

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0610856-3 A2**

(22) Data de Depósito: 19/04/2006
(43) Data da Publicação: 03/08/2010
(RPI 2065)



(51) Int.Cl.:
C07D 243/08
C07D 401/12
C07D 401/14
C07D 403/12
C07D 405/12
A61K 31/5513

(54) Título: **DIAZEPANOS FARMACEUTICAMENTE ATIVOS**

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a diazepanos farmacologicamente ativos, por exemplo úteis como fármaco.

(30) Prioridade Unionista: 19/04/2005 GB 05 07918.1

(73) Titular(es): NOVARTIS AG

(72) Inventor(es): Berndt Oberhauser, Dieter Scholz

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006003583 de 19/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/111371 de 26/10/2006



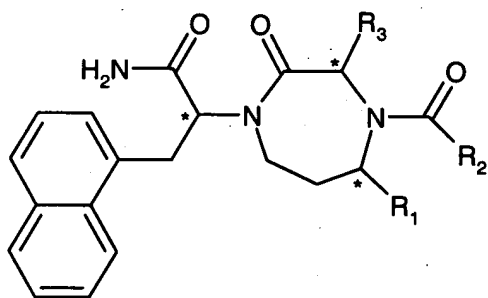
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DIAZEPANOS FARMACEUTICAMENTE ATIVOS".

A presente invenção refere-se a compostos orgânicos, por exemplo diazepanos farmacologicamente ativos.

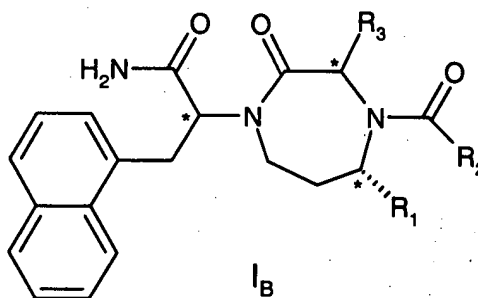
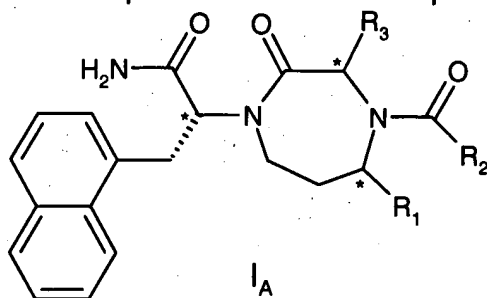
- 5 O antígeno associado à função leucocitária um (LFA-1) é uma molécula de adesão celular seletivamente expressa em leucócitos, e desempenha um papel importante na ativação e no tráfico de linfócitos T no tecido em pontos de inflamação. Na última década foi acumulado um grande volume de dados pré-clínicos para estabelecer a importância do LFA-1 como
- 10 alvo biológico, particularmente em condições inflamatórias crônicas induzidas por células T.

- Surpreendentemente é oferecida uma nova classe de compostos que medeiam, por exemplo, inibem, a atividade de LFA-1, por exemplo a atividade de interações LFA-1/ICAM-1, LFA-1/ICAM-2, LFA-1/ICAM-3 ou
- 15 LFA-1/JAM-1.

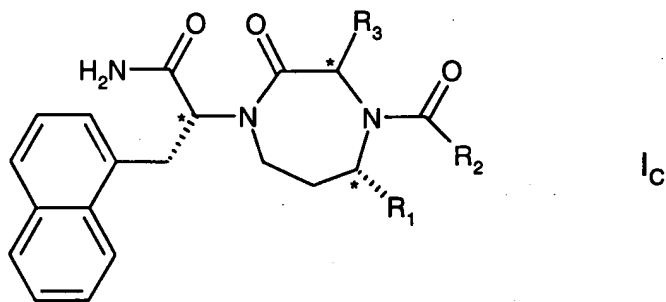
Em um aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula



por exemplo incluindo um composto de fórmula



ou de fórmula



onde

R_1 é alquila por exemplo (C_{1-4}) alquila,

R_2 é alquila, alquenila, ou alquinila, tal como (C_{1-8}) alquila, ou (C_{2-6}) alquenila, ou (C_{2-6}) alquinila, por exemplo alquila, alquenila ou alquinila não-

5 substituída, ou alquila, alquenila ou alquinila substituída com

- amino,
- heterociclila,
- alcóxicarbonila, tal como (C_{1-4}) alcóxicarbonila,
- arilóxicarbonila, tal como (C_{6-18}) arila (C_{1-4}) alcóxicarbonila,

10 - heterociclilóxicarbonila,

- aminocarbonila

onde amino é substituída, por exemplo uma ou mais vezes por,

- alquila, tal como (C_{1-8}) alquila,
- alquenila, tal como (C_{2-8}) alquenila,

15 - alquinila, tal como (C_{2-8}) alquinila,

- cicloalquila (C_{0-4}) alquila, tal como (C_{3-18}) cicloalquila (C_{0-4}) alquila,
- cicloalquenila (C_{0-4}) alquila, tal como (C_{3-18}) cicloalquenila (C_{0-4}) alquila,
- arila (C_{0-4}) alquila, tal como (C_{6-18}) arila (C_{0-4}) alquila,
- alcóxi, por exemplo incluindo (C_{1-8}) alcóxi,

20 - alquenilóxi, por exemplo incluindo (C_{2-8}) alquenilóxi,

- alquinilóxi, por exemplo incluindo (C_{2-8}) alquinilóxi,
- arilóxi, por exemplo incluindo (C_{6-18}) arilóxi,
- heterociclilóxi,

- alquilcarbonila, por exemplo incluindo (C_{1-8}) alquilcarbonila,

25 - alquenilcarbonila, por exemplo incluindo (C_{2-8}) alquenilcarbonila,

- alquinilcarbonila, por exemplo incluindo (C_{2-8}) alquinilcarbonila,
- arila (C_{0-4}) alquilcarbonila, tal como (C_{3-18}) arila (C_{0-4}) alquilcarbonila,

- heterociclila(C₀₋₄)alquilcarbonila,
- alquilsulfonila, por exemplo incluindo (C₁₋₈)alquilsulfonila,
- alquenilsulfonila, por exemplo incluindo (C₂₋₈)alquenilsulfonila,
- alquinilsulfonila, por exemplo incluindo (C₂₋₈)alquinilsulfonila,
- 5 - ciclo(C₀₋₄)alquilsulfonila, por exemplo incluindo (C₃₋₁₈)cicloalquilsulfonila,
- ciclo(C₀₋₄)alquenilsulfonila, por exemplo incluindo (C₃₋₁₈)cicloalquilsulfonila,
- arila(C₀₋₄)alquilsulfonila, por exemplo incluindo (C₆₋₁₈)arila(C₀₋₄)alquilsulfonila,
- heterociclila(C₀₋₄)alquilsulfonila,
- 10 por exemplo onde alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, arila e heterociclila são não-substituídas ou substituídas, por exemplo onde os substituintes incluem (C₁₋₄)alquila, (C₁₋₄)alcóxi halo(C₁₋₆)alquila, halo(C₁₋₆)alcóxi, ciano, carbóxi, hidróxi, amina, (C₁₋₆)alquila- e (C₁₋₆)dialquilamino, (C₁₋₆)alquilcarbonilamino, (C₁₋₆)alcoxycarbonilamino, (C₁₋₈)alcoxycarbonila,
- 15 heterociclila, ou halogênio, e
- onde heterociclila inclui heterociclila alifática e aromática apresentando 3 a 18 membros no anel, por exemplo fundidos, tal como heterociclila onde dois ou mais anéis são anelados, e apresentando 1 a 6 heteroátomos selecionados de N, O, S, e onde heterociclila contendo nitrogênio está opcionalmente
- 20 na forma de um N-óxido, e
- R₃ é substituída (C₆₋₁₈)arila, por exemplo substituída uma ou mais vezes, por exemplo onde os substituintes incluem (C₁₋₄)alquila, (C₁₋₄)alcóxi halo(C₁₋₆)alquila, halo(C₁₋₆)alcóxi, ciano, carbóxi, hidróxi, amino, (C₁₋₆)alquila- e (C₁₋₆)dialquilamino, (C₁₋₆)alquilcarbonilamino, (C₁₋₆)alcoxycarbonilamino, (C₁₋₈)alcoxycarbonila,
- 25 8)alcoxycarbonila, heterociclila, ou halogênio, de preferência halogênio.

Em um composto de fórmula I de preferência

- R₁ é (C₁₋₄)alquila,
- R₂ é (C₁₋₆)alquila ou (C₂₋₆)alquenila, por exemplo alquila ou alquenila não-substituída, ou alquila ou alquenila substituída com
- 30 - amino,
- heterociclila alifática ou aromática,
- (C₁₋₄)alcoxycarbonila,

- aminocarbonila,
onde amino é substituída, por exemplo uma ou mais vezes por,
- alquila, tal como (C₁₋₆)alquila,
por exemplo amino é substituída com 1 a 3 alquila, onde no caso de 3 alquila
- 5 há um ânion presente tal como cloreto,
- (C₃₋₈)cicloalquila(C₀₋₄)alquila, por exemplo incluindo ciclohexila,
- (C₆₋₁₂)arila(C₀₋₄)alquila, por exemplo incluindo fenila, naftalenila, (C₁₋₄)alquilfenila, por exemplo alquilfenila hidróxi-substituída,
- (C₆₋₁₂)arilóxi, por exemplo fenóxi,
- 10 - (C₁₋₈)alquilcarbonila, por exemplo incluindo metilcarbonila carboxialquilcarbonila, hidroxialquilcarbonila, alquiloxicarbonilalquilcarbonila, tal como (C₁₋₄)alquiloxicarbonilalquilcarbonila, aminoalquilcarbonila,
- (C₃₋₁₈)arila(C₀₋₄)alquilcarbonila,
- heterociclila(C₀₋₄)alquilcarbonila,
- 15 - heterociclila(C₀₋₄)alquilsulfonila,
por exemplo onde alquila, alquenila, cicloalquila, arila e heterociclila são não-substituídas ou substituídas, por exemplo onde os substituintes incluem (C₁₋₄)alquila, (C₁₋₄)alcóxi halo(C₁₋₆)alquila, halo(C₁₋₆)alcóxi, ciano, carbóxi, hidróxi, amino, (C₁₋₆)alquila- e (C₁₋₆)dialquilamino, (C₁₋₆)alquilcarbonilamino, (C₁₋₆)alcoxicarbonilamino, (C₁₋₈)alcoxicarbonila, heterociclila, ou halogênio,
- 20 onde heterociclila inclui heterociclila alifática e aromática apresentando 3 a 12 membros no anel, e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, S, por exemplo fundidos, tal como heterociclila onde dois ou mais anéis são anelados, e onde o heterociclila contendo nitrogênio está opcionalmente na forma
- 25 de um N-óxido, e
R₃ é substituída (C₆₋₁₂)arila, tal como fenila, por exemplo substituída uma ou mais vezes, por exemplo onde os substituintes incluem (C₁₋₄)alquila, (C₁₋₄)alcóxi halo(C₁₋₆)alquila, halo(C₁₋₆)alcóxi, ciano, carbóxi, hidróxi, amino, (C₁₋₆)alquila- e (C₁₋₆)dialquilamino, (C₁₋₆)alquilcarbonilamino, (C₁₋₆)alcoxicarbonilamino, (C₁₋₈)alcoxicarbonila, heterociclila, ou halogênio, de
- 30 preferência halogênio; mais preferivelmente R₃ é fenila substituída na posição 3, por exemplo substituída com halogênio.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula I, onde R_1 é metila e R_2 e R_3 são como definidos acima.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula I onde

- 5 R_2 é metila ou etila substituída com amino, onde amino é substituída com metila, e/ou substituída com di-n-butila, 1-hidróxi-3-fenila-propan-2-ila, 1-hidróxi-1-fenila-propan-2-ila, ciclohexila, metilcarbonila, aminometilcarbonila, piperazinilmetilcarbonila, piridinilmetilcarbonila, opcionalmente na forma de um N-óxido, pirimidinilmetilcarbonila, quinolinilmetilcarbonila, benz-1,3-dioxolil-metilcarbonila, N-Boc-aminoetilcarbonila, carboxietilcarbonila, piridinil-
10 letilcarbonila, fenilcarbonila, fluorfenilcarbonila, metoxiaminofenilcarbonila, Boc-amino-fenilcarbonila, naftalenilcarbonila, pirrolidinilcarbonila, N-Boc-pirrolidinilcarbonila, piperidinilpirrolidinilcarbonila, piperidinilcarbonila, N-metila-piperidinilcarbonila, N-Boc-piperidinilcarbonila, piridinilcarbonila, pirimidinilcarbonila, etilaminocarbonila, morfolinoetilsulfonila, 1,2-dimetila-1H-imidazolila-sulfonila, ou
15 R_2 é piridinilmetilaminocarbonilmetila, ou
 R_2 é alila ou propenila, ou
 R_2 é metila substituída com morfolina, imidazolila, carboxitriazolila, hidroxietil-
20 tiltriazolila, N,N-dimetilamino-metiltriazolila ou piridiniltriazolila, e
 R_1 e R_3 são como definidos acima.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula I, onde R_3 é fenila substituída com um ou mais, por exemplo dois, halogênio, e R_2 e R_1 são como definidos acima.

- 25 Em um composto de fórmula I cada substituinte individual definido pode ser um substituinte preferido, por exemplo independentemente de outro substituinte definido.

- Em um outro aspecto a presente invenção fornece
3-(C_{6-12})Arila-5-(C_{1-4})alquila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-
30 propionamidas, tal como 3-(C_6)arila-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamidas, que são aciladas na posição 4 do anel diazepano, onde (C_{6-12})arila é substituída arila, por exemplo substituída como

descrito no significado de R_3 acima.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece um composto selecionado do grupo que consiste nos compostos apresentados nos exemplos 1 a 65 (Tabela 1) abaixo.

5 Os compostos fornecidos pela presente invenção são doravante designados "compostos da (de acordo com a) presente invenção". Um composto da presente invenção inclui um composto em qualquer forma, por exemplo na forma livre, na forma de um sal, na forma de um solvato e na forma de um sal e um solvato.

10 Em um outro aspecto a presente invenção fornece um composto da presente invenção na forma de um sal.

Estes sais incluem de preferência sais farmaceuticamente aceitáveis, embora sais farmaceuticamente inaceitáveis estejam incluídos, por exemplo para fins de preparação/isolamento/purificação.

15 Um sal de um composto da presente invenção inclui sais de um composto de fórmula I com um ácido, por exemplo ácido trifluoracético, ácido clorídrico, ou um sal de trialilamônio, tal como um sal de cloreto de trialquilamônio.

20 Um composto da presente invenção na forma livre pode ser convertido em um composto correspondente na forma de um sal; e vice-versa. Um composto da presente invenção na forma de um sal e na forma de um solvato pode ser convertido em um composto correspondente na forma livre ou na forma de um sal em forma não solvatada; e vice-versa.

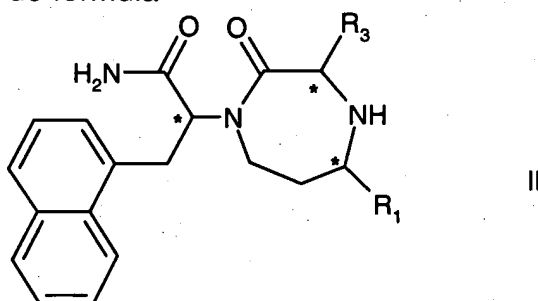
25 Um composto da presente invenção pode existir na forma de isômeros e misturas dos mesmos; por exemplo isômeros óticos, diastereoisômeros, isômeros conformacionais cis/trans. Um composto da presente invenção pode por exemplo conter átomos de carbono assimétricos e podem portanto existir na forma de enantiômeros ou diastereoisômeros e misturas dos mesmos, por exemplo racematos. Um composto da presente invenção
30 pode estar presente na configuração (R)-, (S)- ou (R,S)- de preferência na configuração (R)- ou (S)-, com respeito as posições específicas no composto da presente invenção. Um composto fornecido pela presente invenção pode

- estar na configuração (R)- e na configuração (S)-, por exemplo incluindo misturas dos mesmos, com respeito ao substituinte na posição indicada com uma estrela em um composto de fórmula I, e está de preferência na configuração (R)- ou na configuração (S)-. Um composto da presente invenção
- 5 também pode estar na forma de conformação cis ou trans, por exemplo se R_1 for alquenila.

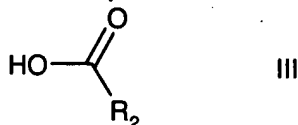
- As misturas isoméricas podem ser separadas de maneira apropriada, por exemplo de acordo, por exemplo por analogia, com um método convencional, para obter isômeros puros. A presente invenção inclui um
- 10 composto da presente invenção em qualquer forma isomérica e em qualquer mistura isomérica.

A presente invenção também inclui tautômeros de um composto da presente invenção, onde possa existir tautômeros.

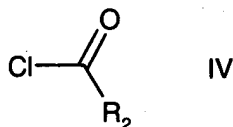
- Em um outro aspecto a presente invenção fornece um processo
- 15 para a preparação de um composto da presente invenção compreendendo acilar um composto de fórmula



onde R_1 e R_3 são como definidos acima,
por exemplo reagindo com um composto de fórmula



ou com um composto de fórmula



- 20 onde R_2 é como definido acima,

na presença de um agente condensante, por exemplo uma carbodiimida, e uma base, por exemplo uma amina, tal como diisopropiletilami-

na ou dimetilaminopiridina, em um solvente orgânico, por exemplo um solvente orgânico polar, tal como N,N-dimetilformamida, e isolar um composto de fórmula I, onde R_1 , R_2 e R_3 são como definidos acima, da mistura reacional.

- 5 Em um intermediário de fórmula II, III ou IV (materiais de partida), os grupos funcionais, se presentes, podem estar opcionalmente em uma forma protegida ou na forma de um sal, se um grupo formador de sal estiver presente. Os grupos protetores, opcionalmente presentes, podem ser removidos em um estágio apropriado, por exemplo de acordo, por exemplo por
- 10 analogia, com um método convencional.

Um composto de fórmula I obtido dessa maneira pode ser convertido em outro composto de fórmula I, por exemplo ou um composto de fórmula I obtido na forma livre pode ser convertido em um sal de um composto de fórmula I e vice-versa.

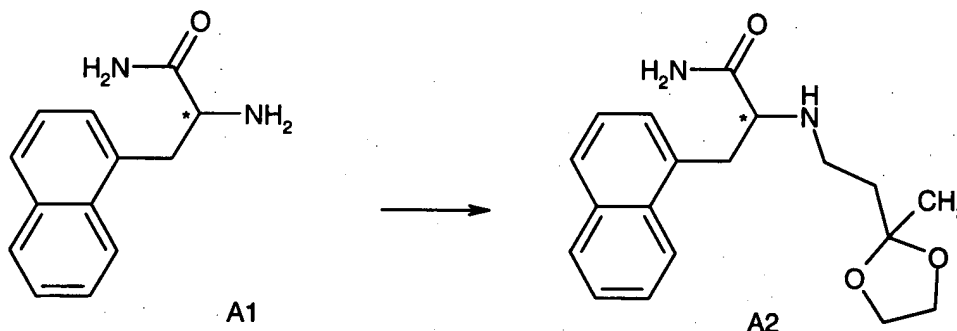
- 15 Um grupo R_2 de fórmula III ou IV opcionalmente protegido por exemplo inclui fenila substituída com uma amina. Tal amina pode ser protegida por um grupo protetor apropriado, por exemplo incluindo terc-butoxicarbonila (Boc), grupo protetor este que pode ser removido depois da reação um composto de fórmula II com um composto de fórmula III para obter um grupo amina livre. A conversão em um outro composto de fórmula I
- 20 por exemplo inclui alquilar ou acilar tal como grupo amina conforme apropriado, por exemplo de acordo, por exemplo por analogia, com um método convencional, ou da maneira especificada nesta invenção.

- 3-(C_{6-12})Arla-5-(C_{1-4})alquila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-
- 25 propionamidas, tais como 3-fenila-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamidas, que são aciladas na posição 4 do anel diazepano podem ser preparadas por acilação do átomo de nitrogênio na posição 4 de 3-(C_{6-12})Arla-5-(C_{1-4})alquila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-
- 30 propionamidas, tais como 3-fenila-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamidas, por um método apropriado, por exemplo de acordo, por exemplo por analogia, com um método convencional, ou da maneira especificada nesta invenção.

Um procedimento geral para a síntese dos compostos da presente invenção incluindo a síntese de materiais de partida está apresentado abaixo nos procedimentos A1 a A8.

Procedimento A1

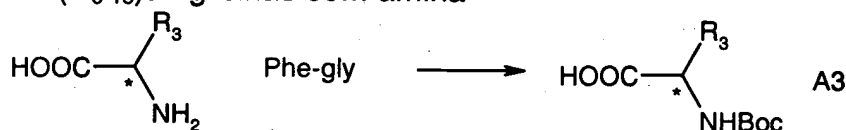
5 Síntese de um cetal intermediário



- Naftilalanina amida de fórmula A1 e 0,3 equivalente de N-metila-morfolina são dissolvidos em dioxano e 1,5 equivalente de metilvinilcetona é adicionado. A mistura obtida é agitada à temperatura ambiente por 15 horas e 5 equivalentes de 2-metoxidioxolano e 1,5 equivalente de TsOH-monohidrato são adicionados. A mistura obtida é agitada e diluída com EtAc. A fase orgânica obtida é lavada e secada, o solvente é evaporado e é obtido um cetal intermediário de fórmula A2, que é opcionalmente purificado ou usado sem purificação posterior.

Procedimento A2

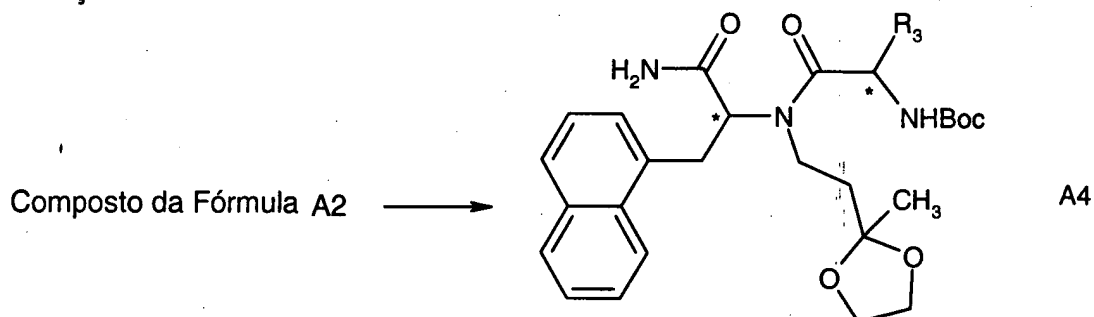
15 Proteção de (C₆₋₁₈)arilglicinas com amina



- Um composto de fórmula Phe-gly, onde R₃ é como definido acima, é dissolvido em MeOH. 2 equivalentes de NaHCO₃ e 1,2 equivalente de Boc-anidrido são adicionados à solução obtida e a suspensão obtida é aquecida a 50° com agitação. O solvente é evaporado da mistura obtida e H₂O e tolueno são adicionados. As fases obtidas são separadas e a fase orgânica obtida é extraída com NaOH a 1 N. O pH da fase aquosa obtida é ajustado em pH 3 e a mistura obtida é extraída com EtAc. A fase orgânica obtida é secada, o solvente é evaporado e é obtida a Boc-fenilglicina racêmica de fórmula A3, onde R₃ é como definido acima.

Procedimento A3

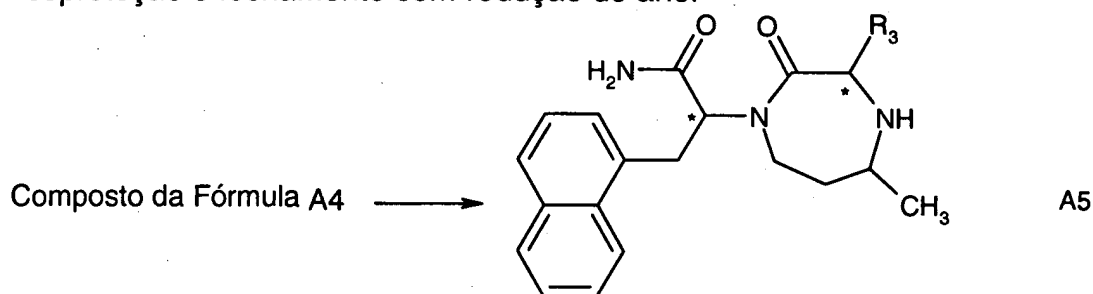
Acilação de amina



- 1 equivalente de um composto de fórmula A2, onde R_3 é como definido acima, 1,5 equivalente de Boc-fenilglicina racêmica (substituída) de fórmula A3, onde R_3 tem o significado definido acima, e 0,12 equivalente de 1-hidróxi-7-azabenzotriazol são dissolvidos em DMF. 1,5 equivalente de diisopropiletilamina e 1,5 equivalente de EDC na forma de base livre são adicionados durante 15 horas à temperatura ambiente. O solvente é evaporado, o resíduo obtido da evaporação é diluído com EtAc e extraído com HCl 1 N e solução de NaHCO_3 a 5%. A fase orgânica obtida é secada e o solvente é evaporado. Um composto de fórmula A4, onde R_3 é como definido acima, é obtido na forma de uma mistura diastereoisomérica.

Procedimento A4

Desproteção e fechamento com redução do anel



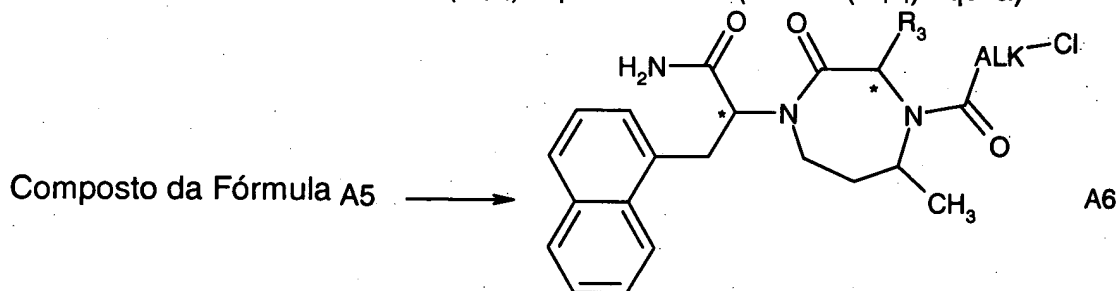
- Um composto de fórmula A4, onde R_3 é como definido acima, é dissolvido em TFA/ H_2O a 0° . A mistura obtida é agitada, resfriada bruscamente com H_2O e o solvente é evaporado. Uma mistura diastereoisomérica de um composto de fórmula A4, onde o grupo Boc-NH- é desprotegido é obtida e dissolvida em MeOH/ H_2O . O pH da mistura obtida é ajustado em pH 5. 0,5 equivalente de uma solução de NaCNBH_3 em MeOH/ H_2O é adicionado a 0° à mistura obtida, a mistura obtida é agitada, o solvente é evaporado e o

resíduo obtido da evaporação é diluído com EtAc. 3,5 M de tampão fosfato de pH 4 são adicionados à mistura obtida, duas fases são obtidas e separadas. A fase orgânica obtida é extraída com solução de NaHCO_3 a 5%, secada e o solvente é evaporado. É obtido um composto de fórmula A5, onde R_3 é como definido acima.

Em uma modalidade específica a da presente invenção um composto de fórmula I onde R_1 e R_3 são como descritos acima e R_2 é (C_{1-4}) alquila substituída com amino pode ser obtido de acordo com o procedimento A5:

10 Procedimento A5

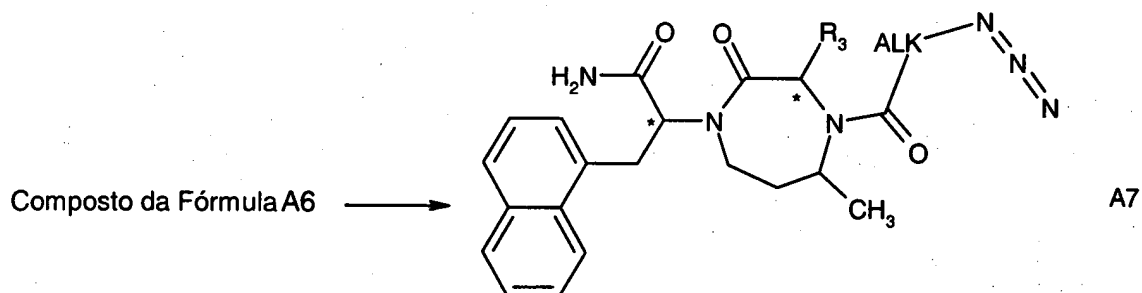
Derivado de cloreto de cloro- (C_{1-4}) alquilcarbonila ($\text{ALK} = (\text{C}_{1-4})$ alquila)



Cloreto de cloro- (C_{1-4}) alquilcarbonila é lentamente adicionado a uma solução de um composto de fórmula A5 e diisopropilamina em CH_2Cl_2 a 0° . Depois de 4 horas a mistura obtida é diluída com acetato de etila e extraída com solução aquosa de NaHCO_3 a 5% e HCl aq. a 1 N. O solvente é evaporado e é obtido um composto de fórmula A6 (mistura de diastereômeros).

Procedimento A6

Derivado de azido-acetila

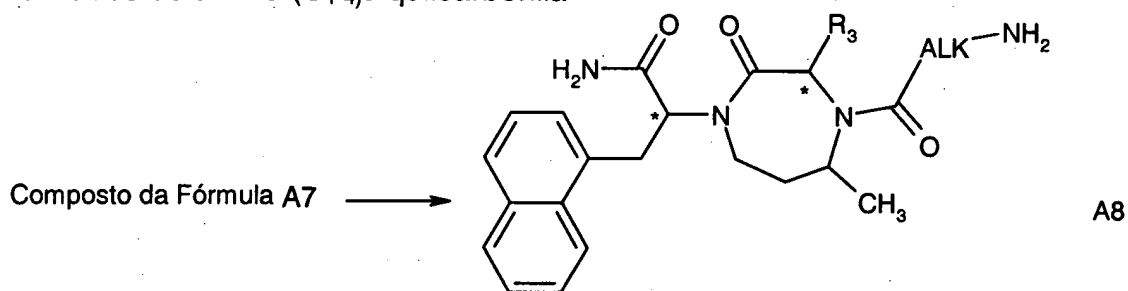


Uma solução de um composto de fórmula A6 e 2 equivalentes de NaN_3 é agitada em DMF a 60° por 4 horas e o solvente é evaporado, o

resíduo obtido da evaporação é diluído com EtAc e a mistura obtida é extraída com HCl aq. a 1 N e solução aquosa de NaHCO₃ a 5%. Depois de secar, o solvente é evaporado e o sólido residual obtido é submetido à cromatografia. É obtido um composto de fórmula A7.

5 Procedimento A7

Derivados de amino-(C₁₋₄)alquilcarbonila



Uma solução de um composto de fórmula A7 em MeOH/ HCl a 1 N 10:1 é hidrogenada com Pd/C à temperatura ambiente (1 atm) por 48 horas. O catalisador é removido, o solvente é evaporado e é obtido um composto de fórmula A8, por exemplo na forma de um cloridrato.

Um composto de fórmula A8 pode ser alquilado, acilado ou sulfonilado conforme apropriado, por exemplo por analogia com um método convencional, ou da maneira especificada nesta invenção.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece

- 15 - um composto de fórmula II onde R₁ e R₃ são como definidos acima,
 - um composto de fórmula A6, onde R₁ e R₂ são como definidos acima,
 - um composto de fórmula A7 onde R₁ e R₃ são como definidos acima, e
 - um composto de fórmula A8 onde R₁ e R₃ são como definidos acima,
- por exemplo na forma de um sal,
- 20 por exemplo útil como intermediários para a produção de um composto da presente invenção.

Qualquer composto descrito neste relatório, por exemplo um composto da presente invenção e intermediários de fórmula II, III, IV, A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 e A8 podem ser preparados de maneira apropriada, por exemplo de acordo, por exemplo por analogia, com um método convencional, por exemplo ou da maneira especificada nesta invenção.

Os compostos da presente invenção, por exemplo incluindo um

composto de fórmula I, apresentam atividade farmacológica e são portanto úteis como fármacos, por exemplo úteis para terapia. Por exemplo, verificou-se que os compostos da presente invenção inibem a atividade de LFA-1, por exemplo mediando, tal como inibindo, a atividade de interações LFA-1/ICAM-1, LFA-1/ICAM-2, LFA-1/ICAM-3 ou LFA-1/JAM-1 e por conseguinte mediando distúrbios onde LFA-1 desempenha um papel causal ou contribuinte. Esta atividade pode ser determinada, por exemplo da maneira indicada em sistemas de teste in vitro e in vivo neste relatório.

A. Sistema de teste in vitro (ensaio livre de células)

10 O ensaio determina a ligação de ICAM-1 humano solúvel a LFA-1 humano imobilizado. LFA-1 é purificado de células JY, uma linhagem de células B linfoblastóides humanas, por cromatografia por imunoafinidade de maneira análoga àquela descrita por Dustin *et al.*, J. Immunol. 148, 2654-2663, 1992. A proteína de fusão C κ de camundongo ICAM-1 (ICAM-1) é
15 produzida usando o sistema de baculovírus descrito por Weitz-Schmidt *et al.*, Anal. Biochem. 238,184-190, 1996.

LFA-1 purificado é diluído 1:20 em solução salina tamponada com fosfato (PBS) contendo 2 mM de MgCl₂, pH 7,4 e aplicado como revestimento em placas de microtitulação (Nunc) a 37° por 3 horas. As placas são
20 bloqueadas com albumina sérica bovina tratada com calor a 1% em PBS por 2 horas a 37° seguido de uma etapa de lavagem usando PBS, 2 mM de Mg-Cl₂, 1% de soro de bezerro fetal, pH 7,4 (tampão de ensaio). Os compostos da presente invenção (solução a 10 mM em DMSO) são diluídos no tampão de ensaio e adicionados às placas. ICAM-1 recombinante biotinilado no tam-
25 pão de ensaio (6 µg/ml) é adicionado e deixado ligar-se a 37° por uma hora. Depois da incubação, os compartimentos são lavados com tampão de ensaio. Estreptavidina-peroxidase diluída 1:5000 no tampão de ensaio é adicionada e incubada por 45 minutos a 37°. As placas são lavadas com tam-
30 pão de ensaio e uma solução de substrato de sal de diamônio de ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico) é adicionada a cada compartimen-
to. A reação é interrompida depois de 20 minutos e a ICAM-1 ligado é determinado medindo-se a densidade ótica a 405 nm em uma leitora de micro-

placa.

Neste ensaio os compostos da presente invenção apresentaram atividade, por exemplo os compostos da presente invenção inibiram a adesão de LFA-1 à ICAM-1 com um IC_{50} na faixa de nanomolar a micromolar
5 baixo. Os compostos dos exemplos 13 e 14 são compostos preferidos da presente invenção e mostram valores de IC_{50} de 0,43 ou 0,09 μM , respectivamente, neste ensaio.

Foi surpreendentemente descoberto que os compostos de fórmula I, onde R_3 é fenila substituída mostram melhores valores de IC_{50} para
10 LFA-1 no sistema de teste in vitro que os compostos de fórmula I, onde R_3 é fenila não-substituída.

B. Dermatite de contato alérgica (ACD) no sistema de teste in vivo

Grupos de 8 camundongos NMRI fêmeas foram sensibilizados no abdômen raspado com 50 μl de oxazolona (2% em acetona) e receberam
15 uma aplicação de 10 μl de 0,2% oxazolona na superfície interna da orelha direita 7 dias depois. As orelhas esquerdas sem aplicação servem de controles normais e a dermatite é avaliada a partir das diferenças individuais nos pesos auriculares, que são tomados como uma medida de inchaço inflamatório 24 horas depois da aplicação. Os grupos de teste são tratados com os
20 compostos de teste por via oral (2 horas depois da aplicação), os controles são tratadas da mesma maneira somente com os veículos. Para administração oral os compostos são administrados em uma emulsão de óleo em H_2O . A dermatite é avaliada nos grupos de teste e de controle. Os animais são abatidos e as duas orelhas são decepadas e pesadas. A atividade inibitória
25 dos compostos de teste é calculada a partir das diferenças nas orelhas direita e esquerda (controles internos) nos camundongos tratados com compostos de teste comparados com animais tratadas somente com o veículo. Os dados dos grupos de controle tratados com composto de teste e com veículo são analisados estatisticamente por ANOVA seguido do teste T de Dunnet
30 (distribuição ou dados normais) por pelo teste H e U, respectivamente. Quando administrados p.o. a uma dose de 0,03 a 20 mg/kg, os compostos da presente invenção inibem a fase de surgimento da dermatite de contato

alérgica com base nas diferenças nos pesos auriculares.

Os compostos da presente invenção apresentam atividade nos ensaios descritos acima e são por conseguinte indicados para o tratamento de distúrbios (doenças) mediados pela atividade de LFA-1 com seus ligantes envolvidos na adesão celular, migração e ativação.

Distúrbios, por exemplo incluindo doenças, mediados pela atividade de LFA-1 e que tendem a ser tratados com sucesso com antagonistas de LFA-1, por exemplo com um composto da presente invenção, incluem distúrbios em que a atividade de LFA-1 desempenha um papel causal ou contribuinte.

Os compostos da presente invenção podem ser de preferência úteis para tratamento de distúrbios inflamatórios, distúrbios alérgicos, distúrbios autoimunes ou câncer, mais preferivelmente distúrbios inflamatórios, distúrbios alérgicos, distúrbios autoimunes, tais como distúrbios inflamatórios.

Distúrbios mediados por LFA-1 por exemplo incluem

- distúrbios associados à inflamação

por exemplo incluindo distúrbios inflamatórios (crônicos), distúrbios relacionados com a inflamação dos brônquios, por exemplo incluindo bronquite, cérvix, por exemplo incluindo cervicite, conjuntiva, por exemplo conjuntivite, esôfago, por exemplo esofagite, músculo cardíaco, por exemplo miocardite, reto, por exemplo proctite, esclerótica, por exemplo esclerite, gengiva, envolvendo osso, inflamação pulmonar (alveolite), vias aéreas, por exemplo asma, tal como asma brônquica, síndrome da angústia respiratória aguda (ARDS), distúrbios inflamatórios de pele tais como hipersensibilidade de contato, dermatite atópica; doença fibrótica (por exemplo, fibrose pulmonar), encefalite, osteólise inflamatória,

- distúrbios associados a doenças do sistema imunológico,

imune, tal como distúrbios autoimunes por exemplo incluindo doença de Graves, doença de Hashimoto (tireoidite crônica), esclerose múltipla, artrite reumatóide, artrite, gota, osteoartrite, escleroderma, síndrome do lúpus, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjgren, psoríase, doença do intesti-

- no inflamado, incluindo doença de Crohn, colite, por exemplo colite ulcerativa; sépsis, choque séptico, anemia hemolítica autoimune (AHA), urticária deflagrada por auto-anticorpo, pênfigo, nefrite, glomerulonefrite, síndrome de Goodpastur, espondilite alquilosante, síndrome de Reiter, polimiosite, dermatomiosite, toxicidade mediada por citocinas, toxicidade por interleucina-2, alopecia em áreas, uveíte, líquen plano, penfigóide bolhoso, epidermólise bolhosa, miasternia grave,
- 5 - distúrbios associados à toxicidade mediada por citocinas por exemplo incluindo toxicidade por interleucina-2,
- 10 - distúrbios associados ao osso, por exemplo incluindo osteoporose, osteoartrite,
- distúrbios associados ao cérebro e aos nervos, distúrbios neurodegenerativos, por exemplo incluindo distúrbios do sistema nervoso central assim como distúrbios do sistema nervoso periférico, por
- 15 exemplo distúrbios do CNS incluindo infecções do sistema nervoso central, lesões cerebrais, distúrbios cerebrovasculares e suas conseqüências, mal de Parkinson, degeneração corticobasal, doença do neurônio motor, demência incluindo ALS, esclerose múltipla, distúrbios traumáticos, incluindo trauma e conseqüências inflamatórias do trauma, lesão cerebral traumática, der-
- 20 rame, pós-derrame, lesão cerebral pós-traumática, doença cerebrovascular dos vasos pequenos, distúrbios alimentares; outras demências, por exemplo incluindo mal de Alzheimer, demência vascular, demência com corpos de Lewy, demência frontotemporal e parkinsonismo ligado ao cromossoma 17, demências frontotemporais, incluindo doença de
- 25 Pick, paralisia nuclear progressiva, degeneração corticobasal, doença de Hantington, degeneração talâmica, demência de Creutzfeld Jakob, demência por HIV, esquizofrenia com demência, psicose de Korsakoff,
- distúrbios relacionados com a cognição, tais como enfraquecimento cognitivo brando, enfraquecimento da memória associado à idade, declínio cognitivo relacionado com a idade, enfraquecimento cognitivo vascular, distúrbios
- 30 por deficiência de atenção, distúrbios por deficiência de atenção com hiperatividade, e distúrbios de memória em crianças com dificuldade de aprendiza-

- do; doenças associadas ao eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal,
- distúrbios neuronais, por exemplo incluindo distúrbios de migração neuronal, hipotonia (tônus muscular reduzido), fraqueza muscular, convulsões, retardo do desenvolvimento (dificuldade de desenvolvimento físico ou mental), retardamento mental, insuficiência de crescimento, dificuldades de alimentação, linfedema, microcefalia, sintomas que afetam a cabeça e o cérebro, disfunção motora;
 - distúrbios associados ao olho,
por exemplo incluindo uveorritinite, vitreorretinopatia, doença corneana, irite,
 - 10 iridociclite, catarata, uveíte, retinopatia diabética, retinite pigmentosa, conjuntivite, ceratite,
 - distúrbios associados ao trato gastrointestinal
por exemplo incluindo colite, doença do intestino inflamado, colite, Doença de Crohn, colite ulcerativa, ulceração péptica, gastrite, esofagite,
 - 15 - distúrbios associados a doenças cardíacas e vasculares
 - por exemplo incluindo distúrbios cardiovasculares, por exemplo incluindo insuficiência cardíaca, infarto cardíaco, hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca, por exemplo incluindo todas as formas de insuficiência de bombeamento do coração tais como débito alto e débito baixo, agudo e crônico, do
 - 20 lado direito ou do lado esquerdo, sistólico ou diastólico, independente da causa principal; infarto do miocárdio (MI), profilaxia do MI (prevenção primária e secundária), tratamento do infarto agudo do miocárdio, prevenção de complicações; distúrbios cardíacos, distúrbios vasculares proliferativos, vasculite, poliarterite nodosa, conseqüências inflamatórias da isquemia, doença
 - 25 do coração isquêmico, infarto do miocárdio, derrame, doença vascular periférica, hipertensão pulmonar,
 - distúrbios isquêmicos, por exemplo incluindo isquemia do miocárdio, por exemplo angina estável, angina instável, angina do peito, bronquite; arritmias assintomáticas tais como todas as formas de taquiarritmias atriais e ventriculares,
 - 30 taquicardia atrial, flutter atrial, fibrilação atrial, taquicardia reentrante atrio-ventricular, síndrome de pré-excitação, taquicardia ventricular, flutter ventricular, fibrilação ventricular, formas bradicárdicas de arritmias; arritmia,

doença pulmonar obstrutiva crônica,

- hipertensão, pressão sangüínea sistólica ou diastólica alta, por exemplo hipertensão essencial e secundária, por exemplo incluindo distúrbios vasculares hipertensivos, tais como os tipos primários bem como todos os tipos secundários de hipertensão arterial, renal, endócrina, neurogênica e outras;

- distúrbios vasculares periféricos nos quais o fluxo arterial e/ou venoso é reduzido resultando em um desequilíbrio entre o fornecimento de sangue e a demanda de oxigênio tecidual, por exemplo incluindo arteroesclerose, doença oclusiva arterial periférica crônica (PAOD), trombose arterial aguda e embolia, distúrbios vasculares inflamatórios, fenômeno de Raynaud e distúrbios venosos; aterosclerose, uma doença na qual a parede do vaso é remodelada, por exemplo incluindo acumulação de células, tanto células do músculo liso como monócitos/macrófagos inflamatórios, na íntima da parede do vaso;

hipotensão,

- distúrbios associados ao fígado e aos rins, por exemplo incluindo distúrbios renais, distúrbios hepáticos, por exemplo insuficiência hepática aguda, doença renal aguda, distúrbios hepáticos, por exemplo cirrose, hepatite, insuficiência hepática, colestase, hepatite aguda/crônica, colangite esclerosante, cirrose biliar primária, glomerulonefrite intersticial aguda/crônica, doenças granulomatosas,
- distúrbios associados a doenças de estômago ou pâncreas doenças do estômago, por exemplo úlcera gástrica, úlcera gastrointestinal, distúrbios pancreáticos tal como fadiga pancreática,
- distúrbios associados ao trato respiratório e pulmão por exemplo incluindo distúrbios pulmonares, doença pulmonar crônica, síndrome aguda da angústia respiratória (do adulto), asma, bronquite asmática, bronquiectasia, distúrbios interesticiais difusos do pulmão, pneumoconiose, alveolite fibrosante, fibrose pulmonar, COPD,
- distúrbios associados a doenças de pele e do tecido conjuntivo por exemplo incluindo eczema, dermatite atópica, dermatite de contato, psor-

ríase, acne, dermatomiosite, síndrome de Sjörger, síndrome de Churg-Struass, queimadura de sol, câncer de pele, cicatrização de feridas, urticária, necrólise epidérmica tóxica,

- distúrbios associados a doenças alérgicas,

- 5 por exemplo incluindo hipersensibilidade tardia, conjuntivite alérgica, alergia a medicamentos, rinite, rinite alérgica, vasculite, dermatite de contato;

- distúrbios associados à angiogênese,

por exemplo incluindo capacidade insuficiente para recrutar suprimento de sangue, distúrbios caracterizados por angiogênese modificada ("odified an-

- 10 giogenesis"), angiogênese associada a tumor,

- distúrbios associados a câncer e superproliferação celular,

por exemplo incluindo condições pré-malignas, distúrbios hiperproliferativos, cânceres primários ou metastáticos, câncer cervical e metastático, câncer com origem em proliferação celular descontrolada, tumores sólidos, tais co-

- 15 mo aqueles descritos no documento WO02066019, incluindo câncer de pulmão de células não pequenas, câncer cervical; crescimento de tumor, linfoma, linfoma de células B ou de células T, tumores benignos, distúrbios dis-

proliferativos benignos, carcinoma renal, câncer de esôfago, câncer de es-

- 20 tômago, carcinoma renal, câncer de bexiga, câncer de mama, câncer de có-

lon, câncer de pulmão, melanoma, câncer nasofaríngeo, osteocarcinoma,

câncer de ovário, câncer de útero; câncer de próstata, câncer de pele, leu-

- 25 cemia, neovascularização de tumor, angiomas, distúrbios mielodisplásicos, insensibilidade a sinais de indução de morte natural (imortalização), motili-

dade e invasividade celular aumentadas, instabilidade genética, expressão

- gênica desregulada, câncer (neuro)endócrino (carcinóides), câncer no san-

gue, leucemias linfocíticas, neuroblastoma; câncer de tecido mole, preven-

- 30 ção de metástase,

- distúrbios associados a doenças diabéticas,

por exemplo incluindo diabetes (diabetes tipo I, diabetes tipo II), retinopatia

diabética, diabetes dependente de insulina, diabetes melito, diabetes gesta-

cional), hipossecreção de insulina, obesidade;

- distúrbios associados à endometriose, disfunções testiculares,

- distúrbios associados a distúrbios infecciosos, por exemplo doenças infecciosas crônicas,
por exemplo incluindo doenças bacterianas, otite média, doença de Lyme, tireoidite, doenças virais, doenças parasitárias, doenças fúngicas, malária,
- 5 por exemplo malária com anemia, sépsis, sépsis severa, choque séptico, por exemplo choque séptico induzido por endotoxina, choque séptico induzido por exotoxina, choque infecciosos (séptico verdadeiro), choque séptico causado por bactérias Gram-negativas, doença inflamatória pélvica, AIDS, enterite, pneumonia; meningite, encefalite;
- 10 - distúrbios associados à nefrite,
por exemplo incluindo glomerulonefrite, nefrite intersticial, granulomatose de Wegener,
- distúrbios associados à dor,
por exemplo associados a distúrbios do CNS, tais como esclerose múltipla,
- 15 lesão do cordão espinhal, ciática, síndrome de cirurgia fracassada nas costas, lesão cerebral traumática, epilepsia, mal de Parkinson, pós-derrame, e lesões vasculares no cérebro e cordão espinhal (por exemplo, infarto, hemorragia, malformação vascular);
dor neuropática não central, por exemplo incluindo aquela associada à dor
- 20 pós-mastectomia, dor do membro-fantasma, distrofia simpático-reflexa (RSD), neuralgia do trigêmeo, radiculopatia, dor pós-cirúrgica, dor relacionada com HIV/AIDS, dor de câncer, neuropatias metabólicas (por exemplo neuropatia diabética, neuropatia vasculítica secundária à doença do tecido conjuntivo), polineuropatia paraneoplásica associada, por exemplo, a carcinoma de pulmão, ou leucemia, ou linfoma, ou carcinoma de próstata, cólon
- 25 ou estômago, neuralgia do trigêmeo, neuralgias cranianas, e neuralgia pós-herpética;
dor associada com lesão do nervo periférico, dor central (isto é, devido à isquemia cerebral) e várias dores crônicas, isto é, lumbago, dor no dorso
- 30 inferior), dor inflamatória e/ou reumática;
cefaléia (por exemplo, hemicrânia com aura, hemicrânia sem aura, e outras hemicrânias), cefaléia de tensão episódica e crônica, cefaléia similar à cefa-

- léia de tensão, cefaléia em cacho, e hemicrânia paroxística crônica;
 dor visceral tal como pancreatite, cistite intestinal, dismenorréia, síndrome do
 intestino irritado, doença de Crohn, cólica biliar, cólica ureteral, infarto do
 miocárdio e síndromes de dor da cavidade pélvica, por exemplo, vulvodinia,
- 5 orquialgia, síndrome uretral e protatodinia;
 dor aguda, por exemplo dor pós-operatória, e dor pós-trauma;
 - distúrbios associados a distúrbios reumáticos,
 por exemplo incluindo artrite, artrite reumatóide, osteoartrite, artrite psoriáti-
 ca, artropatias cristalinas, gota, pseudo-gota, doença da deposição de piro-
- 10 fosfato de cálcio, síndromes do lúpus, lúpus eritematoso sistêmico, esclero-
 se, escleroderma, esclerose múltipla, arterosclerose, arteriosclerose, espon-
 diloartropatias, esclerose sistêmica, artrite reativa, síndrome de Reiter, es-
 pondilite anquilosante, polimiosite,
 - distúrbios associados à sarcoidose,
- 15 - distúrbios associados a transplante,
 por exemplo incluindo crise de rejeição a transplante e outros distúrbios sub-
 seqüentes a transplantes, tais como rejeição a transplante de órgão ou tec-
 do, por exemplo para o tratamento de receptores de por exemplo transplan-
 tes de coração, pulmão, coração-pulmão combinados, fígado, rim, pâncreas,
- 20 pele, córnea, doença do enxerto versus hospedeiro, tal como subsequente a
 transplante de medula óssea, lesão por perfusão isquêmica.
- Um composto da presente invenção pode ser de preferência úti-
 la para o tratamento de psoríase, artrite reumatóide, doenças do intestino
 inflamado (doença de Crohn, colite ulcerativa), lúpus eritematoso (sistêmico),
- 25 dermatite atópica, síndrome de Sjögren, rejeição após transplante e doença
 do enxerto versus hospedeiro. Em um aspecto preferido um composto da
 presente invenção pode ser útil no tratamento de doenças autoimunes, por
 exemplo artrite reumatóide, doença do intestino inflamado, ou doenças in-
 flamatórias, por exemplo psoríase ou dermatite atópica.
- 30 Em um outro aspecto a presente invenção fornece
 - um composto da presente invenção para uso como fármaco,
 - o uso de um composto da presente invenção como fármaco

por exemplo para o tratamento de distúrbios mediados pela atividade de IFA-1.

Para uso farmacêutico pode-se usar um ou mais compostos da presente invenção, por exemplo um, ou uma combinação de dois ou mais compostos da presente invenção, de preferência usa-se um composto da presente invenção.

Um composto da presente invenção pode ser usado como fármaco na forma de uma composição farmacêutica.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção em associação com pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, por exemplo um carreador e/ou diluente apropriado, por exemplo incluindo cargas, aglutinantes, desintegradores, condicionadores de fluxo, lubrificantes, açúcares ou adoçantes, fragrâncias, conservantes, estabilizantes, agentes umectantes e/ou emulsificantes, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece

- uma composição farmacêutica da presente invenção para uso no tratamento de distúrbios que são mediados pela atividade de LFA-1.
- o uso de uma composição farmacêutica da presente invenção para tratar distúrbios que são mediados pela atividade de LFA-1.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece um método de tratamento de distúrbios que são mediados pela atividade de LFA-1, por exemplo incluindo os distúrbios especificados acima, tratamento este que compreende administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção; por exemplo na forma de uma composição farmacêutica.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece

- um composto da presente invenção para a produção de um medicamento,
- o uso de um composto da presente invenção para a produção de um medicamento, por exemplo uma composição farmacêutica, para o tratamento de distúrbios que são mediados pela atividade de LFA-1.

Tratamento inclui tratamento e profilaxia (prevenção).

Para tal tratamento, a dosagem apropriada vai naturalmente variar dependendo, por exemplo, da natureza química e dos dados farmacocinéticos do composto da presente invenção usado, do hospedeiro individual, do modo de administração e da natureza e severidade da doença sendo tratada. No entanto, em geral, para resultados satisfatórios em mamíferos maiores, por exemplo seres humanos, uma dosagem diária indicada inclui uma faixa

- de cerca de 0,001 g a cerca de 1,5 g, tal como 0,001 g a 1,5 g;
- de cerca de 0,01 mg/kg de peso corporal a cerca de 20 mg/kg de peso corporal, tal como 0,01 mg/kg de peso corporal a 20 mg/kg de peso corporal, por exemplo administrados em doses fracionadas até quatro vezes ao dia.

Um composto da presente invenção pode ser administrado a mamíferos maiores, por exemplo seres humanos, por modos de administração similares àqueles convencionalmente usados com outros mediadores, por exemplo inibidores de baixo peso molecular da atividade de IFA-1.

Um composto da presente invenção pode ser administrado por qualquer via convencional, por exemplo por via entérica, por exemplo incluindo administração nasal, bucal, retal, oral; por via parenteral, por exemplo incluindo administração intravenosa, intramuscular, subcutânea; ou por via tópica; por exemplo incluindo administração epicutânea, intranasal, intratraqueal; via dispositivos médicos para distribuição local, por exemplo stents, por exemplo na forma de comprimidos revestidos ou não revestidos, cápsulas, soluções (injetáveis), soluções sólidas, suspensões, dispersões, dispersões sólidas; por exemplo na forma de ampolas, frascos, na forma de cremes, géis, pastas, pó para inalar, espumas, tinturas, batões, gotas, sprays, ou na forma de supositórios.

Para uso tópico, por exemplo incluindo administração ao olho, resultados satisfatórios podem ser obtidos com a administração local de uma concentração de 0,5 - 10%, tal como 1 - 3% da substância ativa, por exemplo várias vezes ao dia, por exemplo 2 a 5 vezes ao dia.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados

na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, ou na forma livre; opcionalmente na forma de um solvato. Um composto da presente invenção na forma de um sal e/ou na forma de um solvato pode apresentar a mesma ordem de atividade que um composto da presente invenção na forma livre.

- 5 Um composto da presente invenção pode ser usado por qualquer método ou uso descrito nesta invenção isolado ou em combinação com uma ou mais, pelo menos uma, outra, segunda substância farmacológica.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece

- Uma combinação de um composto da presente invenção com pelo menos
10 uma segunda substância farmacológica;
- Uma combinação farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção em combinação com pelo menos uma segunda substância farmacológica;
- Uma composição farmacêutica compreendendo um composto da presente
15 invenção em combinação com pelo menos uma segunda substância farmacológica e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis;
- Um composto da presente invenção em combinação com pelo menos uma segunda substância farmacológica, por exemplo na forma de uma combinação ou composição farmacêutica, para uso em qualquer método definido
20 nesta invenção, por exemplo
- Uma combinação, uma combinação farmacêutica ou uma composição farmacêutica, compreendendo um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância farmacológica para uso como fármaco;
- O uso como fármaco de um composto da presente invenção em combina-
25 ção com pelo menos uma segunda substância farmacológica, por exemplo na forma de uma combinação ou composição farmacêutica;
- Um método para tratar distúrbios mediados pela atividade de IFA-1 em um indivíduo com necessidade do mesmo, compreendendo co-administrar, concomitantemente ou seqüencialmente, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda
30 substância farmacológica, por exemplo na forma de uma combinação ou composição farmacêutica;

- Um composto da presente invenção em combinação com pelo menos uma segunda substância farmacológica, por exemplo na forma de uma combinação ou composição farmacêutica, para uso na preparação de um medicamento para uso em distúrbios mediados pela atividade de IFA-1.

- 5 Combinações incluem combinações fixas, nas quais um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância farmacológica estão na mesma formulação; kits, nos quais um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância farmacológica em formulações separadas são fornecidos na mesma embalagem, por exemplo com
- 10 instruções de co-administração; e combinações livres nas quais um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância farmacológica estão embalados separadamente, mas são fornecidas instruções para administração concomitante ou seqüencial.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece

- 15 - Uma embalagem farmacêutica compreendendo uma primeira substância farmacológica que é um composto da presente invenção e pelo menos uma segunda substância farmacológica, além de instruções para administração combinada;
- 20 - Uma embalagem farmacêutica compreendendo um composto da presente invenção além de instruções para administração combinada com pelo menos uma segunda substância farmacológica;
- 25 - Uma embalagem farmacêutica compreendendo pelo menos uma segunda substância farmacológica além de instruções para administração combinada com um composto da presente invenção.

- 25 O tratamento com combinações de acordo com a presente invenção pode proporcionar aprimoramentos em comparação com o tratamento individual.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece

- 30 - Uma combinação farmacêutica compreendendo uma quantidade de um composto da presente invenção e uma quantidade de uma segunda substância farmacológica, onde as quantidades são apropriadas para produzir um efeito terapêutico sinérgico;

- Um método para melhorar a utilidade terapêutica de um composto da presente invenção compreendendo co-administrar, por exemplo concomitantemente ou seqüencialmente, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção e uma segunda substância farmacológica.

- 5 - Um método para melhorar a utilidade terapêutica de uma segunda substância farmacológica compreendendo co-administrar, por exemplo concomitantemente ou seqüencialmente, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da presente invenção e uma segunda substância farmacológica.

- 10 Uma combinação da presente invenção e uma segunda substância farmacológica como parceiro de combinação pode ser administrada por qualquer via convencional, por exemplo da maneira descrita acima para um composto da presente invenção. Um segundo fármaco pode ser administrado em dosagens apropriadas, por exemplo em faixas de dosagem que
15 são similares àsquelas usadas para tratamento individual, ou, por exemplo no caso de sinergia, mesmo abaixo das faixas de dosagem convencionais.

- As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem ser produzidas de acordo, por exemplo por analogia, com um método convencional, por exemplo por misturação, granulação, revestimen-
20 to, dissolução ou processos de liofilização. As formas de dosagem unitárias podem conter, por exemplo, de cerca de 0,1 mg a cerca de 1500 mg, tal como 1 mg a cerca de 1000 mg.

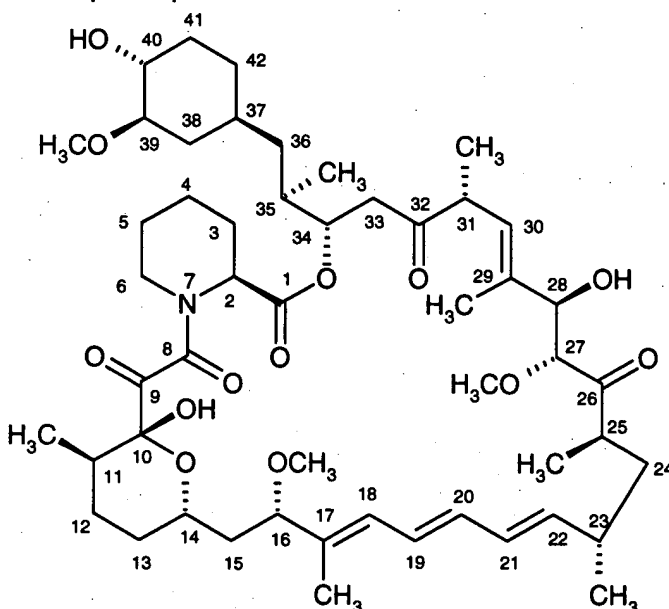
- As composições farmacêuticas compreendendo uma combinação da presente invenção e as composições farmacêuticas compreendendo
25 uma segunda droga como descrito neste relatório podem ser fornecidas da maneira apropriada, por exemplo de acordo, por exemplo por analogia, com um método convencional, ou da maneira descrita neste relatório para uma composição farmacêutica da presente invenção.

- Pelo termo "segunda substância farmacológica" entende-se um
30 fármaco quimioterápico, especialmente qualquer agente quimioterápico diferente de um composto da presente invenção, tal como um composto de fórmula I.

Por exemplo, uma segunda substância farmacológica conforme usado nesta invenção inclui por exemplo fármacos antiinflamatórios e/ou imunomoduladores, fármacos anticâncer, fármacos antialérgicos, fármacos anestésicos.

5 Fármacos antiinflamatórios e/ou imunomoduladores que podem ser úteis em combinação com um composto da presente invenção incluem por exemplo

- mediadores, por exemplo inibidores da atividade de mTOR, incluindo rapamicinas, por exemplo rapamicinas de fórmula



- 10 40-O-(2-hidroxietila)-rapamicina, 32-deoxorapamicina, rapamicinas 16-O-substituídas tal como 16-pent-2-inilóxi-32-desoxorapamicina, 16-pent-2-inilóxi-32 (S ou R) -dihidro-rapamicina, 16-pent-2-inilóxi-32(S ou R)-dihidro-40-O-(2-hidroxietila)-rapamicina, 40-[3-hidróxi-2-(hidróxi-metila)-2-metilpropanoato]-rapamicina (também conhecida como CCI779), 40-epi-(tetrazolila)-
- 15 rapamicina (também conhecida como ABT578), os chamados rapálogos, por exemplo descritos nos documentos WO9802441, WO0114387 e WO0364383, tal como AP23573, e compostos apresentados sob o nome TAFA-93 e biolimus (biolimus A9);
- mediadores, por exemplo inibidores, de calcineurina, por exemplo ciclosporina A, FK 506;
- 20 - ascomicinas com propriedades imunossupressoras, por exemplo ABT-281,

ASM981;

- corticosteróides; ciclofosfamida; azatiopreno; leflunomida; mizoribina;
- ácido micofenólico ou sal; micofenolato mofetila;
- 15-desoxispergualina ou um homólogo, análogo ou derivado imunossupressor da mesma;
- mediadores, por exemplo inibidores, da atividade de bcr-abl tirosina cinase;
- mediadores, por exemplo inibidores, da atividade de tirosina cinase receptora de c-kit;
- mediadores, por exemplo inibidores, da atividade de tirosina cinase receptora de PDGF, por exemplo Gleevec (imatinib);
- mediadores, por exemplo inibidores, da atividade da cinase p38 MAP,
- mediadores, por exemplo inibidores, da atividade de tirosina cinase receptora de VEGF,
- mediadores, por exemplo inibidores, da atividade de PKC, por exemplo descritos nos documentos WO0238561 ou WO0382859, por exemplo o composto do exemplo 56 ou 70;
- mediadores, por exemplo inibidores, da atividade da cinase JAK3, por exemplo N-benzila-3,4-dihidróxi-benzilideno-cianoacetamida α -ciano-(3,4-dihidróxi)-]N-benzilcinamamida (Tyrphostin AG 490), prodigiosina 25-C (PNU156804), [4-(4'-hidroxifenila)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hidroxifenila)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hidroxifenila)-amino-6,7-dimetoxiquinazolina] WHI-P97, KRX-211, 3-((3R,4R)-4-metila-3-[metila-(7H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-ila)-amino]-piperidin-1-ila)-3-oxo-propionitrila, na forma livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo monocitrato (também conhecido como CP-690,550), ou um composto descrito nos documentos WO2004052359 ou WO2005066156;
- mediadores, por exemplo agonistas ou moduladores da atividade do receptor S1P, por exemplo FTY720 opcionalmente fosforilado ou um análogo do mesmo, por exemplo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenila]etila-1,3-propanodiol opcionalmente fosforilado ou ácido 1-{4-[1-(4-ciclohexila-3-trifluormetila-benziloxiimino)-etila]-2-etila-benzila}-azetidina-3-carboxílico ou

sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos;

- anticorpos monoclonais imunossuppressores, por exemplo, anticorpos monoclonais para receptores de leucócitos, por exemplo, receptor de Blys/BAFF, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, 5 CD52, CD58, CD80, CD86, receptor de IL-12, receptor de IL-17, receptor de IL-23 ou seus ligantes;
- outros compostos imunomoduladores, por exemplo uma molécula de ligação recombinante tendo pelo menos uma porção do domínio extracelular de CTLA4 ou um mutante da mesma, por exemplo pelo menos uma porção extracelular de CTLA4 ou um mutante da mesma unida a seqüência de proteína diferente de CTLA4, por exemplo CTLA4Ig (por exemplo designada ATCC 68629) ou um mutante da mesma, por exemplo LEA29Y;
- 10 - mediadores, por exemplo inibidores das atividades das moléculas de adesão, por exemplo outros antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 ou
- 15 -3 diferentes daqueles fornecidos pela presente invenção, antagonistas de VCAM-4 ou antagonistas de VLA-4,
- mediadores, por exemplo antagonistas da atividade de CCR9,
- mediadores, por exemplo inibidores, da atividade de MIF,
- agentes de 5-aminossalicilato (5-ASA), tal como sulfasalazina, Azulfidine®, 20 Asacol®, Dipentum®, Pentasa®, Rowasa®, Canasa®, Colazal®, por exemplo fármacos contendo mesalamina; por exemplo mesalazina em combinação com heparina;
- mediadores, por exemplo inibidores, da atividade de TNF-alfa, por exemplo incluindo anticorpos que se ligam ao TNF-alfa, por exemplo infliximab (Remicade®), 25
- fármacos antiinflamatórios não-esteróides liberadoras de óxido nítrico (NSAIDs), por exemplo incluindo fármacos doadores de NO inibidoras de COX (CINOD);
- fosforodiesterase, por exemplo mediadores como inibidores da atividade 30 de PDE4B,
- mediadores, por exemplo inibidores, da atividade de caspase,
- mediadores, por exemplo agonistas, do receptor GPBAR1 acoplado à pro-

teína G,

- mediadores, por exemplo inibidores, da atividade de ceramida cinase,
- fármacos 'antiinflamatórios multifuncionais' (MFAIDs), por exemplo inibidores de fosfolipase A2 citosólica (cPLA2), tal como inibidores de fosfolipase

5 A2 ancoradas e membranas ligadas a glicosaminoglicanos;

- antibióticos, tais como penicilinas, cefalosporinas, eritromicinas, tetraciclina, sulfonamidas, tais como sulfadiazina, sulfisoxazol; sulfonas, tal como dapsona; pleuromutilinas, fluorquinolonas, por exemplo metronidazol, quinolonas tais como ciprofloxacina; levofloxacina; probióticos e bactérias comen-
- 10 sais por exemplo Lactobacillus, Lactobacillus reuteri;
- fármacos antivirais, tais como ribivirina, vidarabina, aciclovir, ganciclovir, zanamivir, fosfato de oseltamivir, famciclovir, atazanavir, amantadina, didanosina, efavirenz, foscarnet, indinavir, lamivudina, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, estavudina, valaciclovir, valganciclovir, zidovudina.

15 Fármacos anticâncer que podem ser úteis como um parceiro de combinação com um composto da presente invenção por exemplo incluem mediadores, tal como inibidores de catecol-O-metiltransferase, por exemplo entacapona, mediadores, por exemplo inibidores, de análogos do hormônio liberador de gonadotropina (LH-RH), por exemplo leuprolida, ispinesib, oxali-

20 platin, triciribina, perimetrexed (Alimta®), sunitinib (SU11248), temozolidina, daunorubicina, dactinomicina, doxorubicina, bleomicina, mitomicina, mostarda nitrogenada, clorambucila, melfalan, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina (CA), 5-fluoruracila(5-FU), floxuridina (5-FUdR), metotrexato (MTX), colchicina, vincristina, vimblastina, etoposida, teniposida, cis-

25 platina, dietilstilbestrol (DES), tipifarnib, bortezomib e fármacos tais como os descritos como "agentes quimioterápicos" no documento WO02066019, por exemplo nas páginas 5 e 6 nos itens i) a x), mais detalhadamente nas páginas 6 a 11, a saber agentes que estão apresentados como sendo úteis no tratamento combinado de tumores sólidos. O documento WO02066019 está

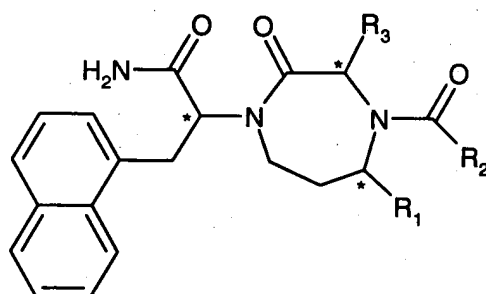
30 aqui incorporado a título de referência.

Na terapia do câncer, naturalmente qualquer tratamento de acordo com a presente invenção pode ser combinado com radioterapia.

Anestésicos que podem ser úteis como parceiro de combinação com um composto da presente invenção por exemplo incluem etanol, bupivacaína, cloroprocaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, procaína, ropivacaína, tetracaína, desflurano, isoflurano, cetamina, propofol, sevoflurano, codeína, fentanila, hidromorfona, marcaína, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, remifentanila, sufentanila, butorfanol, nalbufina, tramadol, benzocaína, dibucaína, cloreto de etila, xilocaína, e fenazopiridina.

Se os compostos da presente invenção forem administrados em combinações com outros fármacos as dosagens do segundo fármaco co-administrada naturalmente vão variar dependendo do tipo de co-fármaco empregado, do fármaco específico empregada, da doença sendo tratada, como no caso de um composto da presente invenção. Em geral dosagens similares àquelas previstas pelo fabricante do segundo fármaco podem ser apropriadas.

Em um outro aspecto a presente invenção fornece um composto de fórmula



onde

R_1 é (C_{1-4}) alquila,

R_2 é (C_{1-4}) alquila substituída com amino, (C_{1-4}) alcoxicarbonila, heterociclila apresentando 5 a 6 membros no anel e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, S, ou heterociclila (C_{1-2}) alquilaminocarbonila onde heterociclila apresenta 5 ou membros no anel e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, S,

R_3 é (C_{6-18}) arila substituída uma ou mais vezes com halogênio, halo (C_{1-6}) alquila, halo (C_{1-6}) alcóxi, ciano, fenila ou heterociclila apresentando 5 a 6 membros no anel e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, S, ou

onde

R_1 é metila,

R_2 é (C_{2-4})alquenila, e

R_3 é fenila substituída com cloro.

Nos exemplos e a seguir e nos procedimentos acima todas as temperaturas estão em graus ($^{\circ}$) Celsius. Nos esquemas de reação e na

5 descrição correspondente R_2 e R_3 são como definidos acima.

São usadas as seguintes abreviações:

	AcOH	ácido acético
	Boc	terc-butóxi-carbonila
	BuOH	álcool n-butílico
10	CDI	carbodiimida
	DBU	1,4-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno
	DIEA	diisopropiletilamina
	DIPCI	diisopropilcarbodiimida
	DMAP	N,N-dimetila-4-aminopiridina
15	DMF	N,N-dimetilformamida
	EDC	N-etila-N'-(3-dimetilaminopropila)-carbodiimida
	EDC-HCl	N-etila-N'-(3-dimetilaminopropila)-carbodiimida na forma de cloridrato
	EtAc	etila acetato
20	equiv.	equivalente
	EX	exemplo
	HOAt	1-hidróxi-7-azabenzotriazol
	i-PrOH	isopropanol
	MeOH	metanol
25	NaAc	acetato de sódio
	NMM	N-metila-morfolina
	n-Bu	n-butila
	rt	temperatura ambiente
	THF	tetrahidrofurano
30	TFA	ácido trifluoracético
	Tol	tolueno
	TsOH	ácido p-toluenossulfônico

Z benziloxycarbonila

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

2-[3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-4-(2-metilamino-acetila)-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida

Uma solução de 2-[[3-(3-Cloro-fenila)-4-amino-metóxi-5-metila]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida e um excesso de benzaldeído em MeOH tem o pH ajustado em 4 com ácido acético e Et₃N e tratada com NaCNBH₃ à temperatura ambiente. Depois de 1 hora, são adicionados uma solução de formalina e mais NaCNBH₃. A mistura reacional obtida é diluída com EtAc, diluída com tampão fosfato 0,2 N pH = 8 e o solvente é evaporado. O resíduo obtido da evaporação é tratado com MeOH/H₂O, acidificado com HCl aquoso 1 N e hidrogenado à temperatura ambiente e (1 bar) por 20 horas com Pd/C como catalisador. O catalisador é removido por filtração, o solvente é evaporado e o resíduo obtido da evaporação é submetido à cromatografia.

(R)-2-[(3S,5R)-3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-4-(2-metilamino-acetila)-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida é obtida na forma de um trifluoracetato.

20 EXEMPLO 2

N-{2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-N-metila-nicotinamida

2-[3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-4-(2-metilamino-acetila)-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida (Exemplo 1) é reagido com ácido nicotínico em TFA e DMF na presença de CDI.

N-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-N-metila-nicotinamida é obtida na forma de um cloridrato.

EXEMPLO 3

30 2-[3-(3-Cloro-fenila)-4-(3-dibutilamino-propionila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida

147 mg do composto do exemplo 56 descrito abaixo são dissolvidos em 3 ml

de THF, 38 mg de triflato de itérbio (III) e 1,5 mmol da amina são adicionados. A mistura obtida é agitada, diluída com CH₂Cl₂, extraída com HCl 1 N, secada, filtrada, HCl etéreo é adicionado e o solvente é evaporado.

(R)-2-[3-(3-Cloro-fenila)-4-(3-dibutilamino-propionila)-5-metila-2-oxo-

- 5 [1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida é obtida na forma de um cloridrato.

EXEMPLOS 4 a 8

2-[3-(3-Cloro-fenila)-4-(3-ciclohexilamino-propionila)-5-metila-2-oxo-

[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida

- 10 2-[4-[3-(1-Benzila-2-hidróxi-etilamino)-propionila]-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida,
2-[3-(3-Cloro-fenila)-4-[3-(2-hidróxi-1-metila-2-fenila-etilamino)-propionila]-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida, e
2-(3-(3-Cloro-fenila)-4-[3-[(2-hidróxi-1-metila-2-fenila-etila)-metila-amino]-propionila]-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida

De maneira análoga ao método descrito para o exemplo 3, porém usando materiais de partida apropriados, são obtidos os compostos (R)-2-[3-(3-Cloro-fenila)-4-(3-ciclohexilamino-propionila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida,

- 20 (R)-2-[4-[3-((R)-(1-Benzila-2-hidróxi-etilamino)-propionila)-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida,
(R)-2-[4-[3-((S)-1-Benzila-2-hidróxi-etilamino)-propionila]-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida,
(R)-2-[3-(3-Cloro-fenila)-4-[3-((1R,2S)-2-hidróxi-1-metila-2-fenila-etilamino)-propionila]-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida,
25 e
(R)-2-(3-(3-Cloro-fenila)-4-[3-(((1S,2R)-2-hidróxi-1-metila-2-fenila-etila)-metila-amino)-propionila]-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida

- 30 (compostos dos exemplos 4 a 8 da Tabela 1 abaixo).

EXEMPLO 9

2-[4-(2-Acetilamino-acetila)-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-

ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida

2-[[3-(3-Cloro-fenila)-4-amino-metóxi-5-metila]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida é reagida com um excesso de anidrido acético e NaOAc em CH₂Cl₂ à temperatura ambiente. A mistura reacional obtida é diluída com EtAc e extraída com solução aquosa de NaHCO₃ e salmoura. O solvente é evaporado da mistura obtida e o resíduo obtido da evaporação é submetido à cromatografia.

(R)-2-[(3S,5R)-4-(2-Acetilamino-acetila)-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida é obtida.

10 EXEMPLO 10

Ácido N-{2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-succinâmico

Uma solução de 2-[[3-(3-cloro-fenila)-4-amino-metóxi-5-metila]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida é tratada com um excesso de anidrido succínico e N,N-dimetila-4-aminopiridina em DMF à temperatura ambiente. Depois de 24 horas, a mistura obtida é diluída com EtAc, extraída com 1 N HCl e salmoura e o solvente é evaporado. Ácido N-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-succinâmico é obtido.

20 EXEMPLO 11

2-[4-[2-Amino-acetilamino)-acetila]-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida

Uma solução de 2-[[3-(3-Cloro-fenila)-4-amino-metóxi-5-metila]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida em DMF, 1,5 equiv. de ácido N-carboximetila-succinâmico, opcionalmente protegido com N-Boc, e 2 eq. de base (diisopropiletilamina ou DMAP) é agitada com 1,5 equiv. de N-etila-N'-(3-dimetilaminopropila)-carbodiimida por 15 horas. A mistura reacional é diluída com EtAc, extraída com solução de NaHCO₃ e HCl 1 N, o solvente é evaporado e o resíduo obtido da evaporação é submetido à cromatografia. (R)-2-[(3S,5R)-4-[2-Amino-acetilamino)-acetila]-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida, opcionalmente na forma protegida com N-Boc, é obtida na forma de um trifluoraceta-

to.

A desproteção é opcionalmente efetuada dissolvendo-se a (R)-2-[(3S,5R)-4-[2-amino-acetilamino)-acetila]-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida protegida com N-Boc em TFA/H₂O 10:1 e agitando-se a 0° por 4 horas. O solvente é evaporado da mistura obtida e o resíduo obtido é liofilizado na presença de HCl 1 N.

(R)-2-[(3S,5R)-4-[2-Amino-acetilamino)-acetila]-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida é obtida na forma de um cloridrato.

10 EXEMPLOS 12 e 13

Éster terc-butilíco do ácido (2-{2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etilcarbamoila}-etila)-carbâmico

15 N-{2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-benzamida

De maneira análoga ao método descrito no exemplo 11, porém usando materiais de partida apropriados, são obtidos os compostos

éster terc-butilíco do ácido (2-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etilcarbamoila}-etila)-carbâmico, e

20 N-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-benzamida (compostos dos exemplos 12 e 13 na Tabela 1 abaixo). No exemplo 12 não é feita a desproteção.

25 EXEMPLO 14

{2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-amida de ácido pirrolidina-2-carboxílico

30 Uma solução de 2-[[3-(3-cloro-fenila)-4-amino-metóxi-5-metila]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida em CH₂Cl₂, 1,5 equiv. de ácido [(pirrolidina-2-carbonila-amino]-acético e 2 equivalentes de base suportada com polímero (dietilaminometilpoliestireno) é agitada com 1,5 equiv. de EDC por 15 horas. Um sólido é removido da mistura obtida por

filtração e o filtrado obtido é submetido à cromatografia.

{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-amida de ácido (S)-pirrolidina-2-carboxílico é obtido na forma de um trifluoracetato.

5 EXEMPLOS 15 ao 34

De maneira análoga ao método descrito no exemplo 14, porém usando materiais de partida apropriados, são obtidos os compostos dos exemplos 15 a 34 da Tabela 1, a saber os compostos

- 10 {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-amida de ácido (R)-pirrolidina-2-carboxílico,
- éster terc-butílico do ácido 2-{2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etilcarbamoila]-pirrolidin-1-carboxílico, tal como
- 15 éster terc-butílico do ácido (S)-2-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etilcarbamoila]-pirrolidin-1-carboxílico e éster terc-butílico do ácido (R)-2-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etilcarbamoila]-pirrolidin-1-carboxílico,
- 20 {2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-amida de ácido 1-Piperidina-4-ila-pirrolidina-2-carboxílico, tal como
- {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-amida de ácido (S)-1-piperidina-4-ila-pirrolidina-2-carboxílico,
- 25 {2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-amida de ácido piperidina-2-carboxílico, tal como {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-amida de ácido (S)-piperidina-2-carboxílico, e {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-amida de ácido (R)-piperidina-2-carboxílico,
- 30

- éster terc-butilíco do ácido (2-{2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etilcarbamoila}-piperidina-1-carboxílico, tal como éster terc-butilíco do ácido (S)-2-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-
- 5 [1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etilcarbamoila}-piperidina-1-carboxílico e éster terc-butilíco do ácido (R)-2-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etilcarbamoila}-piperidina-1-carboxílico,
- {2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-
- 10 [1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-amida de ácido piperidina-4-carboxílico, tal como {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-amida de ácido piperidina-4-carboxílico,
- {2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-
- 15 [1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-amida de ácido 1-metila-piperidina-4-carboxílico, tal como
- {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-amida de ácido 1-metila-piperidina-4-carboxílico,
- 20 2-[4-[2-(3-amino-propionilamino)-acetila]-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida, tal como (R)-2--[(3S,5R)-4-[2-(3-Amino-propionilamino)-acetila]-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida,
- {2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-
- 25 [1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-amida de ácido pirimidina-2-carboxílico, tal como {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-amida de ácido pirimidina-2-carboxílico,
- 2-{3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(2-piperazina-1-ila-acetilamino)-a-
- 30 cetila]-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida, tal como (R)-2-[(3R,5R)-3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(2-piperazina-1-ila-acetilamino)-acetila]-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida e (R)-2-

{(3S,5R)-3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(2-piperazina-1-ila-acetilamino)-acetila]-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida,
 2-{3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(2-piridin-4-ila-acetilamino)-acetila]-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida, tal como (R)-2-
 5 {(3R,5R)-3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(2-piridin-4-ila-acetilamino)-acetila]-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida,
 2-{3-(3-Cloro-4-fluor-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(2-piridin-4-ila-acetilamino)-acetila]-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida, tal como (R)-2-
 10 {(3R,5R)-3-(3-Cloro-4-fluor-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(2-piridin-4-ila-acetilamino)-acetila]-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida e (R)-2-
 {(3S,5R)-3-(3-Cloro-4-fluor-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(2-piridin-4-ila-acetilamino)-acetila]-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida,
 2-{3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(3-piridin-3-ila-propionilamino)-acetila]-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida, tal como (R)-2-
 15 {(3S,5R)-3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(3-piridin-3-ila-propionilamino)-acetila]-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida,
 2-{3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(2-pirimidin-2-ila-acetilamino)-acetila]-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida, tal como (R)-2-
 20 {(3S,5R)-3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(2-pirimidin-2-ila-acetilamino)-acetila]-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida, e
 2-{4-[2-(3-Amino-propionilamino)-acetila]-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida, tal como (R)-2-
 {(3R,5R)-4-[2-(3-Amino-propionilamino)-acetila]-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida.

25 EXEMPLO 35

2-[4-[3-(3-Amino-propilamino)-propionila]-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftal-1-ila-propionamida

Um composto do exemplo 56 é tratado com Boc-aminopropilamina em THF na presença de AcOH à temperatura ambiente por 1 dia. É
 30 obtida a (R)-2-[4-[3-(3-Amino-propilamino)-propionila]-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftal-1-ila-propionamida na forma protegida com Boc-amino da qual 79 mg são dissolvidos em 3 ml de CH₂Cl₂ e 1,5 ml

de HCl 2 M em éter é adicionado. A solução obtida é agitada por 2 horas, a mistura obtida é filtrada e (R)-2-[4-[3-(3-Amino-propilamino)-propionila]-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftal-1-ila-propionamida é obtida na forma de um cloridrato em forma sólida.

5 EXEMPLO 36

Cloreto de ({2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etilcarbamoila}-metila)-trimetila-amônio

O composto do exemplo 11 é dissolvido em CH₂Cl₂ na presença de uma solução de K₂CO₃ e tratado com CH₃I com agitação vigorosa à temperatura ambiente. O solvente é parcialmente evaporada da mistura obtida e o resíduo obtido da evaporação é diluído com MeOH, a mistura obtida é submetida a um cartucho de extração de fase sólida, lavada com HCl aquoso e eluída com um gradiente escalonado de MeOH/H₂O contendo HCl.

É obtido o cloreto de ({2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etilcarbamoila}-metila)-trimetila-amônio.

EXEMPLO 37

2-{3-(3-Cloro-fenila)-4-[2-(3-etila-ureido)-acetila]-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida

Uma solução de 2-[[3-(3-cloro-fenila)-5-amino-metóxi]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida em CH₂Cl₂ é tratada com um excesso de etilisocianato e DIEA à temperatura ambiente. A mistura reacional obtida é diluída com EtAc, extraída com solução de NaHCO₃ + HCl 1 N, o solvente é evaporado e o resíduo obtido da evaporação é submetido à cromatografia. É obtida a (R)-2-[(3S,5R)-3-(3-Cloro-fenila)-4-[2-(3-etila-ureido)-acetila]-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida.

EXEMPLO 38

2-[4-{2-[(3-Amino-propionila)-metila-amino]-acetila}-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida

Um excesso de α-alanina protegida com Boc (3 equiv.) é pré-ativado com CDI (3 equiv.) em DMF à temperatura ambiente por várias ho-

ras. O pH da mistura obtida é ajustado em 4 por adição de TFA e a mistura obtida é adicionada a uma solução de 2-[[3-(3-cloro-fenila)-4-amino-metóxi-5-metila]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida (1 equiv.) em DMF. O pH da mistura reacional é ajustado em 4 com TFA e a mistura obtida é agitada à temperatura ambiente até não ser mais detectado consumo do material de partida (cromatografia em camada fina). A mistura obtida é diluída com EtAc, extraída com tampão fosfato pH = 8 ou HCl diluído, ou ambos. O solvente é evaporado e o resíduo obtido da evaporação é purificado por extração de fase sólida de cartuchos C-18. A desproteção é efetuada da maneira descrita no exemplo 11.

(R)-2-[(3S,5R)-4-{2-[(3-Amino-propionila)-metila-amino]-acetila}-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida é obtida na forma de um trifluoracetato.

EXEMPLOS 39 a 50

De maneira análoga ao método descrito para o exemplo 38, porém usando materiais de partida apropriados, por exemplo e usando o ácido carboxílico apropriado na forma desprotegida, são obtidos os seguintes compostos:

{2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-amida de ácido piridina-2-carboxílico, tal como {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-amida de ácido piridina-2-carboxílico,

N-{2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-nicotinamida, tal como N-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-nicotinamida,

N-{2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-isonicotinamida, tal como N-{2-[4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-isonicotinamida,

2-{3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(2-piridin-2-ila-acetilamino)-acetila]-

- [1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida, tal como (R)-2-((3S,5R)-3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(2-piridin-2-ila-acetilamino)-acetila]-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida,
- 2-{3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(2-piridin-3-ila-acetilamino)-acetila]-
- 5 [1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida, tal como (R)-2-((3S,5R)-3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(2-piridin-3-ila-acetilamino)-acetila]-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida,
- 2-{3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(2-piridin-4-ila-acetilamino)-acetila]-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida, tal como (R)-2-((3S,5R)-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(2-piridin-4-ila-acetilamino)-acetila]-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida,
- 10 N-{2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila]-3-fluor-benzamida, tal como N-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila]-3-fluor-benzamida,
- 15 4-Acetilamino-N-{2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-benzamida, tal como 4-Acetilamino-N-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-benzamida,
- 20 éster terc-butílico do ácido (3-{2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etilcarbamoila}-fenila)-carbâmico, tal como éster terc-butílico do ácido (3-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etilcarbamoila}-fenila)-carbâmico,
- 25 {2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-amida de ácido naftaleno-2-carboxílico, tal como {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-amida de ácido naftaleno-2-carboxílico,
- 30 2-{3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(2-quinolin-6-ila-acetilamnino)-acetila]-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida, tal como (R)-2-((3S,5R)-3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(2-quinolin-6-ila-acetilamino)-

acetila]-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida, e
 2-[4-[2-(2-Benzo[1,3]dioxo-5-ila-acetilamino)-acetila]-3-(3-cloro-fenila)-5-me-
 tila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida, tal como (R)-2-
 [(3S,5R)-4-[2-(2-Benzo[1,3]dioxo-5-ila-acetilamino)-acetila]-3-(3-cloro-fenila)-
 5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida: (compos-
 5 tos dos exemplos 39 a 50 na Tabela 1):

EXEMPLO 51

2-(3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-{2-[2-(1-óxi-piridin-4-ila)-acetilamino]-
 acetila]-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida

10 O composto do exemplo 44 é dissolvido em CH_2Cl_2 e tratado com CH_3ReO_3 e H_2O_2 com agitação vigorosa à temperatura ambiente por 7 horas. A mistura obtida é diluída com EtAc, extraída com solução aquosa de NaHCO_3 e HCl 1 N, o solvente é evaporado e o resíduo obtido da evaporação é submetido à cromatografia.

15 É obtida a (R)-2-((R)-3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-{2-[2-(1-óxi-piridin-4-ila)-acetilamino]-acetila]-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida.

EXEMPLO 52

2-{3-(3-Cloro-fenila)-4-[2-(1,2-dimetila-1H-imidazole-4-sulfonilamino)-acetila]-
 20 5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida

Uma solução bifásica de 2-[[3-(3-cloro-fenila)-4-amino-metóxi-5-metila]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida em CH_2Cl_2 e uma pequena quantidade de NaHCO_3 aquoso é tratada com um excesso de cloreto de 1,2-dimetila-imidazolila-4-sulfonila à temperatura ambiente com
 25 agitação vigorosa. Depois do consumo do material de partida (cromatografia em camada fina), a fase aquosa é removida da mistura obtida e a solução de CH_2Cl_2 é submetida à cromatografia.

É obtida a (R)-2-((3S,5R)-3-(3-Cloro-fenila)-4-[2-(1,2-dimetila-1H-imidazole-4-sulfonilamino)-acetila]-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida.
 30

EXEMPLO 53

2-{3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-4-[2-(2-morfolin-4-ila-ethanesulfo-

nilamino)-acetila]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida

Uma solução de 2-[[3-(3-cloro-fenila)-4-amino-metóxi-5-metila]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida em CH_2Cl_2 é reagida com cloreto de morfolinoetanossulfonila em um excesso de DIEA à temperatura ambiente. A mistura reacional obtida é extraída com NaHCO_3 aquoso e tampão fosfato saturado pH = 4. O solvente é evaporado da mistura obtida e o resíduo obtido da evaporação é submetido à cromatografia.

É obtida a (R)-2-[(R)-3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-4-[2-(2-morfolin-4-ila-etanossulfonilamino)-acetila]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida.

EXEMPLO 54

Éster etílico do ácido 3-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-etila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-oxo-propionico

80 mg de 2-[[3,5-dimetila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida são dissolvidos em 2 ml de CH_2Cl_2 , 62 μl de DIPEA e 113 μl de cloreto de ácido mono etila malônico são adicionados à temperatura ambiente e a mistura obtida é agitada por 4 horas, diluída com CH_2Cl_2 , a fase orgânica obtida é lavada com NaHCO_3 , secada, o solvente é evaporado e o resíduo obtido da evaporação é submetido à cromatografia.

É obtido o éster etílico do ácido 3-[4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-etila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-oxo-propionico.

EXEMPLO 55

2-(3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-[(piridin-3-ila-metila)-carbamoila]-acetila]-[1,4]diazepan-1-ila)-3-naftalen-1-ila-propionamida

Ácido N-piridin-3-ila-metila-malonâmico é preparado em uma reação de 2 etapas por tratamento de éster metílico do ácido clorocarbonila-acético com um excesso de piridina-3-ila-metilamina em CH_2Cl_2 a 0° . Depois de esquentar até a temperatura ambiente a mistura obtida é diluída com EtAc e extraída com HCl 0,1 N. A fase aquosa obtida tem o pH ajustado em 8 e é extraída com EtAc e é obtida a amida de éster malônico de 2-(3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-[(piridin-3-ila-metila)-carbamoila]-acetila]-

[1,4]diazepan-1-ila)-3-naftalen-1-ila-propionamida, que é saponificada com NaOH aquoso à temperatura ambiente. A mistura obtida tem o pH ajustado em 7, é saturada com Na₂SO₄ e extraída com EtAc/MeOH para dar o ácido livre que é acoplado a um composto de fórmula A5, onde R₃ é como definido na Tabela 1, Exemplo 55, de acordo com o procedimento de reação A5.

É obtida a (R)-2-((3S,5R)-3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-{2-[(piridin-3-ilmetila)-carbamoila]-acetila}-[1,4]diazepan-1-ila)-3-naftalen-1-ila-propionamida.

EXEMPLO 56

2-[4-Acridoila-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida

874 µl de DIPEA e 749 µl de cloreto de ácido acrílico são adicionados a 2 g de 2-[[3,5-dimetila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida em 10 ml de CH₂Cl₂ à temperatura ambiente e a mistura obtida é agitada por 1 hora, diluída com CH₂Cl₂, lavada com NaHCO₃, o solvente é evaporado e o resíduo obtido da evaporação é submetido à cromatografia.

É obtida uma mistura diastereoisomérica de (R)-2-[4-Acryloyl-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida.

EXEMPLO 57

2-[4-(But-2-enoyl)-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida

De maneira análoga ao método descrito para o exemplo 56, porém usando materiais de partida apropriados é obtido o composto (R)-2-[4-((E)-But-2-enoila)-3-(3-cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida (Exemplo 57 na Tabela 1).

EXEMPLO 58

2-[3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-4-(2-morfolin-4-ila-acetila)-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida

2-[[3,5-Dimetila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida é reagida com um excesso de morfolina em DMF à temperatu-

ra ambiente. Depois de 24 horas, a mistura reacional obtida é diluída com EtAc e extraída com salmoura. O solvente é evaporado e o resíduo obtido da evaporação é submetido à cromatografia.

É obtida a (R)-2-[(3S,5R)-3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-4-(2-morfolin-4-ila-acetila)-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida.

EXEMPLO 59

Ácido 1-{2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

Uma solução de 2-[[3-(3-cloro-fenila)-5-azo-metóxi]-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamida e um excesso de ácido propiônico em terc-BuOH/H₂O 1:1 é agitada com pó de cobre à temperatura ambiente por 24 horas. O pó de cobre é removido, por exemplo por centrifugação, e o filtrado obtido é tratado por extração e submetido à cromatografia.

É obtido o ácido 1-{2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

EXEMPLOS 60 ao 63

De maneira análoga ao método descrito no exemplo 59, porém usando materiais de partida apropriados, são obtidos os compostos

2-(3-(3-Cloro-fenila)-4-{2-[4-(2-hidróxi-etila)-[1,2,3]triazol-1-ila]-acetila}-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila)-3-naftalen-1-ila-propionamida, tal como (R)-2-((3S,5R)-3-(3-Cloro-fenila)-4-{2-[4-(2-hidróxi-etila)-[1,2,3]triazol-1-ila]-acetila}-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila)-3-naftalen-1-ila-propionamida,

2-{3-(3-Cloro-fenila)-4-{2-[4-dimetilaminometila-[1,2,3]triazol-1-ila]-acetila}-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila)-3-naftalen-1-ila-propionamida, tal como (R)-2-((3S,5R)-3-(3-Cloro-fenila)-4-{2-[4-dimetilaminometila-[1,2,3]triazol-1-ila]-acetila}-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila)-3-naftalen-1-ila-propionamida,

2-{3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(4-piridin-3-ila-[1,2,3]triazol-1-ila)-acetila]-[1,4]diazepan-1-ila}-3-naftalen-1-ila-propionamida tal como (R)-2-((3S,5R)-3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(4-piridin-3-ila-[1,2,3]triazol-1-ila)-acetila]-[1,4]diazepan-1-ila)-3-naftalen-1-ila-propionamida, e

2-{3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(4-piridin-2-ila-[1,2,3]triazol-1-ila)-

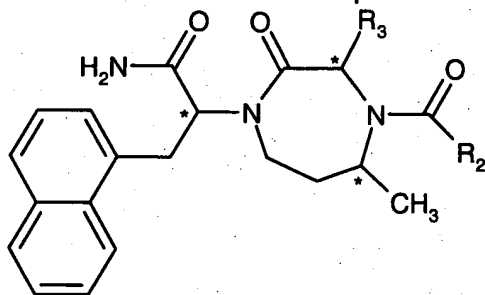
acetila)-[1,4]diazepan-1-ila)-3-naftalen-1-ila-propionamida, tal como (R)-2-
 {(3S,5R)-3-(3-Cloro-fenila)-5-metila-2-oxo-4-[2-(4-piridin-2-ila-[1,2,3]triazol-1-
 ila]-acetila)-[1,4]diazepan-1-ila)-3-naftalen-1-ila-propionamida, (composto dos
 exemplos 60 a 63 na Tabela 1).

5 Exemplo 64 e 65

De maneira análoga a um método descrito acima, porém usando
 materiais de partida apropriados, são obtidos os compostos

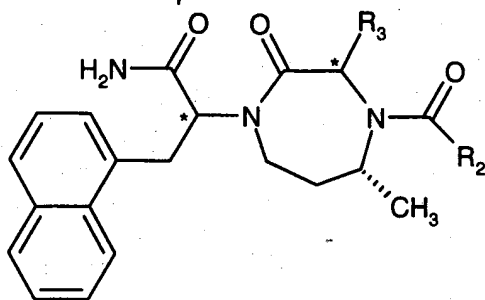
- 2-[3-(3-Cloro-fenila)- 4-(2-1H-imidazol-4-ila-acetila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila)-3-naftalen-1-ila-propionamida, tal como (R)-2-[(3S,5R)-3-(3-Cloro-
 10 fenila)- 4-(2-1H-imidazol-4-ila-acetila)-5-metila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila)-3-naftalen-1-ila-propionamida, e
 {2-[4-(1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-4-fluor-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-amida de ácido piperidina-4-carboxílico,
 tal como {2-[(2S,7R)-4-((R)-1-carbamoila-2-naftalen-1-ila-etila)-2-(3-cloro-4-
 15 fluor-fenila)-7-metila-3-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-2-oxo-etila}-amida de ácido piperidina-4-carboxílico (Exemplos 64 e 65 na Tabela 1).

Na Tabela 1 abaixo estão apresentados compostos de fórmula

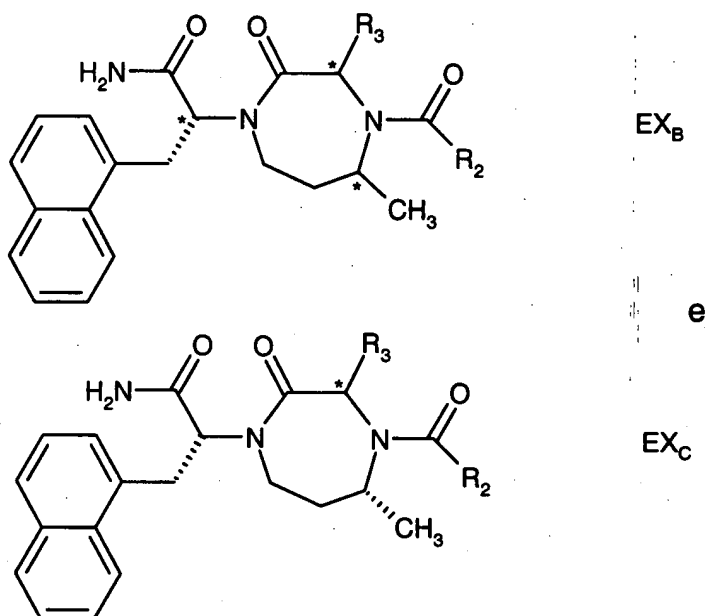


EX

por exemplo incluindo compostos de fórmula



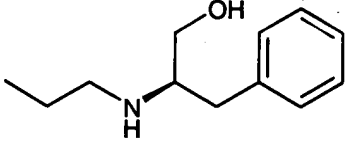
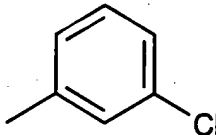
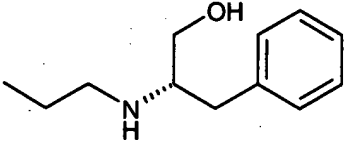
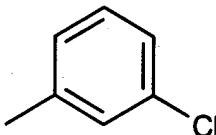
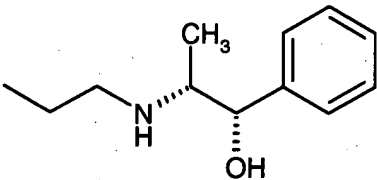
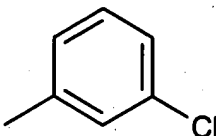
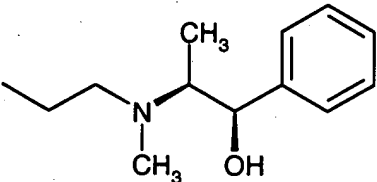
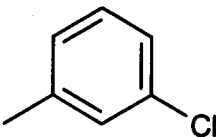
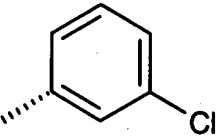
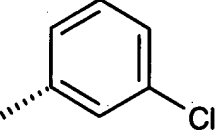
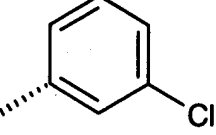
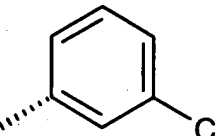
EX_A

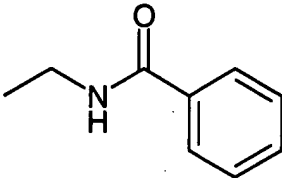
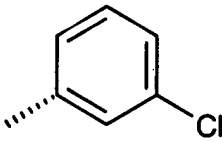
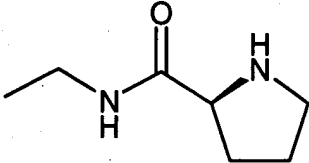
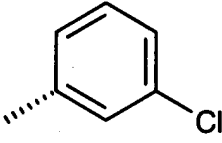
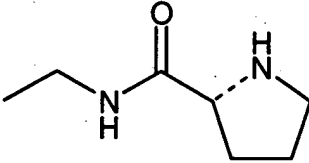
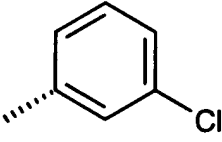
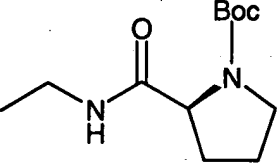
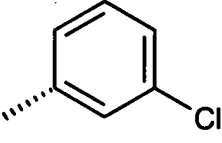
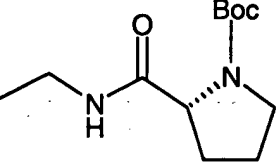
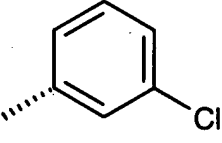
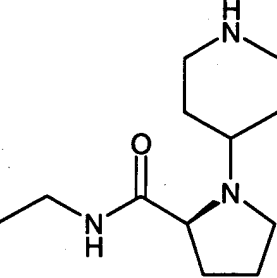
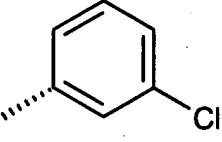
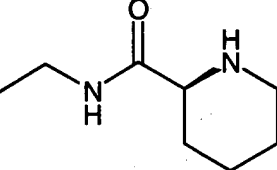
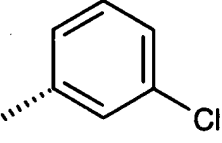


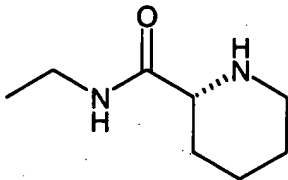
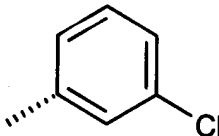
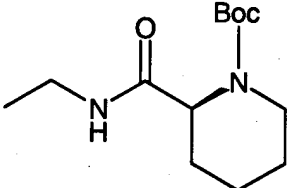
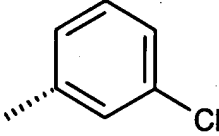
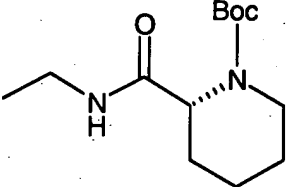
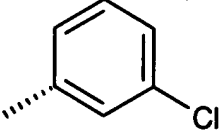
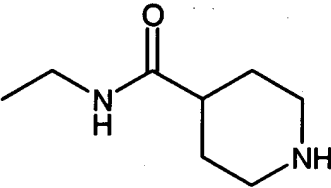
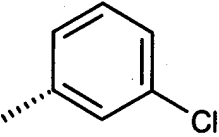
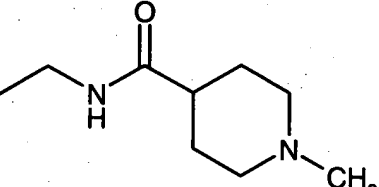
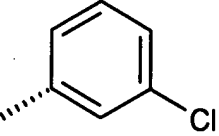
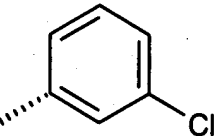
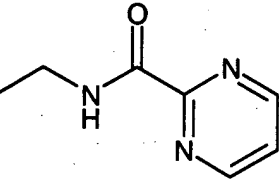
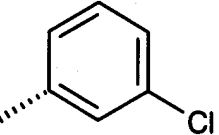
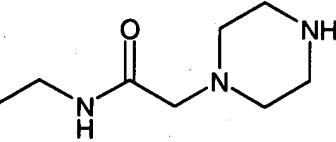
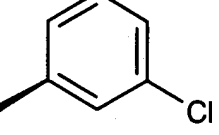
onde R₂ e R₃ são como descritos na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

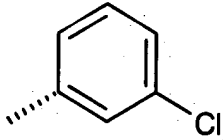
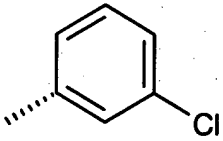
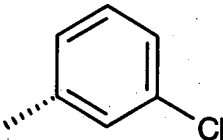
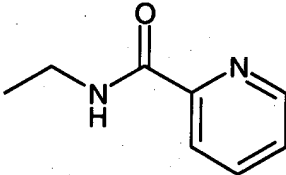
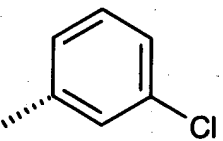
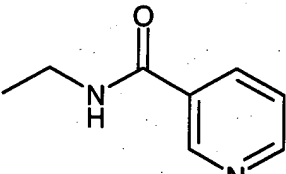
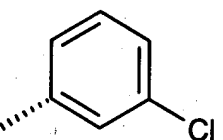
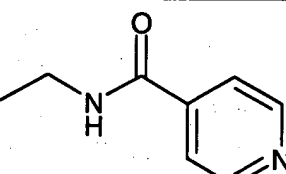
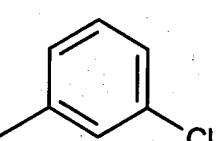
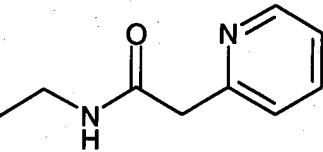
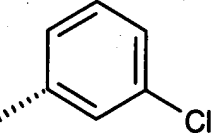
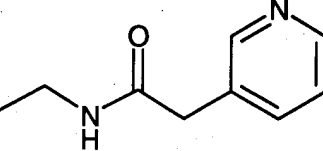
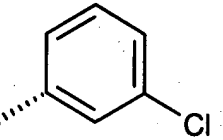
Exem- plo	R ₂	R ₃	DADOS MS e R _f
1	-CH ₂ -NH-CH ₃		507,3 0,65 (KG-60), CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA
2			634,22 0,23 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1
3	-CH ₂ -CH ₂ -N(n-Bu) ₂		619 0,29 (sílica- gel) CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ O H 9:1
4			589 0,6 (sílica- gel) CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ O H/NH ₄ OH 9:1:0,05)

Exem- plo	R ₂	R ₃	DADOS MS e R _f
5			663 0,33 (sílica- gel) CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ O H 9:1
6			641 0,3 (sílica- gel) CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ O H 9:1
7			641 0,3 (sílica- gel) CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ O H 9:1
8			677 0,33, (sílica- gel) CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ O H 9:1
9	-CH ₂ -NH-CO-CH ₃		557,15 0,35 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1
10	-CH ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₂ - COOH		591,4 0,53 (KG-60), T/i-PrOH 1:1
11	-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ -NH ₂		550,2 0,32 (KG-60), Bu- OH/CH ₃ OH/N aCl/AcOH 10:5:2:1
12	-CH ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₂ -NH- Boc		686,3 0,29 (KG-60), Tol/i-PrOH 4:1

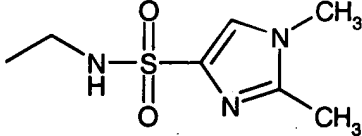
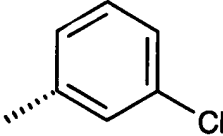
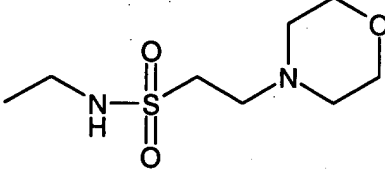
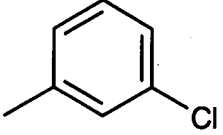
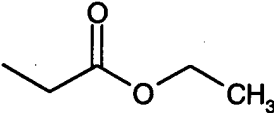
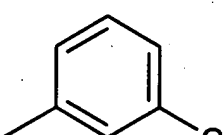
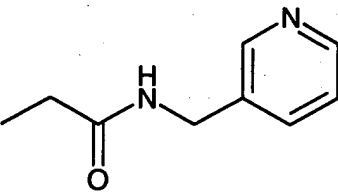
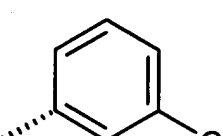
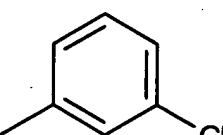
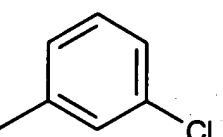
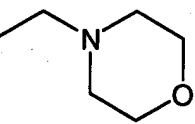
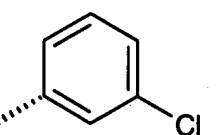
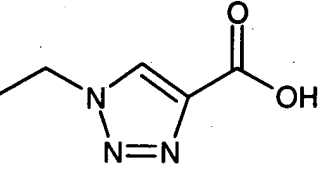
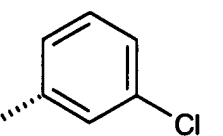
Exem- plo	R ₂	R ₃	DADOS MS e R _f
13			619,2 0,49 (KG-60), Tol/i-PrOH 4:1
14			590,27 0,26 (KG-60), Bu- OH/CH ₃ OH/N aCl/AcOH 10:5:2:1
15			590,28 0,26 (KG-60), Bu- OH/CH ₃ OH/N aCl/AcOH 10:5:2:1
16			712,3 0,45 (KG-60), Tol/i-PrOH 4:1
17			712,34 0,45 (KG-60), Tol/i-PrOH 4:1
18			673,41 0,09 n(KG- 60), Bu- OH/CH ₃ OH/N aCl/AcOH 10:5:2:1
19			604,29 0,30 (KG-60) Bu- OH/CH ₃ OH/N aCl/AcOH 10:5:2:1

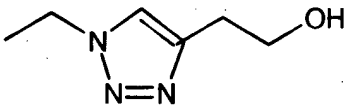
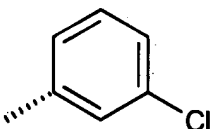
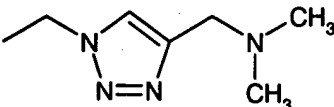
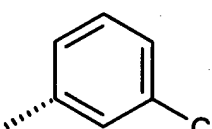
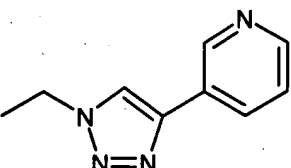
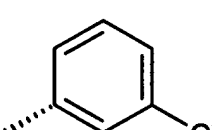
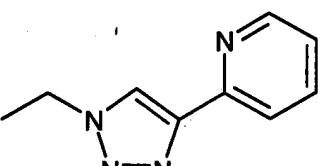
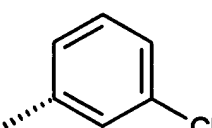
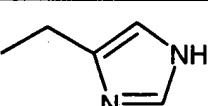
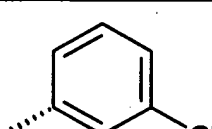
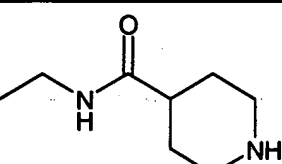
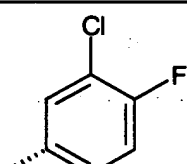
Exem- plo	R ₂	R ₃	DADOS MS e R _f
20			604,33 0,30 (KG-60), Bu- OH/CH ₃ OH/N aCl/AcOH 10:5:2:1
21			726,33 0,50 (KG-60), Tol/i-PrOH 4:1
22			726,32 0,50 (KG-60), Tol/i-PrOH 4:1
23			604,29 0,70 (RP-8), CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA
24			618,3 0,70 (RP-8), CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA
25	-CH ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₂ -NH ₂		564,3 0,30 (RP-8), CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 NH ₃
26			621,1 0,59 (RP-8), CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA
27			641,31 0,60 (RP-8), CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA

Exem- plo	R ₂	R ₃	DADOS MS e R _f
28			619,28 0,65 (RP-8), CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA
29			634,08 0,14 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1
30			652,11 0,30 (KG-60), T/CH ₃ OH 5:1
31			652,04 0,35 (KG-60), T/CH ₃ OH 5:1
32			648,17 0,24 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1
33			635,12 0,62 (RP-8), CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA
34	-CH ₂ -NH-CO-(CH ₂) ₂ -NH ₂		586,23 0,60 (RP-8), CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA
35	-(CH ₂) ₂ -NH-(CH ₂) ₃ -NH ₂		564 0,31, (sílica- gel) CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ O H 9:1

Exem- plo	R ₂	R ₃	DADOS MS e R _f
36	-CH ₂ -NH-CO-CH ₂ - N ⁺ (CH ₃) ₃ Cl ⁻		592,3 0,32 (KG-60), Bu- OH/CH ₃ OH/N aCl/AcOH 10:5:2:1
37	-CH ₂ -NH-CO-NH-CH ₂ -CH ₃		586,2 0,38 (KG-60), CH ₂ Cl ₂ /i- PrOH 9:1
38	-CH ₂ -N(CH ₃)-CO-(CH ₂) ₂ - NH ₂		578,18 0,40 (KG-60), Bu- OH/CH ₃ OH/N aCl/AcOH 10:5:2:1
39			620,3 0,68 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1
40			620,2 0,38 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1
41			620,2 0,33; 0,37 (KG-60) T/i-PrOH 1:1
42			634,3 0,44 (KG-60), T/i-PrOH 1:1
43			634,3 0,22 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1

Exem- plo	R ₂	R ₃	DADOS MS e R _f
44			634,4 0,25 (KG-60), Tol/iPrOH 1:1v
45			637,2 0,71 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1
46			676,3 0,33 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1
47			734,3 0,78 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1
48			669,2 0,43 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1
49			696,44 0,42 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1
50			677,34 0,35 (KG-60), Tol/i-PrOH 4:1
51			650,08 0,43(KG-60), Bu- OH/CH3OH/N aCl/AcOH 10:5:2:1

Exem- plo	R ₂	R ₃	DADOS MS e R _f
52			673,22 0,25 (KG-60), Tol/i-PrOH 1:1
53			692,14 0,45 (KG-60), Bu- OH/CH ₃ OH/N aCl/AcOH 10:5:2:1
54			572 0,45, CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ O H 95:5
55			634,1 0,59 (RP-8), CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 NH ₃
56	-CH=CH		512 0,7, (sílica- gel) CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ O H 95:5
57	-CH=CH-CH ₃		526 0,5, (sílica- gel) CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ O H 95:5
58			585,2 0,38 (KG-60), Tol/i-PrOH 4:1
59			633,16 0,56 (KG-60) BuOH/ CH ₃ OH/NaCl/ AcOH 10:5:2:1

Exem- plo	R ₂	R ₃	DADOS MS e R _f
60			611,22 0,28 (KG-60) Tol/i-PrOH 1:1
61			624,24 0,24 (KG-60) CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ O H 1:1
62			644,22 0,53 (RP-8) CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA
63			644,22 0,54 (RP-8) CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA
64			554,18 0,66 (RP-8) CH ₃ OH/H ₂ O 80:20 TFA
65			644,24 0,40 (KG-60) Bu- OH/CH ₃ OH/N aCl/AcOH 10:5:2:1

Na Tabela 1 os compostos dos exemplos 1, 11, 12, 14, 15, 18, 19, 20, 23, 24, 27, 28, 34 e 38 são obtidos na forma de um trifluoracetato, os compostos dos exemplos 2 a 8, 25, 26, 30 a 33, 35, 49, 60 a 65 são obtidos na forma de um cloridrato, o composto do exemplo 35 é obtido na forma de um cloreto de trimetilamônio e todos os outros compostos são obtidos na forma da base livre.

Na coluna "DADOS" na Tabela 1, os dados de MS (espectroscopia de massa) e os dados de ESI e os valores indicados de R_f de cromatografia em camada fina estão dados para os compostos junto com o material de camada fina e o sistema de solventes usados para cromatografia.

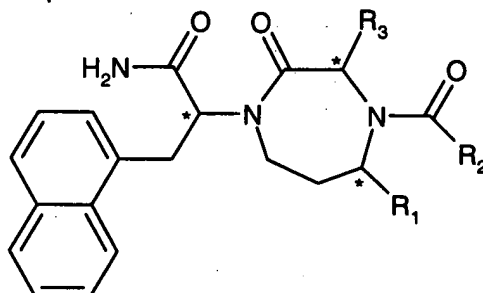
Preparação de intermediários (materiais de partida)

Preparação de naftilalanina amida (compostos de fórmula A1)

- Ácido naftaleno-1-carboxílico é dissolvido em THF seco e 5 equivalentes de complexo borano dimetila sulfeto são adicionados. A mistura obtida é agitada à temperatura ambiente, diluída com EtAc, lavada com HCl 1 N e solução de NaHCO_3 a 5%, secada e o solvente é evaporado. É obtido (naftaleno-1-ila)-metanol, que é dissolvido em CH_2Cl_2 . À solução obtida adiciona-se 1,5 equivalente de reagente de Dess-Martin à temperatura ambiente. A mistura obtida é diluída com EtAc, extraída com HCl 1 N e solução de NaHCO_3 a 5%, secada e o solvente é evaporado. O naftaleno-1-carboxaldeído é obtido e dissolvido com 1 equivalente de éster trimetílico de Boc- α -fosfoglicina racêmica em CH_2Cl_2 e 1,1 equivalente de DBU é adicionado. A mistura obtida é agitada à temperatura ambiente e tratada em sequência com HCl 1 N e solução de NaHCO_3 a 5%. As fases obtidas são separadas, a fase orgânica obtida é secada e o solvente é evaporado. Éster metílico de ácido 2-Boc-amino-3-(naftaleno-1-ila)-acrílico (mistura cis/trans) é obtido, dissolvido em $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ a pH 6,5 (tampão fosfato) e 20% p/p de 10% Pd/C são adicionados. A mistura obtida é hidrogenada à temperatura ambiente e 5 Mpa (50 bar), o catalisador é removido por filtração e o solvente é evaporado do filtrado obtido. Éster metílico de naftilalanina é obtido, dissolvido em NH_3 metanólico e agitado. A mistura obtida é submetida a tratamento extrativo. Naftilalanina amida racêmica é obtida.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula



onde

R₁ é (C₁₋₄)alquila,

5 R₂ é (C₁₋₈)alquila, ou (C₂₋₆)alquenila ou (C₂₋₆)alquinila não-substituída, ou (C₁₋₈)alquila, ou (C₂₋₆)alquenila ou (C₂₋₆)alquinila substituída com

- amino,

- heterociclila,

10 - (C₁₋₄)alcoxicarbonila,
- (C₆₋₁₈)arila(C₁₋₄)alcoxicarbonila,
- heterocicliloxicarbonila,
- aminocarbonila

onde amina é substituída, por exemplo uma ou mais vezes por,

15 - (C₁₋₈)alquila,
- (C₂₋₈)alquenila,
- (C₂₋₈)alquinila,
- (C₃₋₁₈)cicloalquila(C₀₋₄)alquila,
- (C₃₋₁₈)cicloalquenila(C₀₋₄)alquila,
20 - (C₆₋₁₈)arila(C₀₋₄)alquila,
- (C₁₋₈)alcóxi,
- (C₂₋₈)alquenilóxi,
- (C₂₋₈)alquinilóxi,
- (C₆₋₁₈)arilóxi,
25 - heterocicililóxi,
- (C₁₋₈)alquilcarbonila,

- (C₂₋₈)alquenilcarbonila,
- (C₂₋₈)alquinilcarbonila,
- (C₃₋₁₈)arila(C₀₋₄)alquilcarbonila,
- heterociclila(C₀₋₄)alquilcarbonila,
- 5 - (C₁₋₈)alquilsulfonila,
- (C₂₋₈)alquenilsulfonila,
- (C₂₋₈)alquinilsulfonila,
- (C₃₋₁₈)cicloalquilsulfonila,
- (C₃₋₁₈)cicloalquilsulfonila,
- 10 - (C₆₋₁₈)arila(C₀₋₄)alquilsulfonila, ou
- heterociclila(C₀₋₄)alquilsulfonila,

onde heterociclila inclui heterociclila alifático e aromático apresentando 3 a 18 membros no anel, por exemplo fundidos, tal como heterociclila onde dois ou mais anéis são anelados, e apresentado 1 a 6 heteroátomos selecionados de N, O, S, e onde o heterociclila contendo nitrogênio está

15 opionalmente na forma de um N-óxido, e

R₃ é (C₆₋₁₈)arila substituída uma ou mais vezes por (C₁₋₄)alquila, (C₁₋₄)alcóxi halo(C₁₋₆)alquila, halo(C₁₋₆)alcóxi, ciano, carbóxi, hidróxi, amino, (C₁₋₆)alquila- e (C₁₋₆)dialquilamino, (C₁₋₆)alquilcarbonilamino, (C₁₋₆)alcoxycarbonilamino, (C₁₋₈)alcoxycarbonila, heterociclila, ou halogênio.

20

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

- R₁ é (C₁₋₄)alquila,
- R₂ é (C₁₋₆)alquila ou (C₂₋₆)alquenila não-substituída, ou (C₁₋₆)alquila ou (C₂₋₆)alquenila substituída com
- 25
- amino,
 - heterociclila,
 - (C₁₋₄)alcoxycarbonila,
 - aminocarbonila,

30 onde amina é substituída, por exemplo uma ou mais vezes por,

- alquila, tal como (C₁₋₆)alquila,
- (C₃₋₈)cicloalquila(C₀₋₄)alquila,

- (C₆₋₁₂)arila(C₀₋₄)alquila,
- (C₆₋₁₂)arilóxi,
- (C₁₋₈)alquilcarbonila,
- (C₃₋₁₈)arila(C₀₋₄)alquilcarbonila,
- 5 - heterociclila(C₀₋₄)alquilcarbonila, ou
- heterociclila(C₀₋₄)alquilsulfonila,

onde alquila, alquenila, cicloalquila, arila e heterociclila são não-substituídas ou substituídas com (C₁₋₄)alquila, (C₁₋₄)alcóxi halo(C₁₋₆)alquila, halo(C₁₋₆)alcóxi, ciano, carbóxi, hidróxi, amino, (C₁₋₆)alquila- e (C₁₋₆)dialquilamino, (C₁₋₆)alquilcarbonilamino, (C₁₋₆)alcoxycarbonilamino, (C₁₋₈)alcoxycarbonila, heterociclila, ou halogênio, e

- 10 onde heterociclila inclui heterociclila alifática e aromático apresentando 3 a 12 membros no anel, e 1 a 4 heteroátomos selecionados de N, O, S, por exemplo fundidos, tal como heterociclila onde dois ou mais anéis são anelados, e onde a heterociclila contendo nitrogênio está opcionalmente na forma de um N-óxido, e

- 20 R₃ é substituída (C₆₋₁₂)arila, por exemplo substituída uma ou mais vezes com (C₁₋₄)alquila, (C₁₋₄)alcóxi halo(C₁₋₆)alquila, halo(C₁₋₆)alcóxi, ciano, carbóxi, hidróxi, amino, (C₁₋₆)alquila- e (C₁₋₆)dialquilamino, (C₁₋₆)alquilcarbonilamino, (C₁₋₆)alcoxycarbonilamino, (C₁₋₈)alcoxycarbonila, heterociclila, ou halogênio.

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

R₁ é metila,

- 25 R₂ é metila ou etila substituída com amina, onde amina é substituída com metila, e/ou substituída com di-n-butila, 1-hidróxi-3-fenila-propan-2-ila, 1-hidróxi-1-fenila-propan-2-ila, ciclohexila, metilcarbonila, aminometilcarbonila, piperazinilmetilcarbonila, piridinilmetilcarbonila, opcionalmente na forma de um N-óxido, pirimidinilmetilcarbonila, quinolinilmetilcarbonila, benz-
- 30 1,3-dioxolila-metilcarbonila, N-Boc-aminoetilcarbonila, carboxietilcarbonila, piridinietilcarbonila, fenilcarbonila, fluorfenilcarbonila, metoxiaminofenilcarbonila, Boc-amino-fenilcarbonila, naftalenilcarbonila, pirrolidinilcarbonila, N-

Boc-pirrolidinilcarbonila, piperidinilpirrolidinilcarbonila, piperidinilcarbonila, N-metila-piperidinilcarbonila, N-Boc-piperidinilcarbonila, piridinilcarbonila, pirimidinilcarbonila, etilaminocarbonila, morfolinoetilsulfonila, ou 1,2-dimetila-1H-imidazolila-sulfonila, ou

5 R_2 é piridinilmetilaminocarbonilmetila, ou

R_2 é alila, propenila, ou

R_2 é metila substituída com morfolino, imidazolila, carboxitriazolila, hidroxietiltriazolila, N,N-dimetilamino-metiltriazolila, ou piridiniltriazolila, e

R_3 é fenila substituída com um ou mais halogênios.

10 4. 3-(C_{6-12})Arla-5-(C_{1-4})alquila-2-oxo-[1,4]diazepan-1-ila]-3-naftalen-1-ila-propionamidas, que são aciladas na posição 4 do anel diazepano e onde arila é substituída com (C_{1-4})alquila, (C_{1-4})alcóxi halo(C_{1-6})alquila, halo(C_{1-6})alcóxi, ciano, carbóxi, hidróxi, amina, (C_{1-6})alquila- e (C_{1-6})dialquilamino, (C_{1-6})alquilcarbonilamino, (C_{1-6})alcoxycarbonilamino, (C_{1-8})alcoxycarbonila, heterociclila, ou halogênio.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 4 na forma de um sal.

6. Composto de acordo com a qualquer uma das reivindicações 1 a 5 para uso como fármaco.

20 7. Composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 em associação com pelo menos um excipiente farmacêutico.

25 8. Método para tratar distúrbios mediados pela atividade de LFA-1, tratamento este que compreende administrar a um indivíduo com necessidade de tal tratamento uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 para a produção de um medicamento para o tratamento de distúrbios que são mediados pela atividade de LFA-1.

30 10. Combinação de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 5 com pelo menos uma segunda substância farmacológica.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 em combinação com pelo menos uma segunda substância farmacológica para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 6, 8.

P10610856-3

RESUMO

Patente de Invenção: "**DIAZEPANOS FARMACEUTICAMENTE ATIVOS**".

A presente invenção refere-se a diazepanos farmacologicamente ativos, por exemplo úteis como fármaco.