero-alquilo C₁₋₆ seleccionado entre (alquiloxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-sulfanil-alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-sulfinil-alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-sulfonil-

alquilo C₁₋₆, amino-alquilo C₁₋₆, N-(alquilo C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆, N,N-di-(alquilo C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₆ e hidroxialquiloxi C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇ seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo, cada um deles eventualmente substituído; arilo seleccionado entre fenilo eventualmente substituído e naftilo eventualmente substituído; heteroarilo seleccionado entre piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, furanilo, isoxazolilo e isotiazolilo, cada um deles eventualmente substituído; heterociclilo seleccionado entre piperdinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, piranilo, pirrolidinilo, tetra-hidrofuranilo, 2-oxa-8-aza-espiro[4,5]-decan-8-ilo, 2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptan-5-ilo e 3-oxa-8-aza-biciclo[3,2,1]octan-8-ilo, cada um deles eventualmente substituído; ciclo-(alquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆ seleccionado entre ciclopropil-alquilo C₁₋₆, ciclobutil-alquilo C₁₋₆, ciclopentil-alquilo C₁₋₆ e ciclohexil-alquilo C₁₋₆, estando o radical cicloalquilo de cada um deles eventualmente substituído; aril-alquilo C₁₋₆ seleccionado entre fenil-alquilo C₁₋₆ e naftil-alquilo C₁₋₆, estando o radical arilo eventualmente substituído; heteroaril-alquilo C₁₋₆ seleccionado entre piridinil-alquilo C₁₋₆, pirimidinil-alquilo C₁₋₆, piridazinil-alquilo C₁₋₆, pirazinil-alquilo C₁₋₆, furanil-alquilo C₁₋₆, tienil-alquilo C₁₋₆, pirrolil-alquilo C₁₋₆, oxazolil-alquilo C₁₋₆, tiazolil-alquilo C₁₋₆, imidazolil-alquilo C₁₋₆, isoxazolil-alquilo C₁₋₆ e isotiazolil-alquilo C₁₋₆, estando o radical heteroarilo de cada um deles eventualmente substituído; heterociclil-alquilo C₁₋₆ seleccionado entre piperdinil-alquilo C₁₋₆, piperazinil-alquilo C₁₋₆, morfolinil-alquilo C₁₋₆, tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, 1-oxo-tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, 1,1-dioxo-tiomorfolinil-alquilo C₁₋₆, piranil-alquilo C₁₋₆, pirrolidinil-alquilo C₁₋₆, tetra-hidrofuranil-alquilo C₁₋₆, 2-oxa-8-aza-

espiro[4,5]decan-8-il-alquilo C₁₋₆, 2-oxa-5-aza-biciclo-[2,2,1]heptan-5-il-alquilo C₁₋₆, 3-oxa-8-aza-biciclo[3,2,1]-octan-8-il-alquilo C₁₋₆, estando o radical heterociclilo de cada um deles eventualmente substituído; ariloxi-alquilo C₁₋₆ seleccionado entre fenoxi-alquilo C₁₋₆ e naftiloxi-alquilo C₁₋₆, estando o radical arilo de cada um deles eventualmente substituído; ou -C(O)-R⁸ ou -CH₂-C(O)-R⁸, em que R⁸ tem o significado definido aqui.

Em certas modalidades da fórmula I, R² representa piridin-2-ilo substituído na posição 5 com metilo ou halogéneo, R³ representa hidrogénio, R⁴ representa metilo, R⁶ representa hidrogénio e R⁵ representa (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; morfolin-4-il-alquilo C₁₋₆; pirazinilo; ou piperazin-1-il-alquilo C₁₋₆ em que o radical piperazinilo está eventualmente substituído na posição 4 com alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-carbonilo ou (alquil C₁₋₆)-sulfonilo.

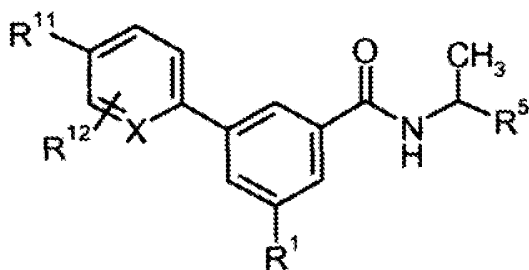
Em certas modalidades da fórmula I, R² representa piridin-2-ilo substituído na posição com metilo ou halogéneo, R³ representa hidrogénio, R⁴ representa metilo, R⁶ representa hidrogénio e R⁵ representa metoximetilo; hidroximetilo; morfolin-4-il-metilo; pirazin-2-ilo; ou 4-metano-sulfonil-piperazin-1-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R¹ representa um grupo de fórmula A, R² representa piridin-2-ilo substituído na posição 5 com metilo ou halogéneo, R³ representa hidrogénio, R⁴ representa metilo, R⁶ representa hidrogénio e R⁵ representa (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆; hidroxi-alquilo C₁₋₆; morfolin-4-il-alquilo C₁₋₆; pirazinilo; ou piperazin-1-il-alquilo C₁₋₆ em que o radical piperazinilo está eventualmente

substituído na posição 4 com alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-carbonilo ou (alquil C₁₋₆)-sulfonilo.

Em certas modalidades da fórmula I, R¹ representa um grupo de fórmula A, R² representa piridin-2-il substituído na posição 5 com metilo ou halogéneo, R³ representa hidrogénio, R⁴ representa metilo, R⁶ representa hidrogénio e R⁵ representa metoximetilo; hidroximetilo; morfolin-4-il-metilo; pirazin-2-ilo; ou 4-metano-sulfonil-piperazin-1-ilo.

Em certas modalidades da fórmula I os compostos objecto da presente invenção têm, mais especificamente a fórmula II:



II;

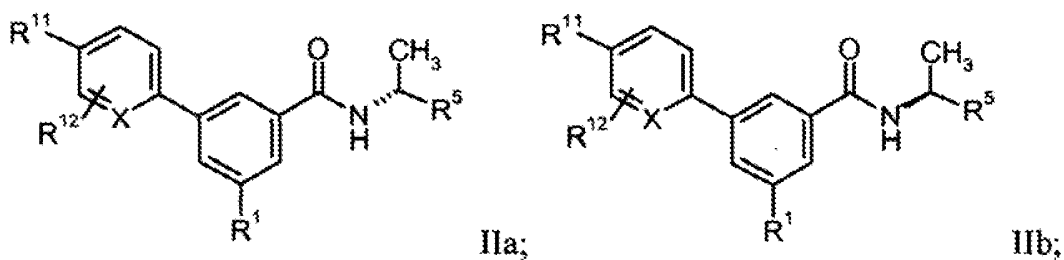
ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que:

X representa C ou N;

R¹¹ e R¹² representam, cada um, independentemente, hidrogénio; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; halogéneo; halogeno-alquilo C₁₋₆; halogeno-alcoxi C₁₋₆; hetero-alquilo C₁₋₆; (alquil C₁₋₆)-sulfonilo; ou ciano; e

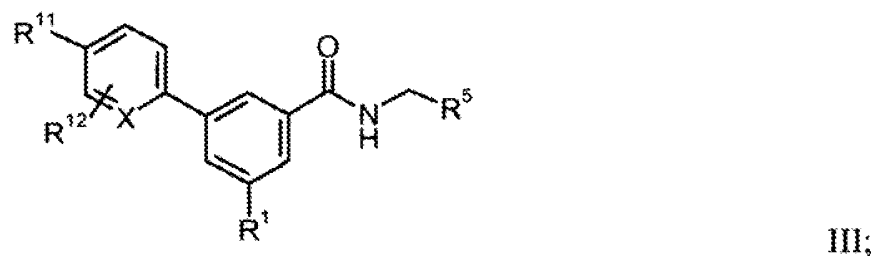
R¹ e R⁵ têm os significados definidos aqui.

Em certas modalidades da fórmula II, os compostos da presente invenção têm a fórmula IIa ou IIb:



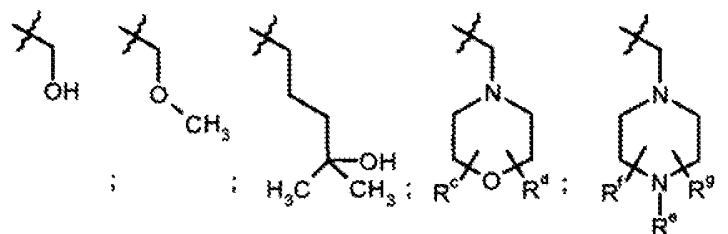
em que X, R¹, R⁵, R¹¹ e R¹² têm os significados definidos aqui.

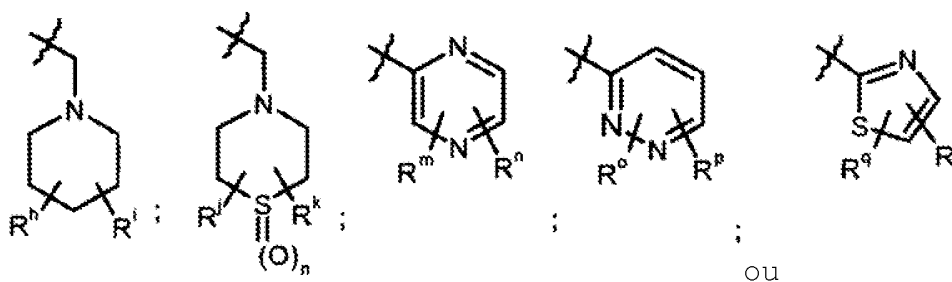
Em certas modalidades da fórmula I os compostos objecto da presente invenção têm, mais especificamente, a fórmula III:



ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em que X, R¹, R⁵, R¹¹ e R¹² têm os significados definidos aqui.

Nalgumas modalidades de qualquer uma das fórmulas I, IIa, IIb ou III, R⁵ representa:

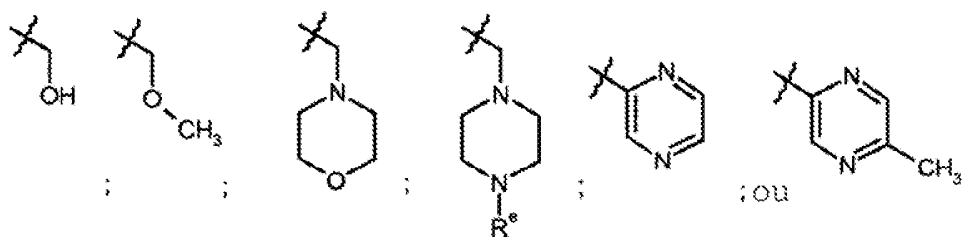




em que:

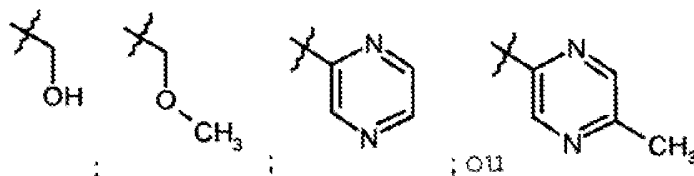
- n representa 0, 1 ou 2;
- R^c e R^d representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} ;
- R^e representa hidrogénio, alquilo C_{1-6} , acetilo ou (alquil C_{1-6})-sulfonilo;
- R^f e R^g representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} ;
- R^h e R^i representam, cada um, independentemente, hidrogénio, alquilo C_{1-6} , flúor, hidroxí ou alquiloxi C_{1-6} ;
- R^j e R^k representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} ; e
- R^m , R^n , R^o , R^p , R^q e R^r representam, cada um, independentemente, hidrogénio, alquilo C_{1-6} , halogéneo, alcoxi C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-sulfonilo, halogeno-alquilo C_{1-6} ou ciano.

Nalgumas modalidades de qualquer uma das fórmulas I, IIa, IIb, ou III, R^5 representa:



em que R^e tem o significado definido aqui.

Nalgumas modalidades de qualquer uma das fórmulas I, IIa, IIb, ou III, R⁵ representa:



em que qualquer um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R^a, R^b, R^c, R^d e R^e representa alquilo ou contém um radical alquilo, tal como, alquilo que representa, preferencialmente alquilo inferior, isto é, alquilo C₁₋₆ e, mais preferencialmente, alquilo C₁₋₄.

A presente invenção também tem por objecto compostos para serem utilizados nos processos para o tratamento de uma doença ou de um estado clínico mediado ou, de alguma forma, associado com um antagonista do receptor P2X₃, um antagonista do receptor P2X_{2/3} ou de ambos, compreendendo o processo a administração a um indivíduo que disso necessite de uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção.

A doença pode ser uma doença genito-urinária ou uma doença do trato urinário. Noutros exemplos, a doença pode ser uma doença que está associada com a dor. A doença do trato urinário pode ser: a capacidade da bexiga reduzida; uma micção frequente; urge-incontinência; incontinência de stresse; bexiga hiper-reactiva; hipertrofia benigna da próstata; prostatite; hiper-reflexia do detrusor; frequência urinária; noctúria; urgência urinária; bexiga hiper-reactiva; hipersensibilidade pélvica; uretrite; prostatite; síndrome da

dor pélvica; prostatodinia; cistite; ou hipersensibilidade idiopática da bexiga.

A doença associada com a dor pode ser: dor inflamatória; dor cirúrgica; dor visceral; dor de dentes; dor pré-menstrual; dor central; dor devida a queimaduras; enxaqueca ou cefaleias histamínicas; lesões dos nervos; neurite; neuralgias; envenenamento; lesões isquémicas; cistite intersticial; dor do cancro; infecção viral, parasítica ou bacteriana; lesão pós-traumática; ou dor associada com o síndrome do intestino irritável.

A doença pode ser um distúrbio respiratório, tal como, distúrbio pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), asma ou broncospasmos ou uma distúrbio gastrointestinal (GI), tal como, síndrome do intestino irritável (SII), doença inflamatória do intestino (DII), cólica biliar e outros distúrbios biliares, cólica renal, SII com predominância de diarreia, dor associada com distensão GI.

Os compostos representativos, de acordo com os processos da presente invenção, estão ilustrados no quadro 1.

QUADRO 1

#	Nome (Autonomy™)	PF/M+H
1	(2-Metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 4'-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-carboxílico	364
2	(2-Metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 4'-metil-5-(1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-carboxílico	350
3	(2-Metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 5-indazol-1-il-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	400
4	Éster etílico do ácido 5-isopropil-1-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-1H-pirazol-3-carboxílico	464

QUADRO 1

#	Nome (Autonomy TM)	PF/M+H
5	Dimetilamida do ácido 5-isopropil-1-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-1H-pirazol-3-carboxílico	463
6	Metilamida do ácido 5-isopropil-1-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-1H-pirazol-3-carboxílico	449
7	Isopropilamida do ácido 5-isopropil-1-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-1H-pirazol-3-carboxílico	477
8	Éster etílico do ácido 1-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	436
9	Isopropilamida do ácido 1-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	449
10	Dimetilamida do ácido 1-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	435
11	Metilamida do ácido 1-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-5-metil-1H-pirazol-3-carboxílico	421
12	(2-Metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 4'-metil-5-(3-metil-pirazol-1-il)-bifenil-3-carboxílico	364
13	(2-Metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 5-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	378
14	(2-Metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 4'-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bifenil-3-carboxílico	364
15	(2-Metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 4'-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-carboxílico	392

QUADRO 1

#	Nome (Autonomy TM)	PF/M+H
16	(1-Pirazin-2-il-etil)-amida do ácido 4'-metil-5-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-carboxílico	426
17	(1-Pirazin-2-il-etil)-amida do ácido 5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	426
18	(2-Metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	392
19	(2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida do ácido 5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	378
20	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida do ácido 5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	378
21	((S)-2-metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	392
22	((R)-1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-amida do ácido 5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	447
23	[(R)-2-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	495
24	(2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida do ácido 2'-fluoro-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico	396
25	3-(2-Isopropil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-N-(1-pirazin-2-il-etil)-benzamida	427
26	3-(3-Cloro-5-metil-piridin-2-il)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(1-pirazin-2-il-etil)-benzamida	461
27	3-(5-Isopropil-pirazol-1-il)-5-(5-metil-piridin-2-	

QUADRO 1

#	Nome (Autonomy™)	PF/M+H
	il)-N-(1-pirazin-2-il-etil)-benzamida	
28	N-(2-Hidroxi-1-metil-etil)-3-(5-isopropil-pirazol-1-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	379
29	3-(2-Etil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-N-(1-pirazin-2-il-etil)-benzamida	413
30	3-(2-Etil-2H-pirazol-3-il)-N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	365
31	N-Ciclopropil-3-(2-isobutil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	375
32	3-(3-Fluoro-5-metil-piridin-2-il)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(1-pirazin-2-il-etil)-benzamida	445
33	3-(3-Fluoro-5-metil-piridin-2-il)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-benzamida	445
34	3-(3-Fluoro-5-metil-piridin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	397
35	N-Ciclopropil-3-(3-fluoro-5-metil-piridin-2-il)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	379
36	3-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(1-pirazin-2-il-etil)-benzamida	447
37	3-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-benzamida	447
38	N-(5-Metil-pirazin-2-ilmetil)-3-(5-metil-piridin-2-il)-5-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	427
39	3-(5-Metil-piridin-2-il)-5-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-N-(1-pirazin-2-il-etil)-benzamida	427
40	N-((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-3-(5-metil-piridin-2-il)-5-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	379
41	N-Ciclopropil-3-(5-metil-piridin-2-il)-5-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	361

QUADRO 1

#	Nome (Autonomy™)	PF/M+H
42	3-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-(2-etil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-benzamida	433
43	3-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-(2-etil-2H-pirazol-3-il)-N-(1-pirazin-2-il-etil)-benzamida	433
44	3-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-(2-etil-2H-pirazol-3-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-benzamida	385
45	3-(5-Cloro-piridin-2-il)-N-ciclopropil-5-(2-etil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	367
46	N-((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-3-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	379
47	N-(5-Amino-pirazin-2-ilmetil)-3-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	428
48	(5-Metil-pirazin-2-ilmetil)-amida do ácido 4'-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bifenil-3-carboxílico	398
49	(1-Pirazin-2-il-etil)-amida do ácido 4'-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bifenil-3-carboxílico	398
50	((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-amida do ácido 4'-metil-5-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-bifenil-3-carboxílico	350
51	N-(5-Metil-pirazin-2-ilmetil)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	399
52	3-(2-Metil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-N-(1-pirazin-2-il-etil)-benzamida	399
53	N-((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	351
54	N-Ciclopropil-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	333
55	3-(5-Cloro-piridin-2-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	447
56	3-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-benzamida	447

QUADRO 1

#	Nome (Autonomy™)	PF/M+H
	il)-N-(1-pirazin-2-il-etil)-benzamida	
57	3-(5-Cloro-piridin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	399
58	3-(5-Cloro-piridin-2-il)-N-ciclopropil-5-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	381
59	N-[(R)-2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-3-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	489
60	3-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-(2-isobutil-2H-pirazol-3-il)-N-(1-pirazin-2-il-etil)-benzamida	461
61	3-(5-Cloro-piridin-2-il)-5-(2-isobutil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-benzamida	461
62	N-[(R)-2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-3-(5-cloro-piridin-2-il)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	509
63	3-(5-Cloro-piridin-2-il)-N-ciclopropil-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	381
64	3-(5-Cloro-piridin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	399
65	3-(2-Ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	439
66	3-(2-Ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-N-(1-pirazin-2-il-etil)-benzamida	439
67	3-(2-Ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	391
68	N-Ciclopropil-3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	373
69	3-(2-Ciclobutil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	439

QUADRO 1

#	Nome (Autonomy™)	PF/M+H
70	3-(2-Ciclobutil-2H-pirazol-3-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	391
71	3-(2-Ciclobutil-2H-pirazol-3-il)-N-ciclopropil-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	373
72	3-(2-Isobutil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	441
73	3-(2-Isobutil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-N-(1-pirazin-2-il-etil)-benzamida	441
74	N-Ciclopropil-3-(2-isobutil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	375
75	3-(3-Fluoro-5-metil-piridin-2-il)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-benzamida	445
76	3-(2-Isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	427
77	3-(3-Cloro-5-metil-piridin-2-il)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-benzamida	461
78	3-(5-Isopropil-pirazol-1-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	427
79	N-(5-Metil-pirazin-2-ilmetil)-3-(5-metil-piridin-2-il)-5-(5-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzamida	453
80	N-(5-Metil-pirazin-2-ilmetil)-3-(5-metil-piridin-2-il)-5-(3-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzamida	453
81	3-(5-Metil-piridin-2-il)-N-(1-pirazin-2-il-etil)-5-(5-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzamida	453
82	N-Ciclopropil-3-(5-metil-piridin-2-il)-5-(5-trifluorometil-pirazol-1-il)-benzamida	
83	3-(5-Isobutil-pirazol-1-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	441
84	3-(5-Isobutil-pirazol-1-il)-5-(5-metil-piridin-2-	441

QUADRO 1

#	Nome (Autonomy TM)	PF/M+H
	il)-N-(1-pirazin-2-il-etil)-benzamida	
85	N-((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-3-(5-isobutil-pirazol-1-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	393
86	N-Ciclopropil-3-(5-isobutil-pirazol-1-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	375
87	3-(5-Metil-piridin-2-il)-5-(3-pentafluoroetil-pirazol-1-il)-N-(1-pirazin-2-il-etil)-benzamida	503
88	N-(5-Metil-pirazin-2-ilmetil)-3-(5-metil-piridin-2-il)-5-(3-pentafluoroetil-pirazol-1-il)-benzamida	503
89	N-Ciclopropil-3-(5-metil-piridin-2-il)-5-(3-pentafluoroetil-pirazol-1-il)-benzamida	437
90	3-(5-Cloro-piridin-2-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(2-isobutil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	
91	3-(5-Cloro-piridin-2-il)-N-ciclopropil-5-(2-isobutil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	
92	3-(2-terc-Butil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	
93	3-(2-terc-Butil-2H-pirazol-3-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	
94	3-(2-Isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(6-metil-piridazin-3-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	
95	3-(2-Isobutil-2H-pirazol-3-il)-N-(6-metil-piridazin-3-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	
96	3-[2-(3-Metil-oxetan-3-ilmetil)-2H-pirazol-3-il]-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	
97	N-((S)-2-Hidroxi-1-metil-etil)-3-[2-(3-metil-oxetan-3-ilmetil)-2H-pirazol-3-il]-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	
98	3-(5-Cloro-piridin-2-il)-N-(6-metil-piridazin-3-ilmetil)-5-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-benzamida	

QUADRO 1

#	Nome (Autonomy TM)	PF/M+H
99	3-(2-Ciclopropilmetil-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> -(6-metil-piridazin-3-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	
100	3-(2-Isopropoxi-2 <i>H</i> -pirazol-3-il)- <i>N</i> -(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	
101	3-(5-Isobutil-pirazol-1-il)- <i>N</i> -(6-metil-piridazin-3-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida	441

Os compostos da presente invenção podem ser preparados por meio de uma variedade de processos descritos nos esquemas de reacção de síntese ilustrativos, mostrados e descritos a seguir.

Os materiais iniciais e os reagentes utilizados na preparação destes compostos geralmente estão disponíveis nos fornecedores comerciais, tal como a Aldrich Chemical Co., ou são preparados por processos conhecidos dos especialistas na técnica seguindo os procedimentos estabelecidos em referências-padrão. Os esquemas de reacção de síntese que se seguem são meramente ilustrativos de alguns dos processos pelos quais os compostos da presente invenção podem ser sintetizados e podem fazer-se várias modificações aos esquemas de reacção de síntese que poderão ser sugeridos por um especialista na técnica com referência à descrição contida no presente pedido de patente.

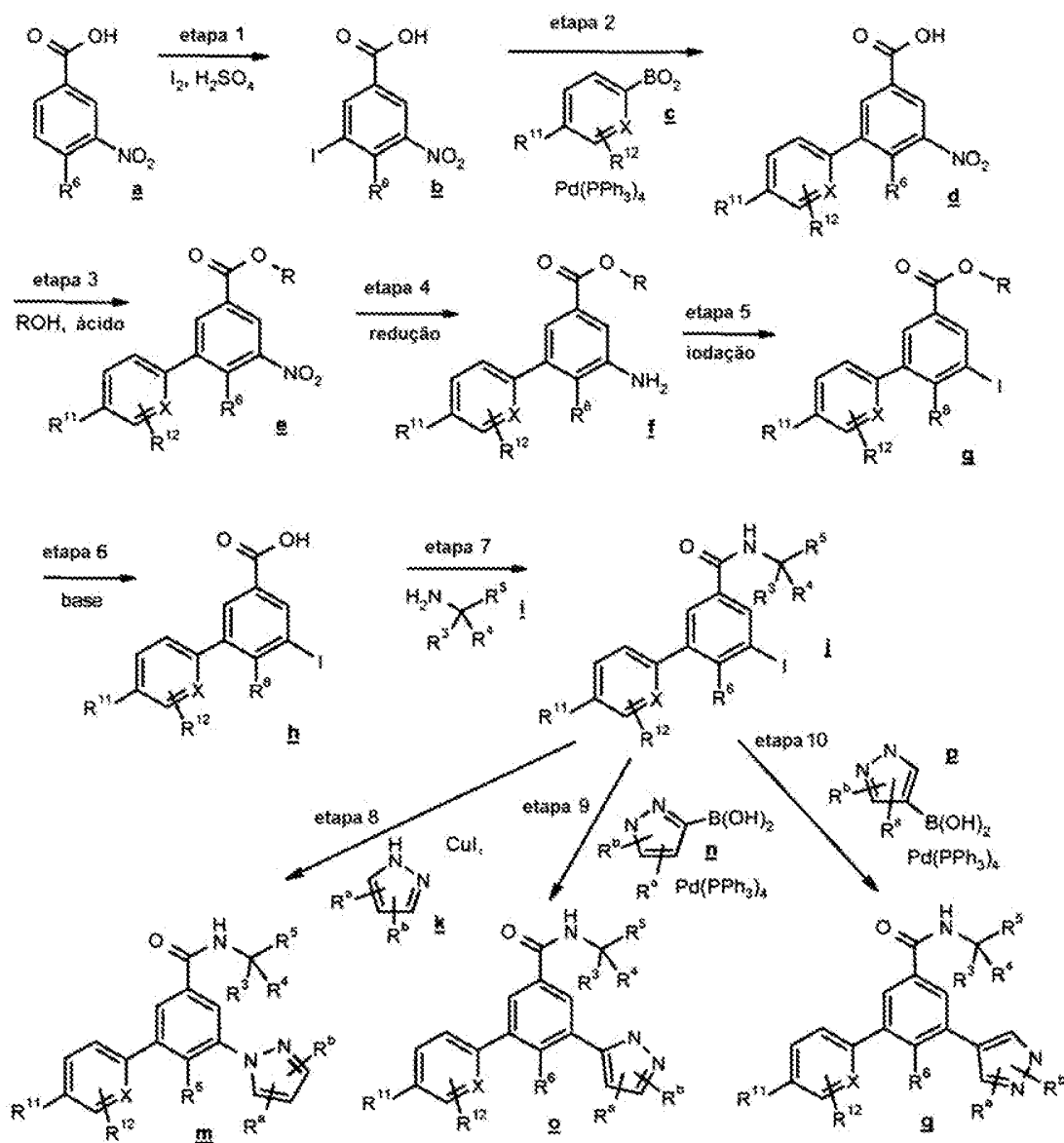
Os materiais iniciais e os produtos intermédios dos esquemas de reacção de síntese podem ser isolados e purificados se desejado utilizando técnicas convencionais incluindo, mas não se limitando a, filtração, destilação, cristalização, cromatografia e similares. Esses materiais

podem ser caracterizados utilizando meios convencionais, incluindo constantes físicas e dados espectrais.

Salvo indicação em contrário, as reacções aqui descritas são realizadas, preferencialmente, numa atmosfera inerte, à pressão atmosférica, a uma temperatura de reacção variando entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e cerca de $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, mais preferencialmente, entre cerca de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e cerca de $125\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, ainda mais preferencialmente e convenientemente, próximo da temperatura ambiente (TA), por exemplo, cerca de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

O esquema A a seguir ilustra um procedimento de síntese utilizado para preparar compostos específicos de fórmula I, em que Y representa um grupo eliminável eventual, R representa alquilo inferior e X, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{11} , R^{12} , R^a e R^b têm os significados definidos aqui.

ESQUEMA A



Na etapa 1 do esquema A, ácido nitrobenzóico **a** é submetido a iodação em condições de ácido sulfúrico, para se obter o ácido iodo-nitrobenzóico **b**. Na etapa 2 o composto de ácido benzóico **b** reagem com o composto de ácido arilborónico **c**, na presença de um catalisador de tetraquis-(trifenilfosfino)paládio, para se obter o composto do ácido nitro-bifenílico **d**. O grupo ácido do ácido nitro-bifenílico **d** é protegido por esterificação na etapa 3, para formar o éster do ácido nitro-bifenílico **e**. O éster do ácido nitro-

bifenílico e é então submetido a redução, para formar a bifenilamina f na etapa 4. Realização a acção de uma iodação na etapa 5 tratando a bifenilamina f com iodeto de metileno ou um reagente de iodação semelhante, para se obter o composto de iodo g. Na etapa 6, o grupo éster do composto g é hidrolisado, para se obter o composto ácido h. Na etapa 7, consegue a formação de uma amida por reacção do composto de iodo de bifenilo h com a amina i, na presença de carbodiimida, para se obter o composto j.

Na etapa 8, o composto j reage com o pirazol k, na presença de iodeto de cobre, para se obter o composto m substituído com pirazol-1-ilo, que é um composto de fórmula I, de acordo com a presente invenção.

Alternativamente, em vez da etapa 8, pode realizar-se a etapa 9 em que o composto j é tratado com o composto do ácido pirazol-3-borónico n, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis-(trifenilfosfino)paládio, para se obter o composto o substituído com pirazol-3-ilo, que é um composto de fórmula I, de acordo com a presente invenção.

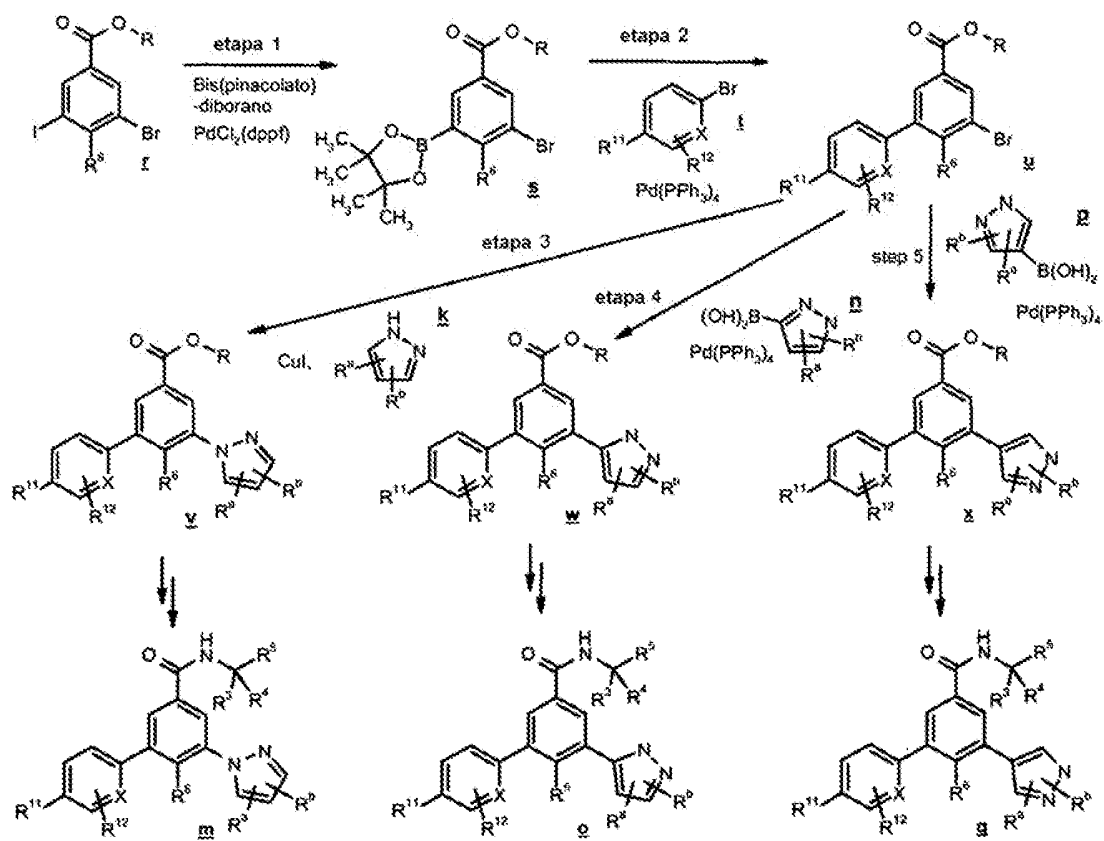
Ainda se pode fazer reagir outro composto alternativo j com o composto do ácido pirazol-4-borónico p, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis-(trifenilfosfino)paládio, na etapa 10, para se obter o composto q substituído com pirazol-4-ilo, que é um composto de fórmula I, de acordo com a presente invenção.

São possíveis muitas variações do esquema A que podem ser sugeridas aos especialistas na matéria. Por exemplo, em muitas modalidades, as etapas 8-10 podem ser realizadas antes das etapas 6 e 7. O composto substituído com pirazol resultante (não mostrado) vai então sofrer uma hidrólise do

éster, tal como na etapa 6, seguida da formação de amida, tal como na etapa 7, para se obter os compostos m, o ou q.

O esquema B que se segue mostra outra via de síntese para os compostos da presente invenção, em que Y representa um grupo eliminável opcional, R representa alquilo inferior e X, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R¹¹, R¹², R^a e R^b têm os significados definidos aqui.

ESQUEMA B



Na etapa 1 do esquema B, o éster do ácido iodo-bromo-benzóico r reage com bis(pinacolato)-diborano, na presença de um catalisador de paládio, para se obter o composto s do éster do ácido pinacolato-borano-benzóico. O composto s sofre então um acoplamento de Buchwald na etapa 2, por meio da reacção com brometo de arilo t, para se obter o composto u

do éster do ácido aril-benzóico. O composto u pode então reagir, na etapa 3, com o pirazol k, na presença de iodeto de cobre, para se obter o éster do composto y substituído com pirazol-1-ilo. Alternativamente, a etapa 4 pode ser realizada fazendo reagir o composto p com o composto n do ácido pirazol-3-borónico, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis-(trifenilfosfino)paládio, para se obter o composto w substituído com pirazol-3-ilo. Como outra alternativa, o composto u pode ser reagir composto p do ácido pirazol-4-borónico, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis-(trifenilfosfino)paládio, na etapa 5, para se obter o composto x substituído com pirazol-4-ilo. Os compostos v, w e x sofrem então uma hidrólise do éster e uma reacção com a amina i, tal como ilustrado nas etapas 6 e 7 do esquema A, para se obter os compostos m, o e q substituídos com pirazol, que são compostos de fórmula I, de acordo com a presente invenção.

Na secção de exemplos que se seguem dão-se detalhes específicos para a produção dos compostos da presente invenção.

Os compostos da presente invenção podem utilizar-se no tratamento de uma vasta gama de doenças genito-urinárias, doenças, estados clínicos e distúrbios genito-uniránios, incluindo estados de doença do trato urinário associados com a obstrução da saída da bexiga e estados clínicos de incontinência urinária, tais como, capacidade reduzida da bexiga, frequência micção, urge-incontinência, incontinência de stresse, hiper-reatividade da bexiga, hipertrofia benigna da próstata (HBP), prostatite, hiper-reflexia do detrusor, frequência urinária, noctúria, urgência urinária, bexiga hiper-reativa, hipersensibilidade pélvica, uretrite, prostatite, síndrome da dor pélvica, prostatodinia, cistite e

hipersensibilidade idiopática da bexiga e outros sintomas relacionados com a hiperactividade da bexiga.

Espera-se que os compostos da presente invenção encontrem utilidade como analgésicos do tratamento de doenças e de estados clínicos associados com a dor de uma ampla variedade de causas incluindo, mas não se limitando a, dor inflamatória, tal como dor associada com artrite (incluindo dor da artrite reumatóide e dor de osteoartrite), dor cirúrgica, dor visceral, dor de dentes, dor pré-menstrual, dor central, dor devida a queimaduras, enxaqueca ou cefaleias histamínicas, lesões dos nervos, neurites, neuralgias, envenenamento, lesões isquémicas, cistite intersticial, dor do cancro, infecção viral, parasítica ou bacteriana, lesões pós-traumáticas (incluindo fracturas e lesões desportivas) e dor associada com distúrbios funcionais do intestino, tal como, síndrome do intestino irritável.

Além disso, os compostos da presente invenção são uteis para o tratamento de distúrbios respiratórios, incluindo doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), asma, broncospasmos e similares.

Adicionalmente, os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento de distúrbios gastrointestinais, incluindo a síndrome do intestino irritável (SII), doença inflamatória do intestino (DII), cólica biliar e outros distúrbios biliares, cólica renal, SII com predominância de diarreia, dor associada com distensão do GI e similares.

A presente invenção inclui composições farmacêuticas que contêm pelo menos um composto da presente invenção ou um isómero individual, misturas racémicas ou não-racémicas dos isómeros ou um seu sal ou solvato aceitável sob o ponto de

vista farmacêutico, em conjunto com, pelo menos, um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e, eventualmente, outros ingredientes terapêuticos e/ou profiláticos.

Em geral, os compostos da presente invenção serão administrados numa quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico, por qualquer um dos modos de administração aceites para os agentes que servem utilizações similares. Os intervalos de dose apropriados são normalmente de 1-500 mg por dia, preferencialmente, 1-100 mg por dia e, mais preferencialmente, 1-30 mg por dia, consoante numerosos factores, tais como, a gravidade da doença a ser tratada, a idade e a saúde relativa do indivíduo, a potência do composto utilizado, a via e a forma de administração, a indicação para a qual a administração se dirige e as preferências e as experiências do médico assistente envolvido. Um especialista nesta matéria de tratamento dessas doenças será capaz, sem qualquer experimentação desnecessária e baseando-se no seu conhecimento pessoal e na descrição do presente pedido de patente, de acertar numa quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico dos compostos da presente invenção para uma dada doença.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados como formulações farmacêuticas, incluindo as que são apropriadas para administração oral (incluindo bucal e sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal ou parentérica (incluindo intramuscular, intra-arterial, intratecal, subcutânea e intravenosa) ou sob uma forma apropriada para administração por inalação ou insuflação. A forma de administração preferida é geralmente a administração oral utilizando um regime de dose diária conveniente que pode ser ajustado de acordo com o grau de aflicção.

Um composto ou os compostos da presente invenção, em conjunto com um ou mais adjuvantes, veículos ou diluentes convencionais, podem ser colocados sob a forma de composições farmacêuticas e doses unitárias. As composições farmacêuticas e as formas farmacêuticas unitárias podem conter ingredientes convencionais, em proporções convencionais, com ou sem a adição de compostos ou princípios activos e as formas farmacêuticas unitárias podem conter qualquer quantidade eficaz, apropriada, do princípio activo, comensurada com o intervalo de dose diária a ser utilizado. As composições farmacêuticas podem ser utilizadas como sólidos, tais como, comprimidos ou cápsulas cheias, semi-sólidos, pós, formulações de libertação sustentada ou líquidos, tais como, soluções, suspensões, emulsões, elixires ou cápsulas cheias para utilização oral; ou sob a forma de supositórios para administração rectal ou vaginal; ou sob a forma de soluções injectáveis para utilização parentérica. As formulações contendo cerca de um (1) miligrama do princípio activo ou, mais abrangentemente, cerca de 0,01 acerca de cem (100) miligramas, por comprimido, estão de acordo com as formas farmacêuticas unitárias, representativas e apropriadas.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados numa ampla variedade de formas farmacêuticas de administração oral. As composições farmacêuticas e as formas farmacêuticas podem conter um composto ou vários compostos da presente invenção ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico como componentes activos. Os veículos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico podem ser sólidos ou líquidos. As preparações sob a forma sólida incluem pós, comprimidos, pilulas, cápsulas, hóstias, supositórios e grânulos dispersíveis. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que podem também actuar como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de

suspensão, ligantes, conservantes, agentes de desintegração do comprimido ou um material de encapsulação. Nos pós, o veículo geralmente é um sólido geralmente dividido, que é uma mistura com o componente activo finamente dividido. Nos comprimidos, o componente activo normalmente mistura-se com um veículo, tendo a necessária capacidade de ligação, em proporções apropriadas e compactado numa forma e na dimensão desejadas. Os pós e os comprimidos normalmente contêm entre cerca de um (1) a cerca de setenta (70) por cento do composto activo. Os veículos apropriados incluem, mas não se limitam a, carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metil-celulose, carboximetil-celulose sódica, uma cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau e similares. O termo "preparação" inclui a formulação do composto activo com o material de encapsulação como veículo, providenciando uma cápsula em que o componente activo, com ou sem veículos, está rodeado por um veículo que está em associação com ele. Do mesmo modo, as hóstias e as pastilhas expectorantes estão incluídas. Os comprimidos, pós, cápsulas, pilulas, hóstias e pastilhas expectorantes podem estar sob as formas sólidas apropriadas para administração oral.

Outras formas apropriadas para administração oral incluem preparações na forma líquida incluindo emulsões, xaropes, elixires, soluções aquosas, suspensões aquosas ou preparações sob a forma sólida que se pretendem converter em breve antes da sua utilização em preparações sob a forma líquida. As emulsões podem ser preparadas em soluções, por exemplo, em soluções aquosas de propileno-glicol ou podem conter agentes emulsionantes, por exemplo, tais como lecitina, mono-oleato de sorbitano ou acácia. As soluções aquosas podem ser preparadas dissolvendo o componente activo em água e adicionando corantes, aromatizantes, estabilizantes

e agentes de espessamento apropriados. As suspensões aquosas podem ser preparadas dispersando o componente activo finamente dividido em água com um material viscoso, tal como, gomas naturais ou sintéticas, resinas, metil-celulose, carboximetil-celulose sódica e outros agentes de suspensão bem conhecidos. As preparações na forma sólida incluem soluções, suspensões e emulsões e podem conter, para além do componente activo, corantes, aromatizantes, estabilizantes, tampões, adoçantes artificiais e naturais, dispersantes, espessantes, agentes de solubilização e similares.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração parentérica (por exemplo, por injeção, por exemplo, por injeção em bólus ou infusão contínua) e podem apresentar-se numa forma de dose unitária em ampolas, seringas pré-cheias, infusões de volumes pequenos ou em recipientes em doses múltiplas em que se adiciona um conservante. As composições podem ser tomadas sob as formas de suspensões, soluções ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, por exemplo, por exemplo, soluções em polietileno-glicol aquoso. Exemplos de veículos, diluente, dissolventes oleosos ou não-aquosos, são veículos que incluem propileno-glicol, polietileno-glicol, óleos vegetais (por exemplo, azeite) e ésteres orgânicos injectáveis (por exemplo, oleato de etilo) e podem conter agentes de formulação, tais como, conservantes, agentes de molhagem, emulsionantes ou agentes de suspensão, estabilizantes e/ou agentes de dispersão. Alternativamente, o princípio activo pode estar sob a forma de um pó, obtido por isolamento acético do sólido esterilizado ou por liofilização a partir de uma solução para constituição antes da utilização com um veículo apropriado, por exemplo, água esterilizada, isenta de pirogénio.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração tópica à epiderme sob a forma de pomadas, cremes ou loções ou sob a forma de um adesivo transdérmico. As pomadas e os cremes podem ser formulados, por exemplo, com uma base aquosa ou oleosa, com a adição dos agentes de espessamento e/ou gelificação apropriados. As loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e, em geral, irão conter um ou mais agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersão, agentes de suspensão, agentes de espessamento ou agentes de coloração. As formulações apropriadas para administração tópica na boca incluem pastilhas expectorantes contendo agentes activos numa base aromatizada, normalmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas contendo o princípio activo numa base inerte, tal como, gelatina e glicerina ou sacarose e acácia; e colutórios contendo o princípio activo num veículo líquido apropriado.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração como supositórios. Primeiro funde-se uma cera de baixo ponto de fusão, tal como uma mistura de glicéridos de ácidos gordos ou manteiga de cacau e dispersa-se o componente activo de forma homogénea por meio de, por exemplo, agitação. A mistura homogénea fundida é depois vertida em moldes com a dimensão conveniente, deixa-se arrefecer e solidificar.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração vaginal. Serão apropriados pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou aerossóis contendo, para além do princípio activo, os veículos que são conhecidos na técnica como sendo apropriados.

Os compostos em questão podem ser formulados para administração nasal. As soluções ou suspensões são aplicadas directamente à cavidade nasal por meios convencionais, por exemplo, com um conta-gotas, uma pipeta ou um dispositivo de aerossóis. As formulações podem ser dadas numa forma de dose múltipla ou em múltiplas doses. No último caso de um conta-gotas ou uma pipeta, isto pode conseguir-se por meio da administração ao paciente de um volume pré-determinado, apropriado da solução ou da suspensão. No caso de um aerossol pode-se conseguir por meio de uma bomba de pulverização por atomização com um medidor.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração por aerossol, particularmente, para o trato respiratório e incluindo administração intranasal. O composto terá geralmente uma dimensão de partícula pequena, por exemplo, na ordem de cinco (5) microns ou menos. Essa dimensão de partícula pode ser obtida por meios conhecidos na técnica, por exemplo, por micronização. O princípio activo é fornecido numa embalagem pressurizada com um propelente apropriado, tal como, clorofluorocarbono (CFC), por exemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano ou diclorotetrafluoroetano ou dióxido de carbono ou outro gás apropriado. O aerossol pode conter também, convenientemente, um tensioactivo, tal como lecitina. A dose de fármaco pode ser controlada por uma válvula medidora. Alternativamente, os princípios activos podem ser fornecidos na forma de um pó anidro, por exemplo, uma mistura do pó do composto numa base em pó apropriada, tal como lactose, amido, derivados de amido, tais como, hidroxipropilmetil-celulose e polivinilpirrolidina (PVP). O veículo em pó irá formar um gel na cavidade nasal. A composição em pó pode ser apresentada numa forma de dose unitária, por exemplo, em cápsulas ou pacotes,

por exemplo, pacotes de gelatina ou em blister, a partir dos quais o pó pode ser administrado por meio de um inalador.

Quando desejado, as formulações podem ser preparadas com revestimentos entéricos adaptados para libertação sustentada ou controlada do princípio activo. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser formulados em dispositivos de libertação transdérmica ou subcutânea do fármaco. Estes sistemas de libertação são vantajosos quando é necessária a libertação sustentada do composto e quando a tolerância do doente em relação ao regime do tratamento é crucial. Os compostos em sistemas de libertação transdérmica estão frequentemente ligados a um suporte sólido adesivo à pele. O composto de interesse pode também ser combinado com um melhorador de penetração, por exemplo, Azone (1-dodecilazaciclo-heptan-2-ona). Os sistemas de libertação sustentada são inseridos subcutaneamente na camada subdérmica por cirurgia ou injeção. Os implantes subdérmicos encapsulam o composto numa membrana solúvel de lípidos, por exemplo, borracha de silicone ou num polímero biodegradável, por exemplo, ácido poliláctico.

As preparações farmacêuticas estão preferencialmente em formas farmacêuticas unitárias. Nessa forma, a preparação está subdividida em doses unitárias contendo as quantidades apropriadas do componente activo. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação embalada, contendo a embalagem quantidades discretas da preparação, tal como, comprimidos cápsulas e pós embalados em frascos ou ampolas. A forma farmacêutica unitária também pode estar sob a forma de uma cápsula, comprimido, hóstia ou pastilhas expectorantes ou pode estar num certo número apropriado de qualquer uma destas formas de embalagem.

Outros veículos e as suas formulações farmacêuticas apropriadas estão descritos em Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvania. Formulações farmacêuticas representativas contendo um composto da presente invenção vão ser descritas a seguir.

EXEMPLOS

As preparações e os exemplos que se seguem são dados para permitir a um especialista na matéria compreender mais claramente e praticar a presente invenção. Não devem ser considerados como limitativos do âmbito da invenção mas como sendo meramente ilustrativos e representativos dela.

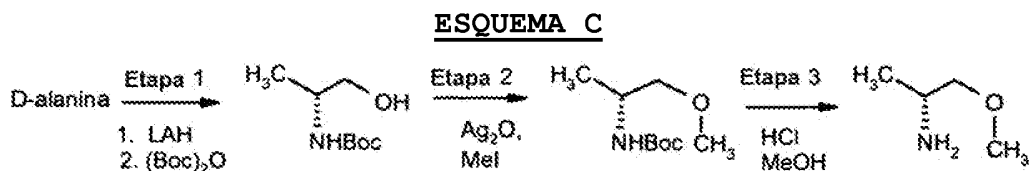
Salvo indicação em contrário, todas as temperaturas, incluindo pontos de fusão (isto é, PF) estão em graus celsius (°C). Deve entender-se que a reacção que produz o produto indicado e/ou desejado pode não resultar necessariamente, directamente da combinação dos dois reagentes que foram inicialmente adicionados, isto é, pode haver um ou mais produtos intermédios que são produzidos na mistura que, em última análise, leva a formação do produto indicado e/ou desejado. As abreviaturas que se seguem podem ser utilizadas nas preparações e nos exemplos.

Abreviaturas: DBU: 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; DCM: diclorometano/cloreto de metileno; DIPEA: di-isopropil-etilamina; DME: 1,2-dimetoxietano (glime); DMF: N,N-dimetilformamida; DMAP: 4-dimetilaminopiridina; dppf: 1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno; ECDI: 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodi-imida; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; cg: cromatografia gasosa; HMFA: hexametilfosforamida; HOBT: N-hidroxibenzotriazol; CLAR: cromatografia líquida de

alta resolução; mCPBA: ácido *m*-cloroperbenzóico; MeCN: acetonitrilo; NMM: N-metil-morfolina; NPF: N-metil-pirrolidinona; TEA: trietilamina; THF: tetra-hidrofurano; LDA: di-isopropilamina de lítio; CCF: cromatografia em camada fina.

Preparação 1: (S)-2-Metoxi-1-metil-etilamina

O procedimento de síntese utilizado nesta preparação está indicado no esquema C.



Etapa 1: (s)-Boc-2-amino-propanol

Adicionou-se, em pequenas porções, D-alanina (3,5 g, 39,3 mmole) a uma suspensão de LiAlH_4 (2,89 g, 76,26 mmole), em THF, à temperatura de refluxo. O refluxo continuou durante 12 horas, depois arrefeceu-se a mistura reaccional para 0 °C e parou-se o excesso da reacção por adição cuidadosa de uma solução aquosa de NaOH a 15 % (3 mL) e água (9 mL). Depois de se agitar, à TA, durante 10 minutos, adicionou-se uma solução de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (8,31 g, 38,13 mmole), em CH_2Cl_2 (40 mL). Agitou-se a mistura reaccional, a 60 °C, durante 6 horas, arrefeceu-se para a TA, filtrou-se através de uma almofada de Na_2SO_4 anidro e concentrou-se o filtrado em vácuo. A purificação do resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica, originou (S)-Boc-2-amino-propanol, sob a forma de um sólido branco, rendimento: 63 %. EM (M+H) = 176.

Etapa 2: (S)-Boc-2-metoxi-1-metil-etilamina

A uma solução de (S)-Boc-2-amino-propanol (2,00 g, 11,4 mmole), adicionou-se, sucessivamente, Ag₂O (5,89 g, 25,4 mmole) e iodeto de metilo (16,00 g, 112,7 mmole), à TA. Agitou-se a mistura reaccional, à TA, durante 2 dias. Filtrou-se o sólido e concentrou-se o filtrado em vácuo, para se obter (S)-Boc-2-metoxi-1-metil-etilamina, sob a forma de um óleo incolor, que foi utilizado sem mais purificação.

Etapa 3: (S)-2-metoxi-1-metil-etilamina

Dissolveu-se (S)-Boc-2-metoxi-1-metil-etilamina, em MeOH (40 mL) e adicionou-se HCl 3 M (10 mL). Agitou-se a mistura reaccional, durante a noite, à TA, depois eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida e co-evaporou-se o resíduo com mais EtOH (20 mL), para se obter (S)-2-metoxi-1-metil-etilamina, sob a forma de óleo castanho claro em forma de cloridrato (1,42 g, 100 %). EM (M+H) = 90.

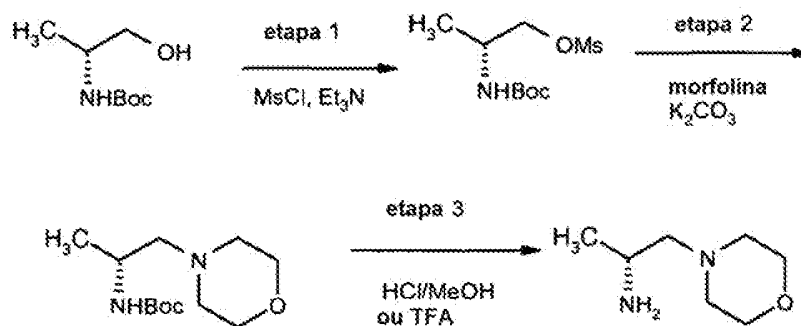
Preparou-se do mesmo modo (S)-2-etoxi-1-metil-etilamina.

Preparou-se do mesmo modo (R)-2-metoxi-1-metil-etilamina e (R)-2-etoxi-1-metil-etilamina a partir de L-alanina.

Preparação 2: (S)-1-Metil-2-morfolin-4-il-etilamina

O procedimento de síntese utilizado nesta preparação está indicado a seguir no esquema D.

ESQUEMA D



Etapa 1: Éster 2-terc-butoxicarbonilamino-propílico do ácido metano-sulfônico

A uma solução de (*S*)-Boc-2-amino-propanol (4,91 g, 0,028 mol) e Et₃N (1,5 equiv.), em CH₂Cl₂, a 0 °C, adicionou-se cloreto de metano-sulfonilo (1,1-1,2 equiv.). Agitou-se a mistura reaccional, a 0 °C, durante 30 minutos. Adicionou-se água (5 mL) e separou-se a camada orgânica, lavou-se com NaHCO₃ aquoso, saturado, salmoura e secou-se com MgSO₄. Eliminou-se o dissolvente em vácuo, para se obter o éster 2-terc-butoxicarbonilamino-propílico do ácido metano-sulfônico, sob a forma de um sólido branco, rendimento: 98 %. EM (M+H) = 254.

Etapa 2: Éster terc-butílico do ácido (1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-carbâmico

A uma solução do éster 2-terc-butoxicarbonilamino-propílico do ácido metano-sulfônico (23 mmole), em CH₃CN (20 mL), adicionou-se morfolina (28 mmole) e K₂CO₃ (23 mmole), à TA. Levou-se a mistura reaccional para 50 °C e manteve-se à mesma temperatura durante a noite. Arrefeceu-se a mistura reaccional e eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida e tratou-se o resíduo com CH₂Cl₂ (50 mL) e H₂O (50 mL). Separou-se a camada orgânica e extraiu-se a camada aquosa com CH₂Cl₂.

Secou-se a camada orgânica combinada com Na₂SO₄. Eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna (acetato de etilo), para se obter o éster terc-butílico do ácido (1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-carbâmico, sob a forma de um líquido viscoso, rendimento: 62 %. EM (M+H) = 245.

Etapa 3: (S)-1-Metil-2-morfolin-4-il-etilamina

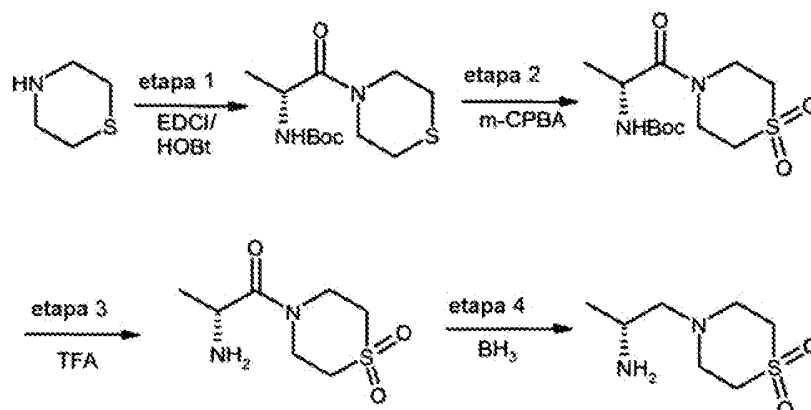
A uma solução do éster terc-butílico do ácido (1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-carbâmico (0,30 g, 1,22 mmole), em metanol (10 mL), adicionou-se HCl 2 N (5 mL), a 0 °C. Deixou-se a mistura reaccional aquecer para a TA e agitou-se, durante a noite. Eliminou-se o dissolvente em vácuo, para se obter (S)-1-metil-2-morfolin-4-il-etilamina, sob a forma de um sólido amarelo (250 mg, 96 %). EM (M+H) = 145.

Do mesmo modo preparou-se (S)-1-metil-2-tiomorfolin-4-il-etilamina, (S)-1-[4-(2-aminopropil)-piperazin-1-il]-etanona, (S)-1-(2-amino-propil)-piperidin-4-ol, (S)-1-(2-aminopropil)-piperidin-3-ol, (S)-1-metil-2-(4-metil-piperazin-1-il)-etilamina, (S)-1-metil-2-(4-metano-sulfonil-piperazin-1-il)-etilamina, (S)-4-(2-amino-propil)-piperazin-2-ona, 1-metil-2-piperidin-1-il-etilamina, 1-(2-amino-propil)-pirrolidin-3-ol, (S)-2-(4-metoxi-piperidin-1-il)-1-metil-etilamina, (S)-2-(3-metoxi-piperidin-1-il)-1-metil-etilamina, (S)-2-(4-metano-sulfonil-piperidin-1-il)-1-metil-etilamina, e outros 2-amino-1-heterociclil-propanos.

Preparação 3: (S)-2-(1,1-Dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-1-metil-etilamina

O procedimento de síntese utilizado nesta preparação está indicado a seguir no esquema E.

ESQUEMA E



Etapa 1: Éster terc-butílico do ácido (1-metil-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etil)-carbâmico

A uma solução do ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (3,5 g, 18,5 mmole), HOBt (22,2 mmole), NMP (22,2 mmole) e EDCI (22,2 mmole), em CH₂Cl₂, adicionou-se tiomorfolina (2,29 g, 22,2 mmole), a 0 °C. Agitou-se a mistura reaccional, a 0 °C, durante a noite, depois lavou-se com NaOH aquoso a 2 %, água, salmoura e secou-se com Na₂SO₄. Eliminou-se o dissolvente em vácuo, para se obter o éster terc-butílico do ácido (1-metil-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etil)-carbâmico (5,0 g), rendimento de 98 %. EM (M+H) = 275.

Etapa 2: Éster terc-butílico do ácido [2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-1-metil-2-oxo-etil]-carbâmico

A uma solução do éster terc-butílico do ácido (1-metil-2-oxo-2-tiomorfolin-4-il-etil)-carbâmico (5,0 g, 18,2 mmole), em CH₂Cl₂, adicionou-se *m*-CPBA (11,4 g, 46,25 mmole), a 0 °C. Agitou-se a mistura reaccional, à TA, durante a noite. Eliminaram-se os sólidos por filtração e lavou-se o filtrado com Na₂S₂O₃ e secou-se com Na₂SO₄. Eliminou-se o dissolvente em vácuo, para se obter o éster terc-butílico do ácido [2-

(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-1-metil-2-oxo-etil]-carbâmico (5,6 g), rendimento de 100 %. EM (M+H) = 307.

Etapa: 3 2-Amino-1-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-propan-1-ona

A uma solução do éster terc-butílico do ácido [2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-1-metil-2-oxo-etil]-carbâmico (5,6 g, 18,2 mmole), em CH₂Cl₂ (70 mL), adicionou-se ácido trifluoroacético (5 mL), a 0 °C. Deixou-se a mistura reaccional aquecer para a TA e agitou-se durante 3 horas. Depois de se eliminar o CH₂Cl₂ e o excesso do ácido trifluoroacético, a pressão reduzida, obteve-se 2-amino-1-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-propan-1-ona (6,0 g, rendimento de 100 %), sob a forma de um sólido branco. EM (M+H) = 207.

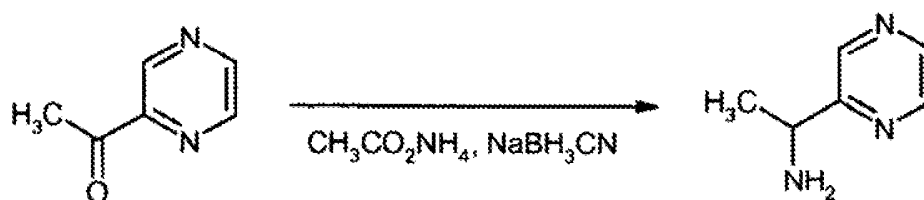
Etapa 4: (S)-2-(1,1-Dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-1-metil-etilamina

Aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 48 h, uma mistura de 2-amino-1-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-propan-1-ona (6,0 g, 18,2 mmole) e BH₃ (1 M em THF, 110 mL), depois arrefeceu-se para a TA e parou-se a reacção com MeOH. Eliminou-se os voláteis em vácuo. Adicionou-se HCl 2 N (100 mL) ao resíduo e aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 18 h. Eliminou-se o dissolvente em vácuo, para se obter (S)-2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-1-metil-etilamina (4,5 g), sob a forma de um sólido branco, rendimento de 90 %. EM (M+H) = 193.

Preparação 4: 1-Pirazin-2-il-etilamina

O procedimento de síntese utilizado nesta preparação está indicado a seguir no esquema F.

ESQUEMA F



A uma solução de 1-pirazin-2-il-etanona (2,0 g, 15,85 mmole) e acetato de amónio (19,337 g, 158,5 mmole), em metanol (50 mL), adicionou-se, numa só porção, cianoboro-hidreto de sódio (0,7 g, 11,1 mmole). Agitou-se a mistura reaccional, durante a noite, à TA. Depois de se eliminar o metanol, adicionou-se água (20 mL) ao resíduo e alcalinizou-se a solução resultante por adição de hidróxido de sódio até pH = 13. Extraiu-se a solução aquosa com diclorometano e secaram-se as fases orgânicas combinadas com sulfato de sódio. A eliminação do dissolvente a pressão reduzida originou 14,62 g de 1-pirazin-2-il-etilamina, rendimento: 75 %. EM (M+H) = 124.

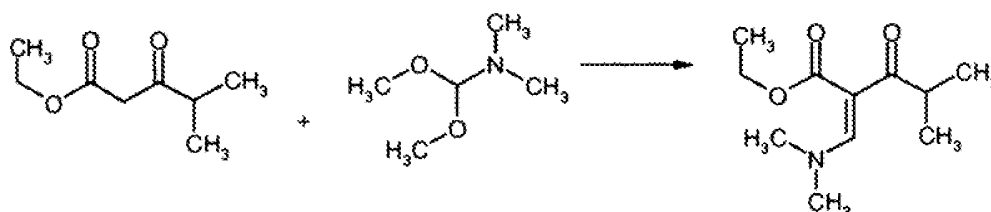
Preparou-se do mesmo modo, a partir de heteroarilo-metil-cetonas ou fenil-metil-cetonas apropriadas: 1-piridin-2-il-etilamina, 1-piridin-3-il-etilamina, 1-piridin-4-il-etilamina, 1-(2-fluoro-fenil)-etilamina, 1-(3-fluoro-fenil)-etilamina, 1-(4-metano-sulfonil-fenil)-etilamina, 1-tien-3-il-etilamina, 1-furan-2-il-etilamina, 1-(5-metil-furan)-2-il-etilamina, 1-tiazol-2-il-etilamina, 1-tien-2-il-etilamina, 1-pirimidin-2-il-etilamina, C-(6-metil-piridazin-3-il)-metil-

amina, C-(5-metil-pirazin-2-il)-metilamina e 1-piridazin-4-il-etilamina.

Preparação 5: Éster etílico do ácido 2-dimetilaminometileno-4-metil-3-oxo-pentanóico

O procedimento de síntese utilizado nesta preparação está indicado a seguir no esquema G.

ESQUEMA G

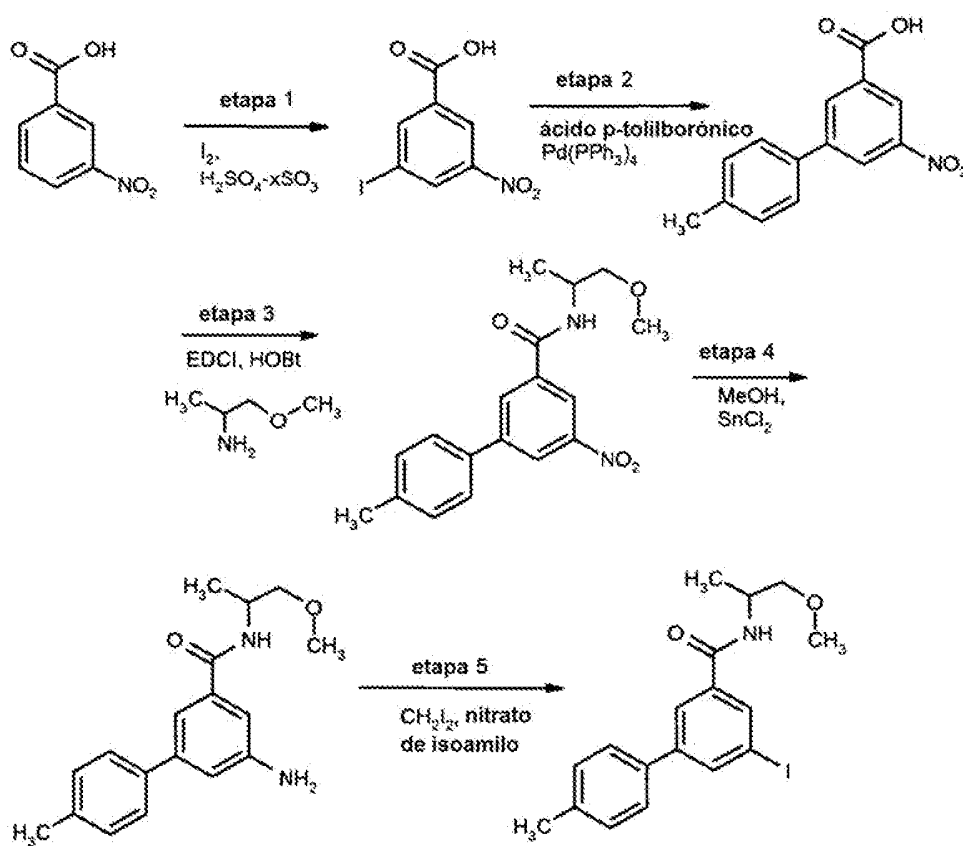


Aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 16 horas, uma mistura de isobutirilacetato de etilo (15 mmole, 0,42 mL) e N,N-dimetilformamida-dimetil-acetal (37,5 mmole, 5 mL), depois arrefeceu-se. Eliminaram-se os voláteis *in vacuo*, para se obter 1,60 g do éster etílico do ácido 2-dimetilaminometileno-4-metil-3-oxo-pentanóico.

Preparação 6: (2-Metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 5-iodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

O procedimento de síntese utilizado nesta preparação está indicado a seguir no esquema H.

ESQUEMA H



Etapa 1: Ácido 3-iodo-5-nitro-benzóico

A uma solução agitada de iodo (137,95 g, 0,5436 mmole), em ácido sulfúrico fumegante (250 mL), adicionou-se ácido m-nitrobenzóico (64,6 g, 0,3866 mmole), à TA. Aqueceu-se, lentamente, a mistura reaccional para 85 °C, durante 2 horas e agitou-se, à mesma temperatura, durante mais 12 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional para a TA e verteu-se em gelo e extraiu-se a solução aquosa com diclorometano. Separou-se a fase orgânica e lavou-se com água, solução de $Na_2S_2O_3$ 2,0 M e salmoura e depois secou-se com Na_2SO_4 . Eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida para se obter o ácido 3-iodo-5-nitrobenzóico, sob a forma de um sólido ligeiramente amarelo, 111 g, rendimento de 98 %. EM (M+H) = 294.

Etapa 2: Ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico

A uma solução agitada do ácido 3-iodo-5-nitrobenzóico (15,48 g, 52,83 mmole) e $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1,84 g, 1,69 mmole), em 300 mL de tolueno e 50 mL de etanol, adicionou-se ácido p-tolilborónico (7,87 g, 58,11 mmole) e uma solução de Cs_2CO_3 (18,89 g, 58,11 mmole), em 20 mL de água, à TA. Levou-se a reacção à temperatura de refluxo, durante 18 horas e depois arrefeceu-se para a TA. Adicionou-se à solução NaOH 2 N e agitou-se a mistura reaccional, durante 30 minutos. Separou-se a fase orgânica e ajustou-se a fase aquosa para $\text{PH} < 4$ utilizando HCl 12 N. Filtrou-se o precipitado sólido resultante e lavou-se com tolueno, para se obter 13,2 g do ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico, sob a forma de um sólido amarelo claro (97,2 %). EM (M+H) = 258.

Etapa 3: (2-Metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico

Adicionou-se, numa só porção, EDCI (16,17 g, 84,38 mmole) a uma solução agitada de ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico (15,49 g, 60,27 mmole), HOBT (11,44 g, 84,38 mmole) e 2-amino-1-metoxi-1-propano (7 mL, 66,31 mmole) em NMP (9,29 mL, 84,38 mmole), CH_2Cl_2 (180 mL) e DMF (20 mL), a 0 °C. Deixou-se a mistura aquecer para a TA e agitou-se, à mesma temperatura, durante 14 horas. Lavou-se a mistura reaccional com HCl 2 N, NaOH 2 N, NaHCO_3 aquoso, saturado e salmoura, secou-se com Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e concentrou-se em vácuo, para se obter a (2-metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico, sob a forma de um óleo amarelo (16,5 g, 83,5 %). EM (M+H) = 329.

Etapa 4: (2-Metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

A uma solução agitada de (2-metoxi-1-metiletil)-amida do ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico (39 mmole), em 250 mL de metanol, adicionou-se, numa só porção, SnCl₂ (117 mmole), à TA. Aqueceu-se a mistura reaccional, à temperatura de refluxo, durante 3 horas. Eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida e diluiu-se o resíduo com acetato de etilo e tratou-se com uma solução saturada de NaHCO₃. Filtraram-se os sólidos e lavou-se o filtrado com NaHCO₃ aquoso, saturado e salmoura, secou-se com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*, para se obter a (2-metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, sob a forma de um óleo amarelo (10,5 g, 90,3 %). EM (M+H) = 299.

Etapa 5: (2-Metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 5-iodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

Agitou-se, à TA, durante 1 hora, uma mistura de (2-metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (5,3 g, 17,8 mmole), nitrito de *iso*-amilo (13,5 mL, 88,9 mmole) e di-iodometano (8 mL, 106,7 mmole). Depois aqueceu-se a mistura para 65 °C e manteve-se, durante 8 horas, a CL/EM indicou que a reacção estava completa. Arrefeceu-se a mistura reaccional para a TA e efectuou-se a separação de iodobenzeno do excesso de di-iodometano por adição da mistura reaccional, à TA, a uma solução agitada de piperidin-CH₃CN (V/V = 90 mL/90 mL). Seguiu-se uma reacção exotérmica vigorosa. Eliminaram-se os reagentes voláteis em excesso por evaporação rotativa, a 80 °C. Diluiu-se o resíduo com acetato de etilo, lavou-se com ácido clorídrico a 10 %, água e salmoura. Separou-se a camada orgânica e secou-se com

Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna (acetato de etilo/hexanos = 10:1), para se obter a (2-metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 5-iodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, sob a forma de um sólido amarelo (5,2 g, 83,8 %). EM (M+H) = 410.

Do mesmo modo preparou-se, utilizando o composto de amina apropriado, do composto da etapa 3, o seguinte:

(1-pirazin-2-il-etil)-amida do ácido 5-iodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 444;

(2-hidroxi-1-metil-etil)-amida do ácido 5-iodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 396;

(1-metil-2-morfolin-4-il-etil)-amida do ácido 5-iodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 465;

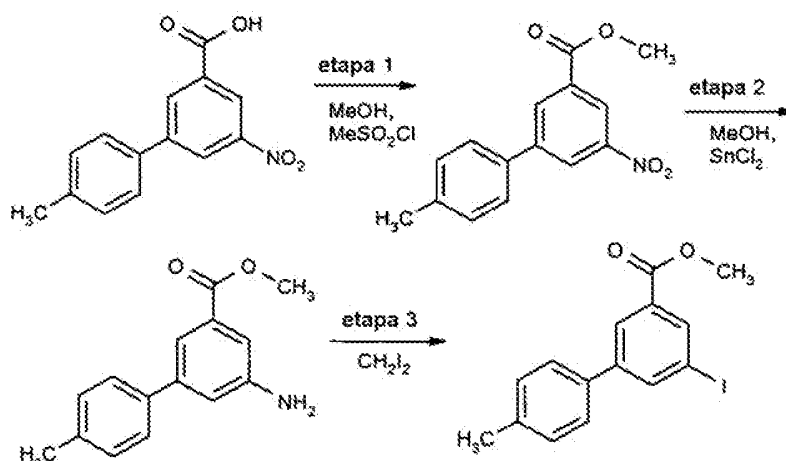
[2-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-1-metil-etil]-amida do ácido 5-iodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 513; e

(pirazin-2-ilmetil)-amida do ácido 5-iodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 430.

Preparação 7: Ácido 5-iodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

O procedimento de síntese utilizado nesta preparação está indicado a seguir no esquema I.

ESQUEMA I



Etapa 1: Éster metílico do ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico

A uma solução do ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico (10,00 g, 0,039 mole), em metanol, adicionou-se SOCl₂ (5,09 g, 0,043 mol), a 0 °C. Deixou-se a mistura reaccional aquecer para a TA e depois aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 2 horas. Eliminou-se o dissolvente *in vacuo*, para se obter o éster metílico do ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico (9,72 g, 92 %), sob a forma de um sólido amarelo claro. EM (M+H) = 273.

Etapa 2: Éster metílico do ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

Reduziu-se o éster metílico do ácido 4'-metil-5-nitro-bifenil-3-carboxílico utilizando SnCl₂, utilizando o processo da etapa 4, da preparação 6, para se obter o éster metílico do ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 242.

Etapa 3: Éster metílico do ácido 5-iodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

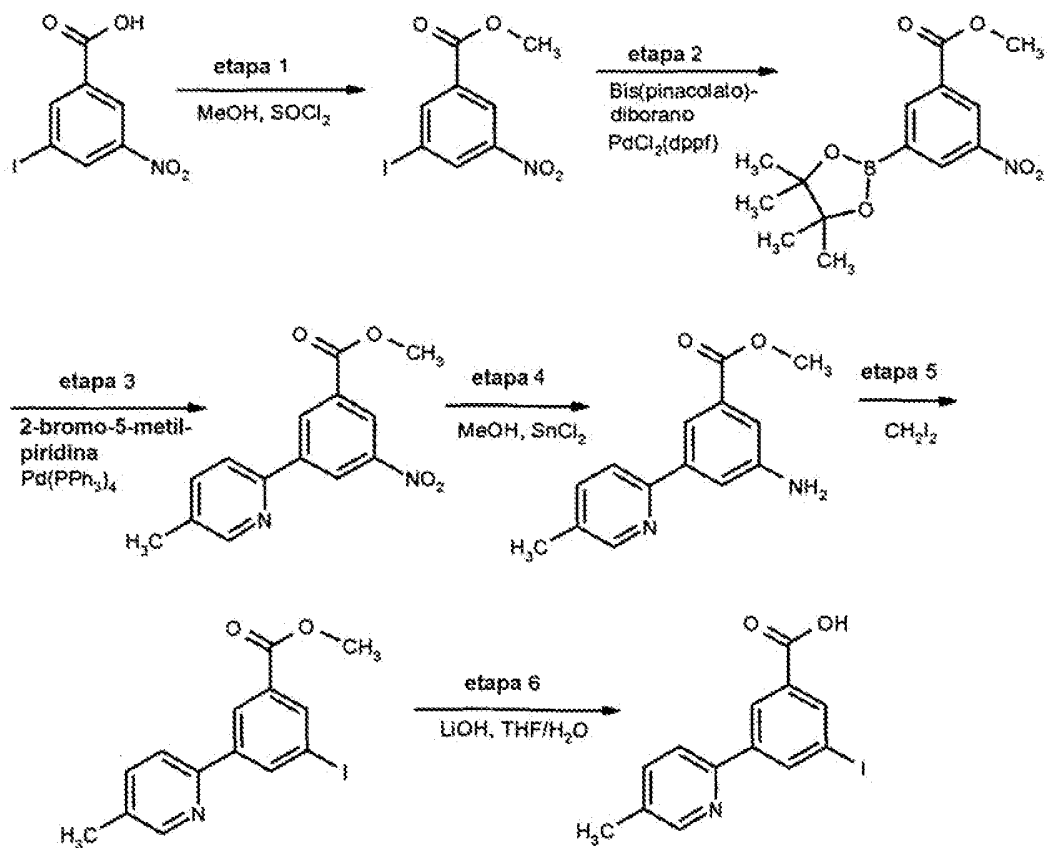
Tratou-se o éster metílico do ácido 5-amino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico com iodeto de metilo e nitrato de isoamilo, utilizando o processo da etapa 5, da preparação 6, para se obter o ácido 5-iodo-4'-metilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 353.

Preparou-se da mesma maneira o éster metílico do ácido 2'-fluoro-5-iodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 371.

Preparação 8: Ácido 3-iodo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzóico

O procedimento de síntese utilizado nesta preparação está indicado a seguir no esquema J.

ESQUEMA J



Etapa 1: Éster metílico do ácido 3-iodo-5-nitro-benzóico

A uma solução do ácido 3-iodo-5-nitrobenzóico (20,00 g, 0,068 mole), em metanol (50 mL), adicionou-se SOCl₂ (5,45 mL, 0,075 mole), a 0 °C. Deixou-se a mistura reaccional aquecer para a TA e depois aqueceu-se, à temperatura de refluxo, durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional e eliminou-se o dissolvente *in vacuo*, para se obter o éster metílico do ácido 3-iodo-5-nitro-benzóico, sob a forma de um sólido amarelo claro (20,67 g, 99 %). EM (M+H) = 309.

Etapa 2: Éster metílico do ácido 3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzóico

Aqueceu-se, a 80 °C, durante 4 horas, em atmosfera de N₂, uma solução do éster metílico do ácido 3-iodo-5-nitro-benzóico (10 g, 0,0326 mole), bis(pinacolato)di-boro (9,1 g, 0,0358 mole), KOAc (9,59 g, 0,098 mole) e PdCl₂(dppf) (798 mg, 0,98 mmole), em DMSO (40 mL). Arrefeceu-se a mistura reaccional para a TA e extraiu-se com Et₂O. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura e secaram-se com Na₂SO₄. O dissolvente evaporou-se a pressão reduzida e utilizou-se o éster metílico do ácido 3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzóico impuro resultante, sem mais purificação, na etapa seguinte.

Etapa 3: Éster metílico do ácido 3-(5-metil-piridin-2-il)-5-nitro-benzóico

A uma solução de 2-bromo-5-metilpiridina (1,24 g, 7 mmole), Pd(PPh₃)₄ (226 mg, 0,2 mmole) e K₃PO₄ (2,76 g, 13 mmole), em DME/H₂O (5 mL/1 mL), adicionou-se o éster metílico do ácido 3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzóico (2,00 g, 6,5 mmole), em atmosfera de N₂. Submeteu-se a mistura a uma radiação de microondas, a 130 °C, durante 0,5 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional e o dissolvente evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida (CH₂Cl₂/MeOH), para se obter o éster metílico do ácido 3-(5-metil-piridin-2-il)-5-nitro-benzóico, sob a forma de um sólido branco (700 mg, 40 %).

Etapa 4: Éster metílico do ácido 3-amino-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzóico

A uma solução do éster metílico do ácido 3-(5-metil-piridin-2-il)-5-nitro-benzóico (4 g, 14,7 mmole), em metanol/acetato de etilo, adicionou-se SnCl₂ (11,15 g, 58,8 mmole), à TA. Fez-se o refluxo da mistura reaccional, durante 3 horas e depois arrefeceu-se. Eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida e dissolveu-se o resíduo em H₂O e alcalinizou-se pela adição de Na₂CO₃, para pH = 9. Extraiu-se a mistura com CH₂Cl₂ e lavou-se a fase orgânica com água, salmoura e secou-se com Na₂SO₄. Eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida, para se obter o éster metílico do ácido 3-amino-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzóico (3,2 g, 90 %), sob a forma de um sólido branco.

Etapa 5: Éster metílico do ácido 3-iodo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzóico

Tratou-se o éster metílico do ácido 5-(5-metil-piridin-2-il)-benzóico com iodeto de metileno e nitrato de isoamilo, utilizando o processo da etapa 5, da preparação 6, para se obter o éster metílico do ácido 3-iodo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzóico, EM (M+H) = 353.

Etapa 6: Ácido 3-iodo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzóico

Adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de hidrato de LiOH (82 mg, 1,94 mmole), em H₂O (7 mL), a uma suspensão do éster metílico do ácido 3-iodo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzóico (526 mg, 1,49 mmole), em THF (4 mL), a 0 °C. Deixou-se a mistura reaccional aquecer para a TA e agitou-se até a solução reaccional se tornar clara. Eliminou-se o dissolvente em vácuo e acidificou-se a solução aquosa resultante por meio

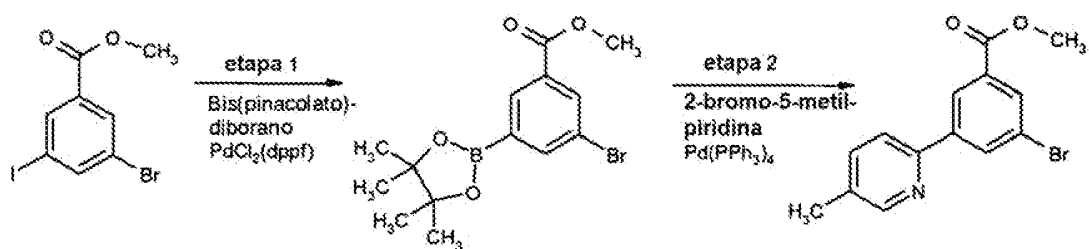
de HCl a 10 %, para pH = 6~7. Recolheu-se o precipitado

resultante e secou-se, para se obter o ácido 3-iodo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzóico (470 mg, 93 %). EM (M+H) = 340.

Preparação 9: Éster metílico do ácido 3-bromo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzóico

O procedimento de síntese utilizado nesta preparação está indicado a seguir no esquema K.

ESQUEMA K



Etapa 1: Éster metílico do ácido 3-bromo-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzóico

Adicionou-se éster metílico do ácido 3-bromo-5-iodo-benzóico (14,16 g, 41,53 mmole), bis(pinacolato)-diborano (11,60 g, 45,7 mmole), PdCl₂(dppf)₂ (1,02 g, 1,256 mmole) e acetato de potássio (12,22 g, 124,6 mmole), a 50 mL de DMSO e agitou-se a mistura reaccional, a 80 °C, durante 20 horas e depois arrefeceu-se para a TA. Diluiu-se a mistura reaccional com água e extraiu-se com éter de dietilo. Secaram-se os extractos orgânicos combinados com MgSO₄, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida, para se obter 18,5 g do

éster metílico do ácido 3-bromo-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzóico, que se utilizou directamente na etapa seguinte sem mais purificação.

Etapa 2: Éster metílico do ácido 3-bromo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzóico

Agitou-se, a 60 °C, em atmosfera de azoto, durante 30 minutos, uma mistura de 2-bromo-5-metil-piridina (10,27 g, 59,68 mmole) e tetraquis(trifenilfosfino)paládio (1,88 g, 1,65 mmole), em 300 mL DME. Adicionou-se a esta mistura éster metílico do ácido 3-bromo-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-benzóico (18,5 g, 54,25 mmole), seguido de K₃PO₄ (23,03 g, 108,5 mmole), em 40 mL água. Fez-se o refluxo da mistura, durante 8 horas, depois arrefeceu-se para a TA e repartiu-se entre água e EtOAc. Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com água, secaram-se com MgSO₄, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida (EtOAc/hexanos a 5:1), para se obter 8,5 g do éster metílico do ácido 3-bromo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzóico, EM (M+H) = 306.

Do mesmo modo preparou-se:

éster metílico do ácido 3-bromo-5-(2-cloro-5-metil-piridin-2-il)-benzóico, EM (M+H) = 341;

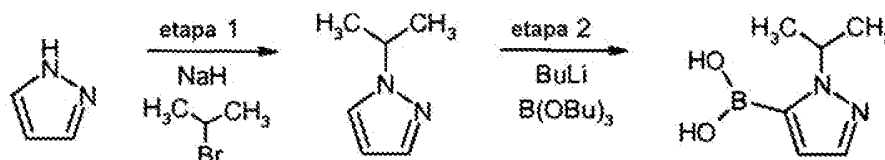
éster metílico do ácido 3-bromo-5-(2-fluoro-5-metil-piridin-2-il)-benzóico, EM (M+H) = 325; e

éster metílico do ácido 3-bromo-5-(5-cloro-piridin-2-il)-benzóico, EM (M+H) = 327.

Preparação 10: Ácido 1-isopropil-1H-pirazol-5-borónico

O procedimento de síntese utilizado nesta preparação está indicado a seguir no esquema L.

ESQUEMA L



Etapa 1: 1-Isopropil-1H-pirazol

A uma suspensão de NaH (14 g, 0,35 mole, 60 % em óleo mineral), em DMF (120 mL), adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de pirazol (20 g, 0,29 mole), em DMF (30 mL), a 0 °C. Após a adição, agitou-se a suspensão, durante 1 hora, à TA. Adicionou-se, gota-a-gota, brometo de isopropilo (53,4 g, 0,44 mole) e agitou-se a mistura reaccional, à TA, durante 2 horas. Adicionou-se água para parar a reacção e extraiu-se a mistura com éter de dietilo. Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com água, secaram-se com sulfato de sódio anidro, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Destilou-se o resíduo em vácuo, para se obter 1-isopropil-1H-pirazol, sob a forma de um líquido incolor (15,0 g, 46,4 %).

Etapa 2: Ácido 1-isopropil-1H-pirazol-5-borónico

A uma solução de isopropilpirazol (5,0 g, 45,5 mmole), em THF (100 mL), adicionou-se n-butil-lítio (31 mL, 50 mmole, 1,6 M em hexano), a -78 °C. Manteve-se a mistura em agitação, à mesma temperatura, durante 30 min e deixou-se aquecer para 0 °C e agitou-se durante mais 30 min. Antes da adição, numa só porção, de borato de tri-n-butilo (12,6 g, 55 mmole),

arrefeceu-se a mistura reaccional para -78 °C. Após a adição, agitou-se a mistura, a -78 °C, durante 1 h e deixou-se aquecer, lentamente, para a TA e agitou-se durante a noite. Parou-se a mistura reaccional com cloreto de amónio saturado. Separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa com éter de etilo (50 mL X 2). Secaram-se as fases orgânicas combinadas com sulfato de sódio anidro. Eliminou-se o dissolvente, para se obter o ácido 1-isopropil-1H-pirazol-5-borónico, sob a forma de um óleo viscoso (5,7 g).

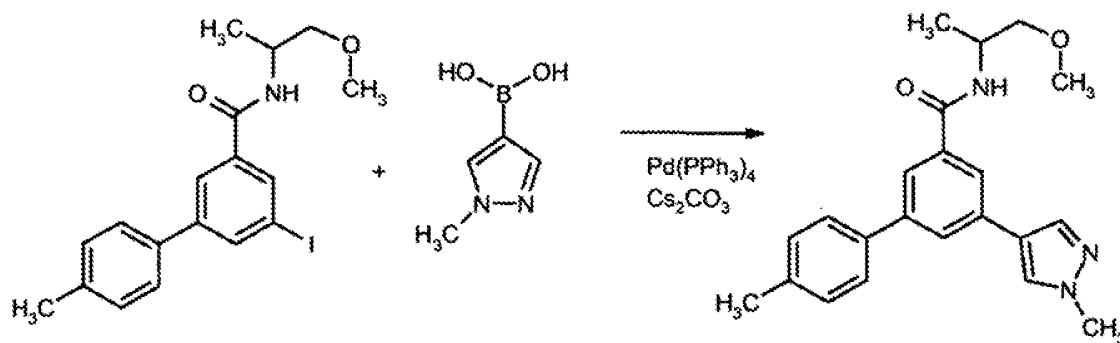
Do mesmo modo, utilizando os brometos de alquilo apropriados, preparou-se:

ácido 1-metil-1H-pirazol-5-borónico;
ácido 1-etil-1H-pirazol-5-borónico;
ácido 1-n-propil-1H-pirazol-5-borónico;
ácido 1-isobutil-1H-pirazol-5-borónico;
ácido 1-terc-butil-1H-pirazol-5-borónico;
ácido 1-ciclobutil-1H-pirazol-5-borónico; e
ácido 1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-5-borónico.

Exemplo 1: (2-Metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 4'-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-carboxílico

O procedimento de síntese utilizado nesta preparação está indicado a seguir no esquema M.

ESQUEMA M



Agitou-se, com aquecimento por microondas, durante 30 minutos, a 130 °C, uma mistura da solução da (2-metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 5-iodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (85,9 mg, 0,2100 mmole), ácido 1-metil-pirazol-4-borónico (31,28 mg, 0,2300 mmole), Cs₂CO₃ (0,23 mL, 1 N, 0,23 mmole) e Pd(Ph₃P)₄ (17,0 mg, 0,0146 mmole), em tolueno (1,5 mL) e THF (1,5 mL). Depois arrefeceu-se a mistura reaccional para a TA, eliminou-se o dissolvente em vácuo e purificou-se o resíduo por CLAR preparativa, para se obter a (2-metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 4'-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-carboxílico, sob a forma de um sólido branco (42,68 mg, 56 %). EM (M+H) = 364.

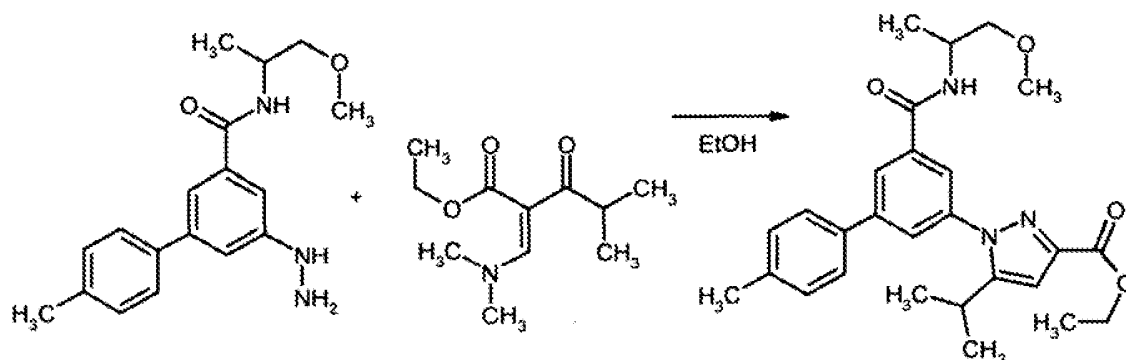
Do mesmo modo, preparou-se a (2-metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 4'-metil-5-(1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 350.

Os compostos adicionais preparados pelo processo anterior estão ilustrados no quadro 1.

Exemplo 2: Éster etílico do ácido 5-isopropil-1-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-1H-pirazol-3-carboxílico

O procedimento de síntese utilizado nesta preparação está indicado a seguir no esquema N.

ESQUEMA N



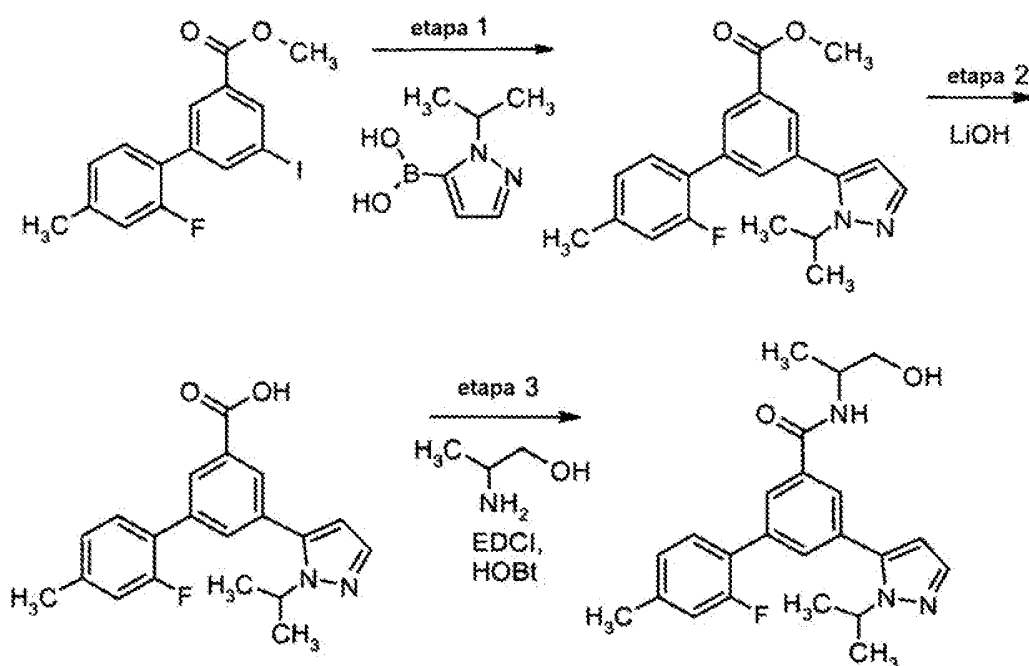
A éster etílico do ácido 2-dimetilaminometileno-4-metil-3-oxo-pentanóico (1,60 g, 7,5 mmole), adicionou-se a (2-metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 5-hidrazino-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (7,5 mmole, 2,62 g), seguido de EtOH (25 mL). Aqueceu-se a mistura para 60 °C e manteve-se a essa temperatura, durante 12 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional e eliminou-se o EtOH *in vacuo*. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna, eluindo-se com n-hexanos:EtOAc = 4:1, para se obter 2,95 g do éster etílico do ácido 5-isopropil-1-[5-(2-metoxi-1-metil-etilcarbamoil)-4'-metil-bifenil-3-il]-1H-pirazol-3-carboxílico, sob a forma de um sólido branco (85 %). EM (M+H) = 464.

Os compostos adicionais preparados pelo processo anterior estão ilustrados no quadro 1.

Exemplo 3: (2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida do ácido 2'-fluoro-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

O procedimento de síntese utilizado nesta preparação está indicado a seguir no esquema 0.

ESQUEMA O



Etapa 1: Éster metílico do ácido 2'-fluoro-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

Num recipiente de microondas, adicionou-se o éster metílico do ácido 2'-fluoro-5-iodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (1,91 g, 5,4 mmole), ácido 2-isopropil-2H-pirazol-3-borónico (1,08 g, 7,02 mmole), KOAc (1,59 g, 16,2 mmole), Pd(PPh₃)₄ (0,187 g, 0,16 mmole), dimetilglicol (15

mL) e água (3 mL). Inundou-se a mistura com N₂ antes de se submeter a aquecimento num microondas, a 130 °C, durante 1 hora. Depois de se arrefecer para a TA, extraiu-se a mistura reaccional com EtOAc e lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com água, secaram-se com sulfato de sódio anidro, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida em coluna, para se obter o éster metílico do ácido 2'-fluoro-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, sob a forma de um óleo viscoso (1,0 g, 55,2 %).

Etapa 2: Ácido 2'-fluoro-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

Adicionou-se, gota-a-gota, uma solução de hidrato de LiOH (82 mg, 1,94 mmole), em H₂O (7 mL), a uma solução do éster metílico do ácido 2'-fluoro-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (524 mg, 1,49 mmole), em THF (4 mL), a 0 °C. Deixou-se a mistura reaccional aquecer para a TA e agitou-se até a solução reaccional se tornar clara. Eliminou-se o dissolvente em vácuo e acidificou-se a solução aquosa resultante por HCl a 10 %, para pH = 6~7.

Recolheu-se o precipitado resultante e secou-se, para se obter o ácido 2'-fluoro-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (468 mg, 93 %).

Etapa 3: (2-Hidroxi-1-metil-etil)-amida do ácido 2'-fluoro-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico

Adicionou-se, numa só porção, EDCI (54,0 mg, 0,282 mmole), a uma solução do ácido 2'-fluoro-5-(2-isopropil-2H-

pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (77,4 mg, 0,229 mmole), HOBt (40,0 mg, 0,296 mmole) e NMP (101,5 mg, 1,000 mmole), em CH₂Cl₂ (5 mL), a 0 °C. Depois, agitou-se a mistura reaccional, à mesma temperatura, durante 1 hora e adicionou-se 2-amino-propan-1-ol (54 mg, 0,72 mmole). Deixou-se a mistura aquecer para a TA e agitou-se durante a noite. Eliminou-se o dissolvente a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, para se obter a (2-hidroxi-1-metiletil)-amida do ácido 2'-fluoro-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, sob a forma de um sólido branco (54 mg, 46 %). EM (M+H) = 396.

Do mesmo modo, partindo de éster metílico do ácido 3-iodo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzóico em vez de éster metílico do ácido 2'-fluoro-5-iodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico, preparou-se a N-(2-hidroxi-1-metil-etil)-3-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida, EM (M+H) = 379.

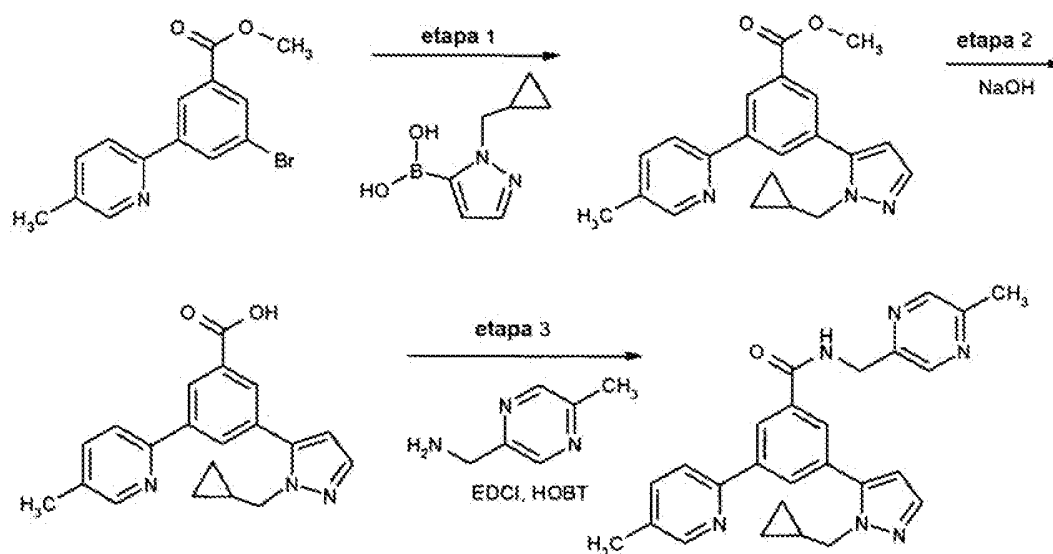
Do mesmo modo, partindo de éster metílico do ácido 3-iodo-5-(3-cloro-5-metil-piridin-2-il)-benzóico em vez de éster metílico do ácido 2'-fluoro-5-iodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico e, substituindo 2-amino-propan-1-ol, na etapa 3, por 1-pirazin-2-il-etilamina, obteve-se 3-(3-cloro-5-metil-piridin-2-il)-5-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(1-pirazin-2-il-etil)-benzamida, EM (M+H) = 461.

Os compostos adicionais, preparados pelo processo anterior, estão ilustrados no quadro 1.

Exemplo 4: 3-(2-Ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida

O procedimento de síntese utilizado nesta preparação está indicado a seguir no esquema P.

ESQUEMA P



Etapa 1: Éster metílico do ácido 3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzóico

Adicionou-se o éster metílico do ácido 3-bromo-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzóico (1,0 g, 3,27 mmole) e tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0,189 g, 0,164 mmole), a 25 mL de DME e agitou-se a mistura, a 60 °C, durante 10 minutos. Adicionou-se o ácido 1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-5-borónico (0,65 g, 3,92 mmole), seguida pela solução de K_3PO_4 (1,39 g, 6,54 mmole), em 5 mL água. Fez-se o refluxo da mistura, durante 6 horas, depois arrefeceu-se para a TA e repartiu-se entre água e EtOAc. Lavaram-se as camadas orgânicas combinadas com água, secaram-se com $MgSO_4$, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida (EtOAc/hexanos a 3:1), para se obter 1,14 g do éster metílico do ácido 3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzóico, EM (M+H) = 348.

Etapa 2: Ácido 3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzóico

Dissolveu-se o éster metílico do ácido 3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzóico (1,14 g, 3,27 mmole), em 20 mL de MeOH e adicionou-se NaOH aquoso 3 N (3 mL). Agitou-se a mistura reaccional, à TA, durante e horas, depois concentrou-se a pressão reduzida. Acidificou-se o resíduo para pH 3 e extraiu-se com EtOAc. Secaram-se as camadas orgânicas combinadas com MgSO₄, filtraram-se e concentraram-se a pressão reduzida, para se obter 0,9 g do ácido 3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzóico, EM (M+H) = 334.

Etapa 3: 3-(2-Ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida

Adicionou-se o ácido 3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzóico (0,120 g, 0,36 mmole), C-(5-metil-pirazin-2-il)-metilamina (0,044 g, 0,36 mmole), EDCI (0,103 g, 0,54 mmole), HOBT (0,073 g, 0,54 mmole) e NMM (0,183 g, 1,80 mmole) a 7 mL de diclorometano. Agitou-se a mistura reaccional, durante 48 horas, à TA e depois concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia rápida (EtOAc/hexanos a 5:1), para se obter 0,14 g de 3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida, EM (M+H) = 439.

Do mesmo modo, utilizando as amins apropriadas, na etapa 3, preparou-se o seguinte:

3-(2-Ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-N-(1-pirazin-2-il-etil)-benzamida, EM (M+H) = 439;

3-(2-Ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida, EM (M+H) = 391; e

N-Ciclopropil-3-(2-ciclopropilmetil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida, EM (M+H) = 373.

Do mesmo modo, utilizando o ácido borónico apropriado, substituído com pirazol em N, na etapa 1, preparou-se o seguinte:

N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-3-(5-metil-piridin-2-il)-5-(2-propil-2H-pirazol-3-il)-benzamida, EM (M+H) = 427;

N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-3-(2-metil-2H-pirazol-3-il)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida, EM (M+H) = 399;

3-(2-isopropil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida, EM (M+H) = 427;

3-(2-isobutil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida, EM (M+H) = 441;

3-(2-ciclobutil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida, EM (M+H) = 439; e

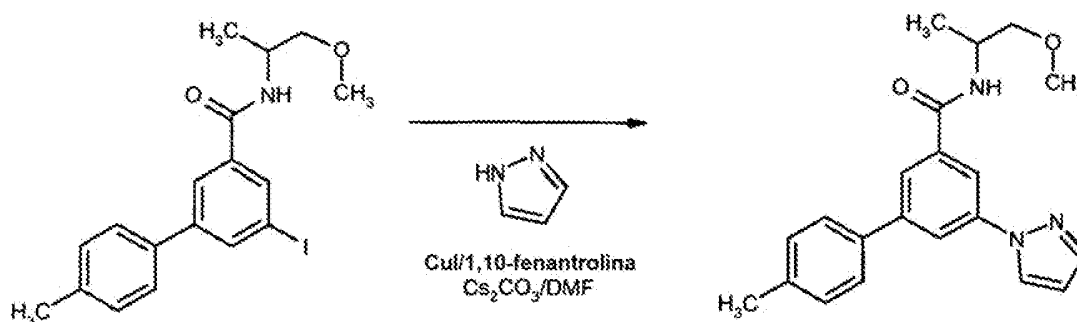
3-(2-*terc*-butil-2H-pirazol-3-il)-N-(5-metil-pirazin-2-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida, EM (M+H) = 441.

Compostos adicionais, preparados pelo processo anterior, estão ilustrados no quadro 1.

Exemplo 5: (2-Metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 4'-metil-5-pirazol-1-il-bifenil-3-carboxílico

O procedimento de síntese utilizado nesta preparação está indicado a seguir no esquema Q.

ESQUEMA Q



A uma solução agitada de (2-metoxi-1-metiletil)-amida do ácido 5-iodo-4'-metil-bifenil-3-carboxílico (0,15 g, 0,367 mmole), em 1 mL de DMF, adicionou-se pirazol (0,062 g, 0,917 mmole), CuI (0,03667 mmole), 1,10-fenantrolina (0,0734 mmole) e Cs₂CO₃ (0,734 mmole). Submeteu-se a mistura a irradiação por microondas, a 150 °C, durante 45 minutos. Diluiu-se a mistura reaccional com acetato de etilo, lavou-se com água e salmoura, secou-se com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por CLAR preparativa, para se obter a (2-metoxi-1-metil-etil)-amida do ácido 4'-metil-5-pirazol-1-il-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H) = 350.

Exemplo 6: Formulações

Formularam-se preparações farmacêuticas para administração por várias vias tal como se mostra nos quadros que se seguem. "Princípio activo" ou "composto activo", tal

como se utiliza nos quadros, significa um ou mais dos compostos de fórmula I.

Composição para administração oral

Ingredientes	% p/p
Princípio activo	20,0 %
Lactose	79,5 %
Estearato de magnésio	0,5 %

Misturaram-se os ingredientes e distribuíram-se em cápsulas contendo cada uma cerca de 100 mg; uma cápsula corresponderia, aproximadamente, a uma dose total diária.

Composição para administração oral

Ingredientes	% p/p
Princípio activo	20,0 %
Estearato de magnésio	0,5 %
Croscarmelose sódica	2,0 %
Lactose	76,5 %
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0 %

Combinaram-se os ingredientes e granularam-se utilizando um dissolvente, tal como, metanol. Secou-se depois a formulação e transformou-se em comprimidos (contendo cerca de 20 mg do composto activo) com uma máquina apropriada para fazer comprimidos.

Composição para administração oral

Ingredientes	Quantidade
Composto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloreto de sódio	2,0 g
Metil-parabeno	0,15 g
Propil-parabeno	0,05 g
Açúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solução a 70 %)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromatizante	0,035 ml
Corantes	0,5 mg
Água destilada	q.s. para 100 mL

Misturaram-se os ingredientes para formar uma suspensão para administração oral.

Formulação Parentérica

Ingredientes	% p/p
Princípio activo	0,25 g
Cloreto de sódio	q.s. para se tornar isotónica
Água para injeção	100 mL

Dissolveu-se o princípio activo numa porção de água para injeção. Depois adicionou-se uma quantidade suficiente de cloreto de sódio, com agitação, para tornar a solução isotónica. Levou-se a solução até um certo peso com o remanescente de água para injeção, filtrou-se através de um filtro de membrana de 0,2 micron e embalou-se em condições esterilizadas.

Formulação para supositórios

Ingredientes	% p/p
Princípio activo	1,0 %
Polietileno-glicol 1000	74,5 %
Polietileno-glicol 4000	24,5 %

Fundiram-se os ingredientes em conjunto e misturaram-se num banho de vapor e verteram-se em moldes contendo um peso total de 2,5 g.

Formulação Tópica

Ingredientes	Gramas
Composto activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Óleo mineral	5
Petrolato	10
Metil-parabeno	0,15
Propil-parabeno	0,05
HAB (hidroxi-anisol butilado)	0,01
Água	q.s. 100

Combinaram-se todos os ingredientes excepto água e aqueceram-se até cerca de 60 °C, com agitação. Depois adicionou-se uma quantidade suficiente de água, a cerca de 60 °C, com agitação vigorosa para emulsionar os ingredientes e depois adicionou-se mais água, até se obter cerca de 100 g.

Formulações de pulverização nasal

Prepararam-se várias suspensões aquosas contendo entre cerca de 0,025-0,5 por cento de composto activo como formulações para pulverização nasal. As formulações continham eventualmente ingredientes inactivos, por exemplo, celulose microcristalina, carboximetil-celulose sódica, dextrose e similares. Pode-se adicionar ácido clorídrico para ajustar o pH. As formulações para pulverização nasal podem ser administradas por via de uma bomba medidora de pulverização nasal, normalmente administrando cerca 50-100 microlitros de formulação por cada actuação. Um esquema de dosagem típico é de 2-4 pulverizações de 4 em 4 e de 12 em 12 horas.

Exemplo 7: Ensaio de LPIFL (Leitura de Placas por Imagiologia Fluorométrica) de P2X₃/P2X_{2/3}

Transfectaram-se células OHC (ovário de hamster chinês)-K1 com subunidades clonadas de P2X₃ de rato ou P2X_{2/3} humanas e fizeram-se passagens em frascos. 18-24 horas antes da experiência com LPIFL, retiraram-se as células dos seus frascos, centrifugaram-se e suspenderam-se novamente num meio nutriente a $2,5 \times 10^5$ células/mL. Fizeram-se amostras das células em placas de 96 poços de paredes pretas, a uma densidade de 50.000 células/poço e incubaram-se, durante a noite, em CO₂ a 5 %, a 37 °C. No dia da experiência, lavaram-se as células em tampão de LPIFL (solução salina equilibrada de Hank isenta de cálcio e magnésio, HEPES 10 mM, CaCl₂ 2 mM, probenecid 2,5 mM; FB). Cada poço recebeu 100 µL de FB e 100 µL do corante fluorescente Fluo-3 AM [concentração final de 2 µM]. Após 1 hora de incubação da carga de corante, a 37 °C, lavaram-se as células 4 vezes com FB e deixou-se uma amostra final de 75 µL/poço de FB em cada poço.

Adicionou-se, a cada poço, os compostos de ensaio (dissolvidos em DMSO a 10 mM e diluídos em série com FB) ou

veículo, a cada poço (25 µL de uma solução 4x) e deixou-se equilibrar durante 20 minutos, à TA. Depois colocaram-se as placas num LPIFL e mediu-se a fluorescência de base (excitação a 488 nm e emissão a 510-570 nm) foi obtida durante 10 segundos antes da adição de 100 µL/poço de agonista ou de veículo. O agonista era uma solução 2x de α,β -meATP produzindo uma concentração final de 1 µM (P2X₃) ou 5 µM (P2X_{2/3}). Mediu-se a fluorescência durante mais 2 minutos a intervalos de 1 segundo após a adição do agonista. Fez-se uma adição final de ionomicina (concentração final de 5 µM) a cada poço da placa de ensaio de LPIFL para estabelecer a viabilidade das células e a fluorescência máxima do cálcio citosólico ligado ao corante. Mediram-se os picos de fluorescência em resposta à adição de α,β -meATP (na presença e na ausência dos compostos de ensaio) e geraram-se curvas de inibição utilizando regressão não-linear, PPADS, um antagonista-padrão de P2X, foi utilizado como o controlo positivo.

Utilizando o procedimento anterior, os compostos da presente invenção exibiram uma actividade para o receptor P2X₃. O composto 3-(2-ciclobutil-2H-pirazol-3-il)-N-((S)-2-hidroxi-1-metil-etil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida, por exemplo, exibiu uma pCI₅₀ de, aproximadamente, 8,67 para o receptor P2X₃ e o composto 3-(5-isobutil-pirazol-1-il)-N-(6-metil-piridazin-3-ilmetil)-5-(5-metil-piridin-2-il)-benzamida exibiu uma pKi de, aproximadamente, 7,67 para o receptor P2X_{2/3}, utilizando o ensaio anterior.

Exemplo 8: Ensaio in vivo para a asma e para a função pulmonar

Imunizaram-se ratos BALb/cJ com um protocolo de imunização padrão. Em resumo, imunizaram-se ratos (N = 8/grupo) i.p. com ovalbumina (OVA; 10 µg) em alúmen, nos dias 0 e 14. Depois, deu-se um reforço aos ratos com um aerossol de OVA (5 %) nos dias 21 e 22. Os animais receberam veículo (p.o.) ou um composto da presente invenção (100 mg/kg p.o.) começando todos no dia 20.

Avaliou-se a função pulmonar no dia 23 utilizando o sistema para medir PenH em resposta a um reforço com um aerossol com metacolina. Depois, eutanizaram-se os murganhos e recolheram-se amostras de plasma no fim do estudo.

Exemplo 9: Ensaio da contracção da bexiga induzida pelo volume

Anestesiaram-se ratos fêmeas Sprague-Dawley (200-300 g) com uretano (1,5 g/kg, s.c.). Fez-se uma traqueotomia aos animais e colocaram-se cânulas na artéria carótida e na veia femoral para a medição da pressão sanguínea e a administração de fármaco, respectivamente. Realizou-se uma laparotomia e ligaram-se os ureteres e fez-se uma transecção próxima da ligação. Ligou-se o meato uretral externo com uma sutura de seda e colocou-se uma cânula na bexiga urinária por via do domo para a infusão de uma solução salina e para a medição da pressão da bexiga.

Após um período de estabilização, de 15-30 minutos, fez-se uma infusão na bexiga com uma solução salina, à TA, a 100 µL/min até se observarem contracções contínuas da bexiga induzidas pelo volume (CBIV). Baixou-se então a taxa de infusão para 3-5 µL/min, durante 30 minutos, antes de se drenar a bexiga e permitir um descanso de 30 minutos.

Realizaram-se todas as infusões subsequentes como indicado excepto no facto de se ter mantido a taxa mais baixa de infusão, apenas durante 15 minutos em vez de 30 minutos. Os ciclos de enchimento da bexiga e a drenagem foram repetidos até aos volumes-limite (VL; o volume necessário para provocar a primeira contracção da bexiga e mixão) variarem menos do que 10 % para duas medições consecutivas e quando a frequência de contracção estava entre duas contracções para um período de 10 minutos, no seguimento da taxa de infusão mais lenta. Quando se estabeleceram VL e CBIV reprodutíveis, drenou-se a bexiga e deu-se ao animal uma dose com fármaco ou veículo (0,5 mL/kg, i.v.), 3 minutos antes do início do esquema de infusão que se seguiu.

Exemplo 10: Ensaio da dor com formalina

Colocaram-se ratos machos Sprague-Dawley (180-220 g) em cilindros individuais de Plexiglas e deixaram-se aclimatar ao ambiente de ensaio durante 30 min. Administrou-se subcutaneamente veículo, fármaco ou controlo positivo (2 mg/kg de morfina) a 5 mL/kg. 15 min após a dose, injectou-se formalina (5 % em 50 μ L) na superfície plantar da pata traseira direita utilizando uma agulha de padrão 26. Colocaram-se imediatamente os ratos, de novo, numa câmara de observação. Os espelhos colocados à volta da câmara permitiram uma observação não limitada da pata injectada com formalina. A duração do comportamento nocifensivo de cada animal, é registado por um observador cego, utilizando um medidor comportamental automatizado. O acto de lambar a pata e sacudir é registado separadamente em intervalos de 5 min, num total de 60 min. A soma do tempo passado a lambar ou a sacudir, em segundos, desde o tempo 0 até 5 min, é considerada a fase inicial, enquanto a fase final é tomada

como a soma dos segundos passados a lambar ou sacudir entre os 15 e os 40 min. Recolheu-se uma amostra de plasma.

Exemplo 11: Ensaio da dor do cólon

Alojaram-se ratos machos adultos Sprague-Dawley (350-425 g; Harlan, Indianapolis, IN) a 1-2 por gaiola numa instalação para cuidar de animais. Os ratos profundamente anestesiados com pentobarbital sódico (45 mg/kg) administrado intra-peritonealmente. Colocaram-se eléctrodos e fixaram-se na musculatura externa oblíqua para registar electroiograficamente (EMG). As placas dos eléctrodos foram colocadas em forma de túnel subcutaneamente e exteriorizadas na pele do pescoço para um acesso futuro. Após a cirurgia, alojaram-se os ratos separadamente e deixou-se que recuperassem durante 4-5 dias antes das análises.

O cólon descendente e o recto são distendidos por meio de inflação a uma pressão controlada de um balão de látex flexível, com 7-8 cm de comprimento, fixado à volta de um tubo flexível. O balão é lubrificado, inserido no cólon por via do ânus e fixado por meio de pequenas pancadas do cateter do balão em direcção à base da cauda. Consegue-se uma distensão cólon-rectal (DCR) abrindo uma abertura em forma de solenóide para um reservatório de ar a pressão constante. Controla-se a pressão intracolónica e monitoriza-se continuamente por meio de um dispositivo de controlo da pressão. A resposta é quantificada como a resposta visceromotora (VMR), uma contracção da musculatura abdominal e da pata traseira. A actividade de EMG produzida por contracção da musculatura externa oblíqua é quantificada utilizando o programa informático Spike2 (Cambridge Electronic Design). Cada ensaio de distensão dura 60 seg e quantifica-se a actividade de EMG durante 20 seg antes da distensão

(inicial), durante uma distensão de 20 seg e 20 seg após a distensão. O aumento no número total de contagens registadas durante a distensão acima do valor inicial, é definido como a resposta. As respostas iniciais estáveis ADCR (10, 20, 40 e 80 mmHg, 20 segundos, 4 minutos) são obtidas em ratos conscientes, não-sedados, antes de qualquer tratamento.

Avaliam-se os compostos quanto aos efeitos nas respostas à distensão do cólon inicialmente num modelo de nocicepção visceral aguda e num modelo de hipersensibilidade do cólon produzido por um tratamento intracolónico com zimosano (1 mL, 25 mg/mL) instilado no cólon com uma agulha de alimentação inserida até a uma profundidade de 6 cm. Os grupos experimentais eram constituídos por 8 ratos cada.

Nocicepção visceral aguda: Para analisar os efeitos do fármaco na nocicepção visceral aguda, administra-se 1 a 3 doses de fármaco, veículo ou controlo positivo (2,5 mg/kg de morfina) após as respostas iniciais estarem estabelecidas; as respostas à distensão são seguidas ao longo dos 60-90 minutos que se seguem.

Hipersensibilidade visceral: para analisar os efeitos do fármaco ou do veículo, após o tratamento intracolónico com zimosano, faz-se um tratamento intracolónico, após as respostas iniciais estarem estabelecidas. Antes do ensaio dos fármacos, às 4 horas, avaliam-se as respostas à distensão para estabelecer a presença de hipersensibilidade. Nos ratos tratados com zimosano, a administração de 1 das 3 doses de fármaco, veículo ou controlo positivo (2,5 mg/kg de morfina) é feita 4 horas após o tratamento com zimosano e as respostas à distensão terem sido seguidas durante um período de 60-90 minutos.

Exemplo 12: Alodinia ao frio em ratos com uma lesão crônica de constrição do nervo ciático

Determinaram-se os efeitos dos compostos da presente invenção na alodinia ao frio utilizando um modelo de lesão crônica de constrição (LCC) de dor neuropática em ratos, em que se mede a alodinia ao frio num banho de água fria com um fundo de placa metálica e água até a uma profundidade de 1,5-2,0 cm e a uma temperatura de 3-4 °C (Gogas, K.R. et al., *Analgesia*, 1997, 3, 1-8).

Especificamente, na LCC, anestesia-se os ratos; localiza-se a trifurcação do nervo ciático e colocam-se 4 ligaduras (seda cirúrgica crômica 4-0 ou 5-0) circunferencialmente, à volta do nervo ciático, próximo da trifurcação. Depois, deixa-se os ratos recuperarem da cirurgia. 4-7 Dias após a cirurgia, os ratos são inicialmente avaliados quanto à alodinia induzida pelo frio, colocando individualmente os animais num banho de água fria e registando os levantamentos totais da pata lesionada, durante um período de tempo de 1 minuto. A pata lesionada levanta-se da água. Os levantamentos da pata associados com a locomoção ou reposicionamento do corpo não são registados. Considera-se que os ratos que exibiram 5 levantamentos por minuto ou mais nos 4-7 dias que se seguem à cirurgia, exibem alodinia ao frio e são utilizados nos estudos subsequentes. Nos estudos de casos agudos, administra-se veículo, composto de referência ou os compostos da presente invenção, subcutaneamente (s.c.), 30 min antes da análise. Os efeitos da administração repetida dos compostos da presente invenção, na alodinia ao frio, são determinados 14, 20 ou 38 h após a última dose oral do regime seguinte: administração oral (p.o.) de veículo, composto de referência ou um composto da

presente invenção, a intervalos ~12 h, (DVD), durante 7 dias.

Exemplo 13: Dor óssea de cancro em murganhos C3H/HeJ

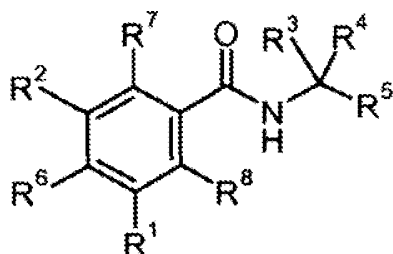
Determinam-se os efeitos dos compostos da presente invenção na dor óssea entre o dia 7 e o dia 18 após a injeção intramedular de células de sarcoma 2472 no fémur distal de murganhos C3H/HeJ.

Especificamente faz-se crescer células tumorais NCTC 2472 (American Type Culture Collection, ATCC), que se verificou previamente que formavam lesões líticas nos ossos após a injeção intramedular e mantiveram-se, de acordo com as recomendações da ATCC. Injectam-se, aproximadamente, 10^5 células, directamente, na cavidade medular do fémur distal em murganhos C3H/HeJ anestesiados. Começando no dia 7, avaliam-se os ratos quanto a comportamentos nocifensivos espontâneos (vacilação & defesa), comportamentos nocifensivos provocados por palpação (vacilação & defesa) forçada e utilização da pata. Os efeitos dos compostos da presente invenção determinam-se no seguimento da administração subcutânea (s.c.) nos dias 7 - 15. Além disso, determinam-se os efeitos da administração repetida (DVD) dos compostos da presente invenção nos dias 7 - 15, no prazo de 1 hora após a primeira dose, nos dias 7, 9, 11, 13 e 15.

Lisboa 5 de Julho de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula I:



(I)

ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico,

caracterizados pelo facto de:

R¹ representar pirazolilo eventualmente substituído;

R² representar fenilo eventualmente substituído, piridinilo eventualmente substituído, pirimidinilo eventualmente substituído, piridazinilo eventualmente substituído ou tiofenilo eventualmente substituído;

R³ representar hidrogénio; alquilo C₁₋₆; heteroalquilo C₁₋₆ ou ciano;

R⁴ representar hidrogénio; alquilo C₁₋₆; ou heteroalquilo C₁₋₆;

ou R³ e R⁴, em conjunto com o átomo ao qual estão ligados poderem formar um anel carbocíclico C₃₋₆;

R⁵ representar alquilo C₁₋₆; heteroalquilo C₁₋₆; halogenoalquilo C₁₋₆; N-(alquil C₁₋₆)-amino; N,N-di-(alquil C₁₋₆)-amino; cicloalquilo C₃₋₇; arilo; héteroarilo; heterociclilo; (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆; heteroarilalquilo C₁₋₆; heterociclil-

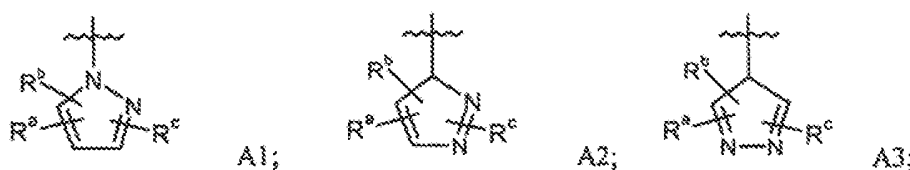
alquilo C₁₋₆; aril-alquilo C₁₋₆; ariloxi-alquilo C₁₋₆;
 -(CR^aR^b)_m-C(O)-R^{8'}, em que: m representa 0 ou 1;
 R^a e R^b representam, cada um, independentemente,
 hidrogénio; ou alquilo C₁₋₆; e
 R^{8'} representa hidrogénio; alquilo C₁₋₆; hetero-
 alquilo C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; arilo; heteroarilo;
 heterociclilo; (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆; aril-
 alquilo C₁₋₆; heteroaril-alquilo C₁₋₆; heterociclil-
 alquilo C₁₋₆; cicloalquiloxi C₃₋₇; ariloxi; hetero-
 ariloxi; heterocicliloxi; (cicloalquiloxi C₃₋₇)-
 alquilo C₁₋₆; ariloxi-alquilo C₁₋₆; heteroariloxi-
 alquilo C₁₋₆; heterocicliloxi-alquilo C₁₋₆; ou
 -NR⁹R¹⁰, em que
 R⁹ representa hidrogénio; ou alquilo C₁₋₆; e R¹⁰
 representar hidrogénio; alquilo C₁₋₆; hetero-alquilo
 C₁₋₆; cicloalquilo C₃₋₇; arilo; heteroarilo; hetero-
 ciclilo; (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₆; aril-
 alquilo C₁₋₆; heteroaril-alquilo C₁₋₆; ou hetero-
 ciclil-alquilo C₁₋₆;
 ou R⁴ e R⁵, em conjunto com o átomo ao qual estão
 ligados, podem formar um anel carbocíclico C₃₋₆ que
 está eventualmente substituído com hidroxí;
 ou R⁴ e R⁵, em conjunto com o átomo ao qual estão
 ligados, podem formar um anel heterocíclico C₄₋₆
 contendo um ou dois heteroátomos, seleccionados,
 cada um, independentemente, entre O, N e S;
 ou R³, R⁴ e R⁵, em conjunto com o átomo ao qual
 estão ligados, podem formar um heteroarilo com seis
 elementos no núcleo, contendo um ou dois átomos de
 azoto e está eventualmente substituído com
 halogéneo, amino ou alquilo C₁₋₆; e
 R⁶, R⁷ e R⁸ representarem, cada um,
 independentemente, hidrogénio; alquilo C₁₋₆;

alquiloxi C₁₋₆; halogéneo; halogenoalquilo C₁₋₆; ou ciano; e em que

eventualmente substituídos, tal como utilizado na definição de R¹ e R², significa um pirazolilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazidinilo ou tiofenilo que está eventualmente substituído, independentemente, com um a quatro substituintes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halogéneo, nitro, ciano, hidroxil, alcoxi, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, halogenoalquilo, halogenoalcoxi, heteroalquilo, -COR, -SO₂R (em que R representa hidrogénio, alquilo, fenilo ou fenilalquilo), -(CR'R'')_n-COOR (em que n representa um número inteiro de 0 a 5, R' e R'' representa, independentemente, hidrogénio ou alquilo e R representa hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo ou fenilalquilo), ou -(CR'R'')_n-CONR^aR^b (em que n representa um número inteiro de 0 a 5, R' e R'' representam, independentemente, hidrogénio ou alquilo e R^a e R^b representam, independentemente um do outro, hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo ou fenilalquilo).

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de R¹ representar pirazolilo eventualmente substituído, uma vez, com alquilo C₁₋₆ ou halogenoalquilo C₁₋₆.
3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de R² representar 4-metil-fenilo, 2-fluoro-4-metil-fenilo, 2-cloro-4-fluoro-fenilo, 4-cloro-2-fluoro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo ou 2-cloro-4-metil-fenilo.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de R^2 representar 5-metil-piridin-2-ilo, 5-cloro-piridin-2-ilo, 5-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metil-3-fluoro-piridin-2-ilo, 5-metil-3-cloro-piridin-2-ilo, 3,5-difluoro-piridin-2-ilo ou 3,5-dicloro-piridin-2-ilo.
5. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de R^1 representar um grupo de fórmula A1, de fórmula A2 ou de fórmula A3:



em que R^a e R^b representam, cada um, independentemente, hidrogénio; alquilo C_{1-6} ; alcoxi C_{1-6} ; (alquil C_{1-6})-sulfonilo; fenilo; amino; N-(alquil C_{1-6})-amino; N,N-di-(alquil C_{1-6})-amino; halogeno-alquilo C_{1-6} ; halogeno-alcoxi C_{1-6} ; hetero-alquilo C_{1-6} ; cicloalquilo C_{3-6} ; (cicloalquil C_{3-6})-alquilo C_{1-6} ; aminocarbonilo; heterociclicarbonilo; (alcoxi C_{1-6})-carbonilo; ou ciano; ou R^a e R^b , em conjunto com os átomos aos quais estão ligados, podem formar um grupo fenilo, piridinilo ou pirimidinilo, cada um deles eventualmente substituído; e em que R^c representa hidrogénio, alquilo C_{1-6} ou halogeno-alquilo C_{1-6} .

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de o referido composto ter a fórmula IIa, IIb ou III:

broncoespasmos, em que o referido processo compreende a administração, a um indivíduo que disso necessite, de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1.

9. Utilização de um composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se destinar à preparação de um medicamento para o tratamento de um estado clínico inflamatório e/ou auto-imune.

Lisboa, 5 de Julho de 2013

