



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

(11) BR 112013003097-6 B1



(22) Data do Depósito: 09/08/2011

(45) Data de Concessão: 16/03/2021

(54) Título: 6-CICLOALQUIL-PIRAZOLOPIRIMIDINONAS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 487/04; A61K 31/519; A61P 25/28.

(30) Prioridade Unionista: 12/08/2010 EP 10 172597.6; 14/02/2011 EP 11 154397.1.

(73) Titular(es): BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.

(72) Inventor(es): NIKLAS HEINE; CHRISTIAN EICKMEIER; MARCO FERRARA; RICCARDO GIOVANNINI; HOLGER ROSENBROCK; GERHARD SCHAENZLE.

(86) Pedido PCT: PCT EP2011063705 de 09/08/2011

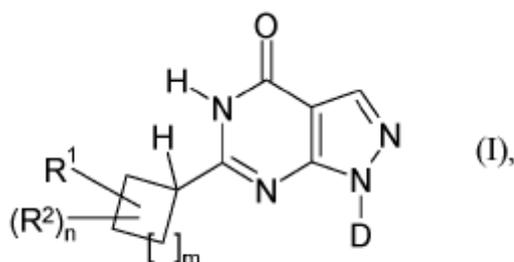
(87) Publicação PCT: WO 2012/020022 de 16/02/2012

(85) Data do Início da Fase Nacional: 07/02/2013

(57) Resumo: 6-CICLOALQUIL-PIRAZOLOPIRIMIDINONAS, SEU USO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E COMBINAÇÃO. A presente invenção refere-se às novas 6-cicloalquil-pirazolopirimidinonas de acordo com a fórmula (I). (I) Em que R1 é um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros aromático, R2 é um substituinte opcional, D é ciclopentila, ciclo-hexila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrofuranila substituída de uma maneira opcional, ou 2-, 3 ou 4-piridila, m= 1 ou 2 e n é 0,1 ou 2. Os novos compostos são para serem utilizados como a fração ativa de medicamentos ou para a preparação de medicamentos, de uma maneira respectiva, em especial de medicamentos para o tratamento de condições relativas aos défices de percepção, concentração, aprendizagem ou memória. Tais condições podem ser, por exemplo, associadas com a doença de Alzheimer, esquizofrenia e outras doenças. Os novos compostos são também, por exemplo, para a fabricação de medicamentos e/ ou para utilização no tratamento destas doenças, em particular para comprometimento cognitivo associado com tal doença. Os compostos da presente invenção apresentam propriedades de inibição de PDE9.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**6-CICLOALQUIL-PIRAZOLOPIRIMIDINONAS E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**".

[001] A presente invenção refere-se às pirazolopirimidinonas de acordo com a fórmula (I)



[002] em que R¹ é um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros aromático, R² é um substituinte opcional, D é ciclopentila, ciclo-hexila, tetra-hidropiranila, tetra-hidrofuranila substituída de uma maneira opcional, ou 2 -, 3 - ou 4-piridila, m = 1 ou 2 e n é 0 , 1 ou 2.

[003] Os novos compostos são para serem utilizados como a fração ativa de medicamentos ou para a preparação de medicamentos, de uma maneira respectiva, em especial de medicamentos para o tratamento de condições relativas a défices de percepção, concentração, aprendizagem ou memória. Tais condições podem ser, por exemplo, associadas com a doença de Alzheimer, esquizofrenia e outras doenças. Os novos compostos são também, por exemplo, para a fabricação de medicamentos e / ou para utilização no tratamento destas doenças, em particular para comprometimento cognitivo associado com tal doença. Os compostos da presente invenção apresentam as propriedades de inibição de PDE9.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[004] A inibição da fosfodiesterase 9A (PDE9A) é um dos conceitos atuais para encontrar novos caminhos de acesso para o tratamento de deficiências cognitivas devido a distúrbios do CNS tais

como doença de Alzheimer, esquizofrenia e outras doenças ou por meio de qualquer outro processo neurodegenerativo do cérebro. Com a presente invenção, novos compostos que se seguem são apresentados neste conceito.

[005] Fosfodiesterase 9A é um membro da ampla família das fosfodiesterases. Estas enzimas modulam os níveis dos nucleotídeos cíclicos de 5'-3'-monofosfato de adenosina (cAMP) e de 5'-3'-monofosfato de guanosina cíclica (cGMP). Estes nucleotídeos cíclicos (cAMP e cGMP) são mensageiros secundários importantes e, por conseguinte, desempenham um papel central nas cascatas de transdução de sinal celulares. Cada um deles reativa, nomeadamente, mas não exclusivamente, a proteína quinase. A proteína quinase ativada por cAMP é chamada a proteína quinase A (PKA) e a proteína quinase ativada por meio de cGMP é chamada a proteína quinase G (PKG). PKA e PKG ativadas podem, por sua vez fosforilar a um certo número de proteínas celulares efetoras (por exemplo, canais de íons, receptores acoplados à proteína G, proteínas estruturais, fatores de transcrição). É possível, desta maneira, para os segundos mensageiros cAMP e cGMP controlar uma grande variedade de processos fisiológicos, em uma grande variedade de órgãos. No entanto, os nucleotídeos cíclicos são também capazes de atuar de maneira direta sobre as moléculas efetoras. Dessa maneira, sabe-se, por exemplo, que cGMP é capaz de atuar de maneira direta sobre os canais iônicos e, portanto, é capaz de influenciar a concentração de íon celular (revisão em : Wei *et al.*, *Prog. Neurobiol.*, **1998**, 56, 37 - 64). As fosfodiesterases (PDE) é um mecanismo de controle para a atividade de cAMP e cGMP e, dessa maneira, por sua vez, para os correspondentes processos fisiológicos. PDEs hidrolisam os monofosfatos cíclicos aos monofosfatos AMP e GMP inativos. Atualmente, 11 famílias de PDE têm sido definidas com base na

homologia da sequência dos genes correspondentes. Os genes individuais PDE dentro de uma família são diferenciados por meio das letras (por exemplo PDE1A e PDE1B). Se variantes de fatiamento diferentes dentro de um gene também ocorrem, em seguida, o fato é indicado por meio de uma numeração adicional após as letras (por exemplo, PDE1A1).

[006] PDE9A Humano foi clonado e sequenciado em 1998. A identidade de aminoácidos com outras PDEs não excede 34 % (PDE8A) e nunca é inferior a 28 % (PDE5A). Com uma constante de Michaelis-Menten (K_m) de 170 nanomolar (nM), PDE9A tem elevada afinidade para o cGMP. Além disso, PDE9A é seletivo para cGMP (K_m para cAMP = 230 micromolares (uM)). PDE9A não possui domínio de ligação cGMP, o que sugere que a atividade da enzima não é regulada por meio de cGMP. Mostrou-se em uma análise de Western blot que PDE9A é expresso em seres humanos, nomeadamente, nos testículos, cérebro, intestino delgado, músculo esquelético, coração, pulmão, timo e baço. A expressão mais elevada foi encontrada no cérebro, no intestino delgado, rim, próstata, cólon e no baço (Fisher *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (25), 15559 - 15564, Wang *et al.*, *Gene*, **2003**, 314, 15 - 27). O gene para PDE9A humano está localizado no cromossoma 21q22.3 e compreende 21 éxons. 4 variantes de fatiamento alternativo de PDE9A foram identificadas (Guipponi *et al.*, *Hum. Genet.*, **1998**, 103, 386 - 392). Os inibidores de PDE clássicos não inibem PDE9A humano. Dessa maneira, IBMX, dipiridamol, SKF94120, rolipram e vinpocetina não mostram a inibição sobre a enzima isolada, em concentrações de até 100 micromolares (uM). Um IC_{50} de 35 micromolares (uM) foi demonstrado para zaprinast (Fisher *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (25), 15559 - 15564).

[007] PDE9A murino foi clonado e sequenciado em 1998 por Soderling *et al.*, (*J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (19), 15553 - 15558). Isto

tem, como a forma humana, uma afinidade elevada para o cGMP com um Km de 70 nanomolares (nM). A expressão particularmente elevada foi encontrada no rim, cérebro, pulmão e fígado do camundongo. PDE9A murino não é inibido por IBMX em concentrações inferiores a 200 micromolares, quer, a IC50 seja de 29 micromolares para zaprinast (Soderlemg *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1998**, 273 (19), 15553 - 15558.). Verificou-se que PDE9A é fortemente expresso em algumas regiões do cérebro de rato. Estas incluem bulbo olfativo, hipocampo, córtex, gânglios basais e prosencéfalo basal (Andreeva *et al.*, *J. Neurosci.*, **2001**, 21 (22), 9068 - 9076). O hipocampo, córtex e prosencéfalo basal, em particular desempenham um papel importante no que diz respeito aos processos de aprendizagem e memória. Como já foi mencionado acima, PDE9A distingue-se por ter afinidade particularmente elevada para cGMP. PDE9A é, por conseguinte, ativo, mesmo a baixas concentrações fisiológicas, em contraste com o PDE2A (Km = 10 micromolares (uM), Martins *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1982**, 257, 1973 - 1979), PDE5A (Km = 4 micromolares (uM) ; Francis *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1980**, 255, 620 - 626), PDE6A (Km = 17 micromolares (uM), Gillespie e Beavo, *J. Biol. Chem.*, **1988**, 263 (17), 8133 - 8141) e PDE11A (Km = 0,52 micromolar (uM), Fawcett *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **2000**, 97 (7), 3702 - 3707). Em contraste com o PDE2A (Murashima *et al.*, *Biochemistry*, **1990**, 29, 5285 - 5292), a atividade catalítica de PDE9A não é aumentada por meio de cGMP porque não tem nenhum domínio GAF (domínio de ligação-cGMP através do qual a atividade de PDE é alostericamente aumentada) (Beavo *et al.*, *Current Opinion in Cell Biology*, **2000**, 12, 174 - 179). Inibidores PDE9A podem, portanto, conduzir a um aumento da concentração da linha de base de cGMP.

[008] Este esquema irá tornar evidente que PDE9A engaja em processos fisiológicos específicos de maneira característica e única,

que distingue o papel de PDE9A caracteristicamente de qualquer um dos outros membros da família de PDE.

[009] WO 2004 / 099210 descreve pirazolopirimidinonas substituídas por 6-arilmetila que são inibidores de PDE9.

[0010] WO 2004 / 099211 descreve pirazolopirimidinas substituídas por 6-ciclilmetila e 6-alquilmtila e a sua utilização para a melhoria da cognição, concentração, etc.

[0011] DE 102 38 722 descreve a utilização de inibidores de PDE9A para o melhoramento da concentração, cognição.

[0012] WO 2004 / 018474 descreve as pirazolopirimidinas substituídas por fenila e a sua utilização para a melhoria da percepção de aprendizagem, concentração e / ou de memória.

[0013] WO 2004 / 026876 descreve pirazolopirimidinas substituídas por alquila e a sua utilização para a melhoria da capacidade de aprendizagem de consciência, concentração e / ou o desempenho da memória.

[0014] WO 2004 / 096811 descreve bicíclcos heterocíclicos como inibidores de PDE9 para o tratamento de diabetes, incluindo diabetes tipo 1 e tipo 2, hiperglicemia, dislipidemia, intolerância à glicose, síndrome metabólica e / ou a doença cardiovascular.

[0015] WO2009068617 descreve os compostos inibidores de PDE9 derivados de pirazolopirimidinonas com um grupo substituído por fenilmetila ou piridil-metila na posição 6.

[0016] WO2010112437 descreve os compostos inibidores de PDE9 derivados de pirazolopirimidinonas com um grupo heteroaril-metila ou arilmetila substituído por fenila ou heteroarila na posição 6.

[0017] WO 2009 / 121919 descreve os inibidores de PDE9 derivados de pirazolopirimidinonas com um grupo heterocíclico não aromático na posição 1, entre os quais está a tetra-hidropiranila.

[0018] WO 2010 / 026214 descreve os inibidores de PDE9

derivados de pirazolopirimidinonas com um grupo cicloalquila ou um grupo cicloalquenila na posição 1, entre as quais está a 4,4-difluorociclo-hexila.

[0019] Alguma técnica anterior é dirigida aos derivados quimicamente nucleosídeos. Como exemplos é referido WO 2002 / 057425, que descreve os derivados de nucleosídeos, que são inibidores de RNA polimerase dependente de RNA viral, ou o documento WO 2001 / 060315, que descreve os derivados de nucleosídeos para o tratamento de infecção por hepatite C ou EP679657, que descreve os compostos que servem como análogos de ribonucleosídeo ou US2002058635, que descreve os compostos purina L-nucleosídeos, em que ambos os anéis de purina e do anel de carboidrato (o anel pentose) ou são modificados, funcionalizados, ou ambos. Dessa maneira, o anel de carboidrato, por exemplo, deve mostrar pelo menos um grupo hidróxi esterificado.

[0020] WO 2005 / 051944 descreve os nucleosídeos contendo oxetano, para o tratamento de distúrbios relacionados com análogos dos nucleosídeos tais como os distúrbios que envolvem a proliferação celular e a infecção.

[0021] WO 2006 / 084281 descreve os inibidores da enzima de ativação E1 que tem uma porção sulfonamida.

[0022] WO 1998 / 40384 descreve pirazolopirimidinonas que são os inibidores de PDE1, 2 e 5 e podem ser empregados para o tratamento de distúrbios cardiovasculares e cerebrovasculares e os distúrbios do sistema urogenital.

[0023] CH396 924, CH396 925, CH396 926, CH396 927, DE1147234, DE1149013, descrevem as pirazolopirimidinas que possuem um efeito de dilatação coronária, e que pode ser empregue para o tratamento de distúrbios do fluxo sanguíneo do miocárdio.

[0024] US3732225 descreve as pirazolopirimidinas que possuem

um efeito de redução da glicose no sangue e anti-inflamatório.

[0025] DE2408906 descreve estirilpirazolopirimidinonas que podem ser empregues como agentes antimicrobianos e anti-inflamatórios para o tratamento de, por exemplo, edema.

OBJETIVO DA INVENÇÃO

[0026] As alterações no padrão de substituição de pirazolopirimidinonas resultam nas alterações interessantes sobre a atividade biológica, de uma maneira respectiva, alterações na afinidade para enzimas alvo diferentes.

[0027] Por isso, é um objetivo da presente invenção fornecer os compostos, tal como descritos na presente invenção, em particular nas reivindicações, que modulam de forma eficaz PDE9A para o propósito do desenvolvimento de um medicamento, em particular, tendo em vista as doenças ou condições, o tratamento das quais é acessível através da modulação de PDE9A.

[0028] É um outro objetivo da presente invenção proporcionar os compostos que são úteis para a fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios do CNS.

[0029] Ainda um outro objetivo da presente invenção consiste em proporcionar os compostos que apresentem um perfil de segurança favorável.

[0030] Outro objetivo da presente invenção é fornecer os compostos que têm um perfil favorável seletivo a favor da inibição de PDE9A sobre outros membros da família de PDE e outros alvos farmacológicos e por isso pode proporcionar uma vantagem.

[0031] Ainda um outro objetivo é proporcionar um medicamento que não só pode servir para o tratamento, mas pode também ser usado para a prevenção ou a modificação da doença ou condição correspondente.

[0032] A presente invenção proporciona ainda uma composição

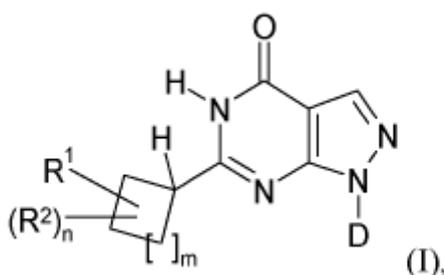
farmacêutica que compreende um composto tal como descrito na presente invenção, em particular nas reivindicações, e um veículo farmacologicamente aceitável.

[0033] A presente invenção proporciona ainda um método para o tratamento de qualquer uma das condições tal como descrito na presente invenção, em um mamífero em necessidade de tal tratamento, de preferência um ser humano, compreendendo a administração ao mamífero de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto tal como descrito na presente invenção, em particular, nas reivindicações.

[0034] A presente invenção também proporciona um composto tal como descrito na presente invenção, em particular nas reivindicações, para utilização em um método de tratamento do corpo humano ou animal por terapia.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA PRESENTE INVENÇÃO

[0035] Os compostos da presente invenção são caracterizados por meio da fórmula geral (I) :



[0036] em que

[0037] R¹ : é um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros em que 1, 2, 3 ou 4, de preferência 1, 2 ou 3, dos átomos de anel são heteroátomos que são selecionados de uma maneira independente uns dos outros a partir de N, O ou S,

[0038] pelo qual o referido grupo heteroarila aromático de 5 ou 6 membros, de uma maneira opcional, pode ser substituído por 1, 2, 3 ou 4, de preferência 1 ou 2 substituintes, em que os referidos

substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, HO-, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, metila, H₂N- e (CH₃)₂N- ;

[0039] R² : é selecionado a partir do grupo que consiste em flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- e metila, de preferência, flúor, NC-, F₃C- e metila ;

[0040] D : é selecionado a partir do grupo que consiste em ciclopentila, ciclo-hexila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, 2 -, 3 - e 4-piridila,

[0041] pelo qual ciclopentila e ciclo-hexila, de uma maneira opcional, podem ser substituídas por 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, NC-, F₃C-, HF₂C- e FH₂C- ;

[0042] pelo qual tetra-hidrofuranila e tetra-hidropiranila podem ser substituídas de uma maneira opcional por 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, NC-, F₃C-, HF₂C e FH₂C- ;

[0043] pelo qual piridila de uma maneira opcional pode ser substituída por meio de 1, 2, 3 ou 4 substituintes, no qual os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C -CH₂-, C1-6 alquila e C3-7 cicloalquila;

[0044] m : é selecionado a partir de 1 ou 2, de preferência 1 ;

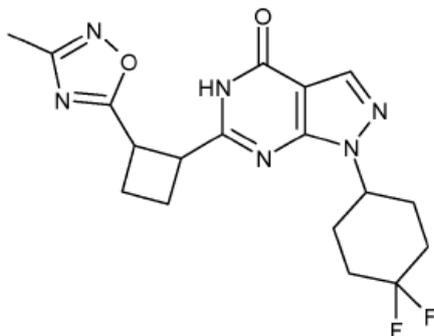
[0045] n : é selecionado a partir de 0, 1 ou 2, de preferência, 0 ou 1, mais preferivelmente 0,

[0046] pelo qual se n = 2, os dois grupos R² são selecionados de uma maneira independente um do outro ;

[0047] e os sais, de preferência os sais farmacologicamente

aceitáveis dos mesmos, os solvatos dos mesmos e os solvatos dos sais mencionados acima dos mesmos ;

[0048] com a condição de que o composto não é o seguinte derivado de oxadiazolila :

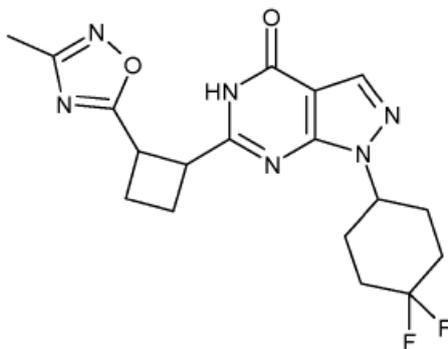


[0049] seja na forma de qualquer estereoisômero possível ou uma mistura de todos ou alguns dos mesmos, ou de um sal ou solvato do mesmo ou um solvato de um sal do mesmo.

[0050] Esta modalidade é a **modalidade 1** da presente invenção.

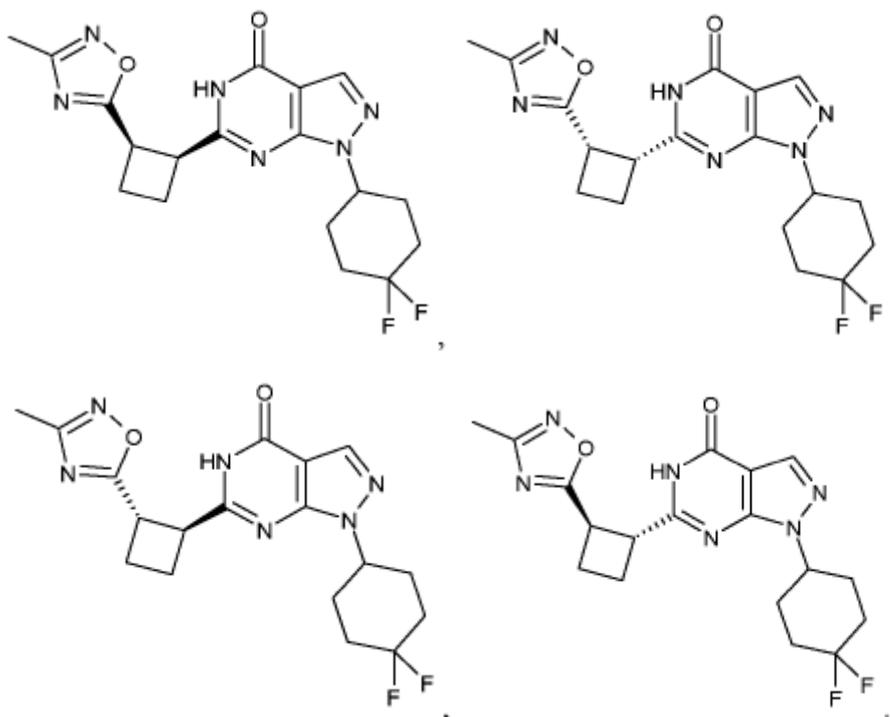
[0051] No que diz respeito à condição da definição acima: deve entender-se que ao longo desta descrição desta definição do composto, especificamente

[0052] "o seguinte derivado de oxadiazolila



[0053] seja na forma de qualquer estereoisômero possível ou uma mistura de todos ou alguns dos mesmos "

[0054] abrange os estereoisômeros ao lado seguintes as misturas destes compostos :



[0055] **Modalidade 2 da presente invenção** : Outra modalidade da presente invenção diz respeito a um composto de acordo com a fórmula geral (I), em que

[0056] R^1 : é um grupo heteroarila de 5 ou 6 membros em que 1, 2, 3 ou 4, de preferência 1, 2 ou 3, dos átomos de anel são heteroátomos que são selecionados de uma maneira independente uns dos outros a partir de N, O ou S,

[0057] pelo qual o referido grupo heteroarila aromático de 5 ou 6 membros, de uma maneira opcional, pode ser substituído por 1, 2, 3 ou 4, de preferência 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, metila, e H_2N - e $(CH_3)_2N$ - ;

[0058] R^2 : é selecionado a partir do grupo que consiste em flúor, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - e metila e, de preferência, flúor, NC-, F_3C - e metila ;

[0059] D : é selecionado a partir do grupo que consiste em

ciclopentila, ciclo-hexila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, 2 -, 3 - e 4-piridila,

[0060] pelo qual ciclopentila e ciclo-hexila, de uma maneira opcional, podem ser substituídas por 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, F₃C-, HF₂C- e FH₂C- ;

[0061] pelo qual tetra-hidrofuranila e tetra-hidropiranila podem ser substituídas de uma maneira opcional por 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, F₃C-, HF₂C e FH₂C- ;

pelo qual piridila de uma maneira opcional pode ser substituída por 1, 2, 3 ou 4, de preferência 1, 2 ou 3, mais preferencialmente 1 ou 2, substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo , NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, C1-6 alquila e C3-7 cicloalquila;

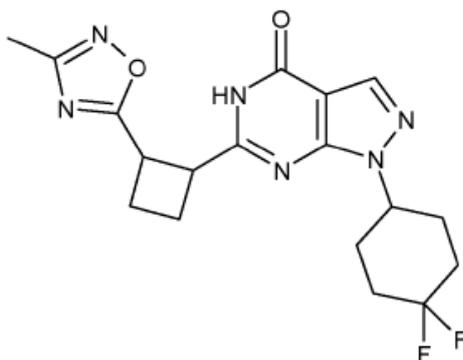
[0062] m : é selecionado a partir de 1 ou 2, de preferência m é 1 ;

[0063] n : é selecionado dentre o grupo que consiste em 0, 1 ou 2, de preferência, n é 0 ou 1, mais preferencialmente n é 0,

[0064] pelo qual se n = 2, os dois grupos R² são selecionados de uma maneira independente um do outro ;

[0065] e os sais, de preferência sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, os solvatos dos mesmos e os solvatos dos sais mencionados acima dos mesmos ;

[0066] com a condição de que o composto não é o seguinte derivado de oxadiazolila



[0067] seja na forma de qualquer estereoisômero possível ou uma mistura de todos ou alguns dos mesmos, ou de um sal do mesmo ou solvato ou um solvato de um sal do mesmo.

[0068] **Modalidade 3 da presente invenção** : Outra modalidade da presente invenção diz respeito a um composto de acordo com a fórmula geral (I), em que

[0069] R^1 : é um grupo heteroarila de 5 membros em que 1, 2, 3 ou 4, de preferência 1, 2 ou 3, mais preferencialmente 2 ou 3 dos átomos do anel são heteroátomos que são selecionados de uma maneira independente uns dos outros a partir de N, O ou S,

[0070] pelo qual o referido grupo heteroarila aromático de 5 membros pode ser substituído de uma maneira opcional por 1, 2, 3 ou 4, de preferência 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, metila, H_2N - e $(CH_3)_2N$ - ;

[0071] R^2 : é selecionado a partir do grupo que consiste em flúor, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - e metila, de preferência, flúor, NC-, F_3C - e metila ;

[0072] D : é selecionado a partir do grupo que consiste em ciclopentila, ciclo-hexila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, 2 -, 3 - e 4-piridila,

[0073] pelo qual ciclopentila e ciclo-hexila, de uma maneira

opcional, podem ser substituídas por 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, F_3C- , HF_2C e FH_2C- ;

[0074] pelo qual tetra-hidrofuranila e tetra-hidropiranila podem ser substituídas de uma maneira opcional por 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, F_3C- , HF_2C- e FH_2C- ;

[0075] pelo qual piridila de uma maneira opcional pode ser substituída por 1, 2, 3 ou 4, de preferência 1, 2 ou 3, mais preferencialmente 1 ou 2, substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo , $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- , C1-6 alquila e C3-7 cicloalquila;

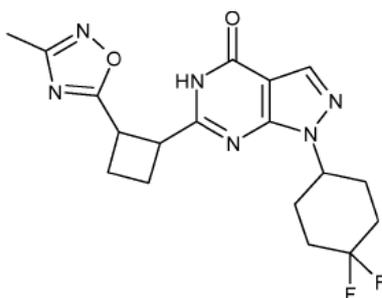
[0076] m : é selecionado a partir de 1 ou 2, de preferência m é 1 ;

[0077] n : é selecionado a partir de 0, 1 ou 2, de preferência, n é 0 ou 1, mais preferencialmente n é 0,

[0078] pelo qual se $n = 2$, os dois grupos R^2 são selecionados de uma maneira independente um do outro ;

[0079] e os sais, de preferência sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, os solvatos dos mesmos e os solvatos dos sais mencionados acima dos mesmos ;

[0080] com a condição de que o composto não é o seguinte derivado de oxadiazolila



[0081] seja na forma de qualquer estereoisômero possível ou em uma mistura de todos ou alguns dos mesmos, ou de um sal do mesmo ou solvato ou um solvato de um sal do mesmo.

[0082] **Modalidade 4 da presente invenção** : Outra modalidade da presente invenção diz respeito a um composto de acordo com a fórmula geral (I), em que

[0083] R^1 : é um grupo heteroarila de 6 membros, em que 1, 2, 3 ou 4, de preferência 1, 2 ou 3, mais preferencialmente 2 ou 3 dos átomos do anel são heteroátomos que são selecionados de uma maneira independente uns dos outros a partir de N, O ou S,

[0084] pelo qual o referido grupo heteroarila aromático de 6 membros de uma maneira opcional pode ser substituído por 1, 2, 3 ou 4, de preferência 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, metila, H_2N - e $(CH_3)_2N$ - ;

[0085] R^2 : é selecionado a partir do grupo que consiste em flúor, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - e metila, de preferência, flúor, NC-, F_3C - e metila ;

[0086] D : é selecionado a partir do grupo que consiste em ciclopentila, ciclo-hexila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, 2 -, 3 - e 4-piridila,

[0087] pelo qual ciclopentila e ciclo-hexila, de uma maneira opcional, podem ser substituídas por 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, F_3C -, HF_2C - e FH_2C - ;

[0088] pelo qual tetra-hidrofuranila e tetra-hidropiranila podem ser substituídas de uma maneira opcional por 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira

independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, F₃C-, HF₂C- e FH₂C- ;

[0089] pelo qual piridila de uma maneira opcional pode ser substituída por 1, 2, 3 ou 4, de preferência 1, 2 ou 3, mais preferencialmente 1 ou 2, substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo , NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, C1-6 alquila e C3-7 cicloalquila;

[0090] m : é selecionado a partir de 1 ou 2, de preferência m é 1 ;

[0091] n : é selecionado a partir de 0, 1 ou 2, de preferência, n é 0 ou 1, mais preferencialmente n é 0,

[0092] pelo qual se n = 2, os dois grupos R² são selecionados de uma maneira independente um do outro ;

[0093] e os sais, de preferência sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, os solvatos dos mesmos e os solvatos dos sais mencionados acima dos mesmos.

[0094] **Modalidade 5 da presente invenção** : Outra modalidade da presente invenção diz respeito a um composto de acordo com a fórmula geral (I), em que

[0095] R¹ : é um grupo heteroarila selecionado a partir do grupo que consiste em tiadiazolila, oxadiazolila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila, piridila e pirimidinila, de preferência, o referido grupo heteroarila selecionado dentre o grupo que consiste em tiadiazolila, oxadiazolila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila e pirimidinila ,

[0096] pelo qual o referido grupo heteroarila pode ser substituído de uma maneira opcional por 1, 2, 3 ou 4, preferivelmente 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, NC-, F₃C- , HF₂C-, FH₂C- , metila, H₂N- e (CH₃)₂N- ;

[0097] R^2 : é selecionado a partir do grupo que consiste em flúor, NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C - e metila, de preferência, flúor, NC-, F_3C - e metila ;

[0098] D : é selecionado a partir do grupo que consiste em ciclopentila, ciclo-hexila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, 2 -, 3 - e 4-piridila,

[0099] pelo qual ciclopentila e ciclo-hexila, de uma maneira opcional, podem ser substituídas por 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, F_3C -, HF_2C - e FH_2C - ;

[00100] pelo qual tetra-hidrofuranila e tetra-hidropiranila podem ser substituídas de uma maneira opcional por 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, F_3C -, HF_2C - e FH_2C - ;

[00101] pelo qual piridila de uma maneira opcional pode ser substituída por 1, 2, 3 ou 4, de preferência 1, 2 ou 3, mais preferencialmente 1 ou 2, substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo , NC-, F_3C -, HF_2C -, FH_2C -, F_3C-CH_2 -, C1-6 alquila e C3-7 cicloalquila;

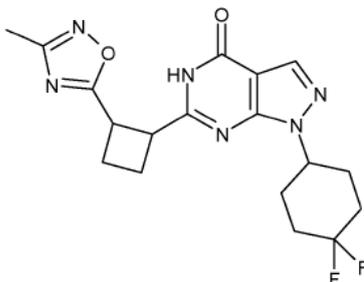
[00102] m : é selecionado a partir de 1 ou 2, de preferência m é 1 ;

[00103] n : é selecionado a partir de 0, 1 ou 2, de preferência, n é 0 ou 1, mais preferencialmente n é 0,

[00104] pelo qual se n = 2, os dois grupos R^2 são selecionados de uma maneira independente um do outro ;

[00105] e os sais, de preferência sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, os solvatos dos mesmos e os solvatos dos sais mencionados acima dos mesmos ;

[00106] com a condição de que o composto não é o seguinte derivado de oxadiazolila



[00107] seja na forma de qualquer estereoisômero possível ou uma mistura de todos ou alguns dos mesmos, ou de um sal do mesmo ou solvato ou um solvato de um sal do mesmo.

[00108] **Modalidade 6 da presente invenção** : Outra modalidade da presente invenção diz respeito a um composto de acordo com a fórmula geral (I), em que

[00109] R^1 : é um grupo heteroarila selecionado dentre o grupo que consiste em tiadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila, piridila e pirimidinila, de preferência o referido grupo heteroarila selecionado dentre o grupo que consiste em tiadiazolila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila, piridila e pirimidinila,

[00110] pelo qual o referido grupo heteroarila pode ser substituído de uma maneira opcional por 1, 2, 3 ou 4, de preferência 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , metila, H_2N- e $(CH_3)_2N-$;

[00111] R^2 : é selecionado a partir do grupo que consiste em flúor, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- e metila, de preferência, flúor, $NC-$, F_3C- e metila ;

[00112] D : é selecionado a partir do grupo que consiste em ciclopentila, ciclo-hexila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, 2 -, 3 - e

4-piridila,

[00113] pelo qual ciclopentila e ciclo-hexila, de uma maneira opcional, podem ser substituídas por 1 ou 2 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em flúor, F₃C-, HF₂C- e FH₂C- ;

[00114] pelo qual tetra-hidrofuranila e tetra-hidropiranila podem ser substituídas de uma maneira opcional, de uma maneira independente um do outro, por 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, F₃C-, HF₂C- e FH₂C- ;

[00115] pelo qual piridila de uma maneira opcional pode ser substituída por 1, 2, 3 ou 4, de preferência 1, 2 ou 3, mais preferencialmente 1 ou 2, substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo , NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂-, C1-6 alquila e C3-7 cicloalquila;

[00116] m : é selecionado a partir de 1 ou 2, de preferência m é 1 ;

[00117] n : é selecionado a partir de 0, 1 ou 2, de preferência, n é 0 ou 1, mais preferencialmente n é 0,

[00118] pelo qual se n = 2, os dois grupos R² são selecionados de uma maneira independente um do outro ;

[00119] e os sais, de preferência sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, os solvatos dos mesmos e os solvatos dos sais mencionados acima dos mesmos.

[00120] **Modalidade 7 da presente invenção** : a modalidade 7 da presente invenção diz respeito a um composto que corresponde, em todos os aspectos com a modalidade 6, exceto em que

[00121] R¹ : é um grupo heteroarila selecionado a partir do grupo que consiste em tiadiazolila, 1,2,3-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, 1,2,5-oxadiazolila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila e pirimidinila, de preferência, o referido grupo heteroarila selecionado dentre o grupo

que consiste em tiadiazolila, isoxazolila, tiazolila, oxazolila e pirimidinila,

[00122] pelo qual o referido grupo heteroarila pode ser substituído de uma maneira opcional por 1, 2, 3 ou 4, preferivelmente 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, metila, H₂N- e (CH₃)₂N-.

[00123] **Modalidade 8 da presente invenção** : Outra modalidade da presente invenção diz respeito a um composto de acordo com a fórmula geral (I), em que

[00124] R¹ : é um grupo heteroarila selecionado a partir do grupo que consiste em [1,3,4] tiadiazol-2-ila, isoxazol-5-ila, tiazol-5-ila-, oxazol-2-ila, piridin-2-ila e pirimidin-2-ila, de preferência, o referido grupo heteroarila selecionado dentre o grupo que consiste em [1,3,4] tiadiazol-2-ila, isoxazol-5-ila, tiazol-5-ila-, oxazol-2-ila e pirimidin-2-ila,

[00125] pelo qual o referido grupo heteroarila pode ser substituído de uma maneira opcional por 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, CN-, metila e H₂N- ;

[00126] R² : é selecionado a partir do grupo que consiste em flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- e metila, de preferência, flúor, NC-, F₃C- e metila ;

[00127] D : é selecionado a partir do grupo que consiste em ciclopentila, ciclo-hexila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, 2 -, 3 - e 4-piridila

[00128] pelo qual ciclopentila e ciclo-hexila, de uma maneira opcional, podem ser substituídas por 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira

independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, F₃C-, HF₂C- e FH₂C-, de preferência por flúor ;

[00129] pelo qual tetra-hidrofuranila e tetra-hidropiranila podem ser substituídas de uma maneira opcional por 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, F₃C-, HF₂C e FH₂C- ;

[00130] pelo qual piridila de uma maneira opcional pode ser substituída por 1, 2, 3 ou 4, de preferência 1, 2 ou 3, mais preferencialmente 1 ou 2, substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo , NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂- e metila ;

[00131] em que de preferência D é selecionado a partir do grupo que consiste em 4,4-difluorociclo-hex-1-ila, tetra-hidropiranila, mesmo de preferência tetra-hidropiran-4-ila, e 4-metil-3-piridila ;

[00132] m : é selecionado a partir de 1 ou 2, de preferência m é 1 ;

[00133] n : é selecionado a partir de 0, 1 ou 2, de preferência, n é 0 ou 1, mais preferencialmente n é 0,

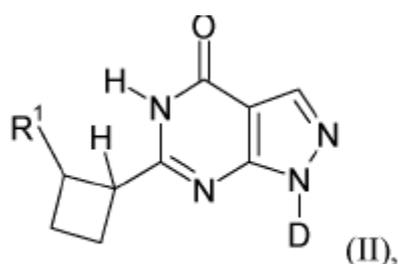
[00134] pelo qual se n = 2, os dois grupos R² são selecionados de uma maneira independente um do outro ;

[00135] e os sais, os sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, de preferência, os solvatos dos mesmos e os solvatos dos sais mencionados acima dos mesmos.

[00136] **Modalidades 9 a 16 da presente invenção :**

[00137] Em qualquer uma das modalidades 1 a 8 mencionadas acima, os compostos preferidos são representados por meio da fórmula (II) :

[00138] Os compostos de acordo com a fórmula (II)



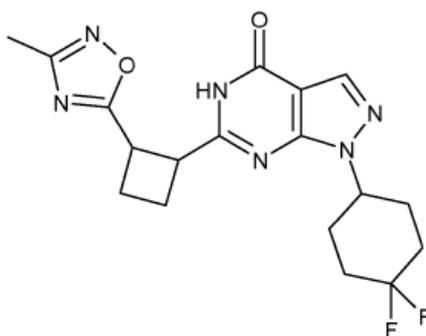
[00139] com

[00140] R¹ : tal como definido em qualquer uma das modalidades 1 a 8 mencionadas acima ;

[00141] D sendo ou 4,4-difluorociclo-hexila ou tetra-hidropiran-4-ila ou 4-metil-3-piridila e nenhum destes dois grupos tem mais substituintes ;

[00142] e os sais, de preferência sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, os solvatos dos mesmos e os solvatos dos sais mencionados acima dos mesmos ;

[00143] com a condição de que o composto não é o seguinte derivado de oxadiazolila



[00144] seja na forma de qualquer estereoisômero possível ou uma mistura de todos ou alguns dos mesmos, ou de um sal do mesmo ou solvato ou um solvato de um sal do mesmo.

[00145] As modalidades 9 a 16 preferidas de acordo com a fórmula (II) derivam das modalidades de acordo com a fórmula (I) em que :

[00146] m na fórmula (I) é 1, de modo que o correspondente grupo cicloalquila é uma ciclobutila ;

[00147] n na fórmula (I) é 0 ;

[00148] D na fórmula (I) é selecionado a partir do grupo de 4,4-difluorociclo-hexila (sem substituintes adicionais, ou seja, não substituídos) e tetra-hidropiran-4-ila (sem substituintes adicionais, ou seja, não substituídos) e 4-metil-3-piridila ;

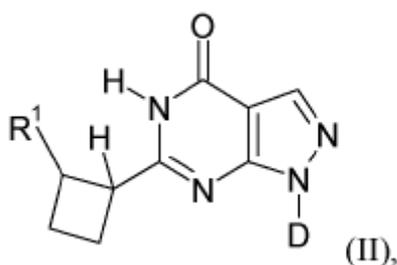
[00149] R¹ na fórmula (I) está ligado à referida ciclobutila mencionada acima (m = 1) na posição 2 do mesmo, enquanto a posição 1 da referida ciclobutila é o ponto de fixação para a posição 6 da pirazolopirimidinona D-substituída.

[00150] As modalidades correspondentes são designadas como variantes 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16, de uma maneira respectiva.

[00151] A modalidade 9 deriva da modalidade 1, modalidade 10 da modalidade 2, modalidade 11 da modalidade 3, modalidade 12 da modalidade 4, modalidade 13 da modalidade 6, modalidade 14 da modalidade 6, modalidade 15 da modalidade 7, modalidade 16 da modalidade 7.

[00152] **Modalidades 17 a 24 da presente invenção :**

[00153] Dentro de cada uma das modalidades 1 a 16 mencionados acima , os compostos mais preferidos são representados por meio da fórmula (II) :



[00154] com

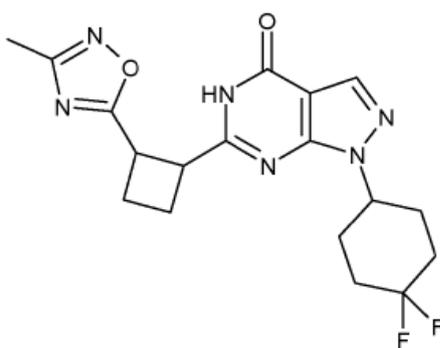
[00155] R¹ : tal como definido em qualquer das modalidades 1 a 8 mencionadas acima ;

[00156] D sendo ou 4,4-difluorociclo-hexila ou tetra-hidropiran-4-ila e nenhum destes dois grupos tem mais substituintes ;

[00157] e os sais, de preferência sais farmacologicamente aceitáveis

dos mesmos, os solvatos dos mesmos e os solvatos dos sais mencionados acima dos mesmos,

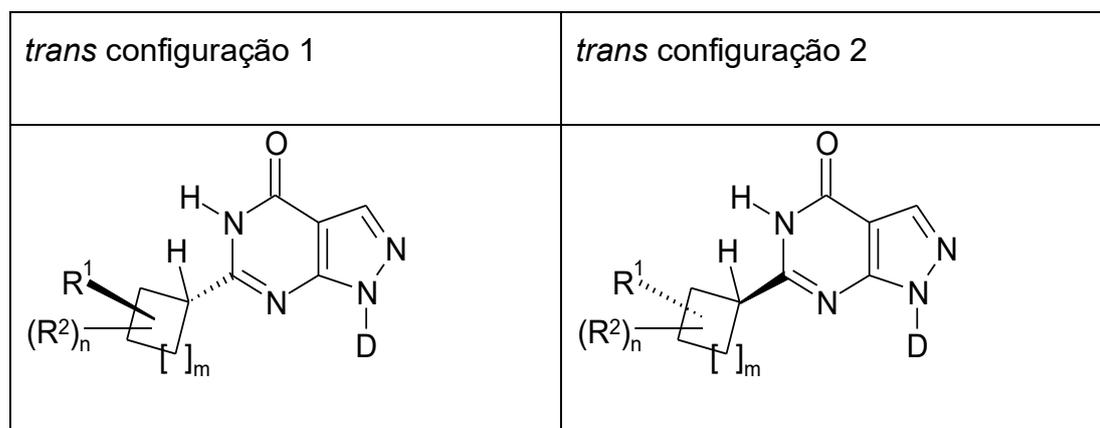
[00158] com a condição de que o composto não é o seguinte derivado de oxadiazolila

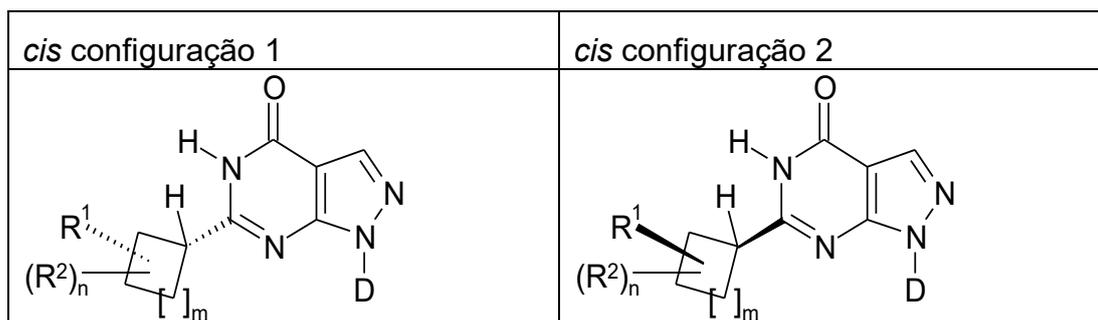


[00159] seja na forma de qualquer estereoisômero possível ou uma mistura de todos ou alguns dos mesmos, ou de um sal do mesmo ou solvato ou um solvato de um sal do mesmo.

[00160] Para todas as modalidades 1 a 24 : a configuração do grupo cicloalquila na posição 6 do grupo de pirazolopirimidinonas em relação ao referido grupo pirazolopirimidinonas e o substituinte R¹ pode ser *cis* ou *trans*.

[00161] A este respeito, os compostos da presente invenção podem ter as seguintes configurações :





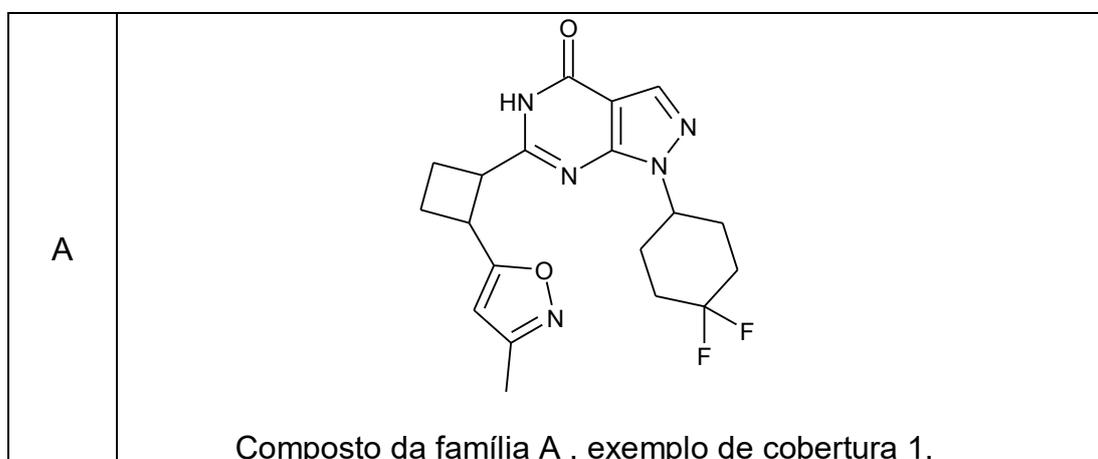
[00162] em que R^1 , R^2 , m , n e D são como definidos em qualquer uma das modalidades 1 a 8.

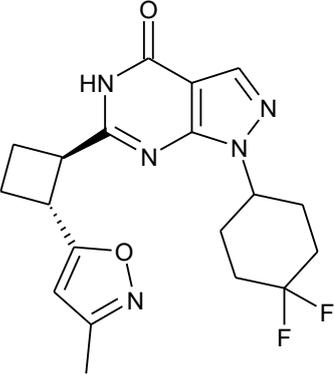
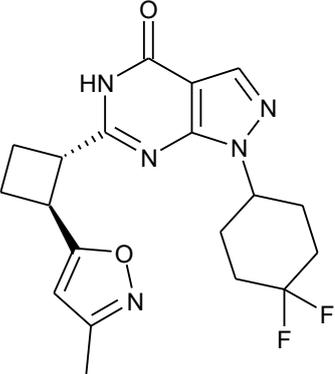
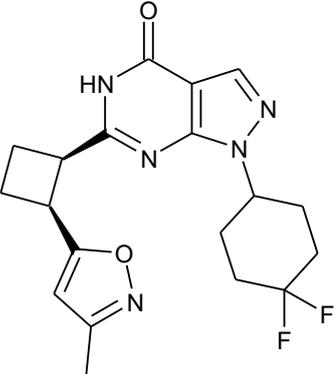
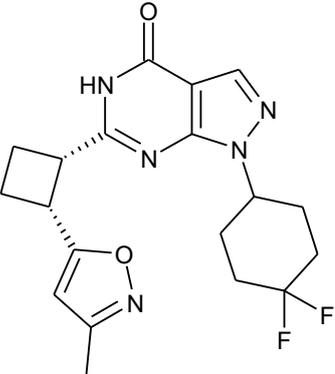
[00163] Estas modalidades estereoquimicamente definidas são um aspecto adicional da presente invenção.

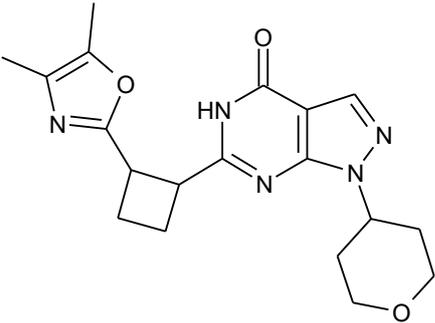
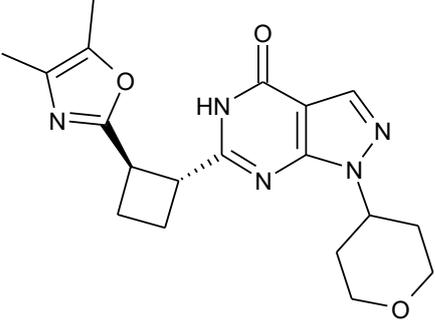
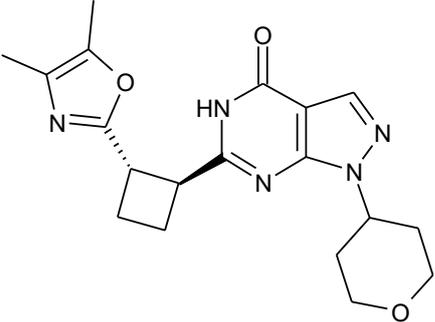
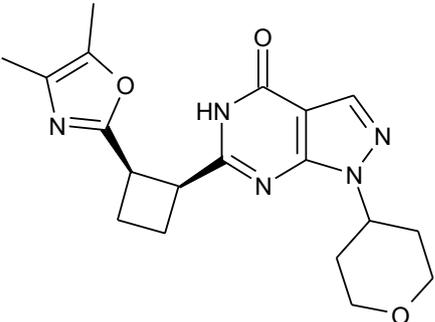
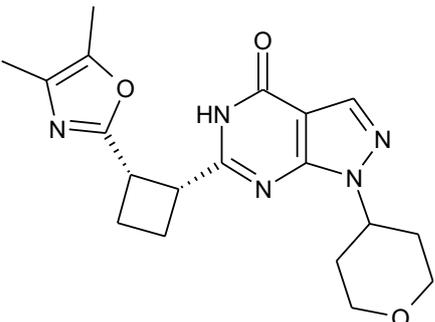
Modalidade 25 da presente invenção :

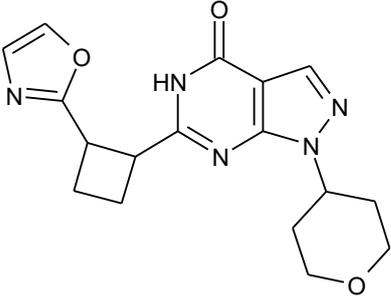
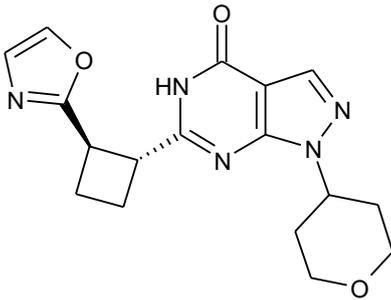
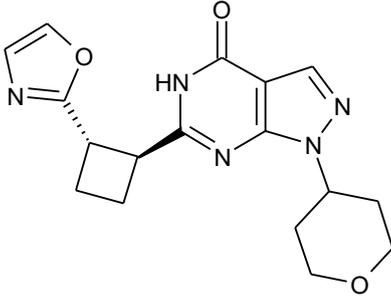
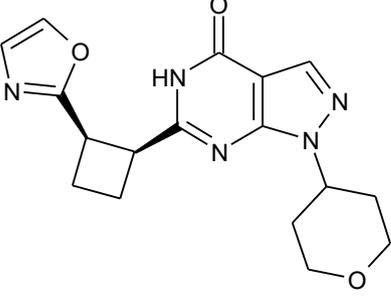
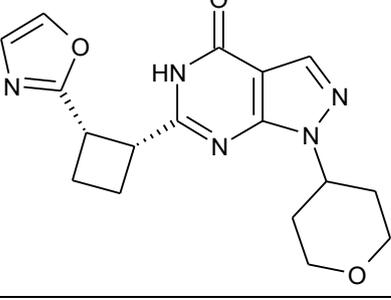
[00164] Dentro do contexto da presente invenção, um ou mais composto (s) é (são) preferido (s) os quais são selecionados a partir do grupo de espécies especificamente definidas como listado na tabela a seguir. A coluna da esquerda contém um código de letras para identificar o composto familiar, que é o grupo de compostos que têm a mesma fórmula química estrutural geral se não as propriedades estereoquímicas são consideradas. Os membros destas famílias de compostos são exemplificados na seção das **Modalidades Exemplificativas**.

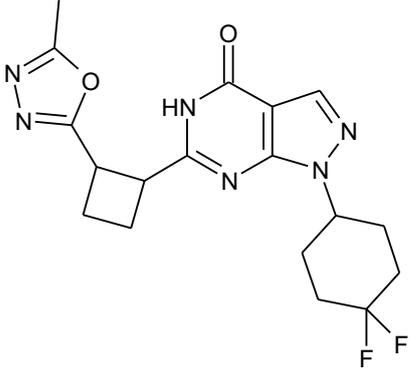
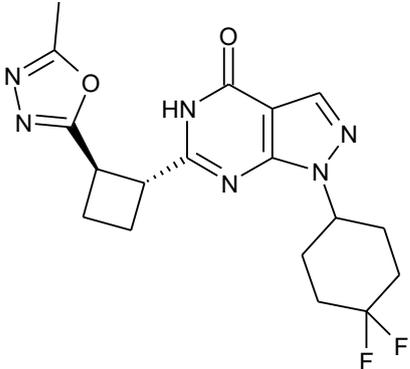
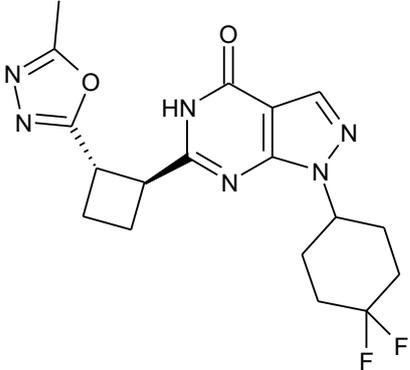
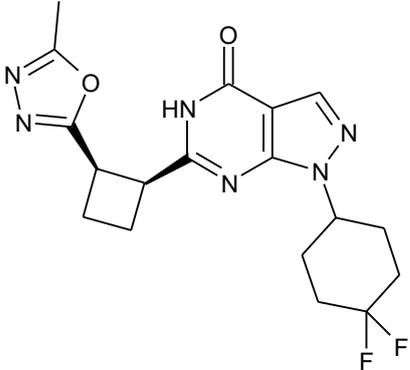
Tabela de espécies :



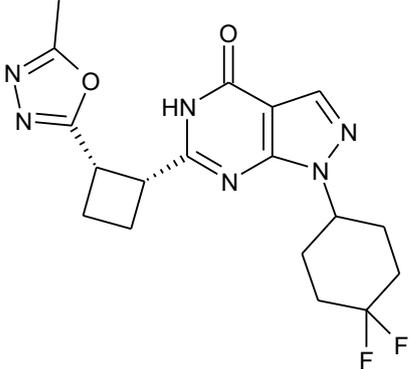
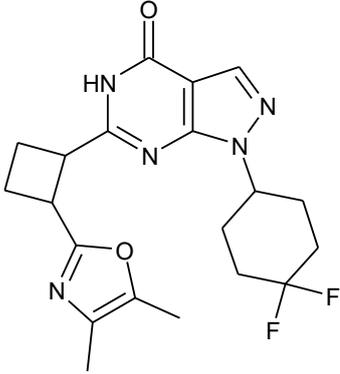
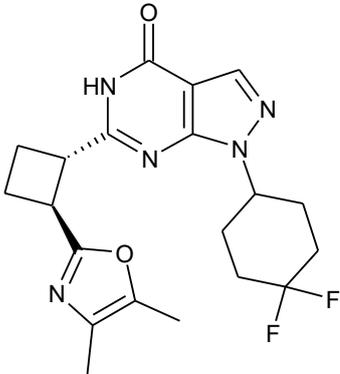
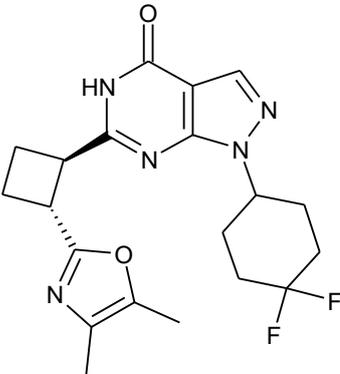
Aa	
Ab	
Ac	
Ad	

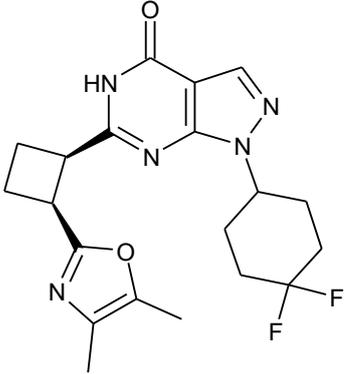
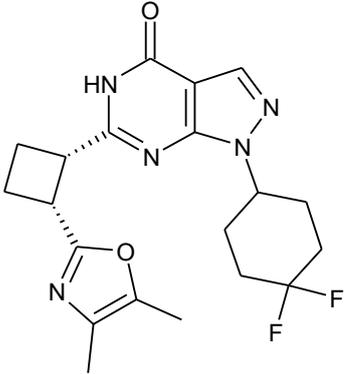
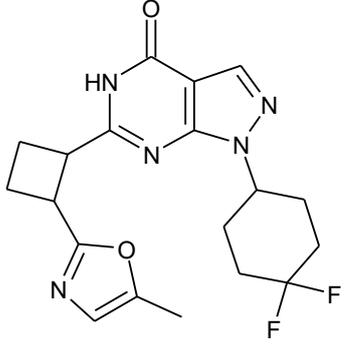
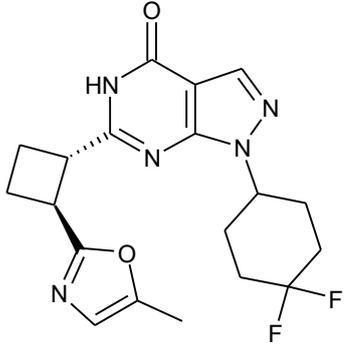
B	 <p>Composto da família B, exemplo de cobertura 2,</p>
Ba	
Bb	
Bc	
Bd	

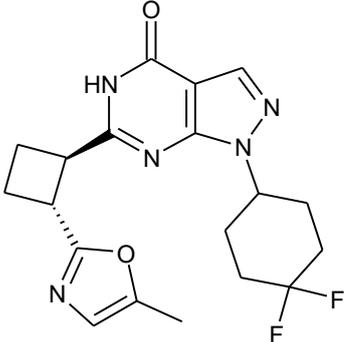
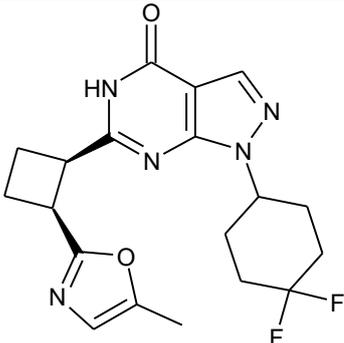
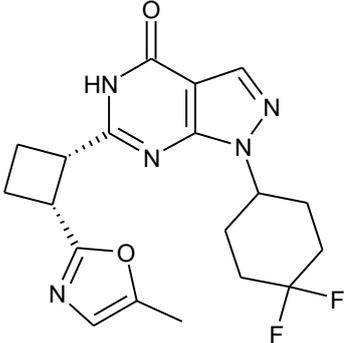
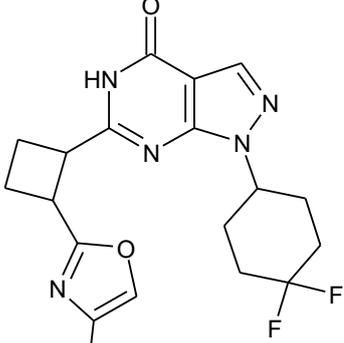
C	 <p>Composto da família C, exemplo de cobertura 3,</p>
Ca	
Cb	
Cc	
Cd	

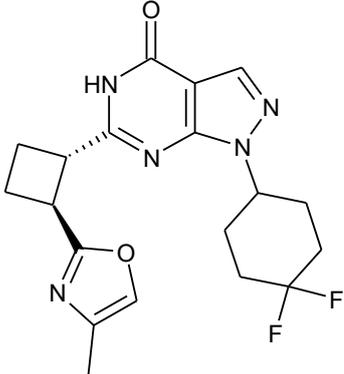
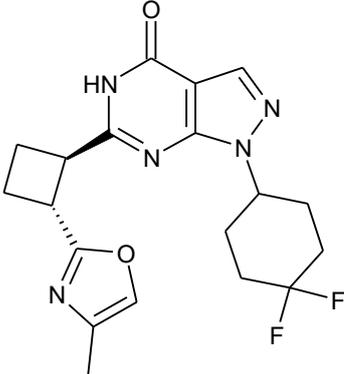
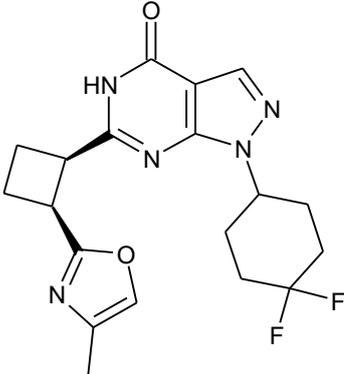
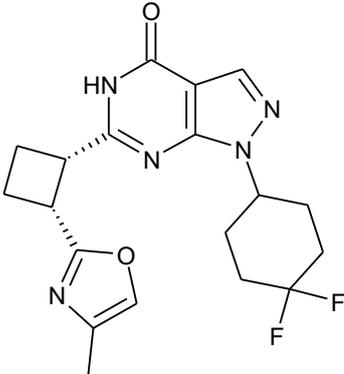
D	 <p>Chemical structure of compound D, showing a central pyrimidopyrimidinone core substituted with a cyclobutane ring, a 1,3,4-oxadiazole ring, and a 1,4-difluorocyclohexane ring.</p>
Da	 <p>Chemical structure of compound Da, showing a central pyrimidopyrimidinone core substituted with a cyclobutane ring, a 1,3,4-oxadiazole ring, and a 1,4-difluorocyclohexane ring. The cyclobutane ring is attached to the pyrimidopyrimidinone core via a dashed bond, indicating a specific stereochemistry.</p>
Db	 <p>Chemical structure of compound Db, showing a central pyrimidopyrimidinone core substituted with a cyclobutane ring, a 1,3,4-oxadiazole ring, and a 1,4-difluorocyclohexane ring. The cyclobutane ring is attached to the pyrimidopyrimidinone core via a solid wedge bond, indicating a specific stereochemistry.</p>
Dc	 <p>Chemical structure of compound Dc, showing a central pyrimidopyrimidinone core substituted with a cyclobutane ring, a 1,3,4-oxadiazole ring, and a 1,4-difluorocyclohexane ring. The cyclobutane ring is attached to the pyrimidopyrimidinone core via a solid wedge bond, indicating a specific stereochemistry.</p>

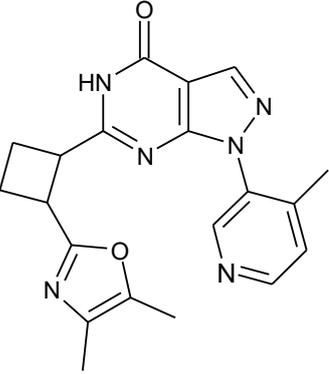
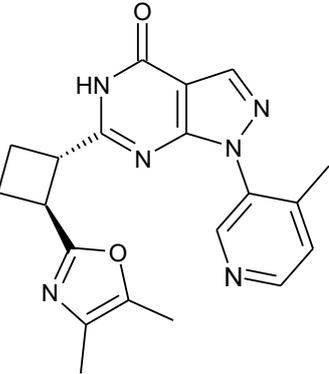
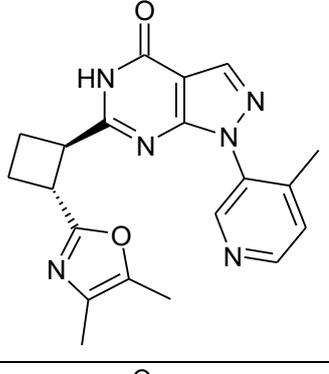
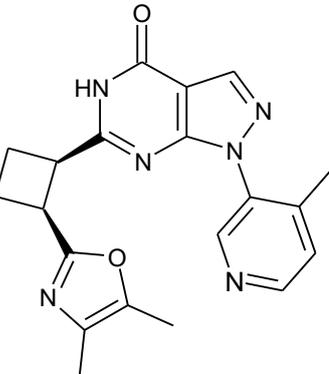
Composto da família D, exemplo de cobertura 4,

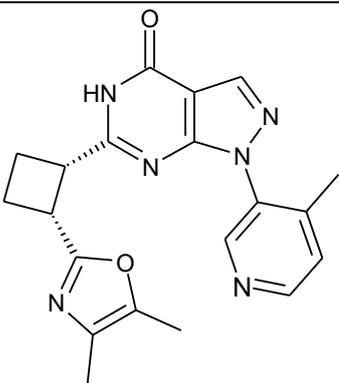
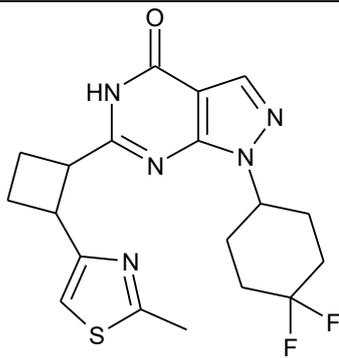
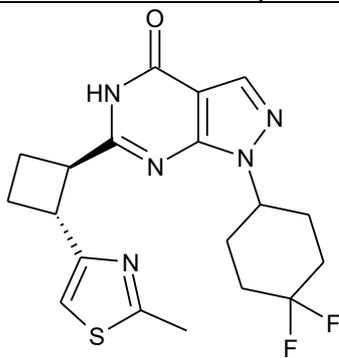
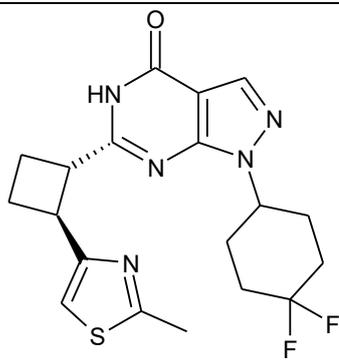
Dd	
E	 <p data-bbox="496 1077 1185 1108">Composto da família E, exemplo de cobertura 5,</p>
Ea	
Eb	

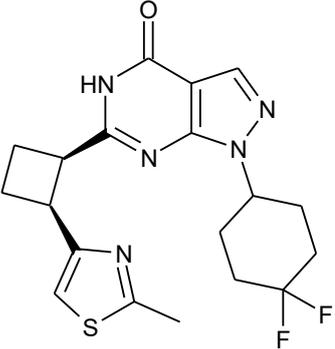
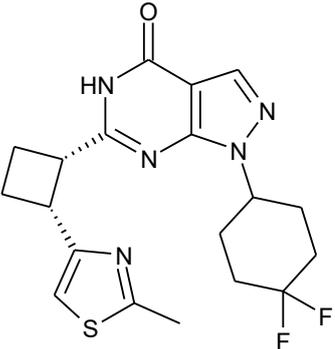
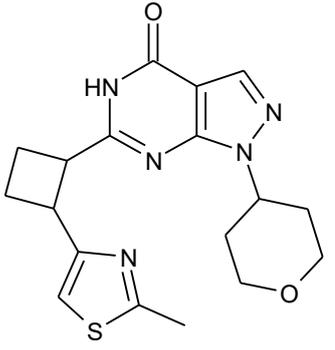
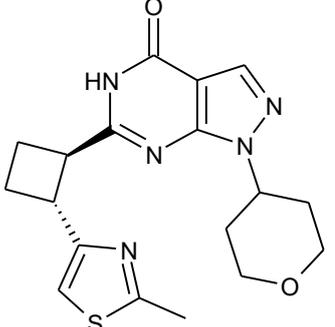
Ec	
Ed	
F	 <p data-bbox="496 1435 1185 1469">Composto da família F, exemplo de cobertura 6,</p>
Fa	

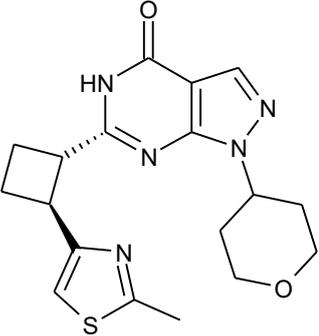
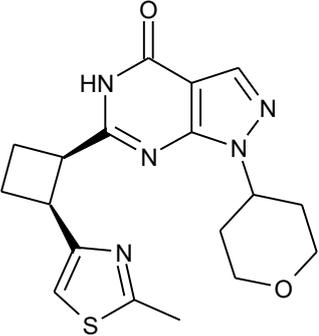
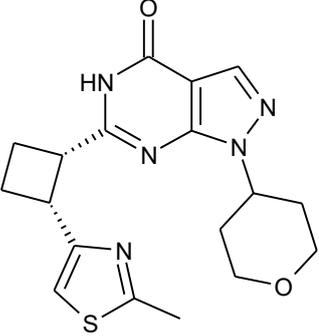
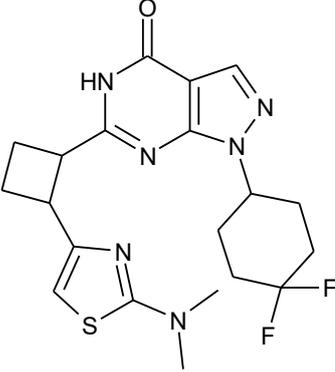
Fb	
Fc	
Fd	
G1	 <p data-bbox="485 1765 1198 1800">Composto da família G1, exemplo de cobertura 7,</p>

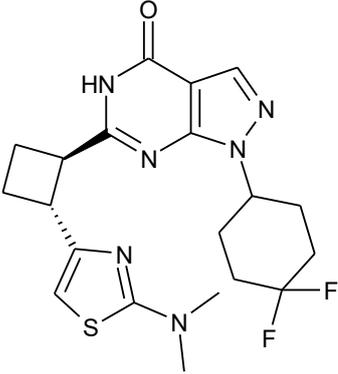
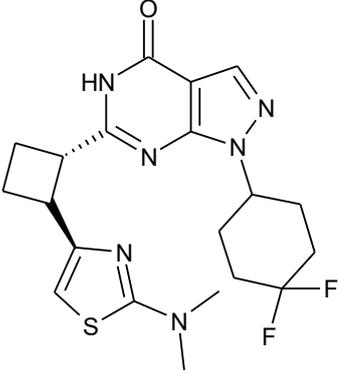
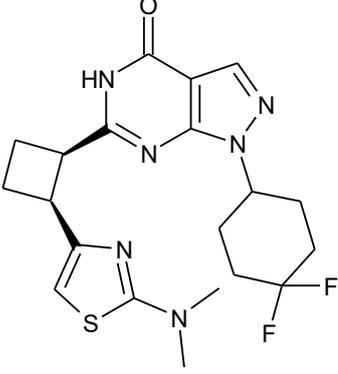
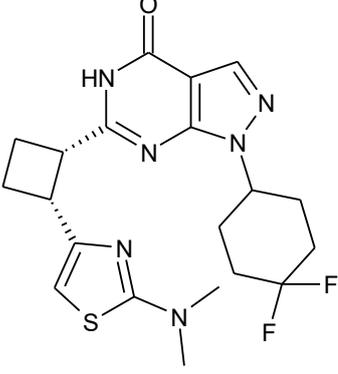
G1a	
G1b	
G1c	
G1d	

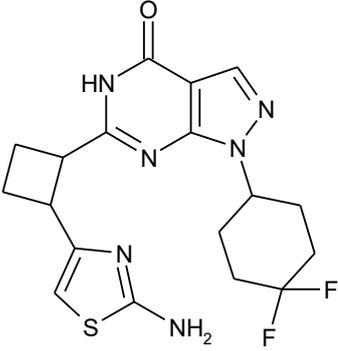
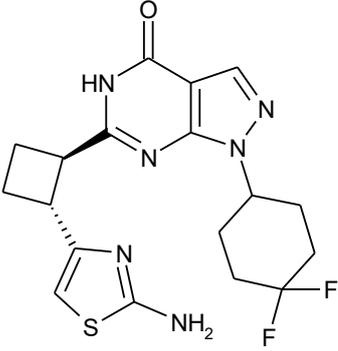
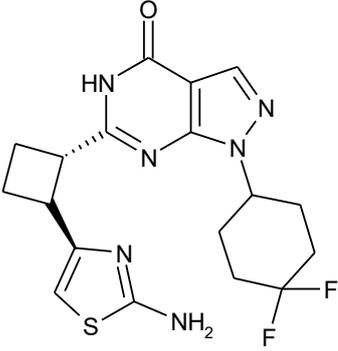
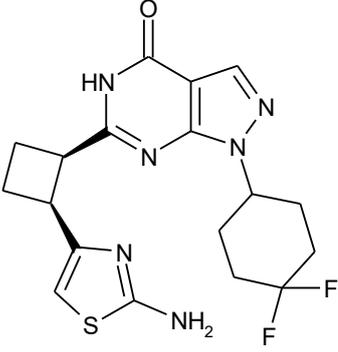
G2	 <p>Composto da família G2, exemplo de cobertura 8,</p>
G2a	
G2b	
G2c	

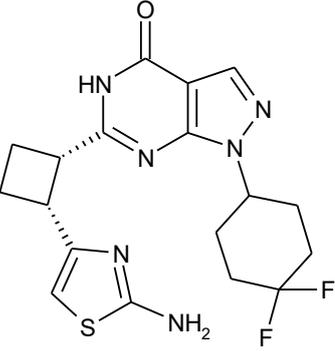
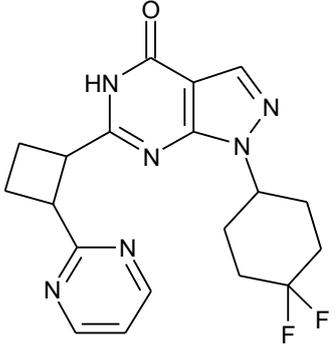
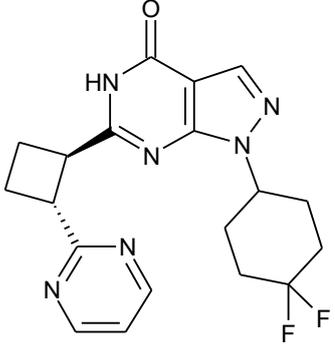
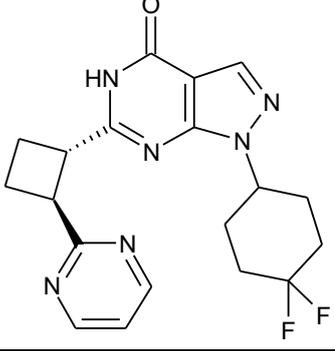
G2d	
H1	 <p data-bbox="485 1048 1197 1086">Composto da família H1, exemplo de cobertura 9,</p>
H1a	
H1b	

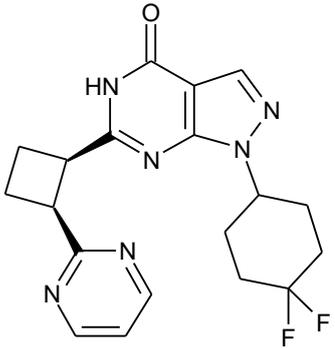
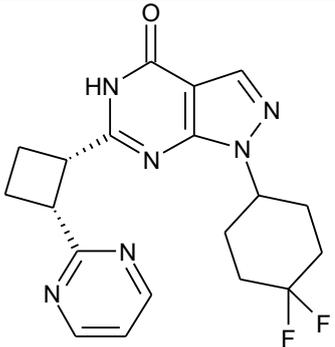
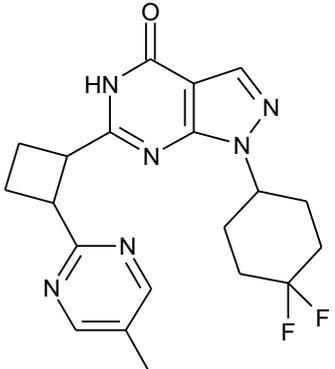
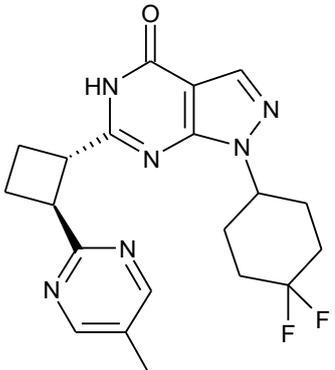
H1c	
H1d	
H2	 <p data-bbox="475 1375 1206 1413">Composto da família H2, exemplo de cobertura 10,</p>
H2a	

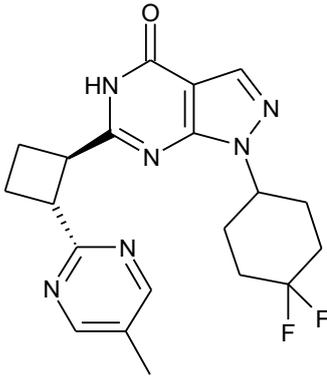
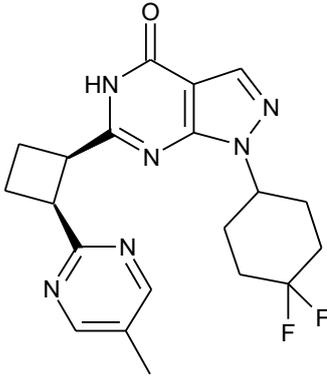
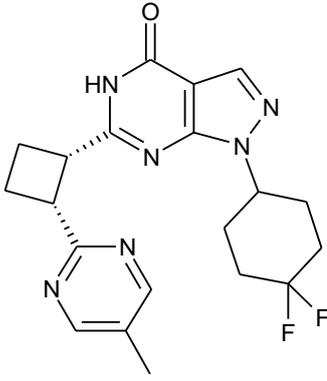
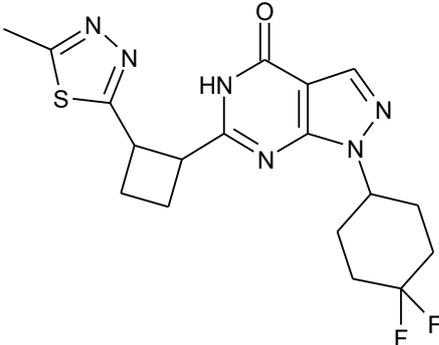
H2b	
H2c	
H2 d	
I	 <p data-bbox="491 1736 1189 1769">Composto da família I, exemplo de cobertura 11,</p>

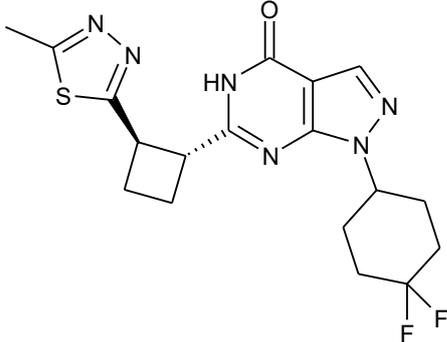
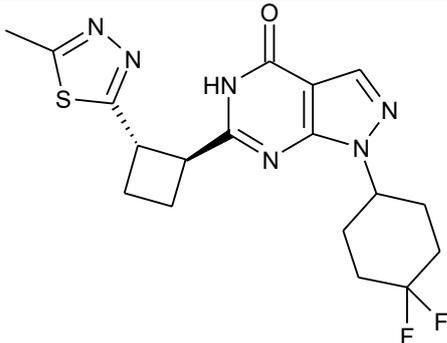
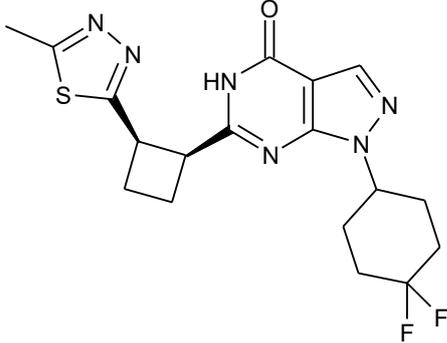
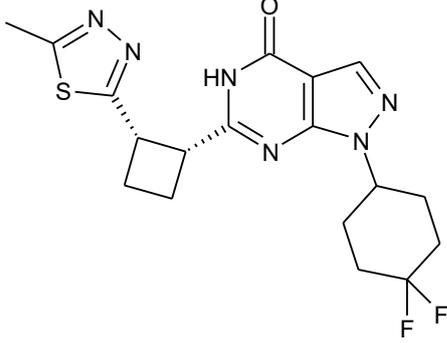
la	
lb	
lc	
ld	

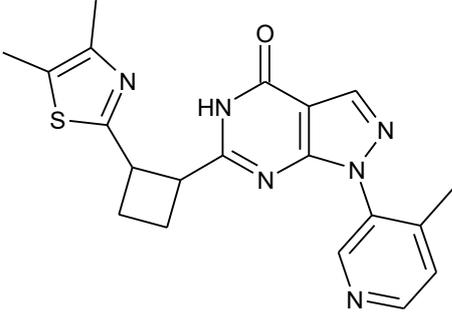
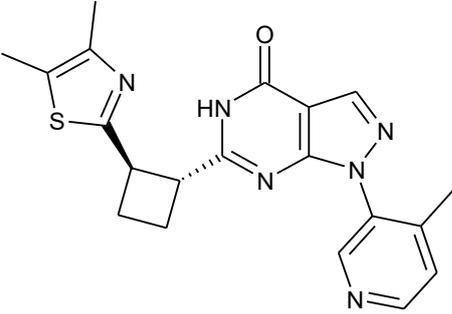
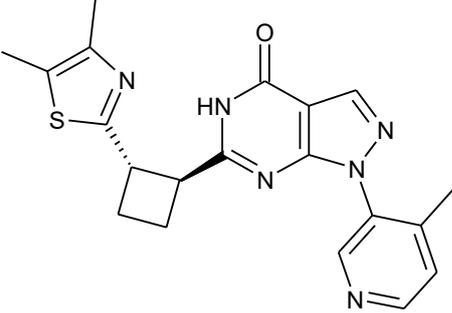
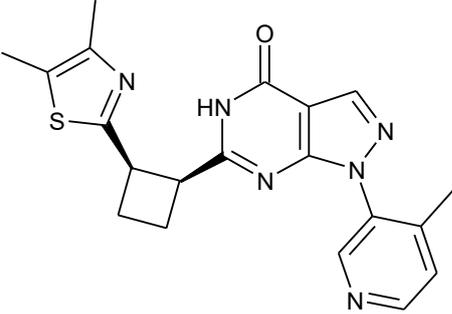
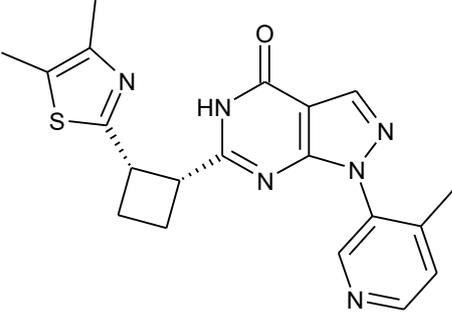
J	 <p>Chemical structure of compound J, showing a central pyrimidopyrimidinone core. The core is substituted with a cyclobutane ring, a thiazole ring with an amino group, and a piperidine ring with two fluorine atoms.</p>
Ja	<p>Composto da família J, exemplo de cobertura 12,</p>  <p>Chemical structure of compound Ja, showing the same core as J, but with the cyclobutane ring attached to the pyrimidine ring via a dashed bond, indicating a specific stereochemistry.</p>
Jb	 <p>Chemical structure of compound Jb, showing the same core as J, but with the cyclobutane ring attached to the pyrimidine ring via a solid wedge bond, indicating a specific stereochemistry.</p>
Jc	 <p>Chemical structure of compound Jc, showing the same core as J, but with the cyclobutane ring attached to the pyrimidine ring via a solid wedge bond, indicating a specific stereochemistry.</p>

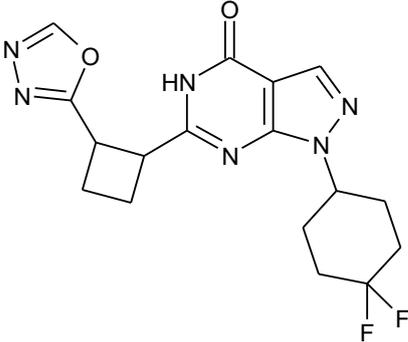
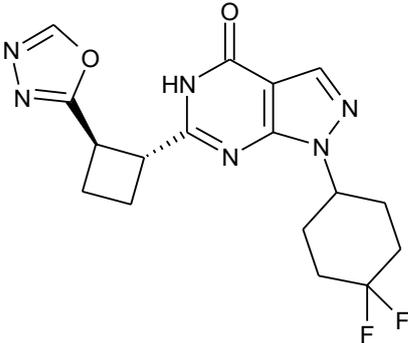
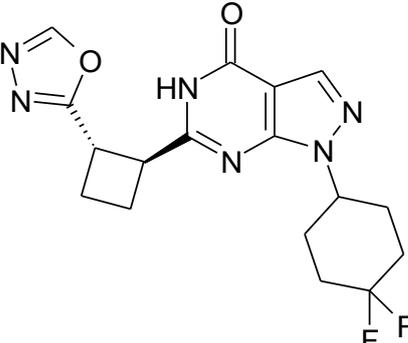
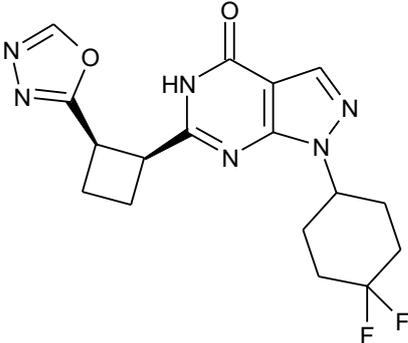
Jd	
K	 <p data-bbox="416 1010 1267 1048">Composto da família K, exemplo de coberturas 13, 14 e 15,</p>
Ka	
Kb	

Kc	
Kd	
L	 <p data-bbox="486 1400 1189 1435">Composto da família L, exemplo de cobertura 16,</p>
La	

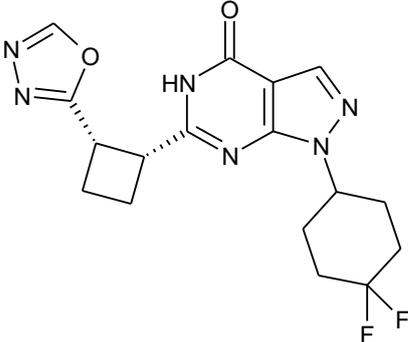
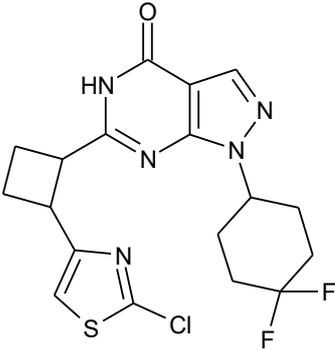
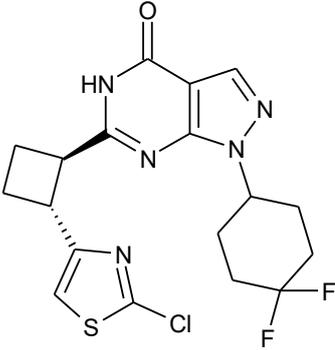
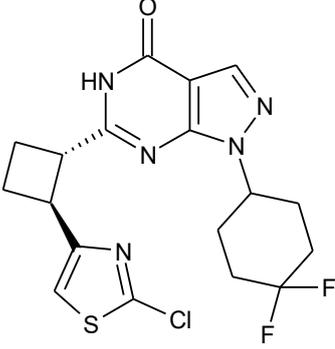
Lb	
Lc	
Ld	
M	 <p data-bbox="414 1825 1268 1870">Composto da família M exemplo de coberturas 17, 18 e 19,</p>

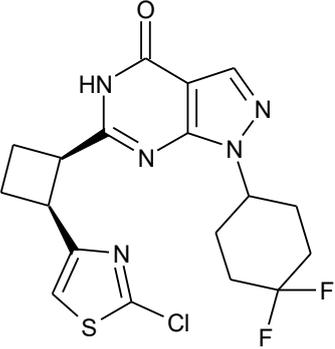
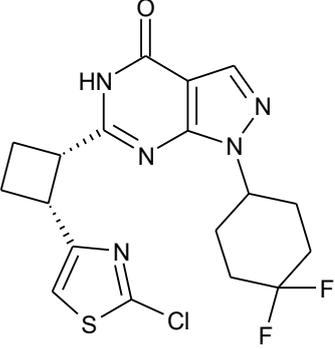
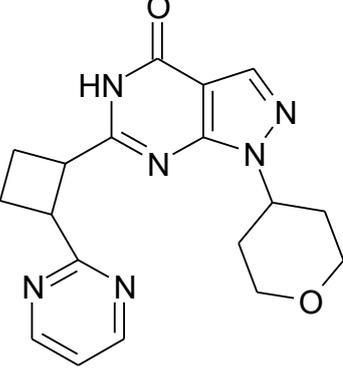
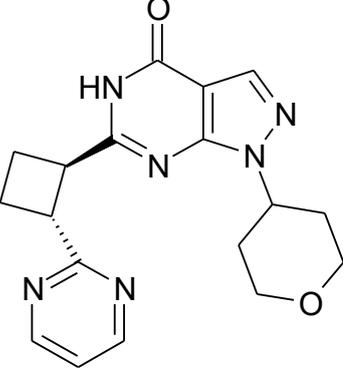
Ma	
Mb	
Mc	
Md	

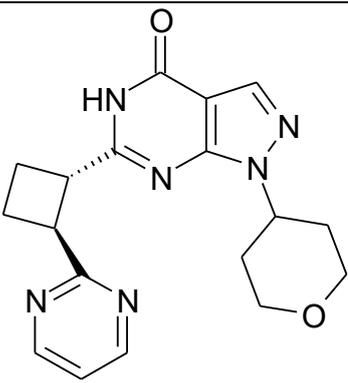
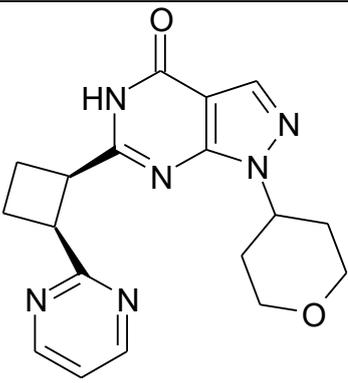
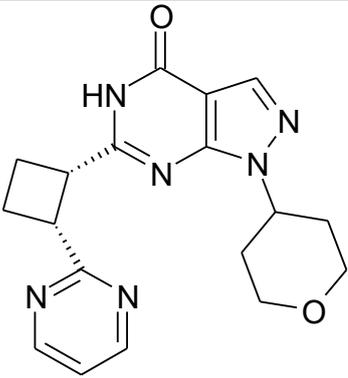
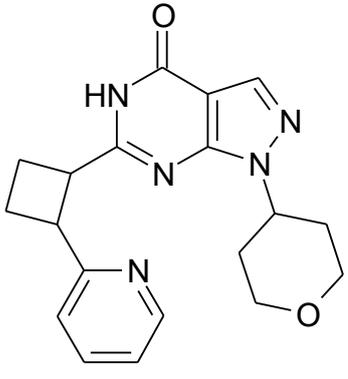
N	 <p>Composto da família N, exemplo de cobertura 20,</p>
Na	
Nb	
Nc	
Nd	

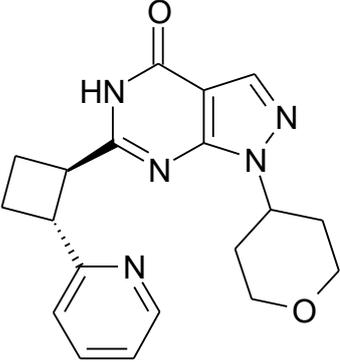
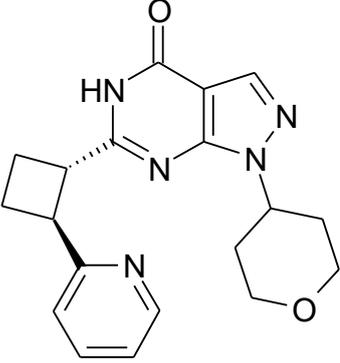
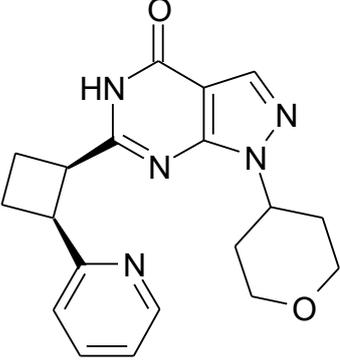
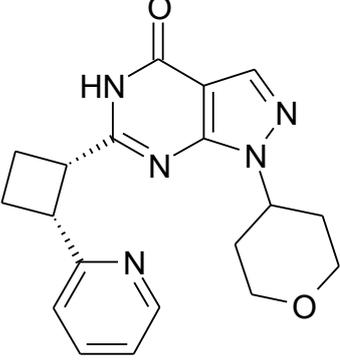
O	 <p>Chemical structure of compound O, showing a central pyrimidopyrimidinone core substituted with a cyclobutane ring, a 1,3,4-oxadiazole ring, and a 1,1-difluorocyclohexane ring.</p>
Oa	 <p>Chemical structure of compound Oa, showing a central pyrimidopyrimidinone core substituted with a cyclobutane ring, a 1,3,4-oxadiazole ring, and a 1,1-difluorocyclohexane ring. The cyclobutane ring is attached to the pyrimidopyrimidinone core via a dashed bond, indicating a specific stereochemistry.</p>
Ob	 <p>Chemical structure of compound Ob, showing a central pyrimidopyrimidinone core substituted with a cyclobutane ring, a 1,3,4-oxadiazole ring, and a 1,1-difluorocyclohexane ring. The cyclobutane ring is attached to the pyrimidopyrimidinone core via a solid wedge bond, indicating a specific stereochemistry.</p>
Oc	 <p>Chemical structure of compound Oc, showing a central pyrimidopyrimidinone core substituted with a cyclobutane ring, a 1,3,4-oxadiazole ring, and a 1,1-difluorocyclohexane ring. The cyclobutane ring is attached to the pyrimidopyrimidinone core via a solid wedge bond, indicating a specific stereochemistry.</p>

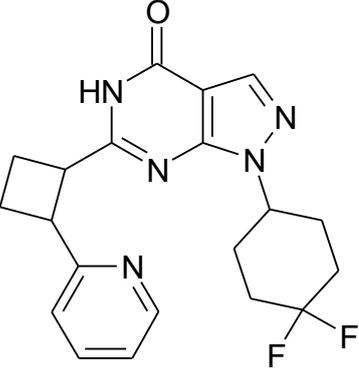
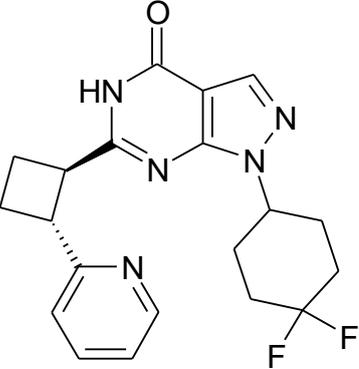
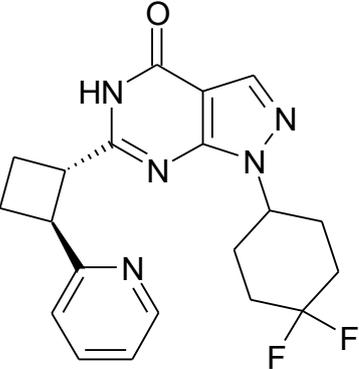
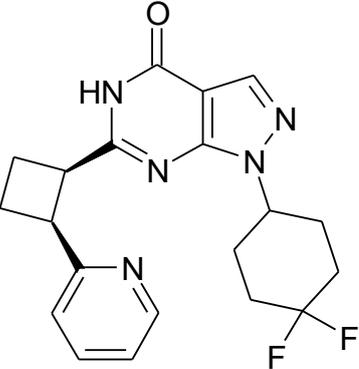
Composto da família O, exemplo de cobertura 21,

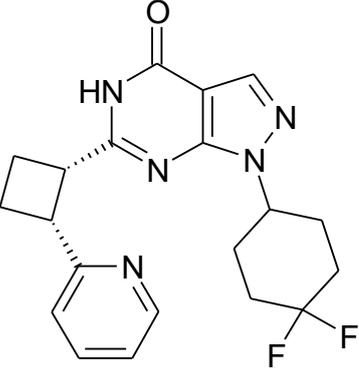
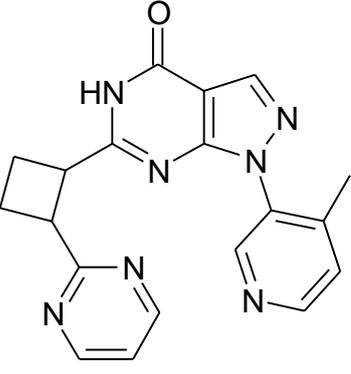
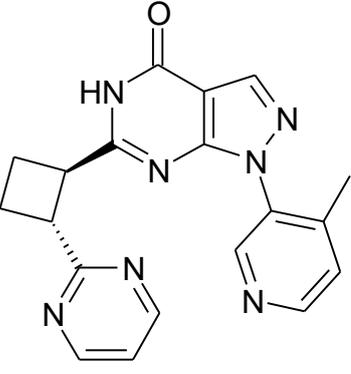
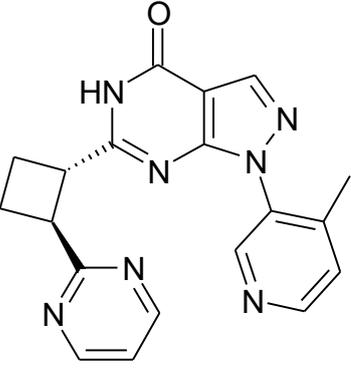
Od	 <p>Chemical structure of compound Od: A central pyrimidopyrimidinone core. The 2-position is substituted with a cyclobutane ring, which is further substituted with a 1,2,4-oxadiazole ring. The 4-position is substituted with a 1,2,4-triazole ring, which is further substituted with a 1,1-difluorocyclohexane ring.</p>
P	 <p>Chemical structure of compound P: A central pyrimidopyrimidinone core. The 2-position is substituted with a cyclobutane ring, which is further substituted with a 2-chlorothiophene ring. The 4-position is substituted with a 1,2,4-triazole ring, which is further substituted with a 1,1-difluorocyclohexane ring.</p> <p>Composto da família P, exemplo de cobertura 22,</p>
Pa	 <p>Chemical structure of compound Pa: A central pyrimidopyrimidinone core. The 2-position is substituted with a cyclobutane ring, which is further substituted with a 2-chlorothiophene ring. The 4-position is substituted with a 1,2,4-triazole ring, which is further substituted with a 1,1-difluorocyclohexane ring. The stereochemistry at the cyclobutane ring is different from compound P.</p>
Pb	 <p>Chemical structure of compound Pb: A central pyrimidopyrimidinone core. The 2-position is substituted with a cyclobutane ring, which is further substituted with a 2-chlorothiophene ring. The 4-position is substituted with a 1,2,4-triazole ring, which is further substituted with a 1,1-difluorocyclohexane ring. The stereochemistry at the cyclobutane ring is different from compound P.</p>

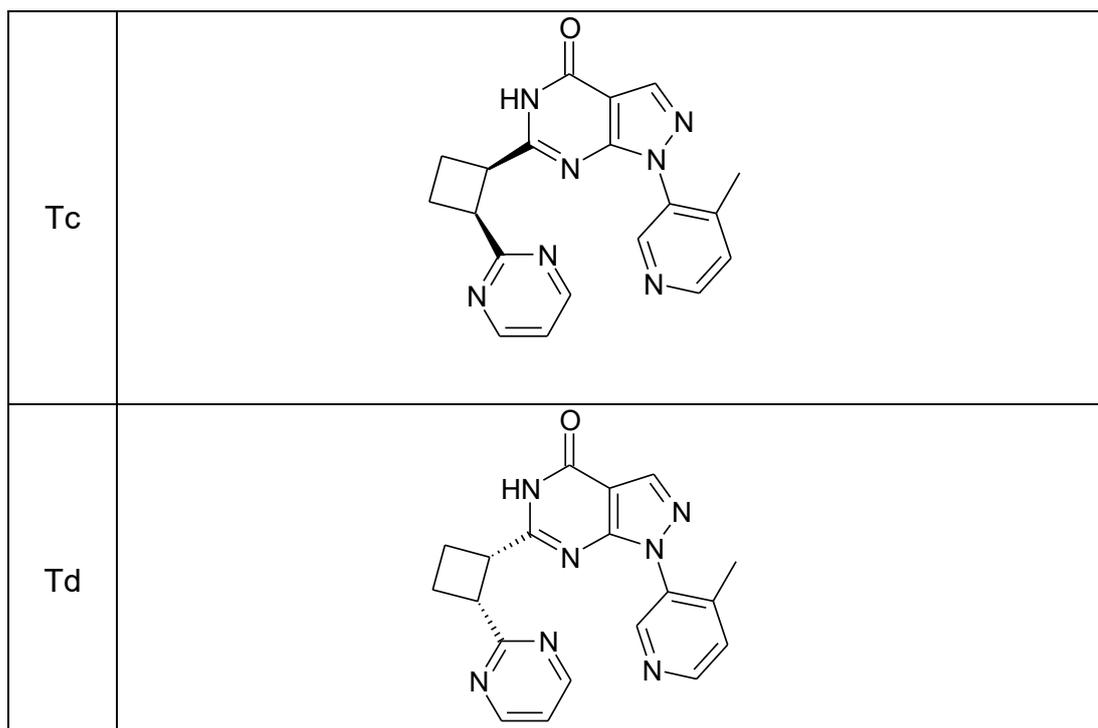
Pc	
Pd	
Q	 <p data-bbox="411 1406 1268 1444">Composto da família Q, exemplo de coberturas 23, 24 e 25,</p>
Qa	

Qb	
Qc	
Qd	
R	 <p data-bbox="411 1848 1270 1888">Composto da família R, exemplo de coberturas 29, 30 e 31,</p>

Ra	
Rb	
Rc	
Rd	

S	 <p>Chemical structure of compound S, featuring a central pyrimidopyrimidinone core. The core is substituted with a cyclobutane ring, a pyridine ring, and a 1,1-difluorocyclohexane ring.</p> <p>Composto da família S, exemplo de coberturas 32, 33 e 34,</p>
Sa	 <p>Chemical structure of compound Sa, showing the same core as S, but with the cyclobutane ring attached to the pyrimidopyrimidinone core via a dashed bond, indicating a specific stereochemistry.</p>
Sb	 <p>Chemical structure of compound Sb, showing the same core as S, but with the cyclobutane ring attached to the pyrimidopyrimidinone core via a solid wedge bond, indicating a specific stereochemistry.</p>
Sc	 <p>Chemical structure of compound Sc, showing the same core as S, but with the cyclobutane ring attached to the pyrimidopyrimidinone core via a solid wedge bond, indicating a specific stereochemistry.</p>

Sd	
T	 <p data-bbox="416 1059 1267 1095">Composto da família T, exemplo de coberturas 26, 27 e 28,</p>
Ta	
Tb	



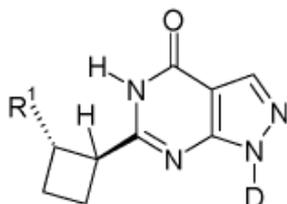
[00165] e os sais, de preferência sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, os solvatos dos mesmos e os solvatos dos sais mencionados acima dos mesmos.

[00166] Dentro do segundo grupo de compostos, os compostos que apresentam a configuração *trans* no que diz respeito à substituição no grupo ciclobutila podem ser preferidos sobre os compostos com a configuração *cis*. Dos possíveis compostos *trans* configurados um destes pode apresentar vantagens no que diz respeito à eficácia. Quanto mais eficaz é um composto, mais ele está entre os compostos preferidos. Outro critério que pode diferenciar os compostos preferidos de acordo com a presente invenção é o equilíbrio entre a eficácia e a segurança, tal como, por exemplo, a seletividade contra outros membros da família de PDE, tais como PDE1C.

[00167] Para um par de compostos *trans* configurados de acordo com a parte experimental, um único cristal de análise da estrutura de raios-X revelou que a estereoquímica absoluta do composto que apresentou menor eficácia do que o seu enantiômero é R,R. Como uma consequência desse fato, a estereoquímica absoluta do composto

com a maior eficácia é S, S.

[00168] Para o referido composto, a configuração S, S é representada por meio da seguinte estrutura de acordo com a fórmula geral (II) :

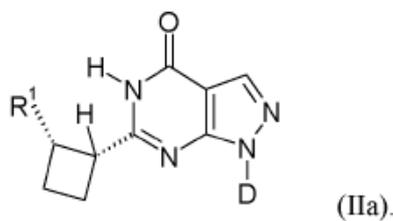
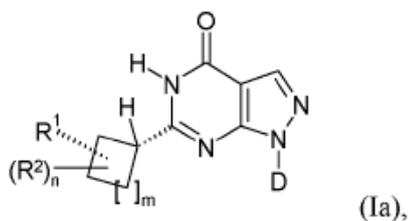


[00169] Por analogia, pode-se supor que, entre os compostos de acordo com a modalidade 25, esses compostos que mostram a mesma estereoquímica absoluta podem ser os mais ativos em comparação com os outros membros da família do mesmo composto. De acordo com a presente invenção, dentro do mesmo composto da família dos compostos mais ativos são preferidos em relação aos compostos menos ativos. A família de compostos é o grupo de compostos que diferem na sua estrutura química, apenas no que diz respeito às propriedades estereoquímicas.

[00170] Os estereoisômeros diferentes são sujeitos a modalidades individuais, de acordo com a presente invenção :

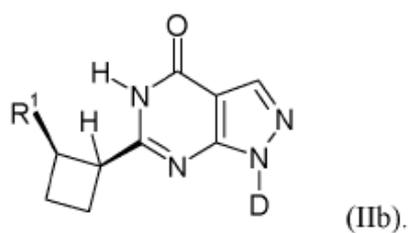
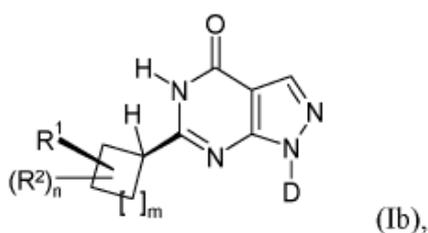
[00171] **Modalidade 26 da presente invenção** diz respeito a um composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 25, em que o composto exibe as seguintes propriedades estereoquímicas:

[00172] se o composto em geral pode ser representado por meio da fórmula (I) : se o composto geralmente pode ser representado por meio da fórmula geral (II) :



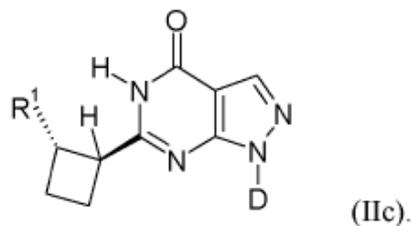
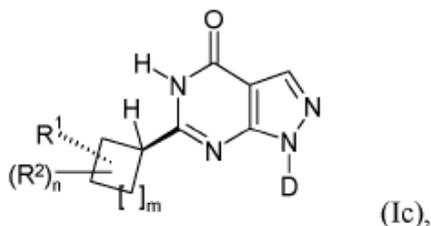
[00173] **Modalidade 27 da presente invenção** diz respeito a um composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 25, em que o composto exhibe as seguintes propriedades estereoquímicas :

[00174] se o composto em geral pode ser representado por meio da fórmula (I) : se o composto geralmente pode ser representado por meio da fórmula geral (II) :



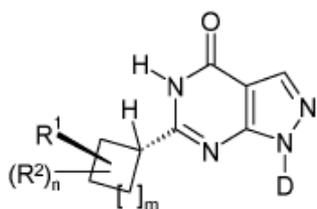
[00175] **Modalidade 28 da presente invenção** diz respeito a um composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 25, em que o composto exhibe as seguintes propriedades estereoquímicas :

[00176] se o composto em geral pode ser representado por meio da fórmula (I) : se o composto geralmente pode ser representado por meio da fórmula geral (II) :

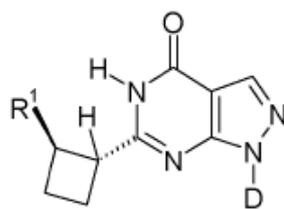


[00177] **Modalidade 29 da presente invenção** diz respeito a um composto de acordo com qualquer uma das modalidades 1 a 25, em que o composto exhibe as seguintes propriedades estereoquímicas :

[00178] se o composto em geral pode ser representado por meio da fórmula (I) : se o composto geralmente pode ser representado por meio da fórmula geral (II) :



(Id),



(IIId).

[00179] **Modalidade 30 da presente invenção** : Um outro conjunto de modalidade preferida da presente invenção deriva de cada uma das modalidades mencionadas acima a propósito dos compostos de acordo com a fórmula geral (I) ou (II), inclusive as propriedades estereoquímicas preferenciais relativas das mesmas, em que

[00180] sendo R^1 pirimidinila, ou piridila, de preferência pirimidin-2-ila ou piridin-2-ila,

[00181] $m = 1$,

[00182] $n = 0$ e

[00183] D é selecionado dentre o grupo que consiste em ciclopentila, ciclo-hexila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, 2 -, 3 - e 4-piridila

[00184] pelo qual ciclopentila e ciclo-hexila, de uma maneira opcional, podem ser substituídas por 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, F_3C- , HF_2C- e FH_2C- , de preferência por flúor ;

[00185] pelo qual tetra-hidropiranila, tetra-hidrofuranila, de uma maneira opcional podem ser substituídas por 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, F_3C- , HF_2C- e FH_2C- ;

[00186] pelo qual piridila de uma maneira opcional pode ser substituída por 1, 2, 3 ou 4, de preferência 1, 2 ou 3, mais preferencialmente 1 ou 2, substituintes, em que os referidos

substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C-, F₃C-CH₂- e metila ;

[00187] em que de preferência D é selecionado a partir do grupo que consiste em 4,4-difluorociclo-hex-1-ila, tetra-hidropiranila e 4-metil-3-piridila

[00188] e os sais, de preferência sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, os solvatos dos mesmos e os solvatos dos sais mencionados acima dos mesmos.

[00189] Para cada uma das modalidades 1 a 30 : sempre que D pode ser tetra-hidrofuranila, é preferencialmente tetra-hidrofuran-3-ila ; sempre que D pode ser tetra-hidropiranila, é preferível tetra-hidropiran-3-ila ou tetra-hidropiran-4-ila, mais preferencialmente, tetra-hidropiran-4-ila.

[00190] Para cada uma das modalidades 1 a 30 : o grupo heteroarila R¹ é de preferência ligado através de um átomo de carbono do anel do mesmo para o grupo cicloalquila que está ligado à posição 6 da estrutura principal de pirazolopirimidinona. De acordo com a fórmula geral (I), o referido grupo cicloalquila pode ser um grupo ciclobutila, ou um grupo ciclopentila, de acordo com a fórmula geral (II) o referido grupo cicloalquila é um grupo ciclobutila.

TERMOS E DEFINIÇÕES

[00191] Os termos não definidos especificamente na presente invenção devem ser dados o significado que seria dado a eles por uma pessoa versada na técnica, à luz da descrição e do contexto. Os exemplos incluem os substituintes específicos que ou átomos são apresentados com o seu código de uma letra 1 ou 2, assim como para o hidrogênio H, N para o nitrogênio, C para o carbono, O por oxigênio, S para o enxofre e do gênero. De uma maneira opcional, mas não obrigatória, a letra é seguida por um hífen para indicar uma ligação.

Tal como utilizado no relatório descritivo, a menos que seja especificado de uma outra maneira, os seguintes termos têm o significado indicado e as seguintes convenções são respeitadas.

[00192] Nos grupos, radicais ou porções definidos abaixo, o número de átomos de carbono é frequentemente especificado que precede o grupo de, por exemplo, alquila C1-6 significa um grupo alquila ou um radical alquila com 1 a 6 átomos de carbono. Em geral, para os grupos compreendendo dois ou mais subgrupos, o grupo nomeado é passado o ponto de fixação radical, por exemplo, "(CH₃)₂N-" significa um radical monovalente da fórmula (CH₃)₂N-, que está ligado através do átomo de nitrogênio do mesmo (ou seja, um substituinte dimetilamino-). Se o termo de um substituinte inicia ou termina com um sinal de menos ou hífen, isto é -, este sinal enfatiza o ponto de fixação, como no exemplo acima mencionado (CH₃)₂N-, em que o N está ligado ao grupo do qual o grupo dimetilamino é um substituinte. A menos que seja especificado de uma outra maneira, as definições convencionais de controle e os termos convencionais valências atômicas estáveis são presumidos e realizados em todas as fórmulas e grupos.

[00193] Em geral, se os termos são definidos especificamente com um determinado contexto, tais definições específicas prevalecem sobre as definições mais gerais, conforme descrito neste parágrafo.

[00194] Em geral, todas as "**formas tautoméricas e formas isoméricas e misturas**", quer de isômeros geométricos individuais ou de isômeros ópticos ou de misturas racêmicas ou não racêmicas de isômeros, de uma estrutura ou composto químico se destinam, a não ser que a forma estereoquímica específica ou a forma isomérica seja especificamente indicada no nome do composto ou na estrutura. As definições específicas prevalecem.

[00195] "**Substituição**" : O termo "**substituído**" tal como utilizado na presente invenção de uma maneira explícita ou implícita, significa

que qualquer átomo (s) de hidrogênio de um ou mais no átomo designado é substituído por meio de um membro do grupo indicado de substituintes, desde que a valência normal do átomo designado não seja excedida. No caso de um substituinte estar ligado através de uma ligação dupla, por exemplo, um substituinte oxo, tal substituinte substitui dois átomos de hidrogênio no átomo designado. A substituição deve resultar em um composto estável. O termo "estável", neste contexto, de preferência, significa um composto que, de um ponto de vista farmacêutico é química e fisicamente estável suficientemente, a fim de ser utilizado como um ingrediente farmacêutico ativo de uma composição farmacêutica. Se um substituinte não é definido, ele deve ser hidrogênio. Por meio do termo "**substituído de uma maneira opcional**" significa-se que tanto o grupo correspondente é substituído ou que não é. A caracterização que os substituintes do mesmo grupo podem ser "**selecionados de uma maneira independente um do outro**", entende-se, que os substituintes correspondentes podem ser os mesmos ou podem ser diferentes.

[00196] A frase "**farmaceuticamente aceitável**" é empregue na presente invenção para referir àqueles compostos, materiais, composições e / ou formas de dosagem que estão, dentro do âmbito do correto julgamento médico, adequados para utilização em contato com os tecidos de seres humanos ou, consoante o caso estar dos animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, comensurável com uma razão risco / benefício razoável.

[00197] "**Sal (is) farmaceuticamente aceitável (is)**" dos compostos de acordo com a presente invenção são objeto do presente invento também. O termo "**sal (is) farmaceuticamente aceitável (is)**" refere-se a derivados dos compostos descritos em que o composto

original está modificado, fazendo o ácido ou sais de base da mesma, de preferência, os sais de adição. Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, mineral ou sais de ácidos orgânicos de resíduos / partes básicas dos compostos da presente invenção tais como funções amino ; resíduos / partes de ácidos nos compostos da presente invenção podem formar os sais com alcalino ou bases orgânicas. Os sais farmacologicamente aceitáveis incluem os convencionais não tóxicos ou os sais de amônio quaternário do composto original formado, por exemplo, a partir de ácidos não tóxicos inorgânicos ou orgânicos. Por exemplo, tais sais convencionais não tóxicos incluem os derivados de ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfâmico, ácido fosfórico, ácido nítrico e similares, e os sais preparados a partir de ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido pantoico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido fenilacético, ácido glutâmico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido sulfanílico , 2-acetoxibenzoico, ácido fumárico, ácido toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, etano dissulfônico, ácido oxálico, ácido isetiônico e similares.

[00198] Os sais fisiologicamente aceitáveis com bases também podem incluir os sais com bases convencionais, tais como, a título de exemplo e, de preferência, sais de metais alcalinos (por exemplo sais de sódio e potássio), sais de metais alcalinoterrosos (por exemplo sais de cálcio e magnésio) e amoníaco, aminas orgânicas possuindo 1 a 16 átomos de C, tais como, a título de exemplo e, de preferência, a etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlo-hexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibenzilamina, N-metil-morfolina,

desidroabietilamina, arginina, lisina, etilenodiamina e metilpiperidina e similares.

[00199] Os sais farmacologicamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto original com as propriedades básicas ou ácidas por meio de métodos químicos convencionais. Geralmente, os sais podem ser preparados por meio da reação do ácido livre ou base destes compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriados em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois ; geralmente, meios não aquosos como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol, ou acetonitrila são preferidos.

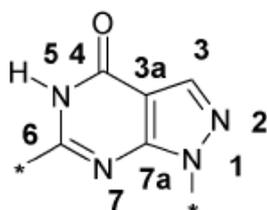
[00200] Um "**profármaco**" é considerado um composto que é concebido com a finalidade de liberar um composto biologicamente ativo de acordo com a presente invenção in vivo, que o tal pro-fármaco é administrado a um sujeito mamífero. Os profármacos de compostos de acordo com a presente invenção são preparados por meio da modificação dos grupos funcionais presentes no composto da presente invenção, de tal forma que essas modificações são retransformadas aos grupos funcionais originais, em condições fisiológicas. Será apreciado que os profármacos dos compostos de acordo com a presente invenção são sujeitos à presente invenção também.

[00201] "**Metabolitos**" são considerados como derivados dos compostos de acordo com a presente invenção, que são formados in vivo. Os metabolitos ativos são tais metabolitos que causam um efeito farmacológico. Será apreciado que os metabolitos dos compostos de acordo com a presente invenção são sujeitos à presente invenção, bem como, em particular, os metabolitos ativos.

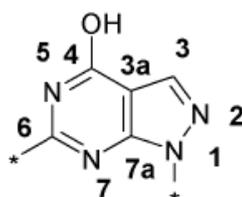
[00202] Alguns dos compostos podem formar "**solvatos**". Para os fins da presente invenção, o termo "solvatos" refere-se àquelas formas dos compostos, que formam, no estado sólido ou líquido, um complexo

de coordenação com moléculas de solvente. Os hidratos são uma forma específica de solvatos, em que a coordenação é realizada com água. De acordo com a presente invenção, o termo é usado de preferência para os solvatos, tais como sólidos amorfos ou solvatos mais preferivelmente cristalinos.

[00203] **"Estrutura principal"** : A estrutura principal dos compostos de acordo com a presente invenção é representada por meio da estrutura do seguinte núcleo. A numeração das posições dos átomos do membro do anel está indicada em negrito :



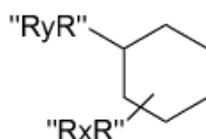
[00204] Será evidente para aquele que é versado na técnica, que esta estrutura principal pode ser descrita por meio da sua forma tautomérica "enol"



[00205] No contexto da presente invenção, ambas as representações estruturais da estrutura principal serão consideradas o assunto da presente invenção, mesmo se apenas um dos dois representantes seja apresentado. Sem intenção de ser limitante ou ligada, acredita-se que, para a maioria dos compostos em condições ambientais e com a mesma em condições que são as condições relevantes para uma composição farmacêutica compreendendo os referidos compostos, o equilíbrio das formas tautoméricas se situa no lado da representação de pirazolopirimidin-4-ona. Portanto, todas as

modalidades são apresentadas como derivados de pirazolopirimidin-4-ona ou, mais precisamente, como pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-ona.

[00206] "**Ligações**" : se dentro de uma fórmula química de um sistema de anel ou um grupo definido, um substituinte está de maneira direta ligado a um átomo ou um grupo tal como "RyR" na fórmula abaixo, isto significa que o substituinte está apenas ligado ao correspondente átomo. Se, contudo, a partir de um outro substituinte, como "RxR" uma ligação não está especificamente ligada a um átomo do sistema de anel, mas desenhada para o centro do anel ou um grupo, isto significa que este substituinte "RxR" pode estar ligado a qualquer átomo do anel do sistema / grupo significativo, a menos que seja indicado de uma outra maneira.



[00207] O símbolo de ligação "-" (= sinal de menos) ou o símbolo "-*" (= sinal de menos seguido por um sinal de asterisco) significa a ligação por meio do qual um substituinte está ligado à parte restante da correspondente molécula / estrutura principal. Nos casos em que o sinal de menos não parece ser suficientemente claro, pode ser adicionado um asterisco para o símbolo de ligação "-", a fim de determinar o ponto de ligação da referida ligação com a parte correspondente da molécula principal / estrutura principal.

[00208] O termo "**C1-6-alquila**" denota um grupo hidrocarboneto saturado, ramificado ou não ramificado com 1 a 6 átomos de C. Exemplos de tais grupos incluem metila, etila, n-propila, iso-propila, butila, iso-butila, sec-butila, terc-butila, n-pentila, iso-pentila, neo-pentila, terc-pentila, n-hexila, iso-hexila. Esta definição aplica-se para a utilização de "**alquila**", em qualquer contexto razoável, dentro da presente descrição, na ausência de uma definição adicional.

[00209] O termo "**C3-7-cicloalquila**" significa um grupo monocíclico saturado com 3 a 7 átomos no anel C. São preferidos os grupos cicloalquila de 5 ou 6 membros. Não existem átomos no anel que não sejam átomos de carbono. Exemplos desses grupos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila. Esta definição aplica-se para "**cicloalquila**", em qualquer contexto razoável, dentro da presente descrição, na ausência de uma definição adicional.

[00210] O termo "**heteroarila**" usado neste pedido de patente significa um sistema de anel aromático monocíclico, heterocíclico que inclui dentro do sistema de anel em si, além de pelo menos um átomo de C de um ou mais heteroátomo (s), que são de uma maneira independente selecionados a partir de N, O e / ou S. São preferidos as heteroarilas com 1 a 3 heteroátomos ou de 1 a 2 heteroátomos, ou um heteroátomo. Heteroátomo preferido é N.

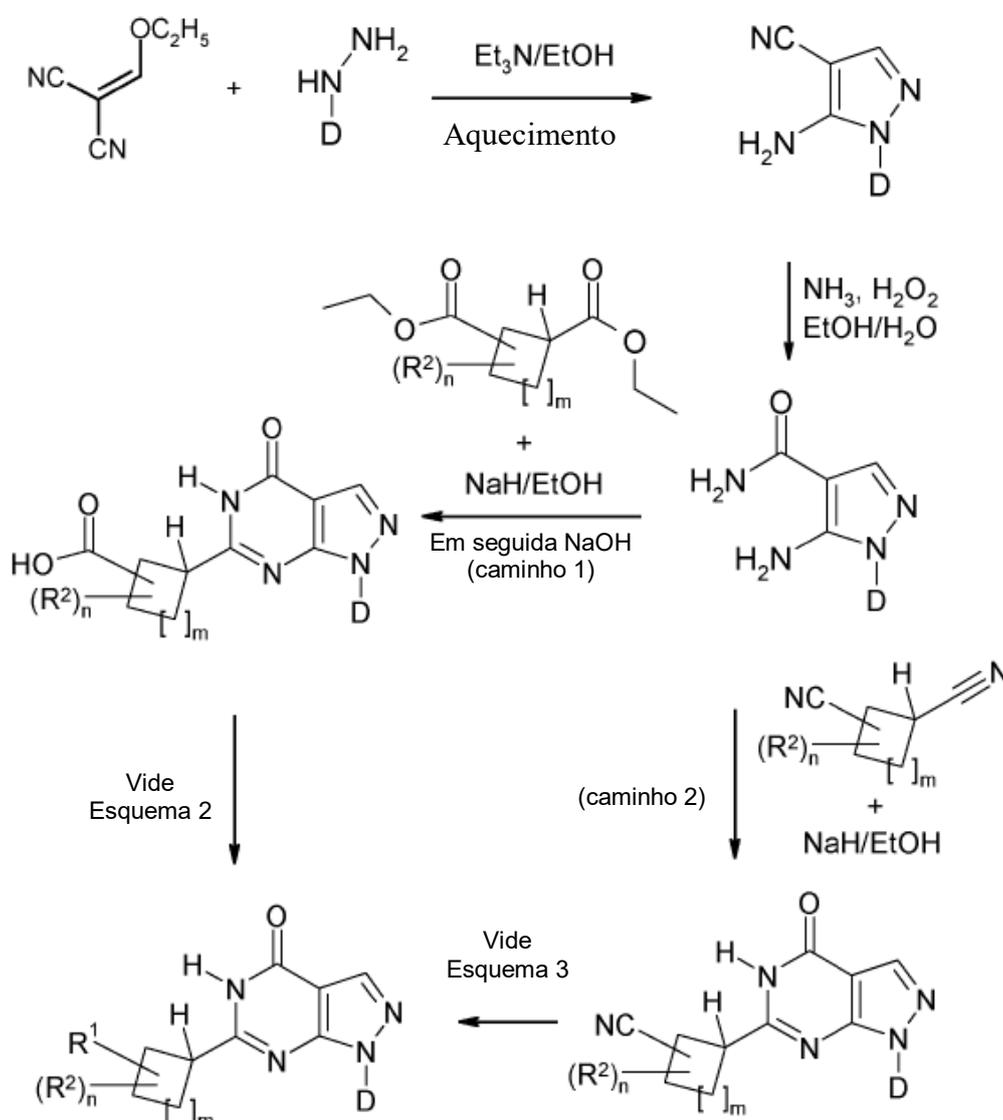
[00211] Os termos "**piridila**" definem um substituinte piridina, por vezes também chamado de piridinila.

[00212] Expressões como "**prevenção**", "**profilaxia**", "**tratamento profilático**" ou "**tratamento preventivo**" utilizadas na presente invenção devem ser entendidas como sinônimo e no sentido de que o risco de desenvolver uma condição mencionada anteriormente é reduzido, especialmente em um doente com risco elevado para as referidas condições ou uma anamnese correspondente. Dessa maneira, a expressão "a prevenção de uma doença", tal como utilizado na presente invenção, significa a gestão e cuidado de um indivíduo em risco de desenvolver a doença antes do aparecimento clínico da doença. O objetivo da prevenção é combater o desenvolvimento da doença, condição ou distúrbio, e inclui a administração dos compostos ativos para evitar ou retardar o aparecimento dos sintomas ou complicações e para prevenir ou retardar o desenvolvimento de doenças relacionadas com, condições ou distúrbios. O sucesso do dito

tratamento preventivo é refletido estatisticamente por meio da incidência reduzida da referida condição dentro de uma população de pacientes em risco desta condição, em comparação com uma população de doentes equivalente sem tratamento preventivo.

[00213] A expressão "**tratamento**" ou "**terapia**" significa de preferência um tratamento terapêutico (por exemplo, de preferência, ser humano) em pacientes que já tenham desenvolvido uma ou mais das referidas condições, manifestam, de forma aguda ou crônica, incluindo o tratamento sintomático, a fim de aliviar os sintomas da indicação específica ou tratamento causal, a fim de inverter ou reverter, de maneira parcial, a condição ou retardar a progressão da indicação, desde que isso seja possível, dependendo da condição e da gravidade da mesma. Dessa maneira, a expressão "tratamento de uma doença", tal como utilizado na presente invenção, significa a gestão e cuidado de um doente tendo desenvolvido a doença, condição ou distúrbio. O objetivo do tratamento consiste em combater a doença, estado, distúrbio ou um sintoma do mesmo. O tratamento inclui a administração dos compostos ativos para eliminar ou controlar a doença, condição ou distúrbio, bem como para aliviar os sintomas ou complicações associadas com a doença, condição ou distúrbio.

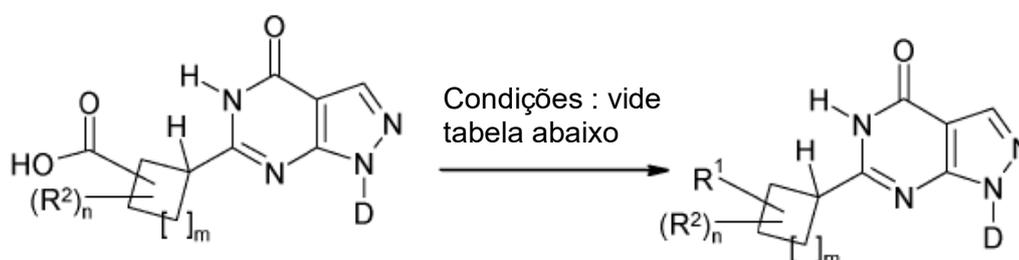
[00214] Os esquemas seguintes ilustram em geral como para a fabricação dos compostos da presente invenção, a título de exemplo. Os substituintes podem ser abreviados tal como definidos para as modalidades da fórmula (I) se não for definido de outro modo dentro do contexto dos esquemas :

Esquema 1

[00215] Esquema 1 : Em uma primeira etapa, 2-etóxi-malononitrila é condensado com hidrazinas monossustituídas, por meio do aquecimento em um solvente adequado tal como etanol, na presença de uma base (por exemplo trietilamina), com a finalidade de formar o correspondente 5-amino-1H-pirazol-4 -carbonitrila. Estes compostos são convertidos em uma segunda etapa para as amidas correspondentes, por exemplo, por meio do tratamento de uma solução etanólica de amônia (25 % em água) e peróxido de hidrogênio (35 % em água). Em uma terceira fase, o aquecimento com diésteres

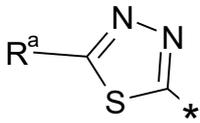
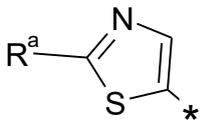
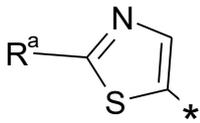
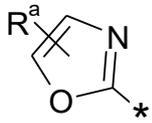
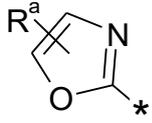
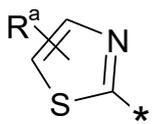
de ácidos dicarboxílicos, sob condições básicas (por exemplo, hidreto de sódio em etanol), seguido por meio da adição de hidróxido de sódio aquoso leva a 4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-ila substituído de ácidos carboxílicos (caminho 1). O grupo de ácido carboxílico funcional, é convertido a um grupo heteroarila, tal como descrito no Esquema 2 rendendo pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-onas como produtos finais. Alternativamente, 4-oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-il nitrilas substituídas podem ser sintetizadas a partir de dinitrilas por meio do aquecimento sob condições básicas (por exemplo, hidreto de sódio em etanol) na terceira etapa (caminho 2). O grupo funcional nitrila é ainda convertido em heteroarila, tal como descrito no Esquema 3 rendendo pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-onas como produtos finais. [cf., por exemplo, A. Miyashita *et al.*, *Heterocycles* **1990**, 31, 1309ff].

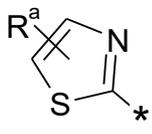
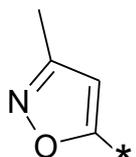
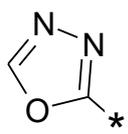
Esquema 2



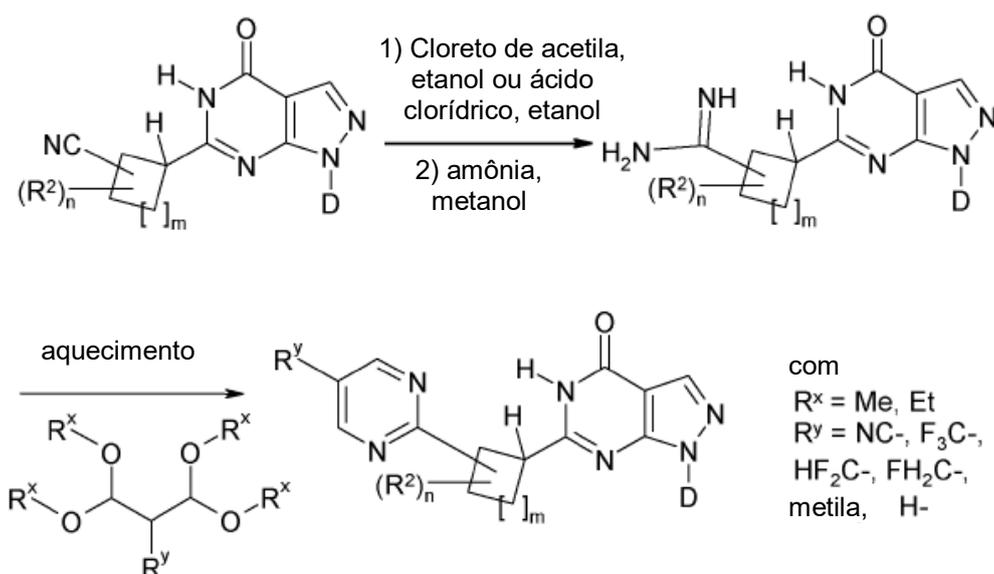
[00216] Esquema 2 : 4-Oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-6-ila substituída de ácidos carboxílicos são tratadas nas condições indicadas na tabela a seguir, com a finalidade de formar pirazolo [3,4 - d] pirimidin-4-onas substituídas por heteroarila como produtos finais. R^a é um substituinte de R¹.

Condições como mencionadas no esquema 2	R ¹	R ^a
1.) Reação com HATU e DIPEA seguida por meio de uma hidrazida de ácido carboxílico. 2.) Tratamento com reagente de Lawesson em THF em temperaturas elevadas.		H-, F ₃ C-, HF ₂ C-, FH ₂ C-, metila

Condições como mencionadas no esquema 2	R ¹	R ^a
1.) Reação com cloreto de oxalila em THF seguida por meio de Tratamento com trimetilsilidiazometano seguida por meio de ácido clorídrico em dioxano. 2.) Reação com a tioamida em EtOH.		H-, F ₃ C-, HF ₂ C-, FH ₂ C-, metila
1.) Reação com cloreto de oxalila em THF seguida por meio de Tratamento com trimetilsilidiazometano seguida por meio de ácido clorídrico em dioxano. 2.) Reação com uma tioureia em EtOH.		H-, F ₃ C-, HF ₂ C-, FH ₂ C-, metila
3.) Reação com cloreto de oxalila em THF seguida por meio de Tratamento com trimetilsilidiazometano e ácido clorídrico em dioxano. 4.) Reação com uma tioureia em EtOH.		H ₂ N-, (CH ₃) ₂ N-
1.) Reação com TBTU e DIPEA seguida por meio de um 2-amino-álcool. 2.) Oxidação com Dess-Martin-Periodinano em diclorometano. 3.) Tratamento com reagente Burgess em DME em temperaturas elevadas.		H-, NC-, F ₃ C-, HF ₂ C-, FH ₂ C-, metila
1.) Reação com TBTU e DIPEA seguida por meio de um cloridrato de 2-amino-cetona. 2.) Tratamento com reagente Burgess em DME em temperaturas elevadas.		H-, NC-, F ₃ C-, HF ₂ C-, FH ₂ C-, metila
1.) Reação com TBTU e DIPEA seguida por meio de um 2-amino-álcool. 2.) Oxidação com Dess-Martem-Periodinano em diclorometano. 3.) Tratamento com reagente de Lawesson em THF em temperaturas elevadas.		H-, NC-, F ₃ C-, HF ₂ C-, FH ₂ C-, metila

Condições como mencionadas no esquema 2	R ¹	R ^a
1.) Reação com TBTU e DIPEA seguida por meio de um cloridrato de 2-amino-cetona. 2.) Tratamento com reagente de Lawesson em THF em temperaturas elevadas.		H-, NC-, F ₃ C-, HF ₂ C-, FH ₂ C-, metila
1.) Reação com TBTU e DIPEA seguida por meio de cloridrato de 1,2-dimetil-hidroxilamina. 2.) Reação com uma mistura preparada de uma maneira separada a partir de propan-2-ona oxima e n-butillítio seguida por meio de Tratamento com ácido sulfúrico em THF / água.		-
1.) Reação com TBTU e DIPEA seguida por meio de hidrato de hidrazina. 2.) Tratamento com trietoximetano em temperaturas elevadas.		-

Esquema 3

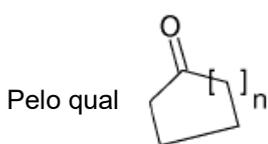
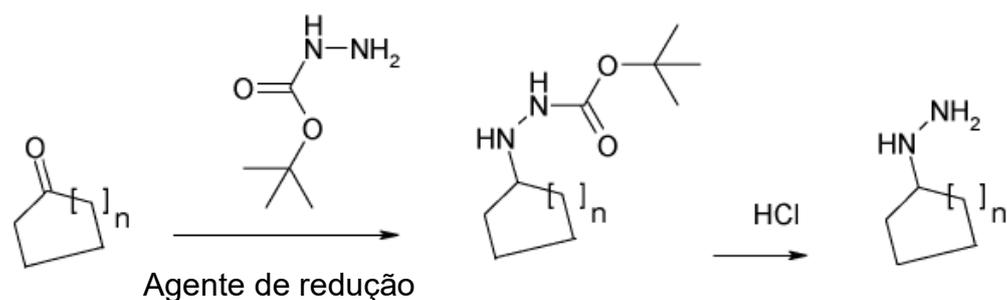


[00217] Esquema 3: nitrilas substituídas por 4-Oxo-4,5-di-hidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-ila são misturadas com metanol e tratadas com cloreto de acetila ou, de uma maneira alternativa, misturadas com

uma solução saturada de ácido clorídrico em etanol. Os intermediários são tratados em uma segunda etapa com uma solução de amônia em metanol com a finalidade de formar as amidinas correspondentes. A reação com um 1,1,3,3-tetralcoxiopropano rende pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas substituídas por pirimidin-2-ila como produtos finais.

[00218] Os processos alternativos adicionais para a preparação de pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas são conhecidos na técnica e podem, de alguma maneira, ser empregados para a sintetização dos compostos da presente invenção (vide, por exemplo : P. Schmidt *et al.*, *Helvetica Chimica Acta* **1962**, 189, 1620ff.).

Esquema 4

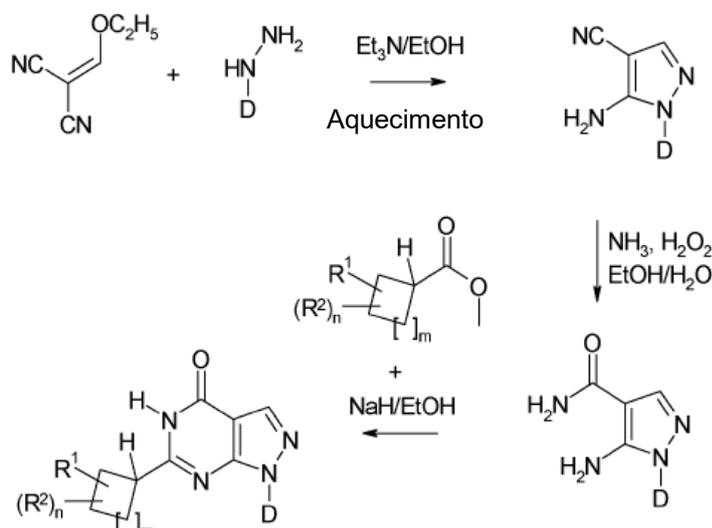


é ciclopentila ou ciclo-hexila substituída de uma maneira opcional como definido na fórmula (I). De uma maneira consequente, $n = 1$ ou 2

[00219] Esquema 4 : Os derivados de hidrazina monossustituídos, que são usados na etapa 1 do esquema 1 podem ser preparados por meio de uma aminação redutiva de uma cetona com terc-butil éster de ácido hidrazinacarboxílico seguida por meio de uma etapa de desproteção como mostrado no esquema 4 para um D sendo ciclopentila ou ciclo-hexila como definido na fórmula geral (I) [cf., por exemplo, J.W. Timberlake *et al.*, "*Chemistry of Hydrazo-, Azo- and Azoxy Groups*" ; Patai, S., Ed. ; 1975, Chapter 4 ; S. C. Hung *et al.*,

Journal of Organic Chemistry 1981, 46, 5413 - 5414].

Esquema 5



[00220] Esquema 5 : Como descrito no esquema 1, em uma primeira etapa 2-etoximetileno-malononitrila é condensado com hidrazinas monossustituídas por meio do aquecimento em um solvente apropriado do tipo etanol na presença de uma base (por exemplo, trietilamina) com a finalidade de formar as 5-amino-1H-pirazol-4-carbonitrilas correspondentes. Estes compostos são convertidos em uma segunda etapa às amidas correspondentes, por exemplo, por meio do tratamento de uma solução etanólica com amônia (25 % em água) e peróxido de hidrogênio (35 % em água). Em uma Terceira etapa, o aquecimento com R¹ e R² substituídos com ciclobutila ou ciclopentila de éster de ácido carboxílico mediante condições básicas (por exemplo, hidreto de sódio em etanol) conduz ao pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas final como produtos finais. [cf., por exemplo, A. Miyashita *et al.*, *Heterocycles* **1990**, 31, 1309ff]. Este procedimento é descrito em mais detalhes por R¹ sendo piridinila, m sendo 1 e n sendo 0 na seção experimental (exemplos 29 a 32).

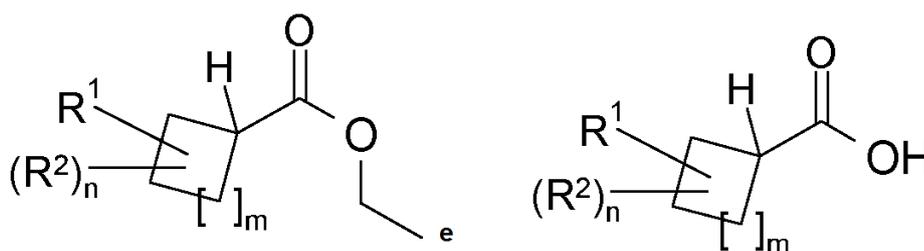
[00221] Informações adicionais podem ser encontradas em:

- WO 2004 / 099210 (em particular na página 9, último parágrafo à página 14, linha 8, incorporado por meio de referência),

- com respeito à fabricação geral dos compostos com D sendo tetra-hidropiranila mais informações podem ser encontradas no WO2009 / 121919, particularmente nas páginas 120 a 125 e na parte experimental do mesmo (incorporado na presente invenção por meio de referência),

- com respeito a D sendo 4,4-difluorociclo-hexila mais informações podem ser encontradas no WO 2010 / 026214, particularmente nas páginas 59 a 63 e na parte experimental do mesmo (incorporado na presente invenção por meio de referência),

- e na parte experimental do mesmo (modalidades exemplares) da descrição. A letra em particular com respeito à fabricação de dois blocos de construção :



MÉTODO DE TRATAMENTO

[00222] A presente invenção refere-se a compostos, que são considerados eficazes no tratamento de doenças. Os compostos de acordo com a presente invenção são inibidores eficazes e seletivos da fosfodiesterase 9A e podem ser utilizados para o desenvolvimento de medicamentos. Tais medicamentos devem ser preferencialmente utilizados para o tratamento de doenças nas quais a inibição do PDE9A pode proporcionar um efeito terapêutico, profilático ou modificador da doença. De preferência, os medicamentos podem ser utilizados com a finalidade de melhorar a percepção, concentração, cognição, aprendizagem ou a memória, tal como as que ocorrem em particular em situações / doenças / síndromes, como : comprometimento cognitivo leve, aprendizagem associada à idade e prejuízos de memória, perdas de memória associadas à idade,

demência vascular, traumatismo crânio-encefálico, acidente vascular cerebral, demência ocorre após acidentes vasculares cerebrais (AVC pós-demência), demência pós-traumática, deficiências de concentração gerais, deficiências de concentração em crianças com aprendizagem e problemas de memória, doença de Alzheimer, demência do corpo de Lewy, demência com degeneração dos lobos frontais, incluindo síndrome de Pick, doença de Parkinson, paralisia nuclear progressiva, demência com degeneração corticobasal, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doença de Huntington, esclerose múltipla, degeneração talâmica, demência da doença de Creutzfeldt-Jacob, demência HIV, epilepsia, epilepsia do lobo temporal, esquizofrenia, esquizofrenia (com demência), psicose de Korsakoff ou comprometimento cognitivo associado com depressão ou distúrbio bipolar.

[00223] Um outro aspecto da presente invenção pode incluir o tratamento de uma doença que é acessível por modulação de PDE9A, em especial os distúrbios do sono, como a insônia ou narcolepsia, distúrbio bipolar, síndrome metabólica, obesidade, diabetes mellitus, incluindo diabetes do tipo 1 ou do tipo 2, hiperglicemia, dislipidemia, intolerância à glicose, ou uma doença dos testículos, cérebro, intestino delgado, músculo esquelético, coração, pulmão, timo ou baço.

[00224] Dessa maneira, o aspecto médico da presente invenção pode ser resumido em que se considera que um composto de acordo com a fórmula (I) ou (II) tal como definido na presente invenção, em particular, os compostos especificamente definidos espécies são usados como um medicamento.

[00225] Um tal medicamento é de preferência para a utilização em um método para o tratamento de uma doença do CNS.

[00226] Em uma utilização alternativa, o medicamento é para uso em um método profilático ou terapêutico, de preferência, um método

terapêutico para o tratamento de uma doença do CNS, o tratamento do qual é acessível através da inibição de PDE9.

[00227] Em uma utilização alternativa, o medicamento é para uso em um método profilático ou terapêutico, de preferência, um método terapêutico para o tratamento de uma doença que é acessível através da inibição de PDE9, especificamente PDE9A.

[00228] Na utilização alternativa mais preferida, o medicamento é para uso em um método profilático ou terapêutico, de preferência, um método terapêutico para o tratamento, melhoria e / ou prevenção de disfunção cognitiva relacionada com a percepção sendo, a concentração, a cognição, aprendizagem ou memória, de preferência, se tal disfunção cognitiva está associada a uma doença ou condição, tal como descrito nesta seção.

[00229] Em uma utilização alternativa, o medicamento é para uso em um método profilático ou terapêutico, de preferência, um método terapêutico para o tratamento ou a melhoria ou a prevenção da disfunção cognitiva relacionada com a idade a ser associada a deficiências de aprendizagem e da memória associadas à idade, perdas de memória , demência vascular, traumatismo crânio-encefálico, acidente vascular cerebral, demência que ocorre após acidentes vasculares cerebrais (demência pós-derrame), demência pós-traumática, deficiências de concentração gerais, deficiências de concentração em crianças com dificuldades de aprendizagem e problemas de memória, doença de Alzheimer, demência com corpos de Lewy, demência com degeneração do lobo frontais, incluindo síndrome de Pick, doença de Parkinson, paralisia nuclear progressiva, demência com degeneração corticobasal, esclerose lateral amiotrófica (ALS), doença de Huntington, esclerose múltipla, degeneração talâmica, doença de Creutzfeld-Jacob, demência HIV, epilepsia, epilepsia do lobo temporal, esquizofrenia , esquizofrenia (com

demência), psicose de Korsakoff ou comprometimento cognitivo associado com depressão ou distúrbio bipolar.

[00230] Em uma utilização alternativa, o medicamento é para uso em um método profilático ou terapêutico, de preferência, um método terapêutico para o tratamento da esquizofrenia a doença de Alzheimer, ou disfunção cognitiva associada com a doença de Alzheimer ou associada à esquizofrenia.

[00231] Em uma utilização alternativa, o medicamento é para uso em um método profilático ou terapêutico, de preferência, um método terapêutico para o tratamento de distúrbios do sono, distúrbio bipolar, síndrome metabólica, obesidade, diabetes mellitus, hiperglicemia, dislipidemia, intolerância à glicose, ou uma doença dos testículos, cérebro, intestino delgado, músculo esquelético, coração, pulmão, timo e baço.

[00232] Em um aspecto adicional da presente invenção, a presente invenção relaciona-se com o método de tratamento ou prevenção de uma condição ou doença selecionada a partir dentre os grupos mencionados acima de condições e doenças, em que o método compreende a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a presente invenção em um ser humano em necessidade do mesmo.

[00233] Um outro aspecto da presente invenção diz respeito aos compostos da presente invenção para uso como um medicamento de um método terapêutico ou profilático, de preferência, um método terapêutico. Se indicado o método terapêutico ou o medicamento é de preferência para o tratamento de uma condição ou de uma doença selecionada a partir do grupo de condições ou de doenças como descritas acima nesta seção com o título "**MÉTODO DE TRATAMENTO**".

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[00234] Os medicamentos para administração, que são igualmente objeto da presente invenção, compreendem

- um composto de acordo com a presente invenção como um ou o ingrediente farmacologicamente ativo em uma quantidade terapêuticamente eficaz e

- um veículo farmacêutico.

[00235] Por "quantidade terapêuticamente eficaz" entende-se que, se o medicamento é aplicado através do regime apropriado adaptado para a condição do paciente, a quantidade do referido composto de fórmula (I) será suficiente para tratar eficazmente, para prevenir ou desacelerar a progressão da doença correspondente, ou de outro modo com a finalidade de melhorar o estado de um paciente que sofra de uma tal doença. Pode ser o caso de que a "quantidade terapêuticamente eficaz" de uma monoterapia será diferente da "quantidade terapêuticamente eficaz" de uma terapêutica de combinação com outro medicamento.

[00236] A proporção de doses dos compostos de fórmula geral (I), aplicáveis por dia pode ser usualmente de 0,1 a 5000 mg, preferivelmente de 0,1 a 1000 mg, de preferência de 2 a 500 mg, mais preferencialmente de 5 a 250 mg, mais preferencialmente de 10 a 100 mg. Uma unidade de dosagem (por exemplo, um comprimido), pode conter de preferência entre 2 e 250 mg, com especial preferência entre 10 e 100 mg dos compostos de acordo com a presente invenção.

[00237] A quantidade real farmacologicamente eficaz ou dose terapêutica dependerá de fatores conhecidos por aqueles que são versados na técnica, tais como a idade, peso, sexo ou outras condições do paciente, a via de administração, a gravidade da doença e similares.

[00238] Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser administrados por via oral, parentérica (intravenosa, intramuscular,

etc), intranasal, sublingual, por inalação, por via intratecal, tópica ou retal. As preparações apropriadas para a administração dos compostos de acordo com a presente invenção incluem, por exemplo emplastos, comprimidos, cápsulas, pílulas, pastilhas, drágeas, pós, trociscos, supositórios, preparações líquidas tais como soluções, suspensões, emulsões, gotas, xaropes, elixires, ou preparações gasosas, tais como aerossóis, sprays e similares. O teor do (s) composto (s) farmacologicamente ativo (s) deve estar no intervalo de 0,05 a 90 % em peso , de preferência 0,1 a 50 % em peso da composição como um todo. Comprimidos adequados podem ser obtidos, por exemplo, por meio da mistura da (s) substância (s) ativa (s) com excipientes conhecidos, por exemplo diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou lactose, agentes de desintegração, tais como amido de milho ou ácido algínico, agentes ligantes tais como amido ou gelatina , lubrificantes, tais como estearato de magnésio ou talco e / ou agentes de retardamento de liberação, tais como carboximetil-celulose, acetato de celulose, ftalato de acetato de polivinila. Os comprimidos podem também compreender as várias camadas.

[00239] Os comprimidos revestidos podem ser preparados adequadamente por revestimento de núcleos fabricados de forma análoga aos comprimidos, com substâncias normalmente utilizadas para revestimentos de comprimidos, por exemplo colidone ou goma-laca, goma arábica, talco, dióxido de titânio ou açúcar. Para conseguir a liberação retardada ou prevenir as incompatibilidades do núcleo pode também consistir em um número de camadas. Do mesmo modo o revestimento do comprimido pode ser constituído por um número de camadas para atingir a liberação retardada, possivelmente utilizando os excipientes mencionados acima para os comprimidos.

[00240] Xaropes ou elixires contendo as substâncias ativas ou

combinações de acordo com a presente invenção podem conter adicionalmente um edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerina ou açúcar e um intensificador de sabor, por exemplo, um flavorizante, tal como vanilina ou extrato de laranja. Eles também podem conter adjuvantes de suspensão ou espessantes, tais como carboximetilcelulose de sódio, agentes molhantes tais como, por exemplo, produtos de condensação de álcoois graxos com óxido de etileno, ou conservantes tais como p-hidroxibenzoatos.

[00241] As soluções podem ser preparadas da maneira usual, por exemplo, com a adição de agentes isotônicos, conservantes, tais como p-hidroxibenzoatos ou estabilizantes, tais como sais de metal alcalino de copolímero de etileno-diamina-tetra-acético, de uma maneira opcional, usando emulsionantes e / ou dispersantes, enquanto que, se a água deverá ser usada como diluente, por exemplo, Os solventes orgânicos podem, de uma maneira opcional, ser utilizados como solubilizantes ou auxiliares de dissolução e as soluções podem ser transferidas para frascos de injeção ou ampolas ou frascos de infusão.

[00242] As cápsulas contendo uma ou várias substâncias ativas ou combinações de substâncias ativas podem por exemplo ser preparadas por meio da mistura das substâncias ativas com veículos inertes, tais como lactose ou sorbitol e embalá-las em cápsulas de gelatina.

[00243] Supositórios adequados podem ser feitos, por exemplo, por meio da mistura com veículos previstos para este efeito, tais como gorduras neutras ou polietilenoglicol ou os derivados dos mesmos.

[00244] Excipientes que podem ser utilizados incluem, por exemplo, água, solventes orgânicos farmacologicamente aceitáveis, tais como parafinas (frações de petróleo, por exemplo), óleos vegetais (por exemplo, de amendoim ou óleo de sésamo), álcoois mono- ou polifuncionais (por exemplo, etanol ou glicerol), veículos tais como por

exemplo pós de minerais naturais (por exemplo, caulinos, argilas, talco, giz), pós minerais sintéticos (por exemplo, ácido silícico altamente disperso e silicatos), açúcar (cana-de-açúcar, por exemplo, lactose, e glicose), emulsionantes (por exemplo, lignina, lixívia de sulfito, metilcelulose, amido e polivinilpirrolidona) e lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, talco, ácido esteárico e lauril sulfato de sódio).

[00245] Para uso oral, os comprimidos podem conter, para além dos veículos mencionados, aditivos, tais como citrato de sódio, carbonato de cálcio e fosfato dicálcico em conjunto com várias substâncias adicionais, tais como amido, de preferência amido de batata, gelatina e similares. Lubrificantes, tais como estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio e talco podem ser usados para produzir os comprimidos. No caso de suspensões aquosas das substâncias ativas podem ser combinadas com vários intensificadores de sabor ou corantes, para além dos excipientes mencionados acima.

[00246] A dosagem dos compostos de acordo com a presente invenção é, naturalmente, altamente dependente do modo de administração e da queixa, que está a ser tratada.

COMBINAÇÕES COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

[00247] Em um outro aspecto, a presente invenção refere-se a uma terapia de combinação em que um composto de acordo com a presente invenção é administrado em conjunto com um outro composto ativo. Consequentemente, a presente invenção também se refere a formulações farmacêuticas que proporcionam uma tal combinação de ingredientes farmacêuticamente ativos, em que um dos quais é um composto da presente invenção. Tais combinações podem ser combinações de dose fixa (os ingredientes farmacêuticamente ativos que devem ser combinados são objeto da mesma formulação farmacêutica) ou combinações de doses livres (os

ingredientes farmacologicamente ativos estão em formulações farmacêuticas separadas).

[00248] Por conseguinte, um aspecto adicional da presente invenção refere-se a uma combinação de cada um dos compostos da presente invenção, de preferência, pelo menos um composto de acordo com a presente invenção, com um outro composto ativo, por exemplo, selecionado entre o grupo de inibidores de beta-secretase ; inibidores de gama-secretase, moduladores de gama-secretase, inibidores da agregação amiloide, tais como por exemplo, alzhemed ; agindo de maneira direta ou de maneira indireta substâncias neuroprotetoras e / ou modificadores da doença ; antioxidantes, tais como por exemplo, vitamina E, ginko biloba ou ginkolide ; substâncias anti-inflamatórias, tais como por exemplo, inibidores de Cox, NSAIDs, adicionalmente ou exclusivamente com A β (Abeta) propriedades inferiores ; inibidores da HMG-CoA redutase, tais como estatinas, inibidores de acetilcolina esterase, tais como donepezil, rivastigmina, tacrina, galantamina, os antagonistas do receptor de NMDA, como por exemplo, memantina ; agonistas do receptor de AMPA ; moduladores positivos dos receptores de AMPA, AMPcinas, inibidores de glicina transportador 1; inibidores de recaptção do receptor de monoamina, substâncias que modulam a concentração ou a liberação de neurotransmissores, substâncias que induzem a secreção de hormônio de crescimento, tais como mesilato de ibutamoren e capromorelin ; antagonistas do receptor CB-1 ou agonistas inversos; antibióticos tais como minociclina ou rifampicina ; inibidores de PDE1, PDE2, PDE4, PDE5 e / ou de PDE10, agonistas inversos do receptor de GABAA ; Alpha5 agonistas do receptor de GABAA inversos ; antagonistas do receptor de GABAA ; agonistas do receptor nicotínico ou agonistas parciais ou moduladores positivos ; alfa4beta2 agonistas dos receptores nicotínicos ou agonistas parciais ou moduladores

positivos ; Alpha7 agonistas do receptor nicotínico ou agonistas parciais, antagonistas de receptor de histamina H3 ; 5-HT4 receptores agonistas ou agonistas parciais, antagonistas do receptor 5-HT6, antagonistas alfa2-adrenorreceptores, antagonistas do cálcio, receptor muscarínico M1 agonistas ou agonistas parciais ou moduladores positivos ; antagonistas de receptores muscarínicos M2, antagonistas de receptores muscarínicos M4 ; receptores metabotrópicos do glutamato 5 moduladores alostéricos positivos ; receptor de glutamato metabotrópico 2 antagonistas, receptor de glutamato metabotrópico de dois terços agonistas ; receptor de glutamato metabotrópico, 2 moduladores alostéricos positivos e outras substâncias que modulam receptores ou enzimas de uma maneira tal que a eficácia e / ou da segurança dos compostos de acordo com a presente invenção é aumentada e / ou efeitos secundários indesejáveis são reduzidos.

[00249] Esta presente invenção também diz respeito a composições farmacêuticas contendo um ou mais, de preferência uma substância ativa. Pelo menos uma substância ativa é selecionada a partir dos compostos de acordo com a presente invenção e / ou os correspondentes sais dos mesmos. De preferência, a composição compreende apenas um tal composto ativo. No caso de mais do que um composto ativo, o outro pode ser selecionado a partir do grupo acima mencionado de parceiros de combinação, tais como alzhemed, vitamina E, ginkgolide, donepezil, rivastigmina, tacrina, galantamina, memantina, mesilato de ibutamoren, capromorelin, minociclín e / ou rifampicina . De uma maneira opcional, a composição compreende ainda ingredientes, tais como veículos inertes e / ou diluentes.

[00250] Os compostos de acordo com a presente invenção podem também ser utilizados em combinação com imunoterapias, como por exemplo, a imunização ativa com Abeta ou partes dela ou a imunização passiva com anticorpos anti-Abeta humanizados ou

fragmentos de anticorpos para o tratamento das doenças e condições acima mencionadas.

[00251] Os compostos de acordo com a presente invenção também podem ser combinados com dimebon.

[00252] Os compostos de acordo com a presente invenção também podem ser combinados com antidepressivos tais como cloridrato de amitriptilina, imipramina (TOFRANIL), maleato de imipramina (SURMONTIL), lofepramina, desipramina (NORPRAMIN), doxepin (SINEQUAN, ZONALON), trimipramina (Surmontil).

[00253] Ou os compostos de acordo com a presente invenção também podem ser combinados com os inibidores de recaptção da serotonina (5-HT), tais como alaproclato, citalopram (CELEXA, CIPRAMIL) escitalopram (LEXAPRO, CIPRALEX), clomipramina (ANAFRANIL), duloxetina (CYMBALTA), femoxetina (MALEXIL), fenfluramina (PONDIMIN), norfenfluramina, fluoxetina (PROZAC), fluvoxamina (LUVOX), indalpina, milnacipran (IXEL), paroxetina (PAXIL, SEROXAT), sertralina (ZOLOFT, LUSTRAL), trazodona (DESYREL, MOLIPAXIN), venlafaxina (EFFEXOR), zimelidina (NORMUD, ZELMID), bicipadina, desvenlafaxina (PRISTIQ), e brasofensme tesofensina.

[00254] As combinações de acordo com a presente invenção podem ser fornecidas simultaneamente em uma única e mesma forma de dosagem, isto é, na forma de uma preparação de combinação, por exemplo, os dois componentes podem ser incorporados em um único comprimido, por exemplo em diferentes camadas da referida pastilha. A combinação pode também ser fornecida separadamente, sob a forma de uma combinação livre, ou seja, os compostos da presente invenção são fornecidos em uma forma de dosagem e de um ou mais dos mencionados acima parceiros de combinação é fornecido em uma outra forma de dosagem. Estas duas formas de dosagem podem ser

formas de dosagem iguais, por exemplo, uma coadministração de dois comprimidos, um contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto da presente invenção e um contendo uma quantidade terapeuticamente eficaz do elemento da combinação acima mencionada. É também possível combinar as formas de administração diferentes, se desejado. Qualquer tipo de formas de administração adequadas pode ser fornecido.

[00255] O composto de acordo com a presente invenção, ou um sal do mesmo fisiologicamente aceitável, em combinação com outra substância ativa, pode ser usado simultaneamente ou em momentos escalonados, mas particularmente próximo juntos em tempo. Se administrado simultaneamente, as duas substâncias ativas são dadas ao paciente em conjunto, se administrada em tempos escalonados as duas substâncias ativas são dadas ao paciente sucessivamente dentro de um período de tempo inferior ou igual a 12, em particular menos do que ou igual a 6 horas.

[00256] As formas de dosagem ou administração que não são limitadas, no contexto da presente invenção, qualquer forma de dosagem adequada pode ser usada. Por exemplo, as formas de dosagem podem ser selecionadas a partir de preparações sólidas tais como comprimidos, emplastros, cápsulas, pílulas, pastilhas, drágeas, pós, trociscos, supositórios, preparações líquidas tais como soluções, suspensões, emulsões, gotas, xaropes, elixires, ou preparações gasosas, tais como aerossóis, sprays e similares.

[00257] As formas de dosagem são vantajosamente formuladas em unidades de dosagem, cada unidade de dosagem sendo adaptada para fornecer uma dose única de cada componente ativo estar presente. Dependendo da via de administração e forma de dosagem os ingredientes são selecionados em conformidade.

[00258] A dosagem para os parceiros mencionados acima pode ser

combinada convenientemente 1 / 5 da dose normalmente recomendada a menor de 1 / 1 da dose normalmente recomendada.

[00259] As formas de dosagem são administradas ao paciente, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4 vezes ao dia, dependendo da natureza da formulação. No caso de formulações de liberação prolongada ou de retardamento ou outras formulações farmacêuticas, o mesmo pode ser aplicado de modo diferente (por exemplo, etc, uma vez semanalmente ou mensalmente). Prefere-se que os compostos da presente invenção a serem administrados por três vezes ou menos, mais preferencialmente uma ou duas vezes por dia.

EXEMPLOS

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS

[00260] Exemplos que podem ilustrar as formulações farmacêuticas possíveis, sem serem destinadas a serem limitativas :

[00261] O termo "substância ativa" significa um ou mais compostos de acordo com a presente invenção, incluindo os sais dos mesmos. No caso de uma das combinações acima mencionadas, com uma ou mais outras substâncias ativas, a "substância ativa" pode também incluir as substâncias ativas adicionais.

Exemplo A

Comprimidos contendo 100 mg de substância ativa

Composição : comprimido

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

Exemplo B

Comprimidos contendo 150 mg de substância ativa

Composição: comprimido

substância ativa	150,0 mg
lactose em pó	89,0 mg
amido de milho	40,0 mg
sílica coloidal	10,0 mg
polivinilpirrolidona	10,0 mg
estearato de magnésio	1,0 mg
	300,0 mg

Exemplo CCápsulas de gelatina dura contendo 150 mg de substância ativa

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

Exemplo D

Composição : supositório

substância ativa	150,0 mg
polietilenoglicol 1500	550,0 mg
polietilenoglicol 6000	460,0 mg
monoestearato de	
polioxietileno sorbitano	<u>840,0 mg</u>
	2000,0 mg

Exemplo E

Composição : ampolas contendo 10 mg de substância ativa

substância ativa	10,0 mg
ácido clorídrico a 0,01 N q.s.	
água bidestilada dupla	2,0 mL

Exemplo F

Composição : Ampolas contendo 50 mg de substância ativa

substância ativa 50,0 mg

ácido clorídrico a 0,01 N q.s.

água bidestilada dupla 10,0 mL

[00262] A preparação de todas as formulações mencionadas acima pode ser feita de acordo com os procedimentos normalizados.

ENSAIO BIOLÓGICO

[00263] O efeito in vitro dos compostos da presente invenção podem ser apresentados com os seguintes ensaios biológicos.

Protocolo de ensaio PDE9A2:

[00264] O ensaio PDE9A2 da atividade enzimática foi executado como ensaio de cintilação de proximidade (SPA), em geral, de acordo com o protocolo do fabricante (GE Healthcare, o ex-Amersham Biosciences, número do produto : TRKQ 7100).

[00265] Como fonte de enzima, de lisado (PBS com 1 % de Triton X-100 suplementado com inibidores de protease, detritos celulares removidos por meio da centrifugação a 13,000 rpm durante 30 minutos) do SF 9 células expressando o PDE9A2 humano foi usado. A quantidade de proteína total incluída no ensaio variará após a infecção e eficácia da produção das células SF9 e estava na proporção de 0,1 a 100 ng.

[00266] Em geral, as condições de ensaio foram as seguintes :

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

[00267] Os ensaios foram executados em um formato de 384 poços. Os reagentes de teste, bem como a enzima e o substrato foram diluídos em tampão de ensaio. O tampão de ensaio continha Tris a 50

mM, MgCl a 28,3 mM, EGTA a 1,7 mM , 0,1 % BSA, 0,05 % de Tween 20, o pH do tampão de ensaio foi ajustado a 7,5. A reação foi parada por meio da aplicação de um inibidor PDE9 específico (por exemplo, os compostos de acordo com a WO 2004 / 099210 ou WO 2004 / 099211, como um dos enantiômeros do exemplo 37, por exemplo, 1-(2-clorofenil)-6-[(2R)-3,3,3-trifluoro-2-metil-propil]-1,5-di-hidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona) em excesso.

Referências:

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

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

Protocolo de Ensaio PDE1C :

[00268] O ensaio foi executado de uma forma análoga ao ensaio PDE9A2, com as seguintes diferenças : em vez da PDE9A2, PDE1C foi usado e o tampão de ensaio continha, além de calmodulina a 50 nM, CaCl₂ a 3 mM. A reação pode ser parada através da aplicação do inibidor da mesma do que aquela que é descrita acima

Determinação de IC₅₀ :

[00269] IC₅₀ pode ser calculado com software adequado GraphPadPrism ou outra configuração do controle positivo como 100 e o controle negativo, como 0. Para o cálculo das diluições IC₅₀ dos compostos de teste (substratos) são selecionados e testados, seguindo o protocolo mencionado acima.

Dados

[00270] Nos seguintes valores de IC₅₀ para a inibição de PDE9A2 [nanomolar (nM)], que ilustram os compostos de acordo com a presente invenção inibem o PDE9, especificamente PDE9A2. Isto evidencia que os compostos proporcionam as propriedades farmacológicas úteis. Os exemplos não pretendem ser limitativos.

[00271] A tabela também fornece valores de seletividade (Seletividade), que mostram uma preferência para os compostos de PDE9A contra PDE1C. A seletividade é a razão (IC₅₀ para a inibição de PDE1C [nanomolar (nM)]) / (IC₅₀ para a inibição de PDE9A2 [nanomolar (nM)]).

[00272] Os números de exemplo referem-se aos exemplos finais, conforme descrito nas modalidades exemplificativas e de seção, tal como definido pela tabela acima o composto da família (modalidade 25).

[00273] Todos os dados podem ser medidos de acordo com o procedimento descrito na presente invenção. A definição do enantiômero 1 ou do enantiômero 2 está relacionada com os pedidos de eluição dos enantiômeros em SFC quiral e HPLC quiral.

Família do composto	Exemplo No.	IC ₅₀ PDE9A2 [nanomolar]	Seletividade
A	1*	450	3
B	2*	5	143
C	3*	23	34
D	4*	242	22
E	5*	60	14
F	6*	58	15
G1	7*	31	15
G2	8*	85	63
H1	9*	19	46
H2	10*	13	120
I	11*	233	≥ 43

Família do composto	Exemplo No.	IC ₅₀ PDE9A2 [nanomolar]	Seletividade
J	12*	80	38
K	13*	7	328
K	14 (enantiômero 1)	473	4,3
K	15 (enantiômero 2)	4	424
L	16*	5	245
M	17*	16	78
M	18 (enantiômero 1)	5	255
M	19 (enantiômero 2)	1345	0,61
N	20*	31	68
O	21*	433	10
P	22*	21	49
Q	23	23	187
Q	24 (enantiômero 1)	218	8,9
Q	25 (enantiômero 2)	7	197
R	29*	11	117
R	30 (enantiômero 1)	304	4,95
R	31 (enantiômero 2)	7	186
S	32*	7	117
S	33 (enantiômero 1)	4	181
S	34 (enantiômero 2)	388	1,68
T	26*	32	>400
T	27 (enantiômero 1)	11	250
T	28 (enantiômero 2)	360	7

* mistura trans racêmica

Efeito In vivo :

[00274] Acredita-se que os resultados positivos in vitro de eficácia dos compostos da presente invenção traduzem a eficácia in vivo positiva.

[00275] O efeito in vivo dos compostos da presente invenção pode

ser testado no teste de reconhecimento do objeto novo de acordo com o procedimento de Prickaerts et al. (*Neuroscience* **2002**, 113, 351 - 361), o teste de reconhecimento social ou o teste de labirinto em alternância T espontânea de acordo com os procedimentos descritos por Van der Staay et al., (*Neuropharmacology* **2008**, 55, 908 - 918). Para mais informações sobre os testes biológicos também são referidas estas duas citações.

[00276] Para além da propriedade de inibição para o PDE9 alvo, os compostos de acordo com a presente invenção podem proporcionar ainda mais as propriedades farmacocinéticas vantajosas.

[00277] Por exemplo, os compostos de acordo com a presente invenção podem apresentar uma ou várias vantagens na área da segurança, o metabolismo equilibrado, baixo risco de interação da causa fármaco - fármaco e / ou depuração equilibrada.

[00278] Os compostos também podem apresentar uma ou mais vantagens adicionais ou alternativas na área da biodisponibilidade, elevada fração absorvida, as propriedades de transporte de sangue do cérebro, um tempo de permanência favorável (por exemplo, meio elevado) (mrt), a exposição favorável no compartimento de efeito e assim por diante.

FABRICAÇÃO QUÍMICA

Abreviaturas:

Reagente de Burgess (metoxicarbonilsulfamoil)-trietilamônio-N-betaína

Reagente de Lawesson 2,4-dissulfeto de 2,4-bis-(4-metóxi-fenil)-[1,3,2,4]ditiadifosfetano

APCI ionização química de pressão atmosférica

ACN acetonitrila

CDI 1,1'-carbonildiimidazol

DEA dietilamina

DIPEA di-isopropiletilamina

DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
ESI	ionização eletrospray (em MS)
EtOH	etanol
Exp.	Exemplo
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio
HPLC	cromatografia líquida de alto desempenho
HPLC-MS	cromatografia líquida de alto desempenho – espectrometria de massa acoplada
M	molar (mol / L)
MeOH	metanol
min	minutos
MS	espectrometria de massa
NMP	1-metil-2-pirrolidinona
R _t	tempo de retenção (em HPLC)
SFC	cromatografia de fluido supercrítico
TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetra-hidrofurano
TLC	cromatografia de camada fina

Método 1

[00279] Aparelho do tipo MS : Waters Micromass ZQ ; Aparelho do tipo HPLC : Waters Alliance 2695, Detector do arranjo de diodo Waters 2996 ; coluna : Varian Microsorb 100 C18, 30 x 4,6 mm, 3,0 µm ; eluente A : água + 0,13 % TFA, eluente B : ACN ; gradiente : 0,0 min 5 % B → 0,18 min 5 % B → 2,0 min 98 % B → 2,2 min 98 % B → 2,3 min 5 % B → 2,5 min 5 % B ; taxa de fluxo : 3,5 mL / min ; Detecção UV :

210 a 380 nm.

Método 2

[00280] Aparelho do tipo MS : Waters Micromass ZQ ; Aparelho do tipo HPLC : Waters Alliance 2695, Detector do arranjo de diodo Waters 2996 ; coluna : Varian Microsorb 100 C18, 30 x 4,6 mm, 3,0 µm ; eluente A : água + 0,13 % TFA, eluente B : MeOH ; gradiente : 0,0 min 5 % B → 0,35 min 5 % B → 3,95 min 100 % B → 4,45 min 100 % B → 4,55 min 5 % B → 4,9 min 5 % B ; taxa de fluxo : 2,4 mL / min ; Detecção UV : 210 a 380 nm.

Método 3

[00281] Aparelho do tipo MS : Waters Micromass ZQ ; Aparelho do tipo HPLC : Waters Alliance 2695, Detector do arranjo de diodo Waters 2996 ; coluna : Varian Microsorb C18, 20 x 4,6 mm, 5,0 µm ; eluente A : água + 0,15 % TFA, eluente B : MeOH ; gradiente : 0,0 min 5 % B → 0,25 min 5 % B → 1,90 min 100 % B → 2,05 min 100 % B → 2,15 min 5 % B → 2,25 min 5 % B ; taxa de fluxo : 5,2 mL / min ; Detecção UV : 210 a 400 nm.

Método 1E hidro

[00282] Instrumento : LC / MS ThermoFemnigan. Hplc Surveyor DAD, MSQ Quadrupole ; coluna : Semergi Hidro-RP80A, 4 µm, 4,60 x 100 mm ; eluente A : 90 % água + 10 % acetonitrila + formiato de amônio a 10 mM ; eluente B = ACN 90 % +10 % H₂O + NH₄COOH 10 mM ; gradiente : A (100) para 1,5 min, em seguida a B (100) em 10 min por 1,5 min ; taxa de fluxo : 1,2 mL / min ; Detecção UV : 254nm ; Fonte de íon : APCI.

Métodos SFC quirais :

Método 4

[00283] Aparelho do tipo SFC : Berger "Analitix" ; coluna : Daicel IC, 250 mm x 4,6 mm, 5,0 µm ; eluente : CO₂ / 25 % MeOH / 0,2 % DEA (isocratic) ; taxa de fluxo : 4,0 mL / min, 10 min ; temperatura : 40°C ;

Detecção UV : 210 / 220 / 254 nm.

Método 5

[00284] Aparelho do tipo SFC: Berger "Analitix" ; coluna : Daicel ADH, 250 mm x 4,6 mm, 5,0 µm ; eluente : CO₂ / 25 % MeOH / 0,2 % DEA (isocratic) ; taxa de fluxo : 4,0 mL / min, 10 min ; temperatura : 40°C ; Detecção UV : 210 / 220 / 254 nm.

Métodos HPLC quirais :

Método 6 :

[00285] Aparelho do tipo HPLC : Agilent 1100 ; coluna : Daicel chiralcel OJ-H, 250 mm x 4,6 mm, 5,0 µm, ; eluente : hexano / EtOH80 :20 ; taxa de fluxo : 1 mL / min, Temperatura : 25°C ; Detecção UV : variável (200 a 500 nm).

Método 6.1 :

[00286] Aparelho do tipo HPLC : Agilent 1100 ; coluna : Daicel chiralcel OJ-H, 250 mm x 4,6 mm, 5,0 µm, ; eluente : hexano / EtOH 85 :15 ; taxa de fluxo : 1 mL / min, Temperatura : 25°C ; Detecção UV : variável (200 a 500 nm).

Método 7 :

[00287] Aparelho do tipo HPLC : Agilent 1100 ; coluna : Chiralpak AD-H, 250 mm x 4,6 mm, 5,0 µm, ; eluente : hexano / isopropanol 80 :20 ; taxa de fluxo : 1 mL / min, Temperatura : 25°C ; Detecção UV : variável (200 a 500 nm).

[00288] Aparelho do tipo HPLC : Agilent 1100 ; coluna : Chiralpak AD-H, 250 mm x 4,6 mm, 5,0 µm, ; eluente : hexano / isopropanol 80 :20 ; taxa de fluxo : 1 mL / min, Temperatura : 25°C ; Detecção UV : variável (200- 500 nm).

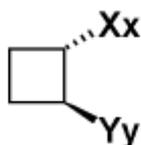
Aquecimento por micro-ondas :

- Instrumentos Discover ® CEM, equipados com vasos de 10 e 35 mL ;
- Iniciador Biotage Sixty.

Comentário geral sobre a apresentação das estruturas

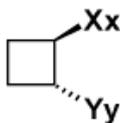
[00289] Compostos com centro (s) estereogênico (s) : As estruturas descritas na seção experimental abaixo não necessariamente mostram todas as possibilidades estereoquímicas dos compostos, mas apenas uma. No entanto, em tais casos, um termo como "mistura trans - racêmica" ou "mistura cis-racêmica " é adicionado ao lado da estrutura descrita, a fim de indicar as outras opções estereoquímicas.

[00290] Um exemplo é dado abaixo. A fórmula estrutural é apresentada

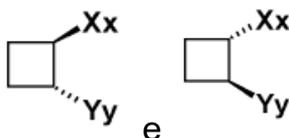


Mistura trans-racêmica

[00291] O termo "mistura trans-racêmica " acrescentado aponta para a segunda opção estereoquímica :



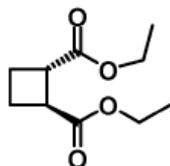
[00292] Dessa maneira, o composto manufacturado é uma mistura de



[00293] Este princípio aplica-se a outras estruturas bem representadas.

Compostos de partida :

Exemplo 1A (mistura trans - racêmica)



Mistura trans-racêmica

[00294] 2,00 g (13,9 mmols) de trans-ciclobutan-1,2-dicarboxílico foram misturados com 16 mL de EtOH a 0 ° C e 2,21 mL (30,5 mmols) de cloreto de tionila foram adicionados, lentamente. A mistura foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente e agitada durante 1 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto foi filtrado através de uma almofada de alumina básica ativada. 2,71 g (98 %) do produto foram obtidos.

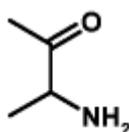
[00295] HPLC-MS (Método 1) : $R_t = 1,34$ min

[00296] MS (ESI pos) : $m / z = 201$ (M + H)⁺

[00297] O exemplo seguinte foi sintetizado em analogia com a preparação do Exemplo 1A, usando o diácido correspondente como material de partida.

Exemplo	Estrutura	Material de partida	R_t [min]	MS (ESI pos, m/z)
Exp. 1B Mistura cis - racêmica			1,12 (Método 3)	201 (M+H) ⁺

Exemplo 2A (mistura racêmica)

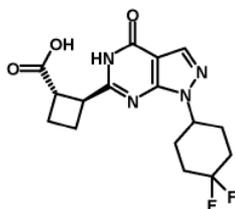


[00298] 8,00 g de ácido (89,7 mmols) de 2-amino-propiónico foram misturados com 88,0 mL (0,93 mol) de anidrido acético e 88,0 ml de piridina. A mistura da reação foi agitada a 100 ° C durante 135 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Adicionou-se tolueno ao

resíduo e o solvente foi removido sob pressão reduzida, em seguida, 204 ml (816 mmols) de HCl (solução 4 M aquosa) foram adicionados e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 3 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida. 1-Butanol (20 mL) foi adicionado ao resíduo e o solvente foi removido sob pressão reduzida. 11,6 g do composto do título foram obtidos sob a forma de sal cloridrato.

[00299] MS (ESI pos) : $m/z = 88 (M + H)^+$

Exemplo 3A (mistura trans-racêmica)



Mistura trans-racêmica

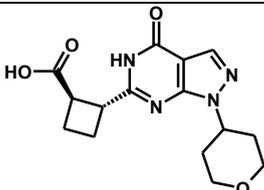
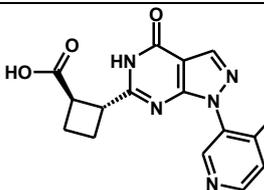
[00300] 1,00 g (4,09 mmols) de 5-amino-1-(4,4-difluoro-ciclo-hexil)-1H-pirazol-4-carboxílico (vide pedido de patente PCT WO 2010 / 026214, exemplo 8A) foi misturado com 15 mL de EtOH anidro, 2,46 g (12,3 mmols) do Exemplo 1A e 0,66 g (16,4 mmols) de hidreto de sódio (suspensão a 60 % em óleo mineral) foram adicionados. A mistura da reação foi aquecida a 140 ° C durante 30 min em um forno de micro-ondas. A mistura foi resfriada à temperatura ambiente e uma solução de hidróxido de sódio (solução a 4 M aquosa) foi adicionada. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de HPLC preparativa (eluente A : água + 0,13 % de TFA, eluente B : MeOH). 0,70 g (49 %) do produto foi obtido.

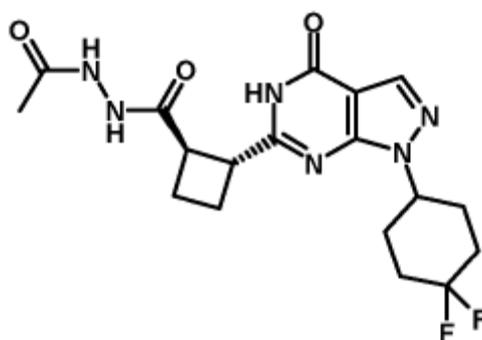
[00301] HPLC-MS (Método 1) : $R_t = 1,24 \text{ min}$

[00302] MS (ESI pos) : $m/z = 353 (M + H)^+$

[00303] Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 3A, utilizando os correspondentes amida e éster como materiais de partida (materiais de partida para o mesmo são referidos na publicação de patente PCT WO 2010 / 026214, WO

2009 / 121919 e WO 2004 / 09921).

Exemplo	estrutura	material de partida: amida	materia l de partida: éster	R _t [min]	MS (ESI pos, m/z)
Exp. 3B (mistura trans-racêmica)		Amida de 5-amino-1-(tetra-hidro-piran-4-il)-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (vide WO 2009/121919, exemplo 11B)	Exp. 1B	1,07 (Método 3)	319 (M+H) ⁺
Exp. 3C (mistura trans-racêmica)		Amida de 5 -amino-1-(4-metil-piridin-3-il)-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (vide WO 2004/099211, exemplo 35A)	Exp. 1A	0,81 (Método 1):	326 (M+H) ⁺

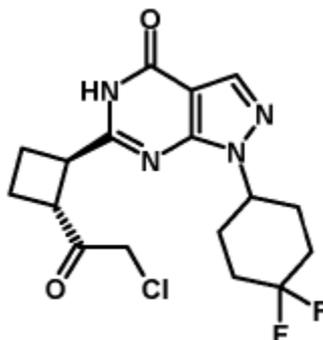
Exemplo 4A (mistura trans-racêmica)**Mistura trans-racêmica**

[00304] 0,200 g (0,568 mmol) do Exemplo 3A foi misturado com 0,157 mL (1,14 mmol) de trietilamina e 5 mL de DMF. À mistura foi adicionado 0,237 g (0,624 mmol) de HATU, em seguida, a mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 min. À mistura foi adicionado 0,042 g (0,568 mmol) de hidrazida do ácido acético e a mistura da reação foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A mistura foi purificada por meio de HPLC preparativa (eluente A : água + 0,13 % de TFA, eluente B : MeOH). 30 mg do produto foram obtidos.

[00305] HPLC-MS (Método 1) : R_t = 1,03 min

[00306] MS (ESI pos) : m / z = 409 (M + H) ⁺

Exemplo 5A (mistura trans-racêmica)



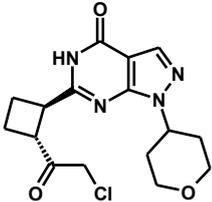
Mistura trans-racêmica

[00307] 0,150 g (0,426 mmol) do Exemplo 3A foi misturado com 2 ml de THF. A mistura foi resfriada a 0 ° C e 0,036 mL (0,426 mmol) de cloreto de oxalila e uma gota de DMF foram adicionados. A mistura de reação foi agitada a 0 ° C durante 1 h. À mistura da reação adicionou-se 2 mL de ACN e 0,426 mL (0,851 mmol) de trimetil silila diazometano (2 M em hexano). A mistura foi agitada durante 2 h, em seguida, 0,213 mL de HCl (4 M em dioxano) foi adicionado lentamente. A reação foi agitada durante 3 h. À mistura foram adicionados acetato de etila e a solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio em solução. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura e seca com sulfato de sódio. Os solventes foram parcialmente evaporados até que volume de aproximadamente 2 ml foi atingido. A mistura foi levada para a etapa seguinte sem purificação adicional.

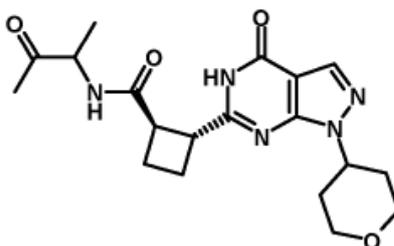
[00308] HPLC-MS (Método 1) : R_t = 1,40 min

[00309] MS (ESI pos) : m / z = 385 / 387 (Cl)

[00310] O exemplo seguinte foi sintetizado em analogia com a preparação do Exemplo 5A, utilizando o ácido correspondente como material de partida.

Exemplo	estrutura	material de partida	R _t [min]	MS (ESI pos, m/z)
Exp. 5B mistura trans-racêmica		Exp. 3B	1,12 (Método 1)	351/353 (Cl)

Exemplo 6A (mistura de trans - estereoisômeros)



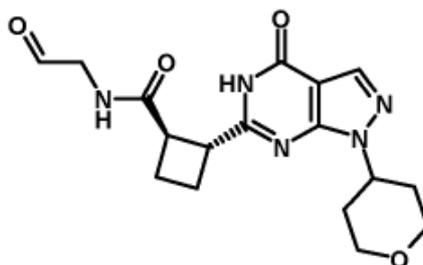
Mistura de trans - estereoisômeros

[00311] 0,200 g (0,628 mmol) do Exemplo 3B foi misturado com 1 mL de DMF. 0,261 mL (1,89 mmol) de trietilamina e 0,222 g (0,691 mmol) de TBTU foram adicionados. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 min. Em seguida, 0,078 g (0,628 mmol) do Exemplo 2A foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A mistura foi purificada por meio de HPLC preparativa (eluente A : água + 0,13 % de TFA, eluente B : MeOH). 190 mg do produto foram obtidos.

[00312] HPLC-MS (Método 3) : R_t = 1,03 min

[00313] MS (ESI pos) : m / z = 388 (M + H)⁺

Exemplo 7A (mistura trans-racêmica)



Mistura trans-racêmica

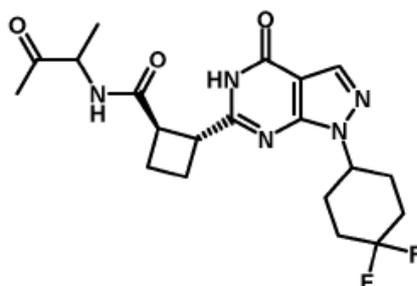
[00314] 0,200 g (0,628 mmol) do Exemplo 3B foi misturado com 1

mL de DMF. 0,174 mL (1,26 mmol) de trietilamina e 0,222 g (0,691 mmol) de TBTU foram adicionados. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 min. Em seguida, 0,066 g (0,628 mmol) de 2,2-dimetóxi-etilamina foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida HCl (2 M solução aquosa) foi adicionado e a mistura foi purificada por meio de HPLC preparativa (eluente A : água + 0,13 % de TFA, eluente B : MeOH). O resíduo foi misturado com 5 ml de acetona e 1 mL de HCl (solução 2 M aquosa) e agitada durante a noite sob nitrogênio. Em seguida, a mistura foi extraída com DCM. A camada orgânica foi evaporada e purificada por meio de HPLC preparativa (eluente A : água + 0,13 % de TFA, eluente B : MeOH). 170 mg do produto foram obtidos.

[00315] HPLC-MS (Método 3) : $R_t = 1,01$ min

[00316] MS (ESI pos) : $m/z = 360$ (M + H)⁺

Exemplo 8A (mistura de trans - estereoisômeros)



Mistura de trans - estereoisômeros

[00317] 0,200 g (0,568 mmol) do Exemplo 3A foi misturado com 1,0 mL de DMF. 0,432 mL (2,84 mmols) de DIPEA e 0,200 g (0,624 mmol) de TBTU foram adicionados. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 10 min. Em seguida, 0,140 g (1,14 mmols) do Exemplo 2A foi adicionado e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2h. A mistura foi purificada por meio de HPLC preparativa (eluente A : água + 0,13 % de TFA, eluente B : MeOH). 70 mg (29 %) do produto foram obtidos.

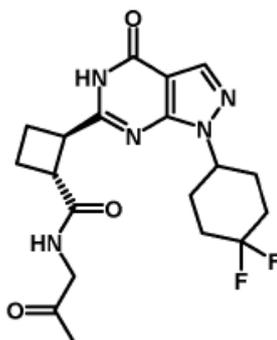
[00318] HPLC-MS (Método 1) : $R_t = 1,23$ min

[00319] MS (ESI pos) : $m/z = 422 (M + H)^+$

[00320] Os exemplos seguintes foram sintetizados em analogia com a preparação do Exemplo 8A, utilizando os nucleófilas correspondentes como materiais de partida.

Exemplo	estrutura	material de partida	R _t [min]	MS (ESI pos, m/z)
Exp. 8B mistura trans- racêmica		 cloridrato	1,31 (Método 1)	396 (M+H) ⁺
Exp. 8C mistura de trans - estereoisômeros				410 (M+H) ⁺
Exp. 8D mistura de trans - estereoisômeros			1,12 (Método 1)	410 (M+H) ⁺
Exp. 8E mistura trans- racêmica		hidrazina hidrate	0,99 (Método 1)	367 (M+H) ⁺

Exemplo 9A (Mistura trans - racêmica)

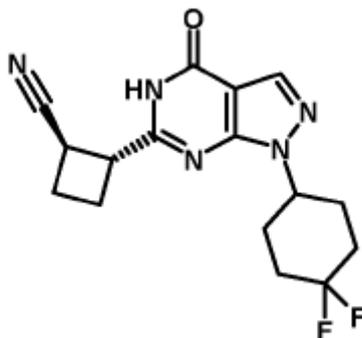


Mistura de trans - estereoisômeros

[00325] 0,450 g do Exemplo 3C foi misturado com 3,5 mL de DMF e 0,273 g (2,21 mmols) de Exemplo 2A. 1,00 mL (6,64 mmols) de DIPEA e 0,390 g (1,22 mmols) de TBTU foram adicionados e a mistura foi agitada durante 1 h. A mistura foi purificada por meio de HPLC preparativa (eluente A : água + 0,13 % de TFA, eluente B : MeOH). 360 mg (83 %) do produto foram obtidos.

[00326] HPLC-MS (Método 1) : $R_t = 0,85$ min

[00327] MS (ESI pos) : $m / z = 395$ (M + H)⁺

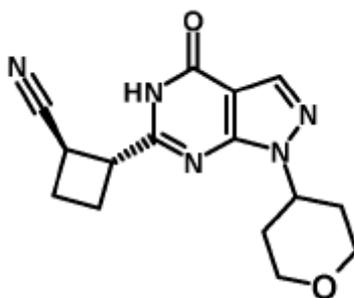
Exemplo 11A (mistura trans-racêmica)**Mistura trans-racêmica**

[00328] 300 mg (1,23 mmol) de 5-amino-1-(4,4-difluoro-ciclo-hexil)-1H-pirazol-4-carboxílico (vide documento WO 2010 / 026214, exemplo 8A) foram misturados com 4 mL de EtOH anidro, 326 mg (3,07 mmols) de trans-ciclobutano-1,2-dicarbonitrila e 0,197 g (4,91 mmols) de hidreto de sódio (suspensão a 60 % em óleo mineral) em atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi aquecida a 140 ° C durante 45 minutos em um forno de microondas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de HPLC preparativa (eluente A : água + 0,13 % de TFA, eluente B : MeOH). 210 mg (51 %) do composto do título foram obtidos.

[00329] HPLC-MS (Método 3) : $R_t = 1,19$ min

[00330] MS (ESI pos) : $m / z = 334$ (M + H)⁺

Exemplo 11B (mistura trans-racêmica)



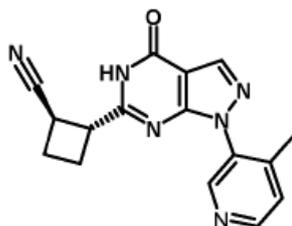
Mistura trans-racêmica

[00331] A uma solução de 0,8 g (3,805 mmols) de amida do ácido 5-amino-1-(tetra-hidro-piran-4-il)-1-H-pirazol-4-carboxílico (vide pedido de patente PT WO2010 / 026214) em 8 mL de EtOH anidro, 0,457 g (19,6 mmols) de hidreto de sódio (suspensão a 60 % em óleo mineral) foi adicionado à temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio. Após 1 h sob agitação, 1,2 g (11,42 mmols) de trans-ciclobutano-1 ,2-dicarbonitrila foram adicionados e a mistura de reação foi aquecida a 140 ° C durante 45 minutos em um forno de micro-ondas. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DCM, foi adicionada água e as fases foram separadas. As camadas orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio e evaporadas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por meio da cromatografia rápida(Ci / EtOAc a partir de 80 / 20 a 100 %) para se obter o composto do título como um sólido amarelo. (0,64 g, 55 %)

[00332] HPLC-MS (Método 1Eh) : $R_t = 6,21\text{min}$

[00333] MS (APCI) : $m / z = 300 (M + H)^+$

Exemplo 11C (mistura trans-racêmica)



Mistura trans-racêmica

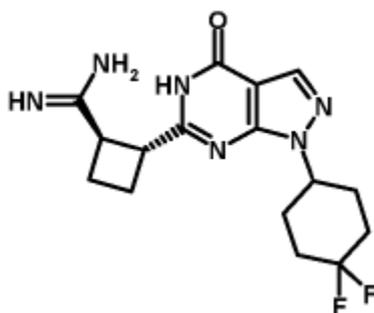
[00334] A uma solução de 0,85 g (3,91 mmols) de 5-amino-1-(4-

metil-piridem-3-il)-1H-pirazol-4-carboxílico (vide pedido de patente PT WO 2004 / 09921) em 10 mL de EtOH anidro, 0,47 g (11,74 mmols) de hidreto de sódio (suspensão a 60 % em óleo mineral) foi adicionado à temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio. Após 1 h sob agitação, 1,28 g (11,74 mmols) de trans-ciclobutano-1 ,2-dicarbonitrila foram adicionados e a mistura de reação foi aquecida a 140 ° C durante 45 minutos em um forno de microondas. A mistura de reação foi então carregada no cartucho SCX, frações de amônia foram recolhidas e evaporadas e o resíduo foi purificado por meio da cromatografia rápida (DCM / MeOH 90 :10) para se obter o composto do título como um sólido branco. (0,63 g, 52 %).

[00335] HPLC-MS (Método 1Eh) : $R_t = 5,92$ min

[00336] MS (APCI pos) : $m / z = 307$ (M + H) ⁺

Exemplo 12A (mistura trans-racêmica)



Mistura trans-racêmica

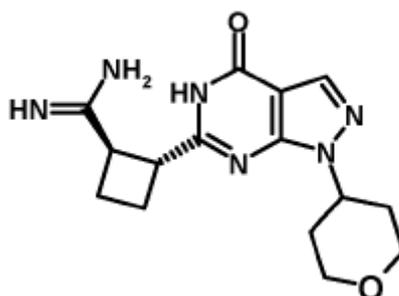
[00337] 190 mg (0,570 mmol) do Exemplo 11A foram misturados com 0,281 mL de tolueno e 0,093 mL (2,30 mmols) de MeOH anidro. 0,103 mL de cloreto de acetila (1,45 mmol) foi adicionado lentamente a 0 ° C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 12h. O solvente foi removido sob pressão reduzida. Ao resíduo, 0,5 ml de MeOH foi adicionado. Em seguida 0,407 mL (2,85 mmols) de hidróxido de amônio (7 M em MeOH) foi adicionado a 0 ° C e a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. Após 30 min, a mistura da reação foi tratada com água e o pH foi ajustado a pH = 1 por adição

de TFA. A mistura foi purificada por meio de HPLC preparativa (eluente A : água + 0,13 % de TFA, eluente B : MeOH) obtendo-se 110 mg (42 %) do produto eram como sal de ácido trifluoroacético.

[00338] HPLC-MS (Método 3) : $R_t = 1,04$ min

[00339] MS (ESI pos) : $m / z = 351$ (M + H)⁺

Exemplo 12B (mistura trans-racêmica)



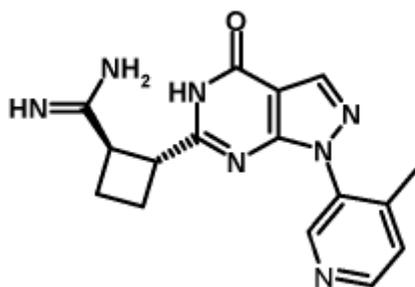
Mistura trans-racêmica

[00340] A uma mistura de EtOH seco (5 mL) e CHCl₃ seco (5 mL), resfriada a 0 ° C, cloreto de acetila (2,27 mL, 30,82 mmols) foi adicionado lentamente e a mistura deixada sob agitação durante 20 min a 0 ° C. Uma solução do Exemplo 11B (0,410 g, 1,027 mmol) em CHCl₃ seco (5 mL) foi adicionada gota a gota e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em EtOH seco (5 mL) e 6,4 ml de uma solução 7,0M de amoníaco em MeOH (30,82 mmols) foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 12h. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto final foi obtido na forma de cloridrato e utilizado para a etapa seguinte sem purificação adicional. (0,37 g, 50 % de teor estimado por meio de HPLC-MS).

[00341] HPLC-MS (Método 1Eh) : $R_t = 5,38$ min

[00342] MS (APCI pos) : $m / z = 317$ (M + H)⁺

Exemplo 12C (mistura trans-racêmica)



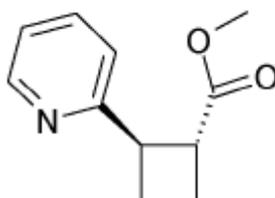
Mistura trans-racêmica

[00343] A uma mistura de EtOH seco (4 mL) e CHCl₃ seco (10 ml), resfriada a 0 ° C, cloreto de acetila (4,38 mL, 61,7 mmols) foi adicionado lentamente e a mistura foi deixada sob agitação durante 20 min a 0 ° C. Uma solução do Exemplo 11C (0,63 g, 2,057 mmols) em CHCl₃ seco (5 mL) foi adicionada gota a gota e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Os solventes foram evaporados sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em MeOH seco (10 mL) e 10,3 mL de uma solução 7,0M de amoníaco em MeOH (72 mmols) foram adicionados. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 12h. O solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto final, obtido na forma de sal cloridrato, foi utilizado como tal na etapa seguinte sem purificação adicional. (0,85 g, teor de 84 % , estimado por RMN de 1H).

[00344] HPLC-MS (Método 1Eh) : R_t = 5,15 min

[00345] MS (APCI pos) : m / z = 324 (M + H) ⁺

Exemplo 13A (mistura trans-racêmica)



Mistura trans-racêmica

[00346] A uma solução de 1,6 g (10,24 mmols) de metil éster de 2-

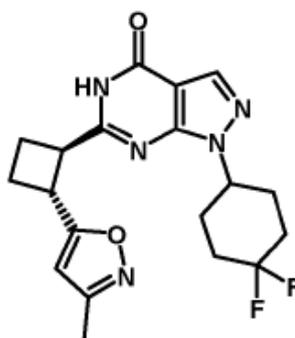
acetil-ciclobutanocarboxílico (preparado como descrito em J. Med. Chem. Chem, 25, 109, 1982) em EtOH seco (12 mL), propargilamina (1,4 mL, 20.4 mmols) foi adicionada seguida por 0,122 g (0,307 mmol) de tricloreto de ouro de sódio. A mistura de reação foi aquecida a 140 ° C durante 45 minutos em um forno de micro-ondas, sólido foi filtrado e a fase orgânica evaporada. O bruto foi purificado por meio da cromatografia rápida (Cy / EtOAc 70 :30) para se obter o composto do título como um óleo verde amarelado. (0,18 g, 9,2 %).

[00347] HPLC-MS (Método 1Eh) : $R_t = 0,87$ min

[00348] MS (APCI pos) : $m / z = 192$ (M + H) ⁺

Modalidades exemplares

Exemplo 1 (mistura trans-racêmica)



Mistura trans-racêmica

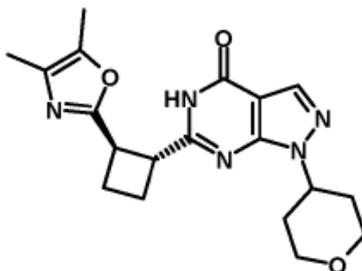
[00349] 22,0 mg (0,306 mmol) de propan-2-ona-oxima foram misturados com 2 mL de THF anidro e 0,471 mL (1,22 mmol) de n-butil-lítio (2,6 mol / L em tolueno) foi adicionado cuidadosamente à mistura. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 min. 0,110 g (0,278 mmols) do Exemplo 8B, em 1 mL de THF anidro foi adicionado cuidadosamente durante 10 min. Após 30 min, a mistura da reação foi adicionada a uma mistura de 0,28 mL de H₂SO₄ e 4 mL de THF / água (4 :1). A mistura foi submetida ao refluxo durante 1,5 h. Solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio a solução foi adicionada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca e os solventes foram evaporados. O resíduo

foi purificado por meio de HPLC preparativa (eluente A : água + 0,13 % de TFA, eluente B : MeOH). 8 mg (8 %) do produto foram obtidos.

[00350] HPLC-MS (Método 1) : $R_t = 1,40$ min

[00351] MS (ESI pos) : $m / z = 390$ (M + H) ⁺

Exemplo 2 (mistura trans-racêmica)



Mistura trans-racêmica

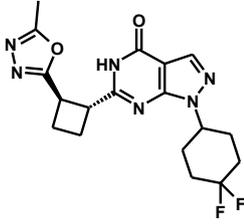
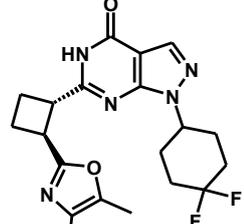
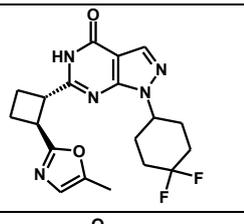
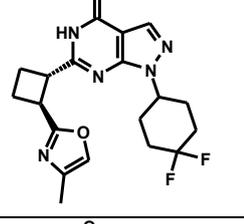
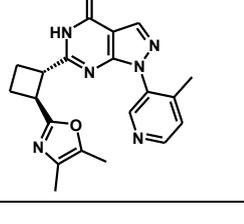
[00352] 0,190 g do Exemplo 6A foi misturado com 3 mL de DME e 0,273 g (1,14 mmol) de reagentee de Burgess. A mistura de reação foi aquecida a 130 ° C durante 1 hora em um forno de micro-ondas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por meio de HPLC preparativa (eluente A : água + 0,13 % de TFA, eluente B : MeOH). 70 mg (55 %) do produto foram obtidos.

[00353] HPLC-MS (Método 1) : $R_t = 1,11$ min

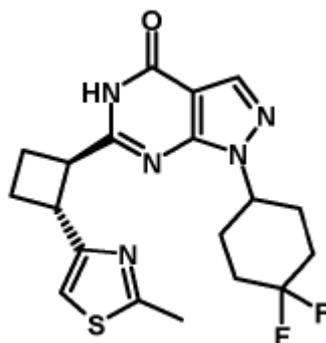
[00354] MS (ESI pos) : $m / z = 370$ (M + H) ⁺

[00355] Os exemplos seguintes foram sintetizados de um modo análogo ao da preparação do exemplo 2, utilizando-se as amidas correspondentes como materiais de partida.

Exemplo	Estrutura	Material de partida	R_t [min]	MS (ESI pos, m/z)
Exp. 3 mistura trans-racêmica		Exp. 7A	1.17 (Método 3)	342 (M+H) ⁺

Exemplo	Estrutura	Material de partida	R _t [min]	MS (ESI pos, m/z)
Exp. 4 mistura trans-racêmica		Exp. 4A	1.20 (Método 1)	391 (M+H) ⁺
Exp. 5 mistura trans-racêmica		Exp. 8A	1.38 (Método 1)	404 (M+H) ⁺
Exp. 6 mistura trans-racêmica		Exp. 9A	1.37 (Método 1)	390 (M+H) ⁺
Exp. 7 mistura trans-racêmica		Exp. 9B	1.42 (Método 3)	390 (M+H) ⁺
Exp. 8 mistura trans-racêmica		Exp. 10A	0.97 (Método 1)	377 (M+H) ⁺

Exemplo 9 (mistura trans-racêmica)



Mistura trans-racêmica

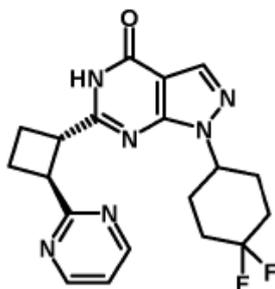
[00356] A uma solução do Exemplo 5A, sintetizada a partir de 0,426 mmols do Exemplo 3A, tal como descrito acima, foi adicionado gota a gota 0,062 g (0,832 mmol) de tioacetamida em 2 mL de EtOH. A mistura de reação foi agitada durante a noite. A mistura foi purificada por meio de HPLC preparativa (eluente A : água + 0,13 % de TFA, eluente B : MeOH). 62 mg do composto do título foram obtidos.

[00357] HPLC-MS (Método 1) : $R_t = 1,37$ min

[00358] MS (ESI pos) : $m/z = 406$ (M + H)⁺

[00359] Os exemplos seguintes foram sintetizados de um modo análogo ao da preparação do exemplo 9, utilizando os materiais de partida correspondentes.

Exemplo	estrutura	material de partida: nucleófilo	material de partida: clorocetona	R_t [min]	MS (ESI pos, m/z)
Exp. 10 mistura trans-racêmica		tioacetamida	Exp. 5B	1,21 (Método 3)	372 (M+H) ⁺
Exp. 11 mistura trans-racêmica		1,1-dimetil-tiourea	Exp. 5A	1,15 (Método 3)	435 (M+H) ⁺
Exp. 12 mistura trans-racêmica		tiourea	Exp. 5A	1,15 (Método 3)	407 (M+H) ⁺

Exemplo 13 (mistura trans-racêmica)**Mistura trans-racêmica**

[00360] 100 mg (0,215 mmol) do Exemplo 12A foram misturados com 1,00 mL (6,07 mmols) de 1,1,3,3-tetrametoxipropano. A mistura de reação foi aquecida a 175 ° C durante 1 hora usando um forno de micro-ondas. A mistura de reação foi tratada com DCM / MeOH e uma gota de trietilamina. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida. A mistura foi purificada por meio de HPLC preparativa (eluente A : água + 0,13 % de TFA, eluente B : MeOH) obtendo-se 45 mg (54 %) do composto do título.

[00361] HPLC-MS (Método 3) : $R_t = 1,36$ min

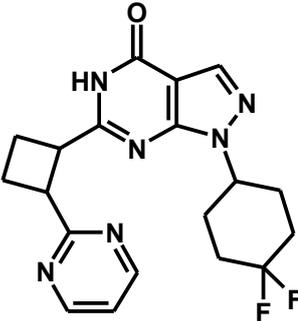
[00362] MS (ESI pos) : $m / z = 387$ (M + H) ⁺

[00363] Os enantiômeros do composto do título foram separados por meio de HPLC usando uma fase estacionária quiral.

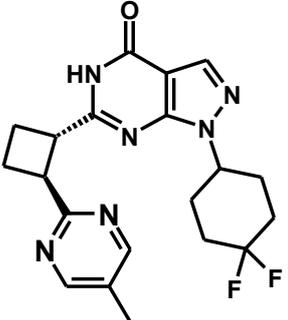
Método para separação enantiomérica :

[00364] Aparelho do tipo HPLC: Berger Memigram ; coluna : Daicel IC, 5,0 um, 250 mm x 10 mm ; método : CO₂ eluente / 30 % de MeOH / 0,2 % de DEA (isocrática), caudal : 10 mL / min, temperatura : 40 ° C , pressão : * 10 MPa (100 bar); Detecção UV : 210 nm

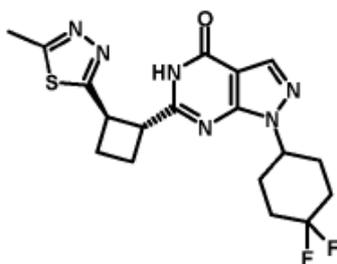
Exemplo	estrutura	R_t [min]
Exp. 14 trans - enantiômero 1		3,15 (Método 4)

Exp. 15 trans - enantiômero 2		3,78 (Método 4)
----------------------------------	---	--------------------

[00365] O exemplo seguinte foi sintetizado em analogia com a preparação do Exemplo 13, usando o dialdeidodiactal correspondente como material de partida.

Exemplo	estrutura	material de partida	R _t [min]	MS (ESI pos, m/z)
Exp. 16 mistura trans-racêmica		1,1,3,3-tetraetóxi-2-metilpropano	1,42 (Método 3)	401 (M+H) ⁺

Exemplo 17 (mistura trans-racêmica)



Mistura trans-racêmica

[00366] 176 mg (0,431 mmol) do Exemplo 4A foram misturados com 3 mL de THF e 122 mg (0,302 mmol) de reagentee de Lawesson à temperatura ambiente. Em seguida, a mistura foi agitada durante 6 horas a 60 ° C. A mistura de reação foi tratada com água e diluiu-se

com DCM. A mistura foi filtrada sobre alumina base e eluída com DCM e EtOH. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de HPLC preparativa (eluente A : água + 0,13 % de TFA, eluente B : MeOH). 45 mg (26 %) do produto foram obtidos.

[00367] HPLC-MS (Método 3) : $R_t = 1,37$ min

[00368] MS (ESI pos) : $m / z = 407 (M + H)^+$

[00369] Os enantiômeros do composto do título foram separados por meio de HPLC usando uma fase estacionária quiral.

Método para separação enantiomérica :

[00370] Aparelho do tipo HPLC: Berger Memigram ; coluna : Daicel ADH, 5,0 μ m, 250 mm x 10 mm ; método : CO_2 eluente / 30 % de MeOH / 0,2 % de DEA (isocrática), taxa de fluxo : 10 mL / min, temperatura : 40 ° C , pressão : 10 MPa (100 bar); Detecção UV : 210 nm

Exemplo	estrutura	R_t [min]
Exp. 18 trans - enantiômero 1 (S,S)		2,47 (Método 5)
Exp. 19 trans - enantiômero 2 (R,R)		2,96 (Método 5)

[00371] Monocristais de exemplo 19, foram preparados por meio da recristalização a partir de acetato de etila e submetidos à análise por raios X de cristal. Os dados permitiram determinar a configuração

absoluta do exemplo 19 para ser (R, R).

[00372] Experimental : A coleta de dados e redução : Dados coletados em Saturn 944 CCD montada em goniômetro AFC11K, Radiação : Cu Ka de RU200 ânodo rotativo e VARIMAX RIGAKU óptica, Temperatura : * -173,15 C (100K).

Resumo dos dados de coleta de estatísticas

grupo de espaço	P2 ₁
Unidade de dimensões celulares	8,560 (2) 6,844 (1) 15,603 (3) 90,00 98,82 (3) 90,00
Faixa de resolução	15,42-0,85 (0,88 - 0,85)
Número total de reflexões	10857
Número de reflexões originais	1588
Média redundância	6,84 (2,46)
% de Completude	95,7 (79,1)
Rmerge	0,064 (0,118)
<I / sigl> Saída	27,7 (7,9)

Valores entre () são para a última resolução do reservatório.

Refinamento das Estatísticas:

Cálculo do fator de Estrutura final para o exemplo 19 em P2₁

Número total de l.s. parâmetros = 255

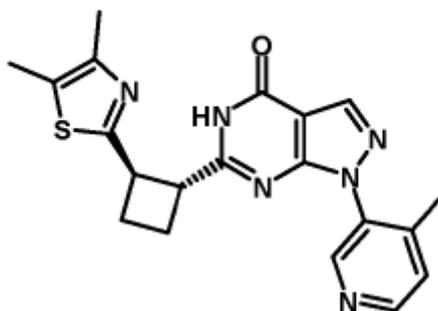
GooF = S = 1,154

Peso = $1 / [\sigma^2 (F_o^2) + (0,0421 * P)^2 + 0,38 * P]$, onde $P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2 * F_c^2) / 3$

R1 = 0,0695 para 2207 Fo > 4sig (Fo) e 0,0829 para todos os dados de 2334, wR2 = 0,1646,

Flack x parâmetro = 0,09 (3).

Exemplo 20 (mistura trans-racêmica)



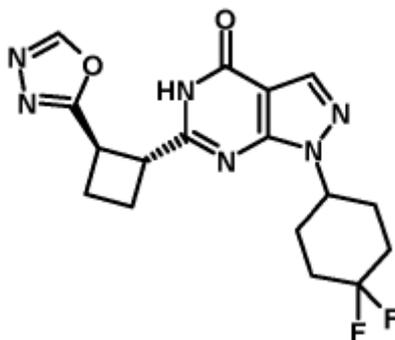
Mistura trans-racêmica

[00373] 0,060 g do Exemplo 10A foi misturado com 4 mL de dioxano anidro e 0,074 g (0,180 mmol) de reagentee de Lawesson. A mistura de reação foi aquecida a 120 ° C durante 1 hora em um forno de micro-ondas. A mistura foi filtrada através de alumina básica e eluída com DCM e MeOH. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por meio de HPLC preparativa (eluente A : água + 0,13 % de TFA, eluente B : MeOH). 22 mg do produto foram obtidos sob a forma de sal com TFA.

[00374] HPLC-MS : (Método 1) : $R_t = 0,94$ min

[00375] MS (ESI pos) : $m / z = 393$ (M + H) ⁺

Exemplo 21 (mistura trans-racêmica)



Mistura trans-racêmica

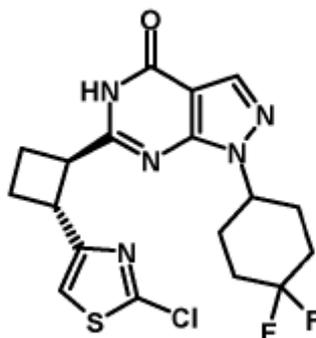
[00376] 0,190 g (0,519 mmol) do Exemplo 8E foi misturado com 1,38 mL de trietoximetano (8,31 mmol). A mistura foi agitada durante 1,5 horas a 150 ° C. A mistura da reação foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente e purificada por meio de HPLC preparativa

(eluente A : água + 0,13 % de TFA, eluente B : MeOH). 90 mg (46 %) do produto foram obtidos.

[00377] HPLC-MS (Método 1) : $R_t = 1,19$ min

[00378] MS (ESI pos) : $m / z = 377$ (M + H) ⁺

Exemplo 22 (mistura trans-racêmica)



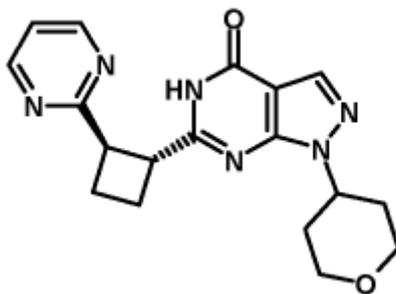
Mistura trans-racêmica

[00379] 13 mg (0,10 mmol) de CuCl_2 , 26 mL (0,22 mmol) de nitrito de terc-butila foram misturados com ACN. Uma mistura de 22 mg (0,05 mmol) de Exemplo 12 em ACN foi cuidadosamente adicionada a 0 ° C. A mistura foi agitada durante 1 hora a 25 ° C. 9 mg adicionais (0,07 mmol) de CuCl_2 e 13 mL (0,11 mmol) de nitrito de terc-butila adicionada e agitada mais 20 min. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi retomado em DCM e extraído com HCl e água. A mistura foi purificada por meio de HPLC preparativa (eluente A : água + 0,13 % de TFA, eluente B : MeOH) iieldemg2.1 mg (9 %) do produto. .

[00380] HPLC-MS : (Método 3) : $R_t = 1,46$ min

[00381] MS (ESI pos) : $m / z = 426 / 428$ (Cl) (M + H) ⁺

Exemplo 23 (mistura trans-racêmica)



Mistura trans-racêmica

[00382] 180 mg (0,26 mmol, 50 % de conteúdo, estimada por meio de HPLC-MS) do Exemplo 12b foram misturados com 1,00 mL (6,07 mmols) de 1,1,3,3-tetrametoxipropano. A mistura de reação foi aquecida a 175 ° C durante 1 hora usando um forno de micro-ondas. A mistura de reação foi tratada com DCM, lavada com água. As camadas orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio e evaporadas sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por meio da cromatografia rápida (Ci / EtOAc a partir de 80 / 20 a AcOEt / MeOH 96 / 4) e, em seguida, com uma segunda cromatografia rápida (DCM 100 % a DCM / EtOH 96 / 4) para se obter o composto do título como um sólido bege . (0,034 g).

[00383] HPLC-MS (Método 1Eh) : $R_t = 6,57$ min

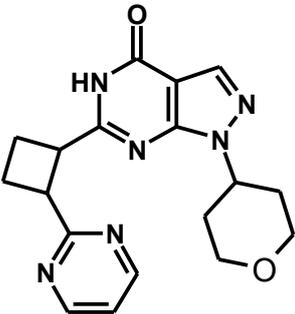
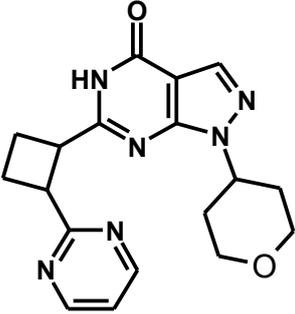
[00384] MS (APCI pos) : $m / z = 353$ (M + H) ⁺

[00385] Os enantiômeros do composto do título foram separados por meio de HPLC usando uma fase estacionária quiral.

Método para separação enantiomérica :

Condições Semipreparativas :

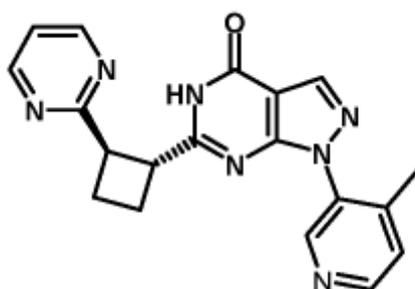
[00386] Sistema HPLC semipreparativo : bomba Waters 600 ;
coluna : Daicel Chiralcel OJ-H, 250 mm x 20 mm, 5,0 m ; eluente :
hexano / EtOH80 : 20, caudal : 15 mL / min, temperatura : 25 ° C ;
Detecção UV : 254 nm

Exemplo	estrutura	R _t [min]
Exp. 24 trans - enantiômero 1		15.604 (Método 6)
Exp. 25 trans - enantiômero 2		20.119 (Método 6)

Condições analíticas

[00387] Aparelho do tipo HPLC: Agilent 1100 ; Método 6, coluna : Daicel Chiralcel OJ-H, 250 mm x 4,6 mm, 5,0 m ; eluente : hexano / EtOH80 : 20, caudal : 1 mL / min, temperatura : 25 ° C ; UV Detecção : 254 nm

Exemplo 26 (mistura trans-racêmica)



Mistura trans-racêmica

[00388] 140 mg (84 % de conteúdo, 0,33 mmol) do Exemplo 12C foram misturados com 1,4 ml de 1,1,3,3-tetrametoxipropano e 1,4 mL de NMP. A mistura de reação foi aquecida a 175 ° C durante 1 hora usando um forno de micro-ondas. A mistura da reação foi então diluída com MeOH e carregado em cartucho SCX. As frações foram

recolhidas de amônia e o resíduo foi purificado por meio da cromatografia rápida (Ci / EtOAc a partir de 90 / 10 a 100 %) para se obter o composto do título como um sólido branco (30 mg).

[00389] HPLC-MS (Método 1Eh) : $R_t = 6,72$ min

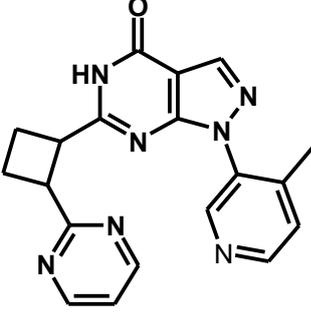
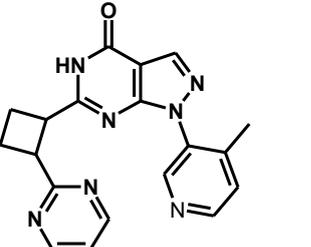
[00390] MS (APCIpos) : $m/z = 370$ (M + H)⁺

[00391] Os enantiômeros do composto do título foram separados por meio de HPLC usando uma fase estacionária quiral.

Método para separação enantiomérica :

Condições Semipreparativas :

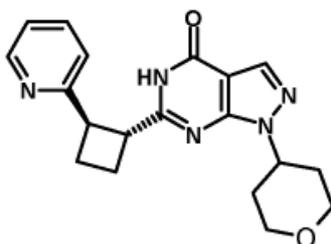
[00392] Sistema HPLC semipreparativo : bomba Waters 600 ; coluna : Daicel Chiralcel OJ-H, 250 mm x 20 mm, 5,0 m ; eluente : hexano / EtOH80 : 20, caudal : 15 mL / min, temperatura : 25 ° C ; Detecção UV : 230 nm

Exemplo	estrutura	R_t [min]
Exp. 27 trans - enantiômero 1		17.748 (Método 6)
Exp. 28 trans - enantiômero 2		20.475 (Método 6)

Condições analíticas

[00393] Aparelho do tipo HPLC: Agilent 1100 ; Método 6, coluna : Daicel Chiralcel OJ-H, 250 mm x 4,6 mm, 5,0 m ; eluente : hexano / EtOH80 : 20, caudal : 1 mL / min, temperatura : 25 ° C ; UV Detecção : 254 nm

Exemplo 29 (mistura trans-racêmica)



Mistura trans-racêmica

[00394] A uma suspensão de 0,132 g (0,63 mmol) de ácido 5-amino-1-(tetra-hidro-piran-4-il)-1-H-pirazol-4-carboxílico (vide pedido de patente PCT WO2010 / 026214) em EtOH seco (1,5 mL), 0,066 g (1,66 mmol) de hidreto de sódio (suspensão a 60 % em óleo mineral) foi adicionado à temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio. Após 10 min, 0,181mg (0,945 mmol) de Exemplo 13A foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 140 ° C durante 40 min em um forno de micro-ondas (100W). A mistura da reação foi então diluída com DCM, foi adicionada água, orgânicos separados e secos com sulfato de sódio. Os produtos orgânicos foram evaporados sob pressão reduzida e o produto bruto purificado por meio da cromatografia rápida(DCM / IPA 98 :2) para se obter o composto do título como um sólido branco. (54 mg, 32 %).

[00395] HPLC-MS (Método 1Eh) : $R_t = 8,01$ min

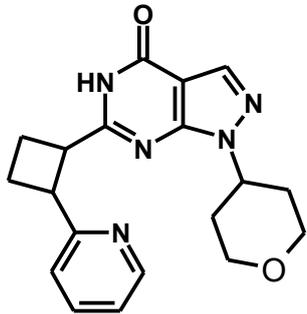
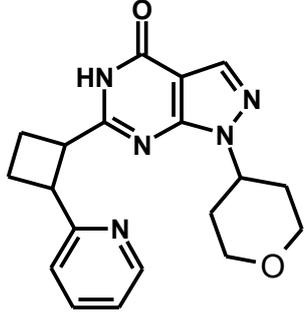
[00396] MS (APCI pos) : $m / z = 352$ (M + H) ⁺

[00397] Os enantiômeros do composto do título foram separados por meio de HPLC usando uma fase estacionária quiral.

Método para separação enantiomérica :

Condições semipreparativas :

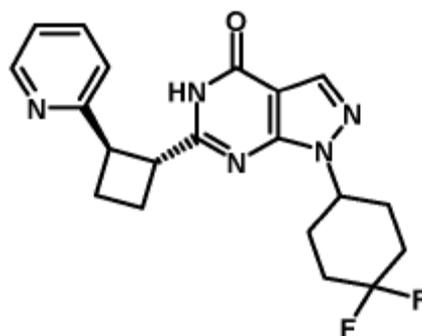
[00398] Sistema HPLC semipreparativo: bomba Waters 600 ; coluna : Daicel Chiralcel OJ-H, 250 mm x 20 mm, 5,0 m ; eluente : hexano / EtOH85: 15, caudal : 15 mL / min, temperatura : 25 ° C ; Detecção UV : 254 nm

Exemplo	estrutura	R _t [min]
Exp. 30 trans - enantiômero 1		14.754 (Método 6.1)
Exp. 31 trans - enantiômero 2		16.834 (Método 6.1)

Condições analíticas

[00399] Aparelho do tipo HPLC : Agilent 1100 ; Método 6.1, coluna : Daicel Chiralcel OJ-H, 250 mm x 4,6 mm, 5,0 m ; eluente : hexano / EtOH85 : 15, caudal : 1 mL / min, temperatura : 25 ° C ; UV Detecção : 254 nm

Exemplo 32 (mistura trans-racêmica)



Mistura trans-racêmica

[00400] A uma suspensão de 0,135 g (0,553 mmol) de ácido 5-amino-1-(4,4-difluoro-ciclo-hexil)-1-H-pirazol-4-carboxílico (vide pedido de patente PCT WO2010 / 026214) em EtOH seco (1,5 mL), 0,066 g (1,66 mmol) de hidreto de sódio (suspensão a 60 % em óleo mineral)

foi adicionado à temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio. Após 10 min, 0,161mg (0,837 mmol) de Exemplo 13A foi adicionado e a mistura de reação foi aquecida a 140 ° C durante 40 min em um forno de micro-ondas (100W). A mistura da reação foi então diluída com DCM, foi adicionada água, orgânicos separados e secos com sulfato de sódio. Os produtos orgânicos foram evaporados sob pressão reduzida e o produto bruto purificado por meio da cromatografia rápida (Cy / EA de 50 :50 a 10 :90) para se obter o composto do título como um sólido branco. (54 mg, 25 %).

[00401] HPLC-MS (Método 1Eh) : $R_t = 9,63$ min

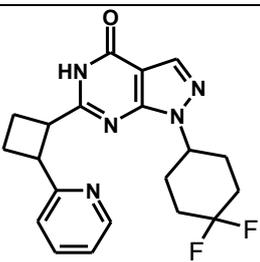
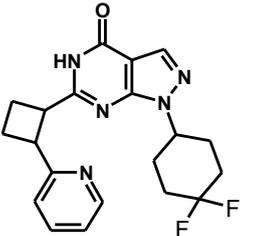
[00402] MS (APCI pos) : $m / z = 386$ (M + H) ⁺

[00403] Os enantiômeros do composto do título foram separados por meio de HPLC usando uma fase estacionária quiral.

Método para separação enantiomérica :

Condições semipreparativas :

[00404] Sistema HPLC semipreparativo : Waters 600 bomba ; Coluna : Daicel Chiralpak AD-H, 250 mm x 20 mm, 5,0 μ m ; eluente : hexano / isopropanol 80 :20; taxa de fluxo : 10 mL / min, temperatura : 25°C; Detecção de UV:260 nm

Exemplo	estrutura	R_t [min]
Exp. 33 trans - enantiômero 1		14,80 (Método 7)
Exp. 34 trans - enantiômero 2		20,40 (Método 7)

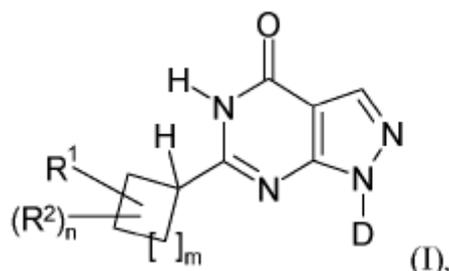
Condições analíticas

[00405] Aparelho do tipo HPLC : Agilent 1100 ; Método 7, coluna :

Daicel Chiralcel AD-H, 250 mm x 4,6 mm, 5,0 m ; eluente : hexano / isopropanol 80 :20, caudal : 1 mL / min, temperatura : 25 ° C ;
Detecção de UV : 260 nm.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula (I)



na qual

R¹ : é um grupo heteroarila selecionado a partir do grupo que consiste em [1,3,4] tiadiazol-2-ila, isoxazol-5-ila, tiazol-5-ila, oxazol-2-ila, piridin-2-ila e pirimidin-2-ila,

pelo qual o referido grupo heteroarila pode ser substituído de uma maneira opcional por 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, -CN, metila e H₂N- ;

R² : é selecionado a partir do grupo que consiste em flúor, NC-, F₃C-, HF₂C-, FH₂C- e metila;

D : é selecionado a partir do grupo que consiste em ciclopentila, ciclo-hexila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidropiranila, 2 -, 3 - e 4-piridila,

pelo qual ciclopentila e ciclo-hexila, de uma maneira opcional, podem ser substituídas por 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, F₃C-, HF₂C- e FH₂C-;

pelo qual tetra-hidrofuranila e tetra-hidropiranila podem ser substituídas de uma maneira opcional por 1 ou 2 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira

independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, F_3C- , HF_2C- e FH_2C- ;

pelo qual piridila de uma maneira opcional pode ser substituída por 1, 2, 3 ou 4 substituintes, em que os referidos substituintes podem ser selecionados de uma maneira independente um do outro a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, $NC-$, F_3C- , HF_2C- , FH_2C- , F_3C-CH_2- e metila ;

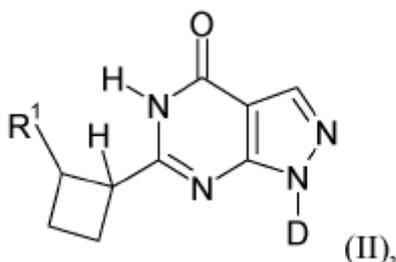
m : é selecionado a partir de 1 ou 2;

n : é selecionado a partir de 0, 1 ou 2,

pelo qual se $n = 2$, os dois grupos R^2 são selecionados de uma maneira independente um do outro ;

e sais dos mesmos.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de apresentar a fórmula (II)



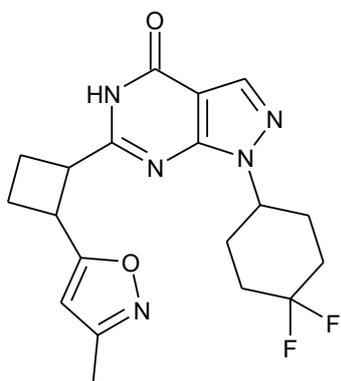
na qual

R^1 : é como definido na reivindicação 1;

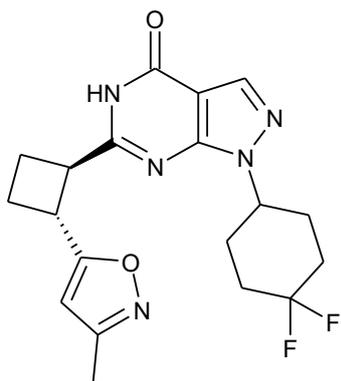
D : é selecionado a partir do grupo que consiste em 4,4-difluorociclo-hexila, tetra-hidropiran-4-ila e 4-metil-3-piridila;

e sais dos mesmos.

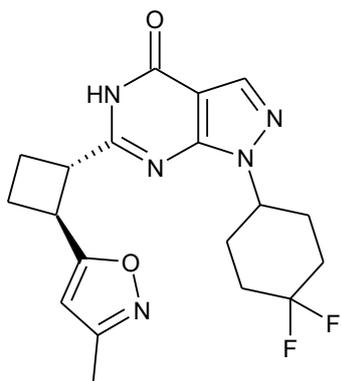
3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado a partir do grupo que consiste em



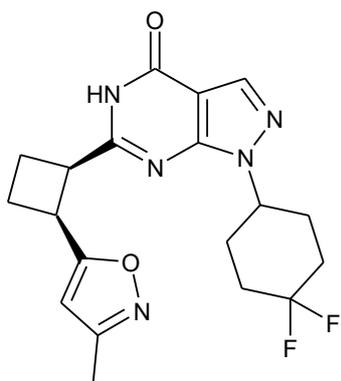
,



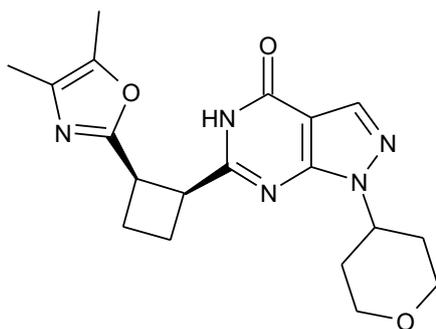
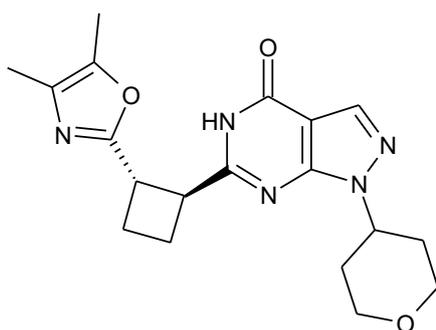
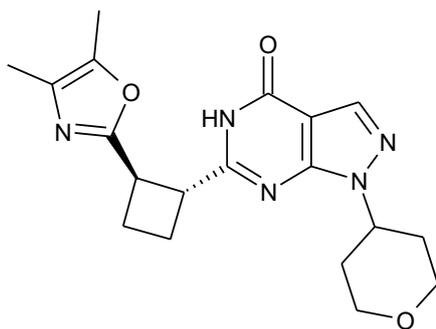
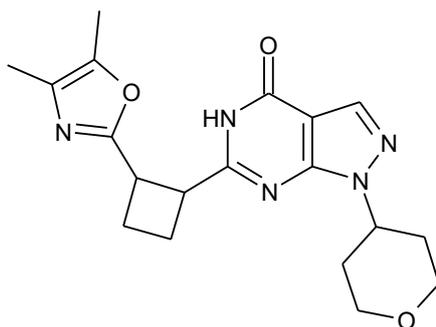
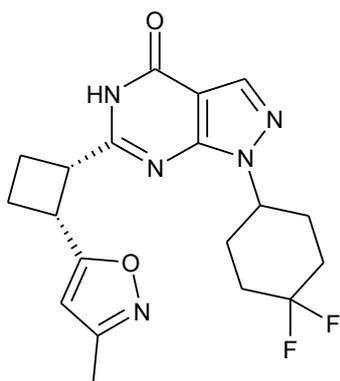
,

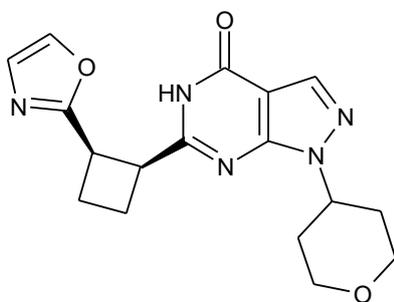
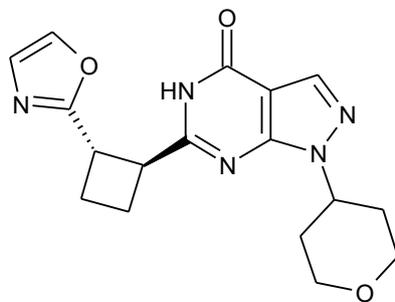
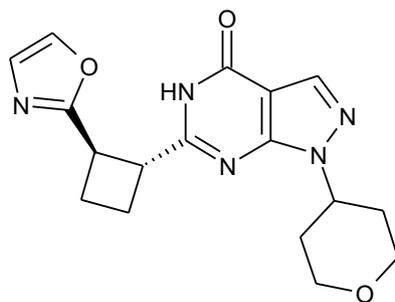
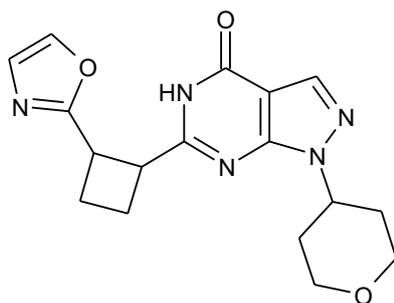
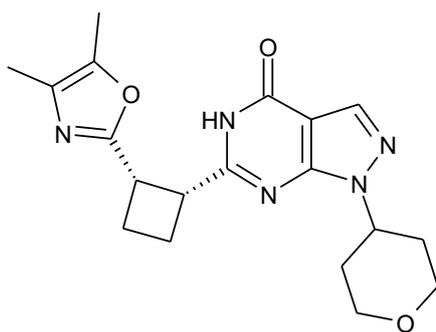


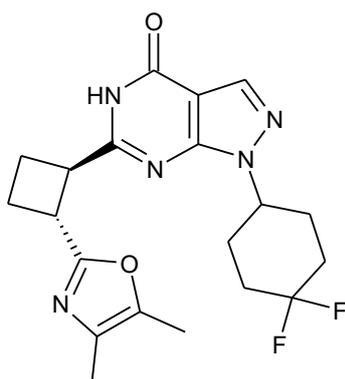
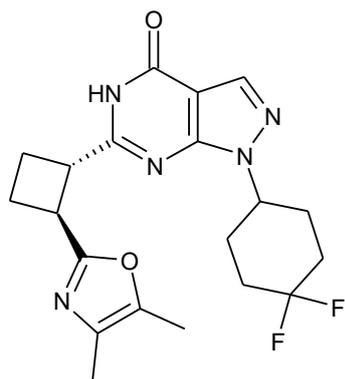
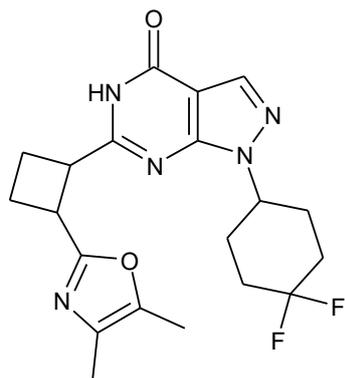
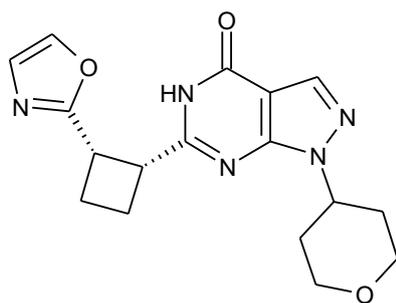
,

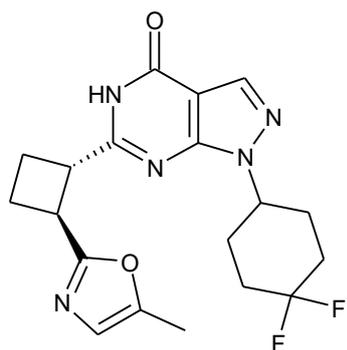
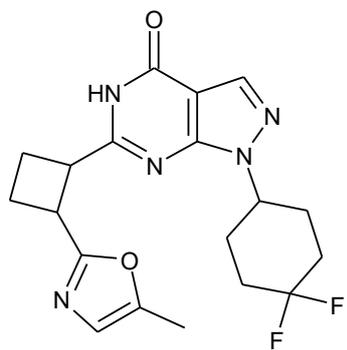
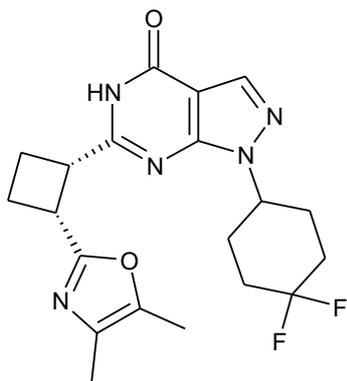
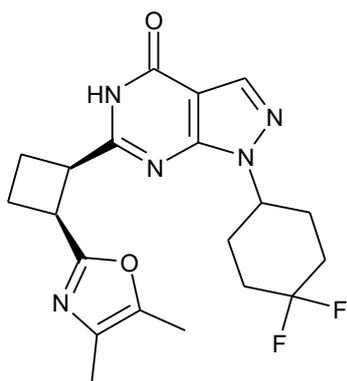


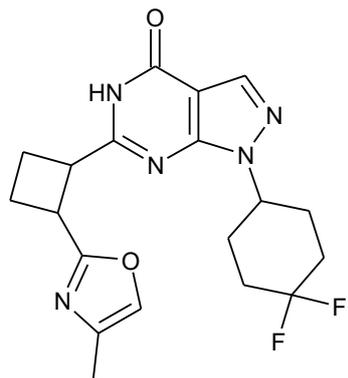
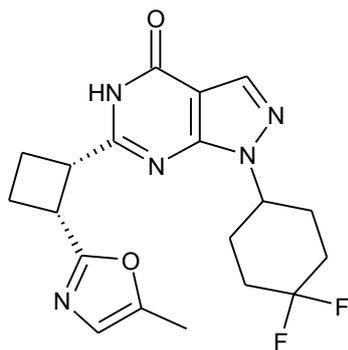
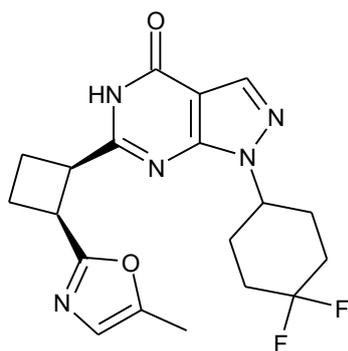
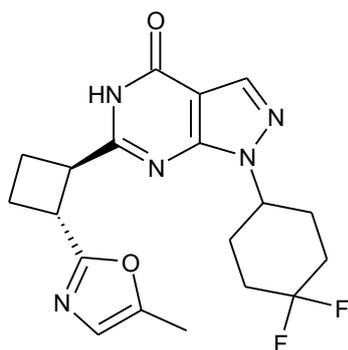
,

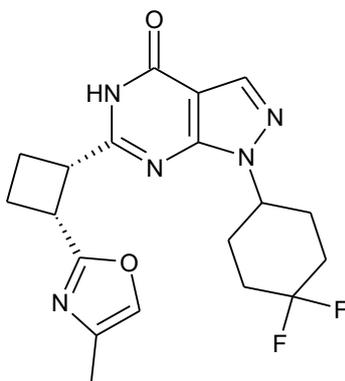
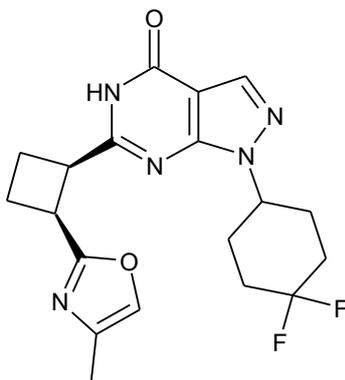
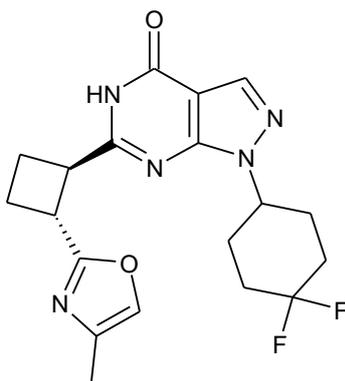
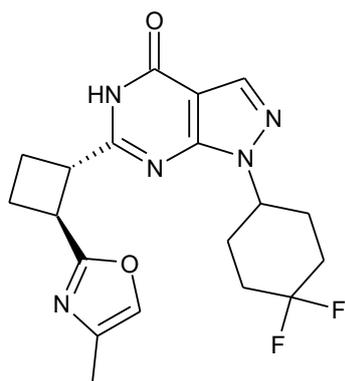


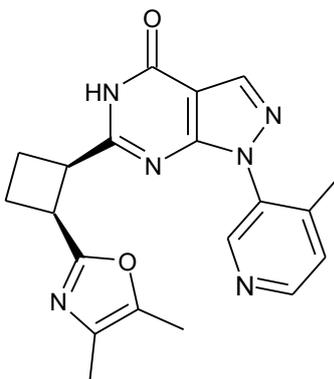
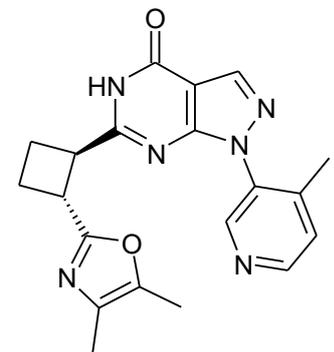
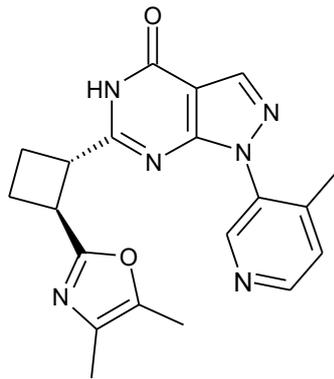
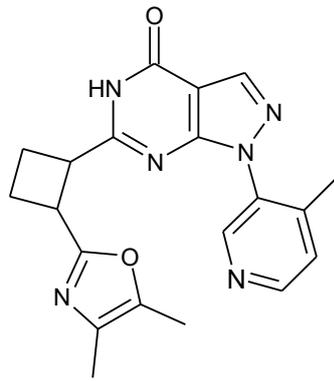








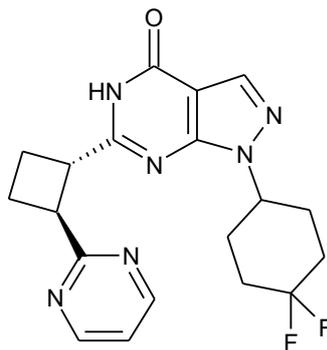
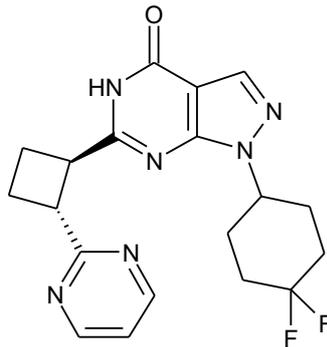
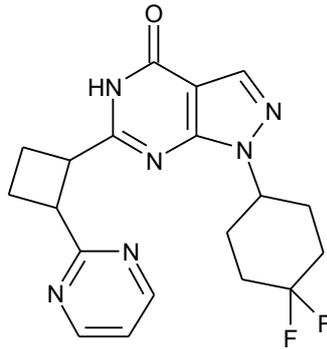
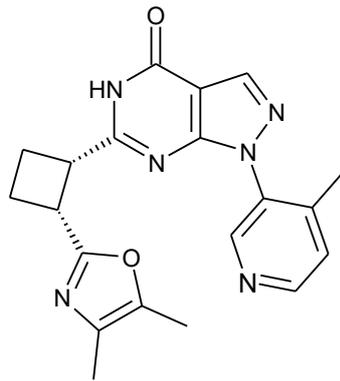




,

,

,

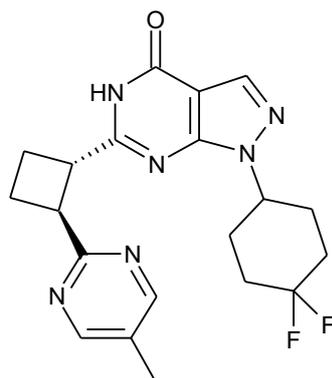
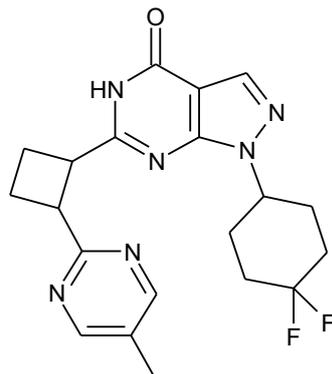
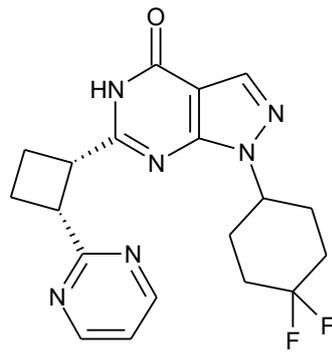
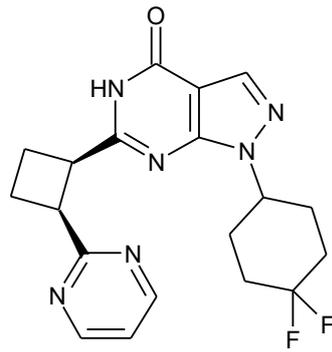


,

,

,

,

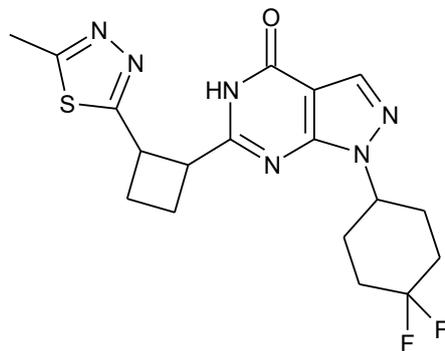
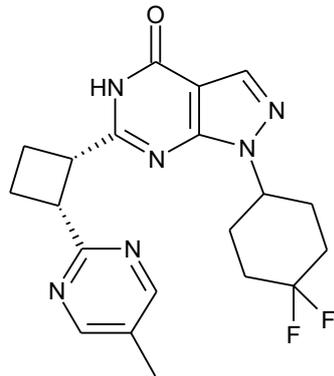
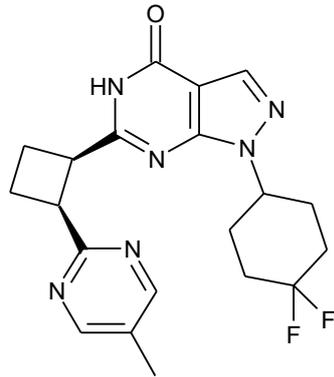
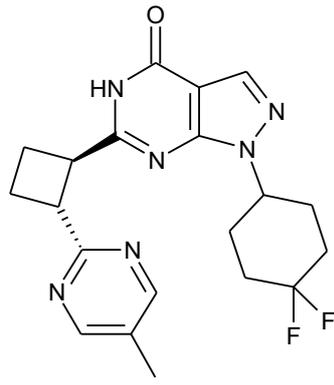


,

,

,

,

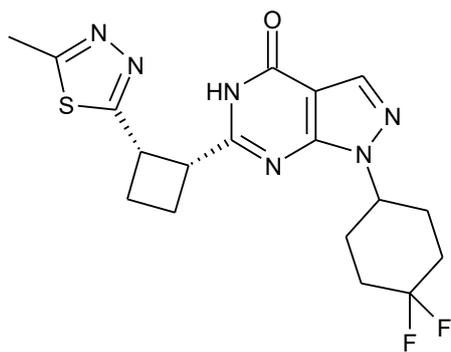
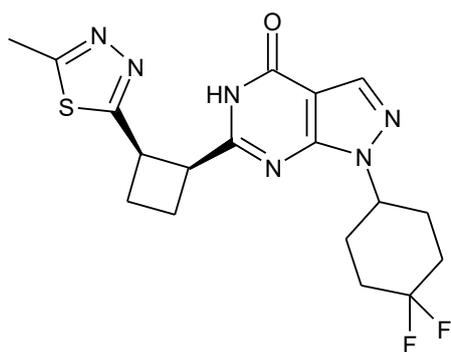
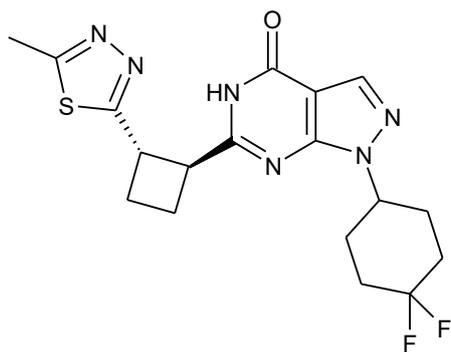
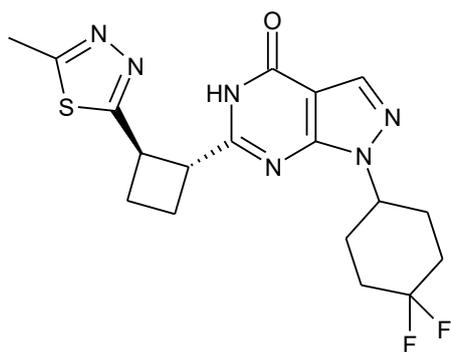


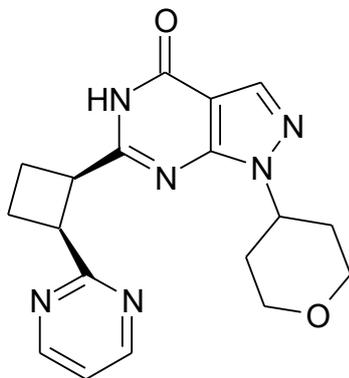
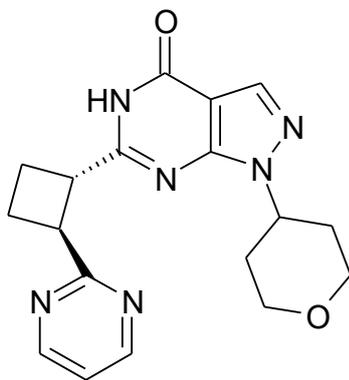
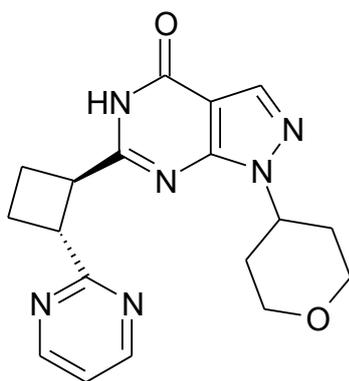
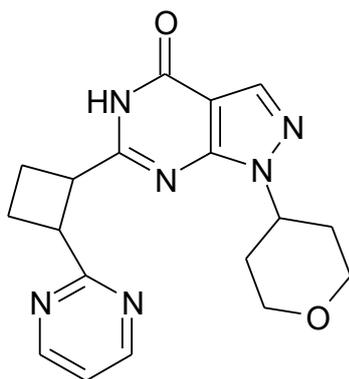
,

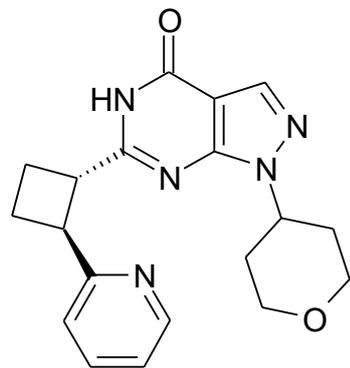
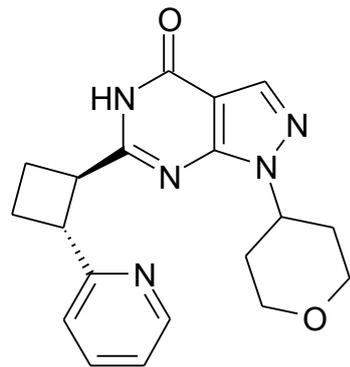
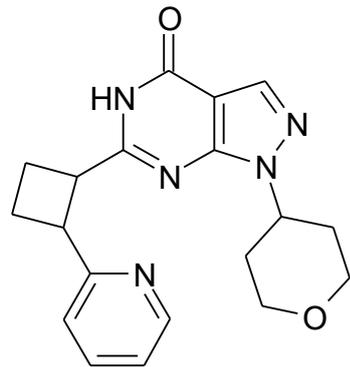
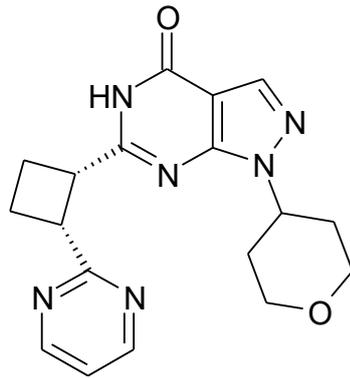
,

,

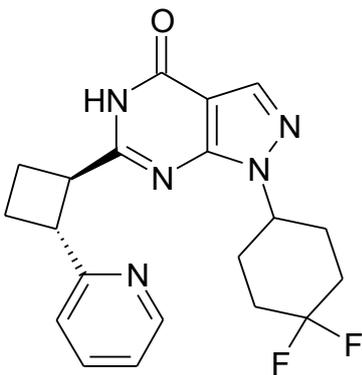
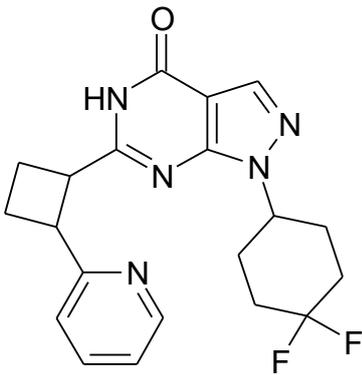
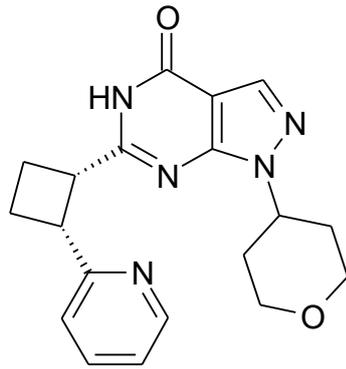
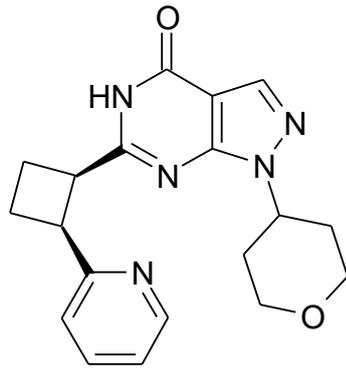
,

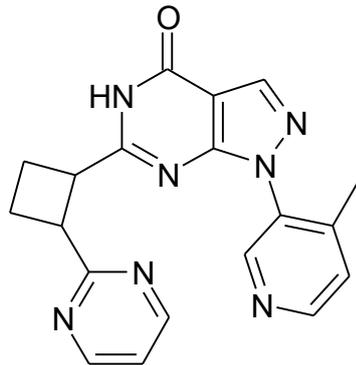
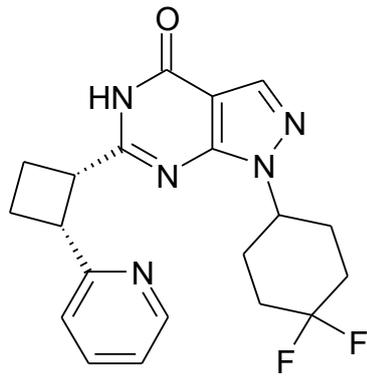
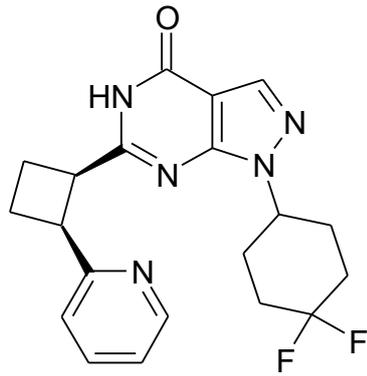
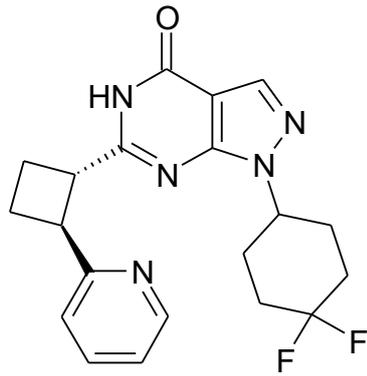




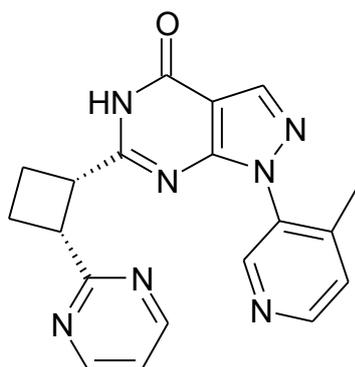
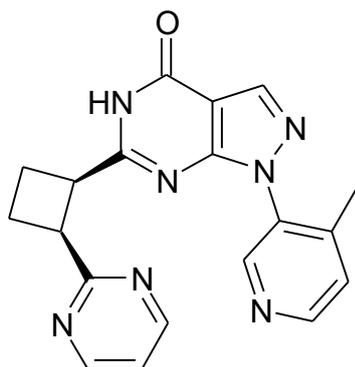
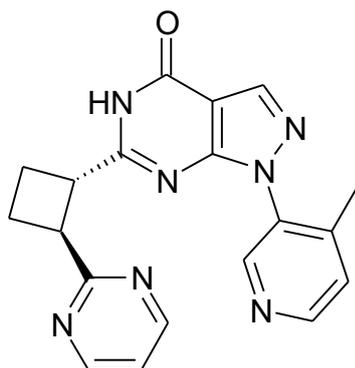
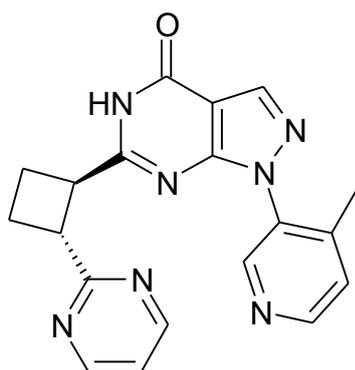


,
,
,
,



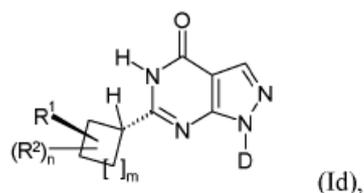
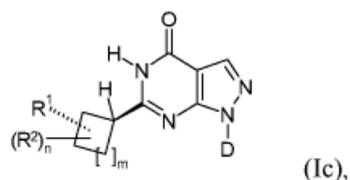
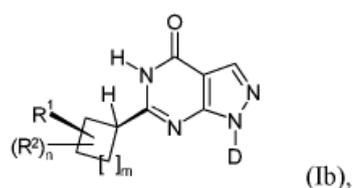
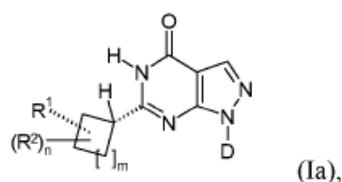


,
,
,
,



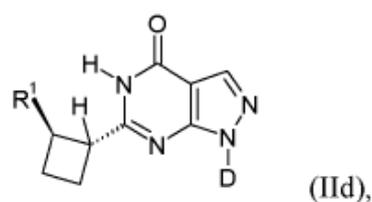
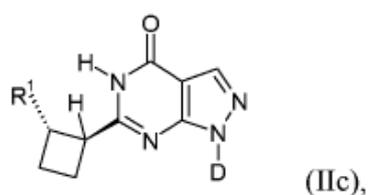
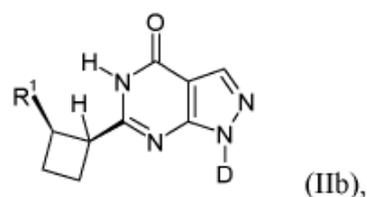
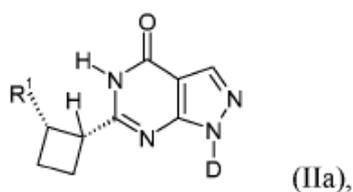
e sais dos mesmos.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo de um composto de acordo com a fórmula (1a), fórmula (1b), fórmula (1c) e fórmula (1d)



com R^1 , R^2 , D, n e m, tal como definidos na reivindicação 1 e sais dos mesmos.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 2 ou 3, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo de um composto de acordo com a fórmula (IIa), fórmula (IIb), fórmula (IIc) e fórmula (IId)



com R^1 e D, tal como definido na reivindicação 2 ou 3 e sais dos mesmos.

6. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, e um veículo farmacêutico.