



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

(11) PI 0719361-0 B1



(22) Data do Depósito: 30/11/2007

(45) Data de Concessão: 06/10/2020

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DO COMPOSTO

(51) Int.Cl.: C07D 401/14; C07D 413/14; C07D 471/04; C07D 487/04; C07D 491/048; (...).

(30) Prioridade Unionista: 01/12/2006 US 60/872,393; 16/07/2007 US 60/959,742.

(73) Titular(es): MERCK SHARP & DOHME CORP..

(72) Inventor(es): JEFFREY M. BERGMAN; MICHAEL J. BRESLIN; PAUL J. COLEMAN; CHRISTOPHER D. COX; SWATI P. MERCER; ANTHONY J. ROECKER.

(86) Pedido PCT: PCT US2007024690 de 30/11/2007

(87) Publicação PCT: WO 2008/069997 de 12/06/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/05/2009

(57) Resumo: COMPOSTO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E USO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO A presente invenção é dirigida a compostos de diazepam substituídos, que são antagonistas de receptores de orexina, e que são úteis no tratamento ou na prevenção de distúrbios neurológicos e psiquiátricos e em doenças, nas quais os receptores de orexina estão envolvidos. A invenção é também dirigida a composições farmacêuticas, que compreendem estes compostos e ao uso destes compostos e composições na prevenção ou no tratamento de tais doenças, nas quais os receptores de orexina estão envolvidos.

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DO COMPOSTO”

Fundamentos da Invenção

[0001] As orexinas (hipocretinas) compreendem dois neuropeptídeos produzidos no hipotálamo : a orexina A (OX-A) um peptídeo de 33 aminoácidos) e a orexina B (OX-B) um peptídeo de 28 aminoácidos) (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573- 585). É verificado que as orexinas estimulam o consumo alimentar em ratos, o que sugere uma função fisiológica para estes peptídeos como mediadores no mecanismo de retroalimentação central que regular o comportamento alimentar (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573- 585). As orexinas regulam estados de sono e de vigília abrindo potencialmente novas abordagens terapêuticas para pacientes narcolépticos e insones (Chemelli R. M . et al., Cell, 1999, 98, 437- 451). Foi indicado que as orexinas desempenham uma função no estímulo, compensação, aprendizagem e memória (Harris et al., Trends Neurosci., 2006, 29 (10), 571- 577). Dois receptores de orexina foram clonados e caracterizados em mamíferos. Eles pertencem à super família de receptores acoplados pela proteína G (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573 - 585): o receptor de orexina -1 (OX ou OX1R) é seletivo para OX-A e o receptor de orexina -2 (OX2 ou OX2R) é capaz de ligar OX- A, assim como OX- B. As ações fisiológicas, nas quais é presumido que as orexinas participem, são tidas como sendo expressadas através de um ou de ambos o receptor OX1 e o receptor OX 2 como dois subtipos de receptores de orexina.

[0002] Os receptores de orexina são encontrados no cérebro de mamífero e podem apresentar numerosas implicações em patologias, tais que depressão; ansiedade; dependências; distúrbio compulsivo obsessivo, neurose afetiva; neurose depressiva; neurose de ansiedade; distúrbio distímico; distúrbio comportamental; distúrbio de humor; disfunção sexual; disfunção psicossocial; distúrbio sexual; esquizofrenia; depressão maníaca; delírio;

demência; retardo mental severo e discinesias, tais que o mal de Huntington e a síndrome de Tourette; distúrbios alimentares, tais que anorexia, bulimia, caquexia, e obesidade : comportamentos alimentares de dependência; comportamentos alimentares de bebedeira/ purga; doenças cardiovasculares; diabetes; distúrbios de apetite/ paladar; emese, vômitos, náusea; asma; câncer; mal de Parkinson; mal/ síndrome de Cushing; adenoma basófilo; prolactinona; hiperprolactinemia; tumor da hipófise / adenoma; doenças hipotalâmicas; doença intestinal inflamatória; discinesia gástrica; úlceras gástricas; síndrome de Froehlich; doença de adenoipófise; doença da hipófise; hipofunção da adenoipófise; hiperfunção da adenoipófise; hipogonadismo hipotalâmico; síndrome de Kallman (anosmia, hiposmia); amenorréia funcional ou psicogênica; hipopituitarismo; hipotireoidismo hipotalâmico; disfunção adrenal - hipotalâmica; hiperprolactinemia idiopática; distúrbios hipotalâmicos de deficiência de hormônio do crescimento; deficiência de crescimento idiopática; nanismo; gigantismo; acromegalia; ritmos biológicos e circadiano perturbados; distúrbios do sono associados com doenças, tais que os distúrbios neurológicos, dor neuropática e síndrome da perna inquietada; doenças do coração e do pulmão, falha cardíaca congestiva; hipotensão; hipertensão; retenção urinária; osteoporose; angina pectoris; enfarte do miocárdio; derrame hemorrágico ou isquêmico; hemorragia subaracnóide; úlceras; alergias; hipertrofia prostática benigna; falha renal crônica; doença renal; tolerância à glicose prejudicada; enxaqueca; hiperalgesia; dor; sensibilidade aumentada ou exagerada à dor, tal que hiperalgesia, causalgia, e alodinia; dor aguda; dor de queimação; dor facial atípica; dor neuropática; dor dorsal; síndrome I e II de dor regional complexa; dor artrítica; dor causada por lesão em esportes; dor relacionada à infecção, por exemplo, por HIV, dor pós- quimioterapia; dor pós- derrame; dor pós-operativa; neuralgia; emese; náusea; vômitos; condições associadas com a dor visceral, tal que a síndrome intestinal irritável, e angina; enxaqueca;

incontinência de bexiga urinária, por exemplo incontinência por pressão; tolerância a narcóticos ou à retirada de narcóticos; distúrbios do sono; apnéia do sono; narcolepsia; insônia; parassomia; síndrome de retardo de fuso; e distúrbios neurodegenerativos incluindo entidades nosológicas, tais que o complexo desinibição - demência - parkinsonismo -amiotrofia; degeneração pálido -ponto - nigral; epilepsia; distúrbios de ataque e de outras doenças relacionadas à disfunção do sistema de orexina de um modo geral.

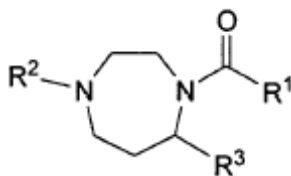
[0003] Certos antagonistas do receptor de orexina são expostos nas publicações de patente PCT W 99/09024, WO 99/ 58533, WO 00/ 47576, WO 00/47577, WO / 47580, WO 01/ 68609, WO 01/85693, WO 01/ 96302, WO 2002/044172, WO 22002/ 051232, WO 2002/ 051838, WO 2002/ 089800, WO 2002/ 090355, WO 2003/ 002559, WO 2003/ 002561, WO 2003/ 032991, WO 2003/ 037847, WO 2003/ 041711, WO 2003/ 051368, WO 2003/ 051872, WO 2003/ 051873, WO 2004/ 004733, WO 2004/ 026866, WO 2004/ 033418, WO 2004/041807, WO 2004/ 041816, WO 2004/ 052876, WO 2004/ 083218, WO 2004 / 085403, WO 2004/ 096780, WO 2005/ 0600959, WO 2005/ 075458, WO 2005 /118548, WO 2006/ 067224, WO 2006/ 110626, WO 2006/ 127550, WO 2007/ 019234, WO 2007/ 025069.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0004] A presente invenção é dirigida a compostos de diazepam, que são antagonistas dos receptores de orexina, e que são úteis no tratamento ou na prevenção de distúrbios neurológicos e psiquiátricos e em doenças, nas quais os receptores de orexina estão envolvidos. A invenção é também dirigida a composições farmacêutica que compreendem estes compostos e ao uso destes compostos e composições na prevenção e no tratamento de tais doenças, nas quais os receptores de orexina estão envolvidos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0005] A presente invenção é dirigida a compostos da fórmula I:



I

em que :

R^1 é fenila, que é substituído por R^{1a} , R^{1b} e R^{1c} ;

R^2 é heteroarila, que é substituído por R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} ;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} são, cada qual independentemente, selecionados a partir do grupo, que consiste de:

(1)hidrogênio,

(2)halogênio,

(3)hidroxila,

(4) - $(C=O)_m-O_n$ - alquila C_{1-6} , em que m é 0 ou 1, n é 0 ou 1 (em que se m for 0 e n for 0, uma ligação está presente), em que R^{2a} e R^{2b} ou R^{2b} e R^{2c} podem ser unidos de um modo conjunto para formar um anel de cicloalquila ou cicloalcóxi, e em que alquila é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} ,

(5)- $(C=O)_m-O_n$ - cicloalquila C_{3-6} , em que cicloalquila é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} ,

(6) - $(C=O)$ - alquenila C_{2-4} , em que alquenila é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} ,

(7) - $(C=O)$ - alquinila C_{2-4} , em que alquinila é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} ,

(8) - $(C=O)_m-O_n$ -fenila ou - $(C=O)_m-O_n$ -naftila, em que fenila ou naftila é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} ,

(9) - $(C=O)_m-O_n$ - heterociclo, em que o heterociclo é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} ,

(10) - $(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$, em que R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados

a partir do grupo que consiste de:

- (a) hidrogênio,
- (b) alquila C_{1-6} , que é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} ,
- (c) alquenila C_{3-6} que é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} ,
- (d) cicloalquila, que é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} ,
- (e) fenila, que é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} , e
- (f) heterociclo, que é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} ,
- (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- (12) $-S(O)_q R^{12}$, em que q é 0, 1 ou 2 e em que R^{12} é selecionado a partir das definições de R^{10} e R^{11} ,
- (13) $-CO_2H$,
- (14) $-CN$,
- (15) $-NO_2$,
- (16) $=O$, e
- (17) $-B(OH)_2$,

com a condição de que pelo menos um de R^{2a} , R^{2b} ou R^{2c} é halogênio ou alquila C_{1-6} ou em que R^{2a} e R^{2b} ou R^{2b} e R^{2c} podem ser unidos de um modo conjunto para formar um anel de cicloalquila ou cicloalcóxi, e em que alquila, cicloalquila ou cicloalcóxi é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} ,

R^3 é alquila C_{1-6} ou cicloalquila C_{3-6} , que é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} ;

R^{13} é selecionado a partir do grupo, que consiste de:

- (1) halogênio,

- (2) hidroxila,
- (3) $-(C=O)_m-O_n$ - alquila C_{1-6} , em que alquila é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{14} ,
- (4) $-O_n$ - perfluoroalquila (C_{1-3}),
- (5) $-(C=O)_m-O_n$ - cicloalquila C_{3-6} , em que cicloalquila é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{14} ,
- (6) $-(C=O)$ - alquenila C_{2-4} , em que alquenila é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{14} ,
- (7) $-(C=O)_m-O_n$ -fenila ou $-(C=O)_m-O_n$ -naftila, em que fenila ou naftila é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{14} ,
- (8) $-(C=O)_m-O_n$ -heterociclo, em que o heterociclo é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{14} ,
- (10) $-(C=O)_m-NR^{10}R^{11}$,
- (11) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- (12) $-S(O)_q R^{12}$,
- (13) $-CO_2H$,
- (14) $-CN$,
- (15) $-NO_2$;

R^{14} é selecionado a partir do grupo que consiste de:

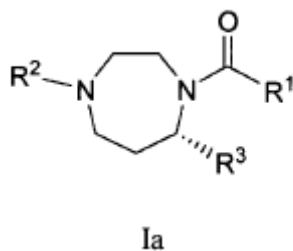
- (1) hidroxila,
- (2) halogênio,
- (3) alquila C_{1-6} ,
- (4) cicloalquila C_{3-6} ,
- (5) $-O$ - alquila C_{1-6} ,
- (6) $-O-(C=O)$ -alquila C_{1-6} ,
- (7) $-NH$ - alquila C_{1-6} ,
- (8) fenila,
- (9) heterociclo,

(10) $-\text{CO}_2\text{H}$, e

(11) $-\text{CN}$;

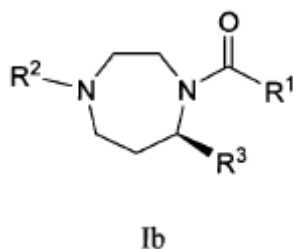
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0006] Uma modalidade da presente invenção inclui os compostos da fórmula Ia:



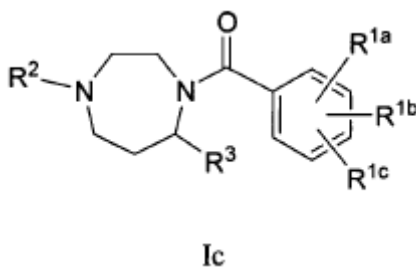
em que R^1 , R^2 e R^3 são como aqui definidos; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0007] Uma modalidade da presente invenção inclui os compostos da fórmula Ib:



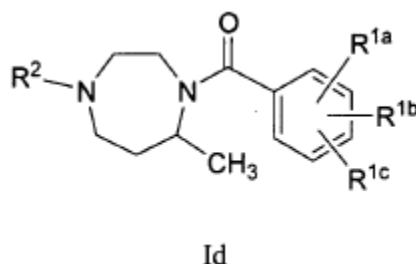
em que R^1 , R^2 e R^3 são como aqui definidos; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0008] Uma modalidade da presente invenção inclui os compostos da fórmula Ic:



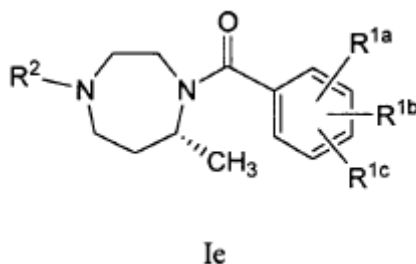
em que R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 e R^3 são como aqui definidos; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0009] Uma modalidade da presente invenção inclui os compostos da fórmula Id:



em que R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 e R^3 são como aqui definidos; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00010] Uma modalidade da presente invenção inclui os compostos da fórmula Ie:



em que R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 e R^3 são como aqui definidos; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00011] Uma modalidade da presente invenção inclui os compostos, em que R^1 é fenila, que é não- substituído ou substituído por um ou mais de :

- (1) halogênio,
- (2) hidroxila,
- (3) $-O_n-$ alquila C_{1-6} , em que n é 0 ou 1 (em que se n for 0, uma ligação está presente) e em que a alquila é não- substituída ou substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} ,
- (4) $-O_n-$ fenila, em que fenila é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} ,
- (5) $-$ heterociclo, em que o heterociclo é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} ,
- (6) $-NR^{10}R^{11}$, em que R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados a partir

do grupo, que consiste de:

- (a) hidrogênio,
- (b) alquila C_{1-6} , que é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} ,
- (7) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,
- (8) $-CO_2H$,
- (9) $-CN$,
- (10) $-NO_2$, e
- (11) $-B(OH)_2$.

[00012] Uma modalidade da presente invenção inclui os compostos, em que R^1 é fenila, que é não- substituído ou substituído por um ou mais de metila, $-CF_3$, halo, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-N(CH_3)$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-NO_2$, $-B(OH)_2$, triazolila ou fenila.

[00013] Uma modalidade da presente invenção inclui os compostos, em que R^1 é fenila, que é não- substituído ou substituído por um ou mais de metila, $-CF_3$, cloro, fluoro, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CO_2CH_3$, $-B(OH)_2$, triazolila ou fenila.

[00014] Uma modalidade da presente invenção inclui os compostos, em que R^1 é fenila, que é não- substituído ou substituído por um ou mais de metila, $-CF_3$, fluoro, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-CO_2CH_3$, $-B(OH)_2$, triazolila ou fenila.

[00015] Uma modalidade da presente invenção inclui compostos, em que R^1 é selecionado a partir do grupo que consiste de:

- (1) fenila,
- (2) bifenila,
- (3) 2,6-dimetoxifenila,
- (4) 2,4-diclorofenila,
- (5) 2,6-diclorofenila,
- (6) 2,3-difluorofenila,
- (7) 2,4-difluorofenila,

- (8) 2,6-difluofenila,
- (9) 2-metóxi-4-metil-fenila,
- (10) 3-metóxi-bifenila,
- (11) 3-metil-bifenila,
- (12) 5-metil-2-triazolil-fenila.

[00016] Uma modalidade da presente invenção inclui os compostos, em que R^1 é fenila, que é não - substituído ou substituído por um ou mais metila ou triazolila. Uma modalidade da presente invenção inclui os compostos em que R^1 é fenila. Uma modalidade da presente invenção inclui os compostos, em que R^1 é triazolil fenila ou triazolil(metil)fenila. Uma modalidade da presente invenção inclui os compostos, em que R^1 é 5-metil-2-triazolil-fenila.

[00017] Uma modalidade da presente invenção inclui os compostos, em que R^2 é heteroarila, que é não -substituído ou substituído por um ou mais de :

- (1) halogênio,
- (2) hidroxila,
- (3) $-O_n$ -alquila C_{1-6} , em que n é 0 ou 1 (m que se n for 0, uma ligação está presente) e em que alquila é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} ,
- (4) $-O_n$ -fenila, em que fenila é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} ,
- (5) -heterociclo, em que o heterociclo é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} ,
- (6) $-NR^{10}R^{11}$, em que R^{10} e R^{11} são independentemente selecionados a partir do grupo, que consiste de:
 - (a) hidrogênio,
 - (b) alquila C_{1-6} , que é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R^{13} ,

(7) $-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$,

(8) $-CO_2H$,

(9) $-CN$, e

(10) $-NO_2$,

com a condição de que pelo menos um dos substituintes seja halogênio ou alquila C_{1-6} , ou em que dois substituintes adjacentes sejam unidos, de um modo conjunto, para formar um anel de cicloalquila.

[00018] Uma modalidade da presente invenção inclui compostos, em que R^2 é heteroarila, que é substituído por halogênio ou alquila C_{1-6} , e opcionalmente substituído por hidroxila, $-O-$ alquila C_{1-6} ou fenila.

[00019] Uma modalidade da presente invenção inclui os compostos, em que um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é halogênio ou alquila C_{1-6} e os outros de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} são hidrogênio. Dentro desta modalidade, a presente invenção inclui compostos, em que um de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é cloro, flúor ou metila e os outros de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} são hidrogênio. Uma modalidade da presente invenção inclui compostos, em que dois de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} são unidos, de um modo conjunto, para formar um anel alquila C_{1-6} e o outro de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é hidrogênio. Dentro desta modalidade, a presente invenção inclui composto, em que dois de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} são unidos, de um modo conjunto, para formar um anel alquila, que é substituído por $=O$, e o outro de R^{2a} , R^{2b} e R^{2c} é hidrogênio.

[00020] Uma modalidade da presente invenção inclui compostos, em que R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste de:

(1) benzimidazolila,

(2) benzotiazolila,

(3) benzoxazolila,

(4) ciclopentilpirimidinila,

(5) diidrociclopentapirimidinila,

(6) diidroquinolinila,

(7) fuopirimidinila,

- (8) pirazolpirimidinila,
- (9) piridinila,
- (10) piridopirimidinila,
- (11) pirimidinila,
- (12) quinazolinila,
- (13) quinolinila,
- (14) quinoxalinila,
- (15) tetraidroquinazolinila,
- (16) tiadiazolila, e
- (17) tienopirimidinila,

que é substituído por halogênio ou alquila C₁₋₆, e opcionalmente substituído por hidroxila, -O-alquila C₁₋₆, ceto, -NH₂, ou fenila.

[00021] Uma modalidade da presente invenção inclui compostos, em que R² é selecionado a partir do grupo que consiste de:

- (1) 1,3-benzoxazol-2-il,
- (2) 2-(6,7-diidro-5H-ciclopenta [d]pirimidin)-ila,
- (3) 2-(7,8-diidroquinolin- 5(6H)-on)-ila,
- (4) 2-(furo[2,3]pirimidina)-ila,
- (5) 2-(pirazol[3,4]pirimidina)-ila,
- (6) 2-piridinila,
- (7) 2-(pirido[2,3-d]pirimidin- 7 (8H)-on)-ila,
- (8) 2-pirimidinila,
- (9) 2-quinazolinila,
- (10) 2-quinoxalinila,
- (11) 2-(5,6, 7,8-tetraidroquinazolin)-ila,
- (12) 2-(tieno[2,3-d]pirimidin)-ila, e
- (13) 2-(tieno [2,3]pirimidin-4-amina)-ila,

que é substituído por metila, cloro ou flúor.

[00022] Uma modalidade da presente invenção inclui compostos, em

que R² é selecionado a partir do grupo, que consiste de:

- (1) 1,3-benzoxazol-2-ila,
- (2) 2-pirimidinila,
- (3) 2-quinazolinila,
- (4) 2-quinoxalinila, e
- (5) 2-(tieno[2,3]pirimidin-4-amina)-ila,

que é substituído por metila, cloro ou flúor.

[00023] Uma modalidade da presente invenção inclui compostos, em que R² é benzoxazol, que é substituído por metila, cloro ou flúor.

[00024] Uma modalidade da presente invenção inclui os compostos, em que R² é pirimidinila, que é substituído por metila, cloro ou flúor.

[00025] Uma modalidade da presente invenção inclui compostos, em que R² é quinazolinila, que é substituído por metila, cloro ou flúor.

[00026] Uma modalidade da presente invenção inclui compostos, em que R² é quinoxalinila, que é substituída com metila, cloro ou flúor.

[00027] Uma modalidade da presente invenção inclui compostos, em que R² é (tieno[2,3]pirimidin-4-amina)-ila, que é substituído por metila, cloro ou flúor.

[00028] Uma modalidade da presente invenção inclui compostos, em que R² é outro que 6-cloro-benzotiazolila.

[00029] Uma modalidade da presente invenção inclui compostos, em que R³ é -alquila C₁₋₆, que é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de R¹³.

[00030] Uma modalidade da presente invenção inclui os compostos, em que R³ é alquila C₁₋₆, que é não- substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste de:

- (1) halogênio,
- (2) hidroxila,
- (3) -alquila C₁₋₆,

- (4) - perfluoroalquila (C_{1-3}),
- (5) -O- perfluoroalquila (C_{1-3}),
- (6) -cicloalquila C_{3-6} ,
- (7) - alquenila C_{2-4} .

[00031] Uma modalidade da presente invenção inclui os compostos, em que R^3 é alquila C_{1-6} . Dentro desta modalidade, a presente invenção inclui compostos, em que R^3 é selecionado a partir do grupo, que consiste de: metila, etila, n- propila, iso-propila, n-butila, iso-butila, terc- butila, n- pentila, iso-pentila, neo-pentila e hexila. Dentro desta modalidade, a presente invenção inclui compostos em que R^3 é metila.

[00032] As modalidades específicas da presente invenção incluem um composto, que é selecionado a partir do grupo que consiste dos compostos em questão dos Exemplos neste ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[00033] Os compostos da presente invenção podem conter um ou mais centros assimétricos e podem, deste modo, ocorrer como racematos e misturas racêmicas, enantiômeros únicos, misturas diastereoméricas e diastereômeros individuais. Os centros assimétricos adicionais podem estar presentes dependendo da natureza dos vários substituintes na molécula. Cada tal centro assimétrico irá produzir, de um modo independente, dois isômeros ópticos, e é intencionado que os possíveis isômeros e diastereômeros ópticos em misturas e como compostos puros ou parcialmente purificados, estejam incluídos dentro do âmbito desta invenção. A presente invenção tem a intenção de compreender todas tais formas isoméricas destes compostos. A Fórmula I mostra a estrutura da classe de compostos em estereoquímica específica.

[00034] As sínteses independentes destes diastereômeros ou de suas separações cromatográficas podem ser alcançadas, como conhecido na técnica, através da modificação apropriada da metodologia aqui exposta. A sua estereoquímica absoluta pode ser determinada através de cristalografia de

raio x de produtos cristalinos ou de intermediários cristalinos, que são derivados, se necessário, com um reagente contendo um centro assimétrico de configuração absoluta conhecida. Se desejado, misturas racêmicas dos compostos podem ser separadas, de um modo tal que os enantiômeros individuais seja isolados. A separação pode ser executada através de métodos bem conhecidos na técnica, de um modo tal que o acoplamento de uma mistura racêmica dos compostos a um composto enantiomericamente puro possa formar uma mistura diastereomérica, seguida pela separação dos diastereômeros individuais através de métodos convencionais, tais que cromatografia ou cristalização fracionária. A reação de acoplamento é, muitas vezes, a formação de sais usando um ácido ou base enantiomericamente puro. Os derivados diastereoméricos podem ser convertidos a enantiômeros puros através de clivagem do resíduo quiral adicionado. A mistura racêmica dos compostos pode ser também separada diretamente através de métodos cromatográficos utilizando fases estacionárias quirais, cujos métodos são conhecidos na técnica. De um modo alternativo, qualquer enantiômero de um composto pode ser obtido através de síntese estereosseletiva, usando materiais de partida opticamente puros ou reagentes de configuração conhecida, através de métodos bem conhecidos na técnica.

[00035] Como apreciado por aqueles versados na técnica, halogênio ou halo, como aqui usados, tem a intenção de incluir flúor, cloro, bromo e iodo. De um modo similar, C_{1-6} , tal como definido em alquila C_{1-6} é definido de um modo a identificar o grupo como tendo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 carbonos em um arranjo linear ou ramificado, de modo que alquila C_{1-8} inclui especificamente metila, etila, n- propila, n-butila, iso-butila, terc-butila, pentila e hexila. Um grupo, que é designado como sendo independentemente substituído por substituintes pode ser independentemente substituído com números múltiplos de tais substituintes. O termo “ heterociclo”, como aqui usado, inclui tanto porções heterocíclicas saturadas e insaturadas, em que as porções

heterocíclicas insaturadas (isto é, “heteroarila”) incluem benzoimidazolila, benzimidazonila, benzofuranila, benzofurazanila, benzopirazolila, benzotiazolila, benzotriazolila, benzotiofenila, benzoxazepina, benzoxazolila, carbazolila, carbolinila, cinolinila, furanila, imidazolila indolinila, indolila, indolazinila, indazolila, isobenzofuranila, isoindolila, isoquinolila, isotiazolila, isoxazolila, naftipiridinila oxadiazolila, oxazolila, oxazolina, isoxazolina, oxetanila, pirazinila, pirazolila, piridazinila, piridopiridinila, piridazinila, piridila, pirimidila, pirrolila, triazolila, e N- óxidos dos mesmos, e em que as porções heterocíclicas saturadas incluem azetidinila, 1,4-dioxanila, hexaidroazepinila, piperazinila, piperidinila, piridin-2-onila, pirrolidinila, morfolinila, tetraidrofuranila, tiomorfolinila, e tetraidrotienila, e N-óxidos dos mesmos.

[00036] O termo “ sais farmaceuticamente aceitáveis “ refere-se a sais preparados a partir de bases ou ácidos não- tóxicos farmaceuticamente aceitáveis, que incluem bases orgânicas e inorgânicas e ácidos orgânicos e inorgânicos. Sais derivados de bases orgânicas incluem alumínio, amônio, cálcio, cobre, férrico, ferroso, lítio, magnésio, sais mangânicos, manganosos, potássio, sódio, zinco e os similares. Modalidades particulares incluem os sais de amônio, cálcio, magnésio, potássio e sódio. Os sais em forma sólida podem existir em mais do que uma estrutura de cristal e podem estar também sob a forma de hidratos. Os sais derivados de bases não- tóxicas orgânicas farmaceuticamente aceitáveis incluem os sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas que incluem as aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas, e resinas de troca iônica básicas, tais que arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenziletilenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina,

trietilamina, trimetilamina, tripropilamina trometamina, e os similares.

[00037] Quando o composto da presente invenção é básico, os sais podem ser preparados a partir de ácidos não- tóxicos farmacologicamente aceitáveis, incluindo ácidos orgânicos e inorgânicos. Tais ácidos incluem o ácido acético, benzenossulfônico, benzoico, canforsulfônico, cítrico, etanossulfônico, fumárico, glucônico, glutâmico, bromídrico, clorídrico, isetiônico, láctico, maléico, málico, mandélico, metanossulfônico, mícico, nítrico, pamóico, pantotênico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenossulfônico, e os similares. Modalidades particulares incluem os ácidos cítrico, bromídrico, clorídrico, maléico, fosfórico, sulfúrico, fumárico e tartárico. Deve ser entendido que, como aqui usadas, as referências aos compostos da Fórmula I têm também a intenção de incluir os sais farmacologicamente aceitáveis.

[00038] A exemplificação da invenção consiste no uso dos compostos expostos nos Exemplos e neste. Os compostos específicos na presente invenção incluem um composto, que é selecionado a partir do grupo, que consiste dos compostos expostos nos Exemplos que se seguem e de sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos e enantiômeros ou diastereômeros individuais dos mesmos.

[00039] Os compostos em estudo são úteis em um método de antagonização da atividade do receptor de orexina em um paciente, tal que um mamífero, que esteja em necessidade de uma tal inibição, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz do composto. A presente invenção é dirigida ao uso dos compostos aqui expostos como antagonistas da atividade do receptor de orexina. Em adição aos primatas, em especial humanos, uma variedade de outros mamíferos podem ser tratados de acordo com o método da presente invenção. A presente invenção é dirigida a um composto da presente invenção ou a um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para o uso em medicina. A presente invenção é adicionalmente dirigida ao uso de

um composto da presente invenção ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para a manufatura de um medicamento para antagonizar a atividade do receptor de orexina ou para tratar os distúrbios e doenças aqui citados em seres humanos e em animais.

[00040] O tema de estudo tratado nos presentes métodos refere-se, de um modo geral, a um mamífero, tal que um ser humano, do sexo masculino ou feminino. O termo “quantidade terapêuticamente eficaz “ compreende a quantidade do composto de estudo, que irá produzir a resposta médica ou biológica de um tecido, sistema, animal ou ser humano, que está sendo buscada pelo pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico. É reconhecido que aquele versado na técnica pode afetar os distúrbios neurológicos e psiquiátricos pelo tratamento do paciente presentemente afligido com os distúrbios ou pelo tratamento profilático de um paciente afligido com os distúrbios, com uma quantidade eficaz do composto da presente invenção. Como aqui usados, os termos “ tratamento “ e “tratando” referem-se a todos os processos, em que pode ocorrer um retardo, interrupção, detenção, controle ou paralisação do progresso dos distúrbios neurológicos e psiquiátricos aqui descritos, mas que não indica necessariamente uma eliminação total de todos os sintomas do distúrbio, assim como a terapia profilática das condições mencionadas, em particular em um paciente, que esteja predisposto a uma tal doença ou distúrbio. Os termos “ administração” ou “administrando” um composto devem ser entendidos como compreendendo prover um composto da invenção ou uma pró-droga de um composto da invenção a um indivíduo, que esteja em necessidade do mesmo.

[00041] O termo “composição”, como aqui usado, tem a intenção de abranger um produto, que compreende os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, assim como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, a partir da combinação dos ingredientes especificados nas quantidades especificadas. Um tal termo em relação à composição

farmacêutica tem a intenção de abranger um produto, que compreende o ingrediente(s) ativo(s), e o(s) ingrediente(s) inerte(s), que constituem o veículo, assim como qualquer produto que resulte, direta ou indiretamente, a partir da combinação, complexação ou agregação de dois ou mais dos ingredientes, ou da dissociação de um ou mais dos ingredientes, ou de outros tipos de reações ou interações de um ou mais dos ingredientes. Deste modo, as composições farmacêuticas da presente invenção abrangem qualquer composição produzida pela mistura de um composto da presente invenção e de um veículo farmacêuticamente aceitável. Por “farmacêuticamente aceitável” é aqui compreendido que o veículo, diluente ou excipiente precisa ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não ser danoso para aquele que o receberá.

[00042] A utilidade dos compostos de acordo com a presente invenção como antagonistas do receptor de orexina OX1R e/ ou OX2R pode ser prontamente determinada sem a experimentação indevida, através de metodologia bem conhecida na técnica, incluindo o “FLIPR Ca²⁺ Flux Assay” (Okumura et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 280: 976- 981, 2001). Em um experimento típico, a atividade antagonística do receptor OX1 e OX2 dos compostos da presente invenção foi determinada de acordo com o método experimental que se segue. Para as medições de cálcio intracelular, as células de ovário de criceto chinês (CHO), que expressam o receptor de orexina- 1 de rato ou o receptor de orexina-2 humano, são desenvolvidas em DMEM modificado com Iscove contendo L- glutamina 2 mM, 0,5 g/ml de G418, 1% de suplemento de hipoxantina - timidina, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ ml de estreptomicina e 10% de soro de novilho fetal inativado por calor (FCS). As células são semeadas em 20.000/ células / reservatório ao interior de placas estéreis de fundo claro de 384 reservatórios pretas Becton- Dickinson, revestidas com poli- D- lisina. Todos os reagentes foram de GIBCO- Invitrogen Corp. As placas semeadas são incubadas durante a noite a 37°C e

5% de CO₂. Orexina 2 humana Ala-6,12 como o agonista é preparada como uma solução de material 1 mM em 1% de albumina de soro bovino (BSA) e diluído em um tampão de ensaio (HBSS contendo solução de material em 1% de albumina de soro bovino (BSA) e diluída em tampão de ensaio (HBSS contendo HEPES 20 mM, 0,1 % de BSA e probenecid 2,5 mM, pH 7,4) para o uso no ensaio em uma concentração final de 70 pM. Os compostos são preparados como uma solução de material 10 mM em DMSO, e então diluídos em placas de 384 reservatórios, primeiramente em DMSO, e então em tampão de ensaio. No dia do ensaio, as células foram lavadas 3 vezes com 100 µl de tampão de ensaio e então incubadas durante 60 minutos (37°C, 5% de CO₂) em 60 µl de tampão de ensaio contendo o éter Fluo-4 AM 1 µM, 0,02% de ácido plurônico, e 1 % de BSA. A solução de carga de corante é então aspirada e as células são lavadas, 3 vezes, com 100 µl de tampão de ensaio, 30 µl do mesmo tampão de ensaio são deixados em cada reservatório. No interior da Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices) os compostos de teste são adicionados à placa em um volume de 25 µl, incubados durante 5 minutos, e finalmente 25 µl de agonista são adicionados. A fluorescência é medida para cada reservatório em intervalos de 1 segundo, durante 5 minutos, e a altura de cada pico de fluorescência é comparada à altura do pico de fluorescência induzida por 70 pM de Ala-6,12 orexina-2, com tampão em lugar do antagonista. Para cada antagonista, o valor IC₅₀ (a concentração de composto requerida para inibir 50 % da resposta de agonista) é determinada. A atividade antagonista do receptor de resina intrínseca de um composto, que pode ser usada na presente invenção, pode ser determinada por estes ensaios.

[00043] De um modo particular, os compostos dos exemplos que se seguem apresentaram atividade na antagonização do receptor de orexina-1 e/ou do receptor de orexina 2 humano nos ensaios precedentemente mencionados, de um modo geral com uma IC₅₀ inferior a cerca de 50 µM.

Muitos dos compostos na presente invenção apresentaram a atividade na antagonização do receptor de orexina -1 de rato e/ ou do receptor de orexina-2 humano nos ensaios antes mencionados, com uma IC_{50} de menos do que cerca de 100 nM. Um tal resultado é indicativo da atividade intrínseca dos compostos em uso como antagonistas do receptor de orexina-1 e/ ou do receptor de orexina-2. A presente invenção também inclui compostos dentro do escopo genérico da invenção, que possuem atividade como agonistas do receptor de orexina -1 e/ ou do receptor de orexina -2. Com relação a outros compostos de diazepam, os presentes compostos exibem propriedades inesperadas, tais que com relação à biodisponibilidade oral aumentada, estabilidade metabólica, inibição dependente do tempo, e/ ou seletividade com relação a outros receptores.

[00044] Os receptores de orexina foram implicados em uma ampla faixa de funções biológicas. Isto sugeriu uma função potencial para estes receptores em uma variedade de processos de doença em seres humanos e em outras espécies. Os compostos da presente invenção possuem utilidade no tratamento, prevenção, melhora, controle ou redução do risco de uma variedade de distúrbios neurológicos e psiquiátricos associados com os receptores de orexina, incluindo uma ou mais das seguintes condições ou doenças : distúrbios do sono, perturbações do sono, incluindo o aumento da qualidade do sono, a melhora da qualidade do sono, o aumento da eficiência do sono, o aumento da manutenção do sono; o aumento do valor que é calculado a partir do momento em que o indivíduo adormece dividido pelo tempo em que um indivíduo está tentando adormecer; melhora da iniciação do sono; diminuição do estado latente do sono ou início (o período de tempo que ele leva para adormecer); a diminuição das dificuldades em adormecer; aumento da continuidade do sono; diminuição do número de episódios de despertar durante o sono; diminuição de episódios de despertar intermitentes durante o sono; diminuição das micções noturnas; diminuição do tempo

passado acordado seguindo-se ao começo inicial do sono; aumento da quantidade total de sono; redução da fragmentação do sono; alteração da sincronização, frequência ou duração de picos de sono REM; alteração da sincronização, frequência ou duração de picos de sono de ondas lentas (isto é, estágios 3 ou 4): aumento da quantidade e percentual de sono no estágio 2; promoção do sono de ondas lentas; aumento da atividade de EEG- delta durante o sono; diminuição das micções noturnas, em especial no despertar de manhã precoce; aumento do estado de alerta diurno; redução da sonolência diurna; tratamento ou redução da sonolência diurna excessiva; aumento da satisfação com a intensidade do sono; aumento da manutenção do sono; insônia idiopática; problemas no sono; insônia, hipersomnia, hipersomnia idiopática, hipersomnia de repetição, hipersomnia intrínseca, narcolepsia, sono interrompido, apnéia do sono, estado de alerta, mioclonia noturna, interrupções do sono REM, retardo de fuso horário, perturbações do sono de operários de turnos, dissomnias, terror noturno, insônias associadas com a depressão, distúrbios emocionais/ humor, mal de Alzheimer ou dano cognitivo, assim como o andar noturno e a enurese, e distúrbios do sono que acompanham o envelhecimento; decaimento de Alzheimer; condições associadas com a ritmicidade circadiana, assim como distúrbios mentais e físicos associados com as zonas de tempo através de viagens e com programações de turnos de trabalho rotativos, condições devido a drogas que causam reduções no sono REM como um efeito colateral; fibromialgia; síndromes que são manifestadas pelo sono não- restaurador e pela dor muscular ou apnéia do sono, que está associada com distúrbios respiratórios durante o sono; condições que resultam a partir de uma qualidade do sono diminuída; aumento da aprendizagem; aumento da memória; retenção aumentada da memória; distúrbios alimentares associados com a ingestão de alimentos excessiva e complicações associadas com a mesma, distúrbios alimentares compulsivos, obesidade (devido a qualquer causa, seja genética

ou ambiental), distúrbios relacionados à obesidade, que incluem a reação excessiva e a bulimia nervosa, hipertensão, diabetes, concentrações de insulina no plasma elevadas e resistência à insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, câncer endometrial, de mama, próstata e do cólon, osteoartrite, apnéia do sono obstrutiva, colelitíase, pedras vesiculares, doença cardíaca, ritmos cardíacos anormais e arritmias, enfarte do miocárdio, falha cardíaca congestiva, doença cardíaca coronária, morte súbita, derrame, doença ovariana policística, craniofaringioma, síndrome de Prader - Willi, síndrome de Frohlich, indivíduos deficientes de GH, estatura curta variante da normal, síndrome de Turner, e outras condições patológicas que apresentam atividade metabólica reduzida ou um decréscimo no gasto de energia em repouso como um percentual da massa de gordura total, por exemplo, em crianças com leucemia linfoblástica aguda, síndrome metabólica, também conhecida como síndrome X, síndrome de resistência à insulina, anormalidades hormonais reprodutivas, disfunção sexual e reprodutiva, tal que fertilidade prejudicada, infertilidade, hipogonadismo no sexo masculino e hirsutismo no sexo feminino, defeitos fetais associados com a obesidade materna, distúrbios de motilidade gastrointestinal, tais que o refluxo gastro- esofágico relacionado à obesidade, distúrbios respiratórios, tais que a síndrome de obesidade - hipoventilação (síndrome Pickwickiana), insuficiência respiratória, distúrbios cardiovasculares, inflamação, tal que a inflamação sistêmica da vascularização, arterioesclerose, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dor dorsal inferior, doença vesicular, gota, câncer renal, risco anestésico aumentado, redução do risco de complicações secundárias da obesidade, tais que a redução do risco de hipertrofia ventricular esquerda; doenças ou distúrbios, em que a atividade oscilatória anormal ocorre no cérebro, incluindo depressão, enxaqueca, dor neuropática, mal de Parkinson, psicose e esquizofrenia, assim como doenças ou distúrbios em que ocorre um acoplamento anormal da atividade, de um modo particular através do tálamo;

aumento da função cognitiva; aumento da memória; aumento da retenção de memória; aumento da resposta imune; aumento da função imune; queimações; suores noturnos; aumento do período de vida; esquizofrenia; distúrbios relacionados ao músculo que são controlados pelos ritmos de excitação/ relaxação impostos pelo sistema neural, tais que o ritmo cardíaco e outros distúrbios do sistema cardiovascular; condições relacionadas à proliferação de células, tais que a vasodilatação ou a vasorrestrição e a pressão sanguínea; câncer; arritmia cardíaca; hipertensão; falha cardíaca congestiva; condições do sistema genital/ urinário; distúrbios da função sexual e da fertilidade; função renal adequada; resposta a anestésicos; distúrbios do humor, tais que a depressão ou distúrbios mais particularmente depressivos, por exemplo distúrbios depressivos principais episódicos ou recorrentes e distúrbios distímicos, ou distúrbios bipolares, pode exemplo, distúrbio bipolar I, distúrbio bipolar II e distúrbio ciclotímico, distúrbios do humor devido a uma condição médica geral, e distúrbios do humor induzidos por substância; distúrbios de ansiedade que incluem o distúrbio do estresse agudo, a agorafobia, distúrbio de ansiedade generalizada, distúrbio obsessivo-compulsivo, ataque de pânico, distúrbio do pânico, distúrbio do estresse pós-traumático, distúrbio de ansiedade de separação, fobia social, fobia específica, distúrbio de ansiedade induzido por substância devido a uma condição médica geral, distúrbios neurológicos e psiquiátricos agudos, tais que os déficits cerebrais subsequentes à cirurgia de ponte cardíaca e de enxerto, derrame, derrame isquêmico, isquemia cerebral, trauma da medula espinhal, trauma da cabeça, hipoxia perinatal, parada cardíaca, dano neuronal hipoglicêmico; coréia de Huntington; esclerose lateral amiotrófica; esclerose múltipla; dano ocular; retinopatia; distúrbios cognitivos; mal de Parkinson induzido por droga e idiopático; espasmos musculares e distúrbios associados com a espasmocidade muscular incluindo tremores, epilepsia, convulsões; distúrbios cognitivos que incluem a demência (associados com o mal de Alzheimer,

isquemia, trauma, problemas vasculares ou derrame, doença de HIV, mal de Parkinson, mal de Huntington, mal de Pick, mal de Creutzfeldt - Jacob, hipoxia perinatal, outras condições médicas gerais ou abuso de substância); delírio, distúrbios anestésicos ou declínio cognitivo relacionado à idade; esquizofrenia ou psicose, incluindo esquizofrenia (paranóide, desorganizada, catatônica ou não- diferenciada), distúrbio esquizofreniforme, distúrbio esquizoafetivo, distúrbio delusional, distúrbio psicótico breve, distúrbio psicótico compartilhado, distúrbio psicótico devido a uma condição médica geral e distúrbio psicótico induzido por substância, distúrbios relacionados a substância e comportamentos de dependência (incluindo delírio induzido por substância, demência persistente, distúrbio amnésico persistente, distúrbio psicótico ou distúrbio de ansiedade; tolerância, alimentação viciada, dependência ou retirada de substâncias incluindo o álcool anfetaminas, maconha, cocaína, alucinógeno, inalantes, nicotina, opióides, fenciclidina, sedativos, hipnóticos ou ansiolíticos); distúrbios do movimento, incluindo aquinesias e síndromes rígidas aquinéticas (incluindo mal de Parkinson, parkinsonismo induzido por droga, parkinsonismo pós- encefálico, paralisia supranuclear progressiva, atrofia do sistema múltiplo, degeneração corticobasal, complexo de demência ALS- parkinsonismo e calcificação dos gânglios basais), síndrome de fadiga crônica, fadiga, incluindo a fadiga de Parkinson, fadiga de esclerose múltipla, fadiga causada por um distúrbio do sono ou um distúrbio do ritmo circadiano, parkinsonismo induzido por medicação (tal que o parkinsonismo induzido por neuroléptico, síndrome maligna neuroléptica, distonia aguda induzida por neuroléptico, acatisia aguda induzida por neuroléptico, discinesia tardia induzida por neuroléptico e tremor postural induzido por medicação), síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, e discinesia [incluindo tremor (tal que tremor de repouso, tremor essencial tremor postural e tremor intencional), coreia (tal que coreia de Sydenham, mal de Huntington, coreia hereditária benigna, neuroacantocitose,

coréia sintomática, coréia induzida por droga e hemibalismo), mioclonia (incluindo mioclonia generalizada e mioclonia focal), tiques (incluindo os tiques simples, tiques complexos e tiques sintomáticos), síndrome da perna inquieta e distonia (incluindo a distonia generalizada, tal que a distonia idiopática, distonia induzida por droga, distonia sintomática e distonia paroximal, torcicolo espasmódico, tal que blefaroespasma, distonia oromandibular, distonia espasmódica, torcicolo espasmódico, distonia axial, câimbra de escritor distônico, e distonia hemiplégica); déficit de atenção/ distúrbio de hiperatividade (ADHD); distúrbio de conduta, enxaqueca (incluindo a dor de cabeça de enxaqueca); incontinência urinária; tolerância a substância, retirada de substância (incluindo substâncias tais que opiatos, nicotina, produtos de tabaco, álcool, benzodiazepinas, cocaína, sedativos, hipnóticos, etc.); psicose; esquizofrenia; ansiedade (incluindo distúrbio de ansiedade generalizado, distúrbio do pânico, e distúrbio compulsivo obsessivo); distúrbios de humor (incluindo depressão, mania, distúrbios bipolares); neuralgia trigeminal; perda da audição; tinnitus; dano neuronal incluindo o dano ocular; retinopatia; degeneração macular do olho; emese; edema cerebral; dor, incluindo estados de dor aguda e de dor crônica, dor severa, dor não- tratável, dor inflamatória, dor neuropática, dor pós-traumática, dor óssea e dor das articulações (osteoartrite), dor do movimento repetitivo, dor dental, dor de câncer, dor miofascial (injúria muscular, fibromialgia), dor perioperativa (cirurgia geral, ginecológica), dor crônica, dor neuropática, dor pós- traumática, neuralgia trigeminal, enxaqueca, e dor de cabeça de enxaqueca.

[00045] Deste modo, em modalidades específicas, a presente invenção provê métodos para : aumentar a qualidade do sono; aumentar a manutenção do sono; aumentar o sono REM; aumentar o sono do estágio 2; diminuir a fragmentação de padrões do sono; tratar insônia; aumentar a cognição; aumentar a retenção da memória; tratar ou controlar a obesidade; tratar ou

controlar a depressão; tratar, controlar, melhorar ou reduzir o risco de epilepsia, incluindo a epilepsia de ausência; tratar ou controlar a dor, incluindo a dor neuropática; tratar ou controlar o mal de Parkinson; tratar ou controlar psicose; ou tratar, controlar, melhorar ou reduzir o risco de esquizofrenia, em um paciente mamífero que esteja em necessidade do mesmo, o que compreende administrar ao paciente uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da presente invenção.

[00046] Os compostos em questão são adicionalmente úteis em um método para a prevenção, tratamento, controle, melhora ou redução do risco de doenças, distúrbios e condições aqui relatados. A dosagem de ingrediente ativo nas composições desta invenção pode ser variada, no entanto, é necessário que a quantidade de ingrediente ativo seja tal, que uma forma de dosagem adequada seja obtida. O ingrediente ativo pode ser administrado a pacientes (animais e seres humanos) que estejam em necessidade de um tal tratamento em dosagens, o que irá proporcionar uma eficácia farmacêutica ótima. A dosagem selecionada depender do efeito terapêutico desejado, da via de administração, e da duração do tratamento. A dose irá variar de paciente para paciente, dependendo da natureza e da severidade da doença, do peso do paciente, das dietas especiais que estejam sendo seguidas por um paciente, da medicação concorrente, e de outros fatores que aqueles versados na técnica irão reconhecer. De um modo geral, os níveis de dosagem de entre 0,001 a 10 mg/ kg do peso corpóreo diário serão administrados ao pacientes, por exemplo, a humanos e a humanos idosos, de modo a que seja obtido um antagonismo efetivo dos receptores de orexina. A faixa de dosagem deverá ser, de um modo geral, de cerca de 0,5 mg a 1,0 g por paciente, por dia, o que pode ser administrado em doses únicas ou em múltiplas doses. Em uma modalidade, a faixa de dosagem deverá ser de cerca de 0,5 mg a 500 mg por paciente, por dia; em uma outra modalidade, de cerca de 0,5 mg a 200 mg por paciente por dia; e em ainda uma outra modalidade de cerca de 5 mg a 50 mg

por paciente, por dia. As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser providas em uma formulação de dosagem sólida, tal que compreendendo de cerca de 0,5 a 500mg de ingrediente ativo, ou compreendendo de cerca de 1 mg a cerca de 250 mg de ingrediente ativo. A composição farmacêutica pode ser provida em uma formulação de dosagem sólida, que compreenda cerca de 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg ou 250 mg de ingrediente ativo. Para a administração oral, as composições podem ser providas sob a forma de comprimidos contendo de 1,0 a 1000 miligramas do ingrediente ativo, tal que 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 150, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 e 1000 miligramas do ingrediente ativo para o ajuste sintomático da dosagem ao paciente a ser tratado. Os compostos podem ser administrados em um regime de 1 a 4 vezes por dia, tal que uma ou duas vezes por dia.

[00047] Os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com uma ou mais drogas no tratamento, prevenção, controle, melhora ou redução do risco de doenças ou condições, para as quais os compostos da presente invenção ou outras drogas podem apresentar utilidade, em que a combinação das drogas, de um modo conjunto, é mais segura ou mais eficaz do que qualquer outra droga isoladamente. Tais outra(s) drogas podem ser administradas através de uma via e em uma quantidade comumente usada para as mesmas, de um modo simultâneo ou sequencial, com um composto da presente invenção. Quando um composto da presente invenção é usado simultaneamente com uma ou mais outras drogas, uma composição farmacêutica em uma forma de dosagem contendo tais outras drogas e o composto da presente invenção são contemplados. No entanto, a terapia combinada pode também incluir terapias, nas quais o composto da presente invenção e uma ou mais outras drogas são administrados em diferentes programações de sobreposição. É também contemplado que, quando usado em combinação com um ou mais outros ingredientes ativos, os compostos da

presente invenção e os outros ingredientes ativos podem ser usados em doses mais baixas do que quando cada um é usado individualmente. Deste modo, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem aquelas que contêm um ou mais outros ingredientes ativos, em adição a um composto da presente invenção. As combinações acima incluem combinações de um composto da presente invenção, não apenas com um outro composto ativo, mas também com dois ou mais outros compostos ativos.

[00048] Do mesmo modo, os compostos da presente invenção podem ser usados em combinação com outras drogas, que são usadas na prevenção tratamento, controle, melhora ou redução do risco de doenças ou condições, para as quais os compostos da presente invenção são úteis. Tais outras drogas podem ser administradas, através de uma via e em uma quantidade comumente suada para isto, de um modo simultâneo ou sequencial com um composto da presente invenção. Quando um composto da presente invenção é usado de um modo simultâneo com uma ou mais outras drogas, uma composição farmacêutica contendo tais outras drogas, em adição ao composto da presente invenção, é contemplada. Deste modo, as composições farmacêuticas da presente invenção incluem aquelas que também contêm um ou mais ingredientes ativos, em adição a um composto da presente invenção.

[00049] A razão em peso do composto do composto da presente invenção para o segundo ingrediente ativo será variada e irá depender da dose eficaz de cada ingrediente. De um modo geral, uma dose eficaz de cada um deverá ser usada. Deste modo, por exemplo, quando um composto da presente invenção é combinado com um outro agente, a razão em peso do composto da presente invenção para o outro agente deverá estar, de um modo geral, em uma faixa de cerca de 1000:1 a cerca de 1:1000, tal que de cerca de 200:1 a cerca de 1:200. Combinações de um composto da presente invenção e de outros ingredientes ativos deverão estar dentro da faixa antes mencionada, mas em cada caso, uma dose eficaz de cada ingrediente ativo deverá ser

usada. Em tais combinações, o composto da presente invenção e outros ingredientes ativos podem ser administrados, de um modo separado ou conjunto. Em adição a administração de um elemento pode ser anterior a, concorrente a, ou subsequente à administração de outro(s) agente(s).

[00050] Os compostos da presente invenção podem ser administrados em combinação com outros compostos, que são conhecidos na técnica como sendo úteis para aumentar a qualidade do sono e para prevenir e tratar distúrbios do sono e perturbações do sono, incluindo, por exemplo, sedativos, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes contra ansiedade, anti-histamínicos, benzodiazepinas, barbituratos, ciclopirrolonas, agonistas GABA, antagonistas 5HT-2, que incluem os antagonistas 5HT- 2A e os antagonistas 5HT- 2A/ 2C, antagonistas de histamina incluindo os antagonistas H3 de histamina, agonistas inversos H3 de histamina, imidazopiridinas, tranquilizantes secundários, agonistas e antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, outros antagonistas de orexina, agonistas de orexina, agonistas e antagonistas de procinetina, pirazolpirimidinas, antagonistas do canal de cálcio do tipo TY, triazolpiridinas, e os similares, tais que: adinazolam, alobarbitol, alonimid, alprazolam, amitriptilina, amobarbitol, amoxapina, armodafinil, APD 1-25, bentazepam, benzoctamina, brotizolam, bupropiona, buspriona, butabarbitol, butalbital, capromorelina, capurida, carbocloral, cloral betaína, hidrato de cloral, clordiazepóxido, clomipramida, clonazepam, cloperidona, clorazepato, cloretato, clozapina, conazepam, ciprazepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenidramina, doxepina, EMD - 181014, eplivanserina, estazolam, eszopiclona, etclorinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, gaboxadol, glutetimida, halazepam, hidroxizina, ibutamoren, imipramina, indiplona, lítio, lorazepam, lormetazepam, LY-156735, maprotilina, MDL - 100907, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metaqualona,

metiprilona, midaflur, midazolam, modafinil, nefadozona, NGD- 2- 73, nisobamato, nitrazepam, nortriptilina, oxazepam, paraldeído, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam rameleona, reclazepam, roeltamida, secobarbital, sertralina, suproclona, TAK - 375, temazepam, tioridazina, tiagabina, tracazolato, tranilkcipromaína, trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlafaxina, zaleplona, zolazepam, zopiclona, zolpidem, e sais dos mesmos, e combinações dos mesmos, e os similares, ou o composto da presente invenção pode ser administrado em conjunção com o uso de métodos físicos, tais que terapia luminosa ou estímulo elétrico.

[00051] Em uma outra modalidade, o composto em estudo pode ser empregado em combinação com outros compostos que são conhecidos na técnica, ou seja administrado de um modo separado ou nas mesmas composições farmacêuticas, incluem, mas não estão limitados a : agentes de sensibilização de insulina incluindo (i) agonistas de PPAR γ , tais que glitazonas (por exemplo, ciglitazona, darglitazona, englitazona; isaglitazona (MCC-555); pioglitazona; rosiglitazona; troglitazona; tularik; BRL 49653; CLX -0921; 5- BTZD), GW-0207, LG- 100641, e LY - 300512, e os similares); (iii) biguanidas, tais que metaformina e fenformina; (b) insulina ou similares de insulina, tais que biota, LP- 100, novarapida, insulina determir, insulina lispro, insulina glargina, insulina suspensão de zinco (lente e ultralente); insulina Lys- Pro, GLP-1 (73-7) (insulintropina); e GLP-1 (7-36)-NH₂; (c) sulfoniluréias, tais que acetoexamida; clorpropamida; diabinese; glibenclamida; glipizida; gliburida; glimepirida; glicazida; glipentida; gliquidona; glisolamida; tolazamida; e tolbutamida; (d) inibidores de α -glucosidase, tais que acarbose, adiposina, camiglibose, miglitato; miglitol; voglibose; pradimicina- Q; salbostatina; CKD - 711; MDL - 25.637; MDL - 73. 945; e IMOR 14, e os similares; agentes de redução do colesterol, tais que (i) inibidores de HMG- CoA redutase (atrovastatina, itavastatina, fluvastatina,

lovastatina, pravastatina, tivasatina, rosuvastatina, simvastatina, e outras estatinas), (ii) absorvedores / sequestrantes do ácido da bile, tais que colestirilamina, colestipol, derivados de dialquilaminoalquila de um dextrano reticulado; Colestid®; LoCholest®, e os similares, (ii) álcool nicotínico, ácido nicotínico ou um sal do mesmo, (iii) agonistas do proliferador-ativador do receptor α , tais que os derivados do ácido fenofíbrico (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato e benza-fibrato), (iv) inibidores de absorção de colesterol, tais que ésteres de estanol, beta- sitosterol, esterol glicosídeos, tais que tiquesídeo; e azetidionas, tais que azetimibe, e os similares, e (inibidores de acil CoA : colesterol acil transferase (ACAT), tais que asimibe, e melinamida, (v) antioxidantes, tais que probucol, (vi) vitamina E, e (vii) tiromiméticos; (f) agonistas de PPAR α , tais que beclofibrato, benza-fibrato, ciprofibrato, clofibrato, etofibrato, fenofibrato, e gemfibrozil; e outros derivados do ácido fíbrico, tais que Atromid®, Lopid® e Tricor®, e os similares, e agonistas de PPAR α , tais como descritos na WO 97/36579 por Glaxo; (g) agonistas de PPAR δ ; (h) agonistas de PPAR $\alpha\delta$, tais que muraglitazar, e os compostos expostos na US 6. 414.002; e (i) agentes antiobesidade, tais que (1) secretagogos do hormônio do crescimento, agonistas/ antagonistas do receptor secretagogo de hormônio de crescimento, tais que NN703, hexarelina, MK -0677, SM- 130686, CP - 424. 391, L- 692. 429, e L- 163. 255; (2) inibidores de proteína tirosina fosfatase - 1B (PTP-1B); (3) ligantes do receptor canabinóide, tais que os antagonistas ou agonistas inversos do receptor canabinóide CB₁, tais que rimonabant (Sanofi Synthelabo), AMT- 251, e SR -14778 e SR 14716 (Sanofi Synthelabo), SLV - 319 (Solvay), BAY 65 -2520 (Bayer); agentes serotoninérgicos antiobesidade, tais que fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, e sibutramina; (5) agonistas do adrenoreceptor β 3, tais que AD 9677/ TAK677 (Dainippon/ Takeda), CL - 316.243, SB 418790, BRL - 373344, L - 796568, BMS - 196085, BRL- 35135A, CGP 12177A, BTA -243, Trecadrina, Zeneca D

7114, SR 58119A; (6) inibidores de lipase pancreática, tais que orlistat (Xenical®), Triton WR 1339, RHC 80267, lipstatina, tetraidrolipstatina, teasaponina, fosfato de dietilumbeliferila; (7) antagonistas do neuropeptídeo Y1, tais que BIBP 32226, J- 115814, BIBO 333004, LY- 357897, CP- 671906, GI - 264879A; (8) antagonistas do neuropeptídeo Y5, tais que GW- 56180A, GW - 594884A, GW- 55587081X, GW- 548118X, FR 2269928, FR 240662, FR 252384, 1229U991, GI- 264879A, CGP 71683 A, LY- 377897, PD- 160170, SR-120562 A, SR-120819 A e JCF-104; (9) antagonistas do receptor do hormônio de concentração de melanina (MCH); (10) antagonistas do receptor 1 do hormônio de concentração de melanina (MCH1R), tais que T- 226296 (Takeda); (11) agonistas/ antagonistas do receptor 2 de concentração de melanina (MCH2R); (12) antagonistas do receptor de orexina, tais que SB-334867-A, e aqueles expostos nas publicações de patente neste; (13) inibidores de reabsorção de serotonina, tais que fluoxetina, paroxetina, e sertralina; (14) agonistas de metanocortina, tais que Melanotan II; (15) outros agonistas de Mc4r (receptor 4 de melanocortina, tais que CHIR 86036 (Chirin), ME-10142, e ME-10145 (Melacure), CHIR 86036 (Chiron); PT-141, e PT-14 (Palatina); 16 agonistas de 5HT-2; (17) 5HT2C agonistas (receptor de serotonina 2 C), tais que PVT 933, DPCS 37215, WAY 161503, R-1065; (18) antagonistas de galanina; (19) agonistas de CCK; (20) agonistas de CCK- A (colecistoquina A), tais que AR- R 15849, GI 1881771, JMV- 180, A-71378, A-71623 e SR 14613; (22) agonistas do hormônio de liberação de corticotropina; (23) moduladores do receptor de histamina 3 (H3); (24) antagonistas/ agonistas inversos do receptor de histamina 3 (H3), tais que hiperamida, N-(4-pentenil) carbamato de 3-(1H-imidazol-4-il) propila, clobenpropit, iodofenpropit, imoproxifano, GT 2394 (Gliatech), e O-[3-(1H-imidazol-4-il) propanol]-carbamatos; (25) inibidores de β -hidróxi esteróide desidrogenase (β -HSD-1); 26) inibidores de PDE (fosfodiesterase), tais que teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafil, amrinona, milrinona, cilostamida,

rilipram e cilomilast; (27) inibidores de fosfodiesterase - 3B (PDE3B); (28) inibidores de transporte de NE (norepinefrina), tais que GW 320659, espiramina, talsupram, e nomifensina; (29) antagonistas do receptor grelina; (30) leptina, incluindo leptina humana recombinante (PEG - B, Hoffman La Roche) e metionil leptina recombinante humana (Amgen); (31) derivados de leptina; (32) agonistas de BRS3 (receptor de bombesina tipo 3), tais que [D-Phe6, beta -Ala11, Phe 13m Nle 14] Bn (6-14) e [D-Phe6, Phe 13] Bn (6-13) propilamida, e aqueles compostos expostos em Pept. Sci., 2002, Aug.; 8 (8): 461- 75); (33) CNTF (fatores neurotróficos ciliares), tais que GI-181771 (Glaxo -SmithKline), SR 146131 (Sanofi Synthelabo), butabindida, PD 170.292, e PD 149164 (Pfizer); (34) derivados de CNTF, tais que axoquina (Regeneron); (35) inibidores de absorção de monoamina, tais que sibutramina; (36) ativadores de UCP-1 (proteína de desacoplamento -1) 2, ou 3, tais que o ácido ftânico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8 -tetraidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil] benzóico (TTNPB), ácido retinóico; (37) agonistas β do hormônio da tireóide, tais que KB - 2611 (KaroBioBMS); (38) inibidores de FAS (ácido graxo sintase), tais que Cerulenina e C75; (39) inibidores de DGATI (diacilglicerol aciltransferase 1); (40) inibidores de DGAT2 (diacilglicerol aciltransferase 2); (41) inibidores de ACC2 (acetil-CoA carboxilase-2); (42) antagonistas de glicocorticóide; (43) acil- estrogênios, tais que oleil-estrona, expostos em del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9: 202-9 (2001); (44) inibidores de dipeptidil peptidase IV (DP-IV), tais que isoleucina tiazolida, valina pirrolidida, NVP- DPP 728, LAF237, MK - 431, P93/01, TSL 225, TMC- 2^A/ 2B/ 2C, FE 999011, P 99310/ K364, VIP 0177, SDZ 274-444; (46) inibidores de transportador de dicarboxilato; (47) inibidores do transportador de glicose; (48) inibidores do transportador de fosfato; (49) Metformina (Glucophage®); e (50) Topiramato (Topimax®; e (50) análogos, derivados e fragmentos do peptídeo YY, PYY 3-36, tais que BIM -43073D, BIM -43004C (Olitvak, D. A . et al., Dig. Sis. Scu . 44 (3):

643- 48 (1999)); (51) agonistas do receptor de neuropeptídeo Y2 (NPY2), tais que NPY3- 36, N acetil [Leu (28,31)] NPY 24-36, TASP- V, e ciclo - (28/32) -Ac- [Lys28- Glu32]- (25-36)-pNPY; (52) agonistas do Neuropeptídeo Y4 (NPY4), tais que peptídeo pancreático (PP), e outros agonistas Y4, tais que 122U91; (54) inibidores de ciclooxigenase -2, tais que etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, BMS347070, tiracoxib ou JTE522, ABT963, CS502 e GW 406381, e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos; (55) antagonistas do Neuropeptídeo Y1 (NPY1), tais que BIBP3226, J- 115814, BIBO 3304, LY- 357897, CP - 671906, GI - 264879 A; (56) antagonistas opióides, tais que nalmefeno (Revex®), 3-metoxinaltrexona, naloxona, naltrexona; (57) inibidor de 11 β HSD-1 (11-beta hidroxisteróide desidrogenase tipo 1), tais que BVT 3498, BVT 2733; (58) aminorex; (59) amfecloral; (60) anfetamina; (61) benzofetamina; (62) clorfentermina; (63) clobenzorex; (64) cloforex; (65) clominorex; (66) clotermina; (67) ciclexedrina; (68) dextramfetamina; (69) difemetoxidina, (70) N-etilamfetamina; (71) fenbutrazato; (72) fenisorex; (73) fenproporex; (74) fludrex; (75) fluminorex; (76) furfurilmetilanfetamina; (77) levamfetamina; (78) levofacetoperano; (79) mefenorex; (80) metamfepramona; (81) metamfetamina; (82) norpseudoefedrina; (83) pentorex; (84) fendimetrazina; (85) fenmetrazina; (86) piciclorex; (87) fitofarm 57; e (88) zonisamida.

[00052] Em uma outra modalidade, o composto em estudo pode ser empregado em combinação com um agente antidepressivo ou antiansiedade, incluindo inibidores de reabsorção de norepinefrina (incluindo tricíclicos de amina terciária e tricíclicos de amina secundários), inibidores de reabsorção de serotonina seletivos (SSRIs), inibidores de monoamina oxidase (MAOIs), inibidores reversíveis de monoamina oxidase (RIMAs), inibidores de reabsorção de serotonina e noradrenalina (SNRIs), antagonistas de fator de liberação de corticotropina (CRF), antagonistas de α -adrenorreceptor, antagonistas de receptor de neuroquinina -1, antidepressivos atípicos,

benzodiazepinas, agonistas ou antagonistas de 5-HT_{1A}, em especial agonistas parciais de 5-HT_{1A}, antagonistas de fator de liberação de corticotropina (CRF). Agentes específicos incluem : amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina e trimipramina; amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina e protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paraxetina e sertralina; isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina e selegilina; moclobemida; venlafaxina; aprepitante; bupropiona, lítio, nefazodona, trazodona e viloxazina; alprazolam, clorazepoxida, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, e prazepam; buspirona, flezinoxam, gepirona e ipsapirona, e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

[00053] Em uma outra modalidade, o composto de estudo pode ser empregado com agentes contra o mal de Alzheimer; inibidores de beta-secretase; inibidores de gama-secretase; secretagogos do hormônio do crescimento; hormônio do crescimento recombinante; inibidores de HMG-CoA redutase; inibidores de NSAID's, incluindo ibuprofeno; vitamina E; anticorpos antiamilóides; antagonistas do receptor CB-1 ou agonistas inversos do receptor CB-1; antibióticos, tais que doxixiclina e rifampina; antagonistas do receptor CB-1 ou antagonistas do receptor de aspartato (NMDA), tais que memantina; inibidores de colinesterase, tais que galantamina, rivastigmina, donepezila, e tacrina; secretagogos do hormônio do crescimento, tais que ibutamoen, mesilato de ibutamoren, e capromorelina; antagonistas de histamina H₃; agonistas de AMPA; inibidores de PDE IV; agonistas inversos de GABA_A ou agonistas nicotínicos neuronais.

[00054] Em uma outra modalidade, o composto em estudo pode ser empregado em combinação com sedativos, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos, agentes antiansiedade, ciclopirrolonas, imidazopiridinas, pirazolpirimidinas, tranquilizantes secundários, agonistas e antagonistas de melatonina, agentes melatonérgicos, benzodiazepinas, barbituratos, antagonistas de 5 HT-2, e os similares, tais que: adinazolam, alobarbitol,

alonimida, alprazolam, amitriptilina, amobarbital, amxapina, bentazepam, benzocatamina, brotizolam, bupropiona, buspriona, butabarbital, butalbital, capurida, carbocloral, cloral betaína, hidrato de cloral, clordiazepóxido, clomipramina, clonazepam, cloperidona, clorazepato, cloreto, clozapina, ciprozepam, desipramina, dexclamol, diazepam, dicloralfenazona, divalproex, difenidramina, doxepina, estazolam, etclorvinol, etomidato, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamina, fluoxetina, fosazepam, glutetimida, halazepam, hidroxizina, imipramina, lítio, lorazepam, lormetazepam, maprotilina, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, meprobamato, metaqualona, midaflur, midazolam, nefazodona, nisobamato, nitrazepam, nortriptila, oxazepam, paraldeído, paroxetina, pentobarbital, perlapina, perfenazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptila, quazepam, reclazepam, roletamida, secbarbital, sertralina, suproclona, temazepam, tioridazina, fenelzina, fenobarbital, prazepam, prometazina, propofol, protriptilina, quazepam, reclazepam, roletamida, secobarbital, sertralina, suproclona, temazepam, tioridazina, tracazolato, tranilcipromaina, trazodona, triazolam, trepipam, tricetamida, triclofos, trifluoperazina, trimetozina, trimipramina, uldazepam, venlaxina, zaleplona, zolazepam, zolpidem, e sais dos mesmos, e combinações, dos mesmos, e similares, ou o composto em estudo pode ser administrado em conjunção com o uso de métodos físicos, tais que terapia luminosa e estimulação elétrica.

[00055] Em uma outra modalidade, o composto de estudo pode ser empregado em combinação com levodopa (com ou sem um inibidor de decarboxilase extracerebral seletivo, tal que carbidopa ou benzerazida), anticolinérgicos, tais que biperideno (opcionalmente, tal como o seu hidrocloreto ou sal de lactato) e hidrocloreto de triexilfenidila (benzexol), inibidores de COMT, tais que entacapona, inibidores de MOA-B, antioxidantes, antagonistas do receptor de A2a adenosina, agonistas colinérgicos, antagonistas do receptor NMDA, antagonistas do receptor de

serotonina e agonistas do receptor de dopamina, tais que alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida e pramipexol. Será apreciado que o agonista de dopamina pode estar sob a forma de um sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo, hidrobrometo de alentemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, hidrocloreto de naxagolida e mesilato de pergolida. Lisurida e pramipexol são comumente suados em uma forma não- sal.

[00056] Em uma outra modalidade, o composto de estudo pode ser empregado em combinação com cetofenazina, alentemol, benzexol, bromocriptina, biperideno, clorpromazina, clorprotiexeno, clozapina, diazepam, fenoldopam, flufenazina, haloperidol, levodopa, levodopa com benzerazida, levodopa com carbidopa, lisurida, loxapina, mesoridazina, molindolona, naxagolida, olanzapina, pergolida, perfenazina, pimozida, pramipexol, risperidona, sulpirida, tetrabenazina, triexilfenidila, tioridazina, tiotixeno ou trifluoperazina.

[00057] Em uma outra modalidade, o composto de estudo pode ser empregado em combinação com um composto a partir de fenotiazina, tioxanteno, dibenzazepina heterocíclica, butirofenona, difenilbutil piperidina e as classes indolona de agente neuroléptico. Exemplos adequados de fenotiazinas incluem clorproamazina, mesoridazina, tioridazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina e trifluoroperazina. Exemplos adequados de tioaxantenos incluem clorprotiexeno e tiotixeno. Um exemplo de dibenzazepina é clozapina. Um exemplo de butirofenna é haloperidol. Um exemplo de difenilbutil piperidina é pimozida. Um exemplo de uma indolona é molindolona. Outros agentes neurolépticos incluem loxapina, sulpirida e risperidona. Será apreciado que os agentes neurolépticos, quando usados em combinação com o composto de estudo, podem estar sob a forma de um sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo, hidrocloreto de clorpromazina, besilato de mesopridazina, hidrocloreto de tioridazina, maleato de

acetofenazina, hidrocloreto de flufenazina, enatato de flufenazina, decanoato de flufenazina, hidrocloreto de flufenazina, enatato de flufenazina, decanoato de flufenazina, hidrocloreto de trifluoperazina, hidrocloreto de tiotixeno, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina, e hidrocloreto de molindona. Perfenazina, clorpotixeno, clozapina, haloperidol, pimozifa e risperidona são usados, de um modo usual, em uma forma não- sal.

[00058] Em uma outra modalidade, o composto de estudo pode ser empregado em combinação com um agente anorético, tal que aminorex, amfecloral, anfetamina, benzfetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, ciclexedrina, dexfenfluramina, dextroamfetamina, dietilpropiona, difemetoxidina, N- etilamfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetil amfetamina, levamfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metamfepramina, metamfetamina, norpseudoefedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, piciclorex, e sibutramina; inibidor de reabsorção de serotonina seletivo (SSRI); derivados de anfetamina halogenados, incluindo clorfentemina, cloforex, clortermina, dexfenfluramina, fenfluramina, picilorex e sibutramina, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[00059] Em uma outra modalidade, o composto de estudo pode ser empregado em combinação com um agonista de opiato, um inibidor de lipoxigenase, tal que um inibidor de 5-lipoxigenase, um inibidor de ciclooxigenase, tal que um inibidor de ciclooxigenase-2, um inibidor de interleucina, tal que um inibidor de interleucina -1, um antagonista de NMDA, um inibidor de óxido nítrico ou um inibidor de síntese de óxido nítrico, um agente antiinflamatório não- esteroideal, ou um agente antiinflamatório de supressão de citoquina, por exemplo com um composto, tal que acetaminofeno, aspirina, codieno, fentanila, ibuprofeno, indometacina, cetorolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, um analgésico

esteroidal, sufentanila, sulindaco, tenidap, e os similares. De um modo similar, o composto de estudo pode ser administrado com um agente para aliviar a dor, um agente de potenciação, tal que cafeína, um antagonista de H₂, simeticona, hidróxido de alumínio ou de magnésio; um agente descongestionante, tal que fenilefedrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilexedrina, ou levo-desóxi-efedrina; um agente antitussígeno, tal que codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano, ou dexametorfano; um diurético; e um agente de sedação ou anti-histamínico não-sedante.

[00060] Os compostos da presente invenção podem ser administrados por via oral, parenteral (por exemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, injeção intracisternal ou infusão, injeção subcutânea, ou implante), através de pulverização por inalação, por via nasal, vaginal, retal, sublingual ou através de vias tópicas de administração, e podem ser formulados, de um modo isolado ou conjunto, em formulações unitárias de dosagem adequadas, contendo os veículos farmacêuticamente aceitáveis não-tóxicos convencionais, adjuvantes e veículos apropriados para cada via de administração. Em adição ao tratamento de animais de sangue quente, tais que camundongos, ratos, cavalos, gado, ovelhas, cachorros, gatos, macacos, etc., os compostos da invenção são efetivos para o uso em seres humanos.

[00061] As composições farmacêuticas para a administração dos compostos desta invenção podem ser apresentadas, de um modo conveniente, em uma forma de dosagem unitária e podem ser preparadas através de qualquer um dos métodos bem conhecidos na técnica da farmácia. Todos os métodos incluem o estágio de colocar o ingrediente ativo em associação com o veículo, que constitui um ou mais ingredientes acessórios. De um modo geral, as composições farmacêuticas são preparadas através da colocação, de um modo uniforme e íntimo, do ingrediente ativo em associação com um veículo líquido ou com um veículo sólido finamente dividido, ou ambos, e

então, se necessário, moldagem do produto à formulação desejada. Na composição farmacêutica, o composto objetivo ativo é incluído em uma quantidade suficiente para produzir o efeito desejado sobre o processo ou as condições de doenças. Como aqui usado, o termo “ composição” tem a intenção de abranger um produto, que compreende os ingredientes especificados nas quantidades especificadas, assim como qualquer produto que resulte, de modo direto ou indireto, a partir dos ingredientes especificados, nas quantidades especificadas.

[00062] As composições farmacêuticas, destinadas ao uso oral, podem ser preparadas de acordo com o método conhecido na técnica para a manufatura de composições, e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados a partir do grupo, que consiste de a gentes adoçantes, agentes aromatizantes, agentes de coloração e agentes conservantes, de um modo a prover preparações farmaceuticamente elegantes e agradáveis ao paladar. Os comprimidos contêm o ingrediente ativo em mistura com excipientes farmaceuticamente aceitáveis não- tóxicos, que são adequados para a manufatura de comprimidos.

[00063] Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais que carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e de desintegração, por exemplo, amido de milho, ou ácido algínico; agentes de ligação, por exemplo, amido gelatina ou coma acácia, e agentes de lubrificação, por exemplo estearato de magnésio, ácido esteárico, ou talco. Os comprimidos podem ser não-revestidos ou eles podem ser revestidos de acordo com técnicas conhecidas para retardar a desintegração e a absorção no trato gastrointestinal e para, deste modo, prover uma ação sustentada ao longo de um período de tempo mais extenso. As composições para o uso oral podem ser também apresentadas como cápsulas de gelatina duras, em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio,

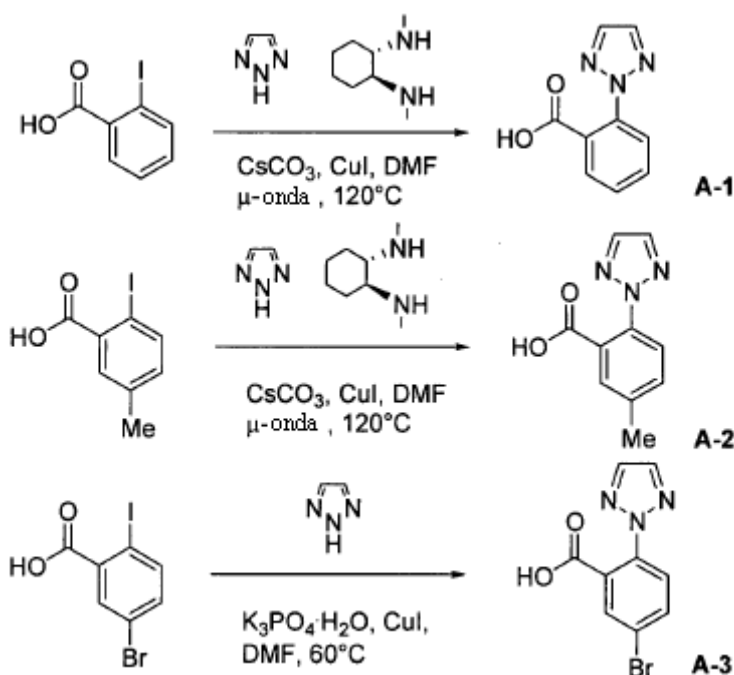
fosfato de cálcio ou caulim, ou como cápsulas de gelatina mole, em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida, ou óleo de oliva. As suspensões aquosas contêm os materiais ativos em mistura com os excipientes adequados para a manufatura de suspensões aquosas. As suspensões oleosas podem ser formuladas através da suspensão do ingrediente ativo em um óleo adequado. Emulsões óleo- em- água podem ser também empregadas. Pós e grânulos dispersáveis, adequados para a preparação de uma suspensão aquosa a través da adição de água fornecem o ingrediente ativo em mistura com um agente de dispersão ou umectação, um agente de suspensão e um ou mais conservantes. As composições farmacêuticas dos presentes compostos podem estar sob a forma de uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Os compostos da presente invenção podem ser também administrados sob a forma de supositórios para a administração retal. Para o uso tópico, cremes, unguentos, vaselinas, soluções ou suspensões, etc., contendo os compostos da presente invenção, podem ser empregados. Os compostos da presente invenção podem ser também formulados de um modo a que possam ser administrados através de inalação. Os compostos da presente invenção podem ser também administrados através de um adesivo transdérmico, através dos métodos conhecidos na técnica.

[00064] Vários métodos para preparar os compostos desta invenção são ilustrados nos Esquemas e Exemplos que se seguem. Os materiais de partida são produzidos de acordo com os procedimentos conhecidos na técnica ou como aqui ilustrados. As abreviações que se seguem foram aqui usadas: Me = metila; Et : etila; t-Bu : terc-butila. Ar: arila; Ph: fenila; Bn: benzila; Ac: acetila; THF : tetraidrofurano; DEAD : dietilazodicarboxilato; DIPEA : N,N-diisopropiletialmina; DMSO : sulfóxido de dimetila; EDC : N- (3-Dimetilaminopropil)- N'-etilcarbodiimida; HOBT : hidrato de hidroxibenzotriazol; Boc : t-butilóxi carbonila; Et₃N: trietilamina; DCM :

diclorometano; DCE : dicloroetano; BSA : albumina de soro bovino; TFA ácido trifluoroacético; DMF: N,N- dimetil formamida; MTBE : éter metil terc-butílico; SO Cl₂: cloreto de tionila: CDI : carbonil diimidazol; rt : temperatura ambiente; HPLC : cromatografia líquida de alto desempenho. Os compostos da presente invenção podem ser preparados em uma variedade de modos.

[00065] Em alguns casos, o produto final pode ser adicionalmente modificado, por exemplo, através da manipulação dos substituintes. Estas manipulações incluem, mas não estão limitadas, a reações de redução, oxidação, alquilação, acilação, e hidrólise, que são usualmente conhecidas daqueles versados na técnica. Em alguns casos, a ordem de execução dos esquemas de reação precedentes pode ser variada, de um modo a facilitar a reação ou de um modo a evitar os produtos de reação indesejáveis. Os exemplos que se seguem são providos de um modo a que a invenção possa ser entendida de um modo mais completo. Estes exemplos são apenas ilustrativos e não devem ser construídos de um modo a limitar a invenção de nenhum modo.

ESQUEMA A



Ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzóico (A-1)

[00066] Uma solução do ácido 2-iodobenzóico (3,0 g, 12, 09 mmol) em DMF foi tratada com (1, 5 g, 21,7 mmol de 1,2,3,-triazol, 7,08 g (21,07 mmol de CsCO₃, 114 mg (0,60 mmol) de CuI e 310 mg (2,17 mmol) de trans- N, N'-dimetilcicloexano-1,2-diamina. A mistura foi aquecida a 120°C durante 10 minutos em um forno de microondas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com EtOAc, e filtrada através de Celite. O resíduo foi purificado através da eluição gradiente de SiO₂ (MeOH em DCM com 0,1 % de AcOH), de um modo a fornecer uma eluição mais rápida do ácido 2- (2H-1,2,3- triazol-2-il) benzoílico, A-1. Dados para A- 1: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,05 (br s, 1H), 8,12 (s, 2 H), 7,81 - 7,52 (m, 4 H) ppm. O ácido 2- (1H-1,2,3- triazol-2-il) benzóico foi eluído em segundo lugar.

Ácido 2- (2H- 1,2,3- 2-il)-5-metilbenzóico (1-2)

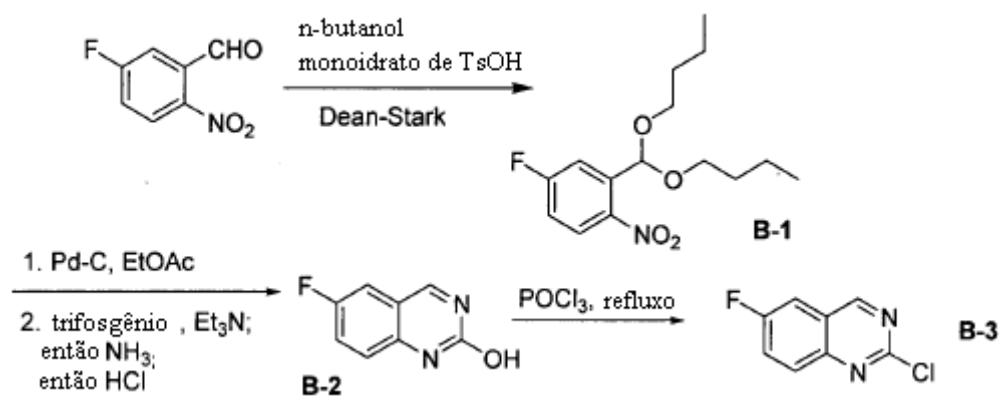
[00067] Uma solução do ácido 2-iodo-5-metilbenzóico (4,0 g, 15,3 mmol) em DMF (10 ml) foi tratada com 1,2,3-triazol (2,1 g, 30,5 mmol), CsCO₃ (9,95 g, 30,5 mmol), CuI (0,145 g, 0, 76 mmol) e trans- N,N'-dimetilcicloexano-1,2-diamina (0,43 g, 3,05 mmol). A mistura foi aquecida a 120°C durante 10 minutos em um reator de microondas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água, e lavada com EtOAc. A fase aquosa foi acidificada com HCl 1 N e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado através da eluição gradiente em SiO₂ (MeOH em DCM com 0,1 % de AcOH) de um modo a proporcionar a eluição mais rápida do ácido 2- (2H-1,2,3- triazol-2-il) 5- metil benzóico A-2, seguida pelo isômero do regioisômero indesejável, 2-(1H-1,2,3- triazol-2-il)-5-metil benzóico . Dados para A-2 :

RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d₆) δ 12, 98 (br s, 1 H), 8,04 (s, 2 H), 7,72 - 7,45 (m, 3 H), 2,41 (s, 3 H) ppm.

Ácido 5-bromo-2-(2H-1,2,3- triazol-2-il) benzóico (A-3)

[00068] Uma solução do ácido 5-bromo-2-iodobenzóico (10,0 g, 30,6 mmol) em DMF foi tratada com (2,11 g, 30,6 mmol, 1,2,3-triazol, 14,09 (61,2 mmol) $K_3PO_4 \cdot H_2O$ e 583 mg (3,06 mmol) de CuI. A mistura foi aquecida a 60°C durante 3 horas, sob agitação, sob N_2 . A reação foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com água e acidificada com HCl 1 N. A mistura foi dividida com EtOAc, três vezes. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secadas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna (EtOAc em hexanos, 1 % de tampão de AcOH) de modo a proporcionar a eluição mais rápida do ácido 5-bromo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzóico, A-3. Dados para A-3 : RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13,4 (br s, 1 H), 8,12 (m, 2 H), 7,94- 7,88 (m, 2 H), 7,78 -7,73 (m, 1 H) ppm. O ácido 5-bromo-2- (1H-1,2,3- triazol-2-il) benzóico indesejável foi eluído em segundo lugar.

ESQUEMA B



2- (dibutoximetil)-4-fluoro-1- nitrobenzeno (B-1)

[00069] Uma solução de 5-fluoro-2-nitrobenzaldeído (75 g, 445 mmol), monidrato de ácido para- toluenossulfônico (8,4 g, 44,3 mmol), e n-butanol (122 ml, 1,33 mol) foi refluído em tolueno (630 ml) usando um aparelho Dean- Stark durante 15 horas. A reação foi resfriada, concentrada, e dividida entre água (1 L) e EtoAc (1 L). A camada orgânica lavada com água (1 L) e salmoura (1L), secada com Na_2SO_4 , e concentrada. A reação bruta foi purificada através de cromatografia de coluna (EtOAc/ hexanos, 1 % de

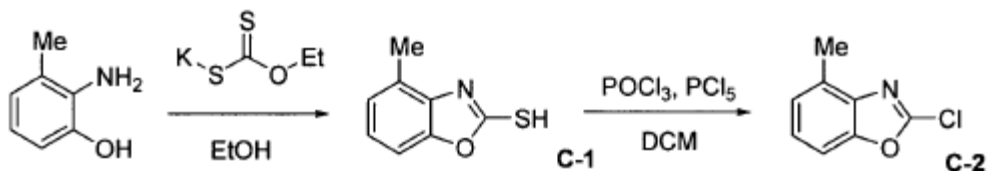
tampão de trietilamina) de um modo a fornecer B-1 como um óleo. Dados para B-1 : RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (dd, $J = 8, 5, 4,5$ Hz, 1 H), 7,54 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1 H), 7,15 - 7,11 (m, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 3,67 - 3,52 (m, 4 H), 1,63 - 1,57 (m, 4 H), 1,43 - 1,35 (m, 4 H), 0,94 - 0,91 (m, 6 H) ppm; LRMS ($M + H$) = 169, 8 encontrado; 300,3 requerido (vide perda de acetal).

2-cloro-6-fluoroquinazolina (B-3)

[00070] A uma solução de B-1 (26,1 g, 87 mmol) em EtOAc (350 ml), sob atmosfera de nitrogênio a 25°C, foi adicionado Pd-C (10% em peso, 2,3 g) e a reação foi colocada sob atmosfera de hidrogênio (1 atm). A reação foi agitada durante 12 horas, filtrada através de Celite, e concentrada. O resíduo foi novamente dissolvido em THF (350 ml) e resfriado a 0°C. A esta solução foi adicionada trietilamina (45,0 ml, 323 mmol) e trifosgênio (8,6 g, 29,1 mmol) em THF (60 mL), em gotas. A reação foi agitada durante 10 minutos e amônia em metanol (46,1 ml, 313 mmol, solução 7 M) foi adicionada. A reação foi agitada a 0°C durante 10 minutos e rapidamente aquecida à temperatura ambiente. Após 15 minutos em temperatura ambiente, a reação foi acidificada com HCl 4 M em dioxano (120 ml) a um pH de 2. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, e diretamente concentrada. O resíduo foi submetido a um tratamento azeotrópico com tolueno e metano, de modo a fornecer B-2 como uma torta amarela. Dados para B-2: LRMS m/z ($M + H$) = 164, 9 encontrado; 165,1 requerido. A torta amarela foi dissolvida em oxicloreto de fósforo puro (130 ml) e refluído (120°C) durante 1 hora. A reação foi resfriada, e o excesso de solvente foi removido in vacuo. A mistura da reação bruta foi dissolvida em EtOAc (600 ml) e resfriada lentamente a 0°C com água (500 ml). A fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 200 ml) e a fase orgânica combinada foi secada com MgSO_4 e concentrada. A reação bruta foi purificada através de cromatografia de coluna (EtOAc/ diclorometano) de modo a fornecer B-3 como um sólido bege. Dados para B-3 . RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 9,29 (s, 1 H), 8,04 (dd, $J = 9,0, 5,0$

Hz, 1 H), 7,77 - 7,72 (m, 1 H), 7,59 (dd, J = 7,5, 2,5 Hz, 1 H) ppm; LRMS m/z (M + H) = 183,1 encontrado; 183,0 requerido.

ESQUEMA C



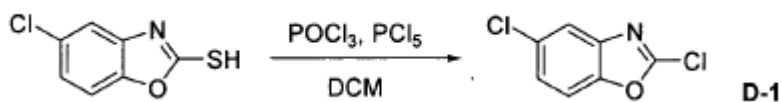
4-metil-1,3- benzoxazol-2- tiol (C-1)

[00071] Uma solução de 2-amino-m- cresol (4,0 g, 32, 5 mmol) e etil xantato de potássio (10,4 g, 65,0 mmol) em 30 ml de EtOH foi refluído durante 3 horas. O solvente foi removido através de evaporação rotativa, resíduo foi dissolvido em aproximadamente 50 ml de água e ácido acético foi adicionado até ajustar o pH para ~5. O sólido assim formado foi coletado através de filtração e secado sob vácuo, de um modo a prover C-1 como um sólido branco. Dados para C-1: LC/ MS : temperatura ambiente = 1,67 minutos; m/z (M+ H) = 166, 0 encontrado; 166, 0 requerido.

2-cloro-4-metil-1,3-benzoxazol (C-2)

[00072] A uma suspensão de C-1 (1,6 g, 9,7 mmol) em POCl₃ (4,5 ml, 48,4 mmol) foi adicionado PCl₅ (2,2 g, 10, 6 mmol) e cerca de 10 ml de CH₂Cl₂. Após a agitação durante a noite, os solventes foram removidos através de evaporação rotativa, o resíduo foi dividido entre CH₂Cl₂ e 5% de Na₂CO₃. As camadas foram separadas, a camada orgânica foi lavada com água, secada com Na₂SO₄, e concentrado. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (EtOAc/ hexanos) de modo a prover C-2 como um sólido branco. Dados para C-2 : LC/MS: temperatura ambiente = 2, 28 minutos; m/ z (M+ H) = 168, 0 encontrado; 168,0 requerido.

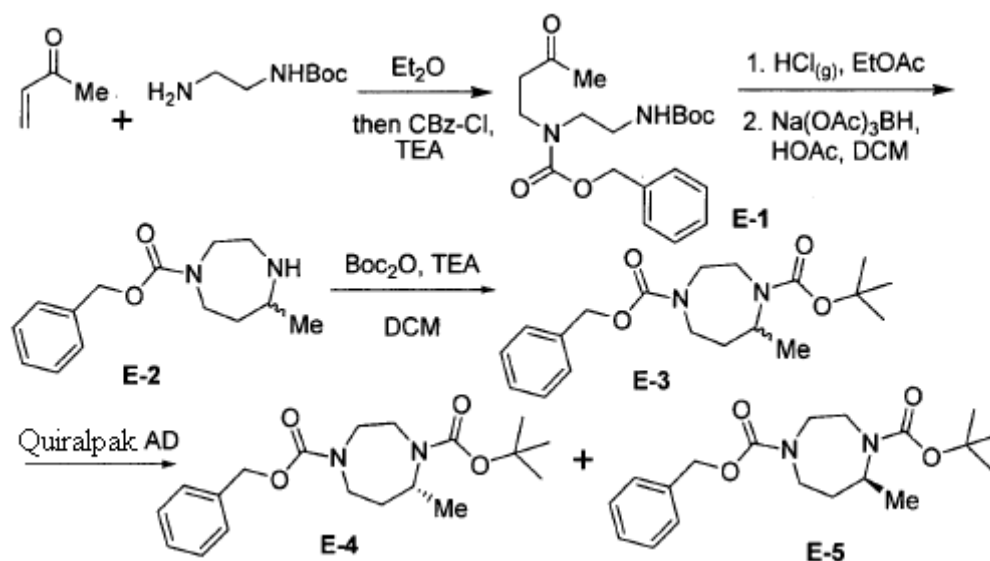
ESQUEMA D



2,5-dicloro-1,3-benzoxazol (D-1)

[00073] A uma suspensão de 5-cloro-2-mercaptobenzoxazol (5,0 g, 26,9 mmol) em POCl_3 (12,6 ml, 135 mmol) foi adicionado PCl_5 (6,2 g, 129,6 mmol) e cerca de 20 ml de CH_2Cl_2 . Após agitação durante 5 dias, os solventes foram removidos através de evaporação rotativa, o resíduo foi dividido entre EtOAc e NaHCO_3 aquoso saturado. As camadas foram separadas, a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada com Na_2SO_4 , e concentradas. O resíduo foi dissolvido em uma quantidade mínima de CHCl_3 , os hexanos foram adicionados, e uma pequena quantidade de sólidos foi filtrada. O filtrado foi concentrado de um modo a prover D-1 como um sólido branco. Dados para D-1; LC/ MS: temperatura ambiente = 2, 38 minutos; m/z (M + H) = 188,0 encontrado; 188,0 requerido.

ESQUEMA E



Metil cetona (E-1)

[00074] Uma solução de Boc- etilenodiamina (20,0 g, 125 mmol) em 250 ml de Et_2O foi tratada, em gotas, com 10,2 ml (125 mmol) e metil vinil cetona foi deixado em agitação durante 24 horas. A reação foi então resfriada a 0°C e 22, 6 ml (162 mmol) de trietilamina foram adicionados, seguido por 19,6 ml (137 mmol) de cloroformiato de benzila. A reação foi deixada aquecer lentamente à temperatura ambiente, com agitação durante a noite. A reação foi diluída com EtOAc, lavada com 10% de solução de ácido cítrico

aquosa, e então saturada com NaHCO_3 , e então salmoura. A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada de um modo a prover E-1 como um óleo amarelo pálido. Dados para E-1: LC/MS: temperatura ambiente = 2,22 minutos, m/z (M + H) = 265, 2 encontrado; 365, 2 requerido (vide perda do grupo Boc).

5-metil-1,4-diazepano-1-carboxilato de benzila (E-2)

[00075] Uma solução de 39,0 g (107 mmol) de E-1 em 300 ml de EtOAc foi saturada com HCl (g), o frasco foi tampado e deixada em agitação durante 2 horas. Os solventes foram removidos através de evaporação rotativa, o resíduo foi dissolvido em HCl 1 M, lavado com Et_2O , tornado básico com NaOH, e extraído, três vezes, com $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ a 2: 1. As fases orgânicas combinadas foram lavadas em salmoura, concentradas, dissolvidas em CH_2Cl_2 e filtradas para prover 19,2 g de um óleo castanho. Este material foi dissolvido em 200 ml de CH_2Cl_2 e a este foram adicionados 5 ml de HOAc. Após a agitação durante 2 horas, 23,1 g (109 mmol) de $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ foi adicionado e a mistura resultante foi agitada durante 48 horas, em temperatura ambiente. Alguns do solvente foi removido através de evaporação rotativa, e o resíduo foi colocado em um funil separador contendo uma solução de NaHCO_3 saturada e $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ a 2:1. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma quantidade mínima de salmoura, concentradas, dissolvidas em CH_2Cl_2 , filtradas e concentradas para prover E- 21 como um sólido castanho. Dados para E-2 : LC/ MS : temperatura ambiente = 1,12 minutos; m/z (M + H) = 249,1 encontrado; 249,2 requerido.

5-metil-1,4-diazepan-1,4-dicarboxilato de 1-benzila 4-terc-butila (E-3)

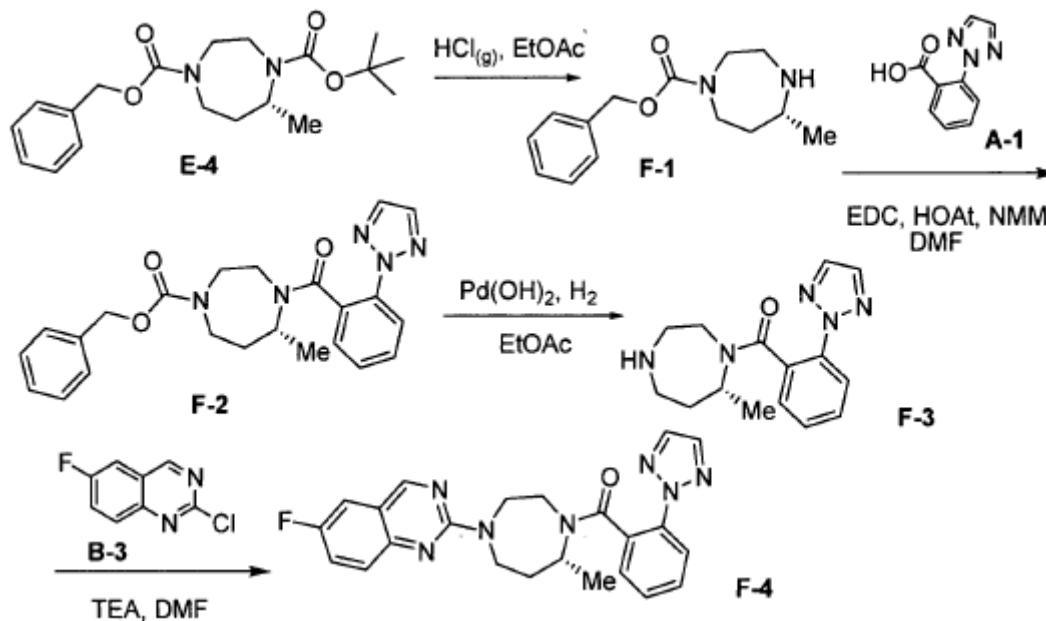
[00076] A uma solução de 23, 8 g (96 mmol) de E-2 em 200 ml de CH_2Cl_2 foram adicionados 26, 7 ml (192 mmol) de trietilamina e 25,1 g (115 mmol) de dicarbonato de di-terc-butila. Após a agitação durante a noite em temperatura ambiente, a reação foi diluída com CH_2Cl_2 e colocada em um

funil separador, lavada com uma solução de NaHCO_3 saturada, secada com Na_2SO_4 , e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia em sílica gel (EtOAc/ hexanos) para prover E-3 como um óleo incolor. Dados para E-3: LC/ MS : temperatura ambiente = 2, 64 minutos; m/ z (M + H) = 249, 2 encontrado; 349, 4 requerido (vide perda do grupo Boc).

(5 R)-5-metil-1,4-diazepano-1,4-dicarboxilato de 1-benzila (E-4) e 4- terc-butil (5S) -5- metil-1,4- diazepano-1,4-dicarboxilato de 1-benzila 4-terc-butila (E-5)

[00077] Os enantiômeros de E-3 foram separados preparativamente em uma coluna ChiralpaK AD de 10 cm x 50 cm através de eluição isocrática com 60% de EtOH e 40% de hexanos (contendo 0,1 % de dietilamina), em uma taxa de fluxo de 175 ml/ minuto. Aproximadamente 6 g de E-3 poderiam ser separados em uma corrida, sob estas condições. A análise analítica foi executada em uma coluna Chiralpak AD com 60% de EtOH e 40% de hexanos (contendo 0,1 % de dietilamina), em uma taxa de fluxo de 1 ml/ minuto. O primeiro enantiômero a ser eluído (E-4), tido como sendo o enantiômero (R), é o isômero desejado e possui um período de tempo de retenção de 4,12 minutos. Ele era uma goma incolor de > 98% ee. O segundo enantiômero a ser eluído (E-5), tido como sendo o enantiômero (S), é o isômero indesejável e possui um período de tempo de retenção de 4,82 minutos. Ele era uma goma incolor de ~90% ee.

ESQUEMA F



(5 R)-5-metil-1,4-diazepano-1-carboxilato de benzila (F-1)

[00078] Uma solução de 15,0 g (43,0 mmol) E-4, em 350 ml de EtOAc foi saturada com HCl (g), o frasco foi tampado e deixado em agitação durante 15 minutos. A solução foi novamente saturada com HCl (g), o frasco foi tampado e deixado em agitação durante 15 minutos. A solução foi novamente saturada com HCl (g), o frasco foi tampado e deixado em agitação durante 30 minutos, antes que as substâncias voláteis fossem removidas através de evaporação rotativa, de um modo a prover 13,0 g do sal de hidrocloreto de F-1 como uma goma incolor. Dados para F-1 : LC/ MS : temperatura ambiente = 1,0 minutos; m/z (M + H) = 249,2 encontrado; 249,3 requerido.

(5R)-5-metil-4-[2-(2H)-1,2,3-triazol-2-il]benzoil]-1,4-diazepano-1-carboxilato de benzila (F-2)

[00079] A uma solução de 12,0 g (42,3 mmol) do sal de hidrocloreto de F-1, 8,8 g (46,6 mmol) de A-1, 6,92 g (50,8 mmol) de hidróxi-7-azabenzotriazol, e 18,6 ml (169 mmol) de N-metil morfolina em 200 ml de DMF foram adicionados 12,2 g (63,5 mmol) de EDC e a reação foi agitada durante a noite, em temperatura ambiente. A reação foi dividida entre EtOAc e 10 % de KHSO₄ aquoso, lavado com água, NaHCO₃ aquoso saturado, água, salmoura, secado com MgSO₄ e concentrado através de evaporação rotativa. As camadas ácidas e básicas prévias foram extraída com EtOAc. O extrato

orgânico foi lavado com salmoura, secado, concentrado e combinado com o resíduo orgânico acima. A quantidade total de resíduo foi purificada através de cromatografia de coluna em sílica gel (EtOAc/ hexanos) de um modo a prover F-2 como um óleo incolor. Dados para F-2 : LC/ MS : temperatura ambiente = 2, 25 minutos; m/ z (M + H) = 420, 3 encontrado; 420, 5 requerido.

(7R)-7- metil-1- [2- H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil-1,4-diazepano (F-3)

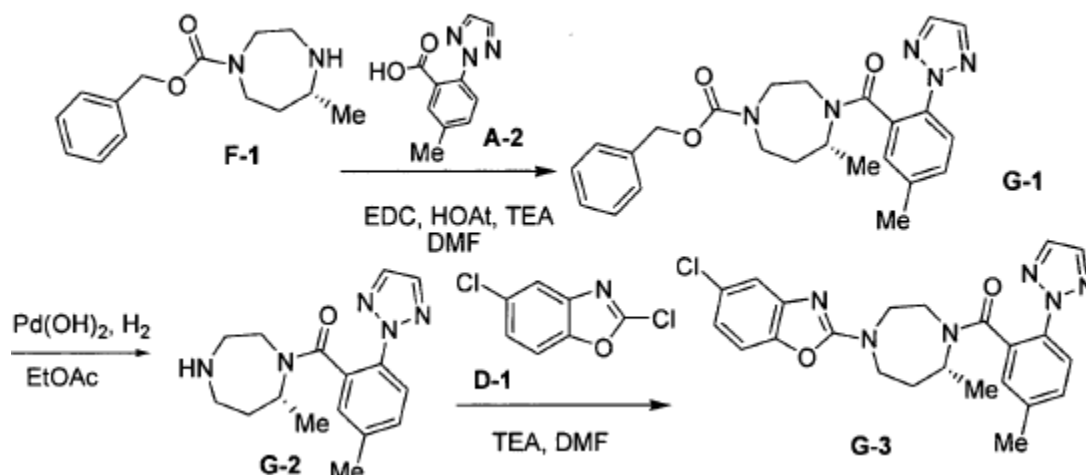
[00080] Um frasco de fundo redondo contendo uma solução de 12,2 g (29,0 mmol) de F-2 em 250 ml de EtOAc foi evacuado sob pressão reduzida e purgado, três vezes, com uma atmosfera de N₂. Ao frasco, foram então adicionados 20,4 g de 20% de Pd(OH)₂ em carbono. O frasco foi novamente evacuado sob pressão reduzida e purgado, três vezes, com uma atmosfera de N₂, e então três vezes com H₂. A reação foi agitada sob uma atmosfera de H₂ durante a noite, e então filtrada através de um tampão de Celite, sendo enxaguada com EtOAc, seguida por MeOH. O filtrado foi concentrado de um modo a prover F-3 como um sólido branco. Dados para F-3 : LC/MS : temperatura ambiente = 0, 81 & 1,0-1 minutos (vide duas conformidades sob estas condições); m/ z (M+ H) = 286, 2 encontrado; 286,3 requerido.

6-fluoro-2-{(5 R)-5-metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil-1,4-diazepan-1-il } quinazolina (F-4)

[00081] A 3,0 g (10,5 mmol) de F-3 em 50 ml de DMF foram adicionados 4,40 ml (31,5 mmol) de trietilamina e 1, 92 g (10,5 mmol) de B-3 e a mistura foi aquecida em um banho de óleo a 75°C durante 4 horas, a temperatura do banho foi diminuída para 50°C e a reação foi agitada durante a noite naquela temperatura. Após o resfriamento à temperatura ambiente, a reação foi diluída com ETOAc, lavada com NaHCO₃ aquoso saturado, água, salmoura, e secada com MgSO₄. Seguindo-se à concentração através de evaporação rotativa, o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna (hexanos/ EtOAc), de um modo a prover F- 4 como um sólido

amarelo. Dados para F-4 : LC/ MS : temperatura ambiente = 1,88 & 1,95 minutos (vide duas conformidades sob estas condições); m/ z (M + H) = 432, 2 encontrado; 432, 2 requerido; HRMS (APCI) m/z (M + H) 432, 1949 encontrado; 432, 1943 requerido.

ESQUEMA G



(5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2 H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepano-1-carboxilato de benzila (G-1)

[00082] A uma solução de 22,3 g (78 mmol) do sal de hidrocloreto de F-1, 15, 9 g (78 mmol) de A-2, 12, 8 g (94 mmol) de 1-hidróxi-7-azabenzotriazol, e 43, 1 ml (392 mmol) de N-metilmorfolina em 300 ml de DMF foram adicionados 22,5 g (118 mmol) de EDC e a reação foi agitada durante a noite, em temperatura ambiente. A reação foi dividida entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado, lavado com água, salmoura, secado com MgSO₄, e concentrada sob evaporação rotativa. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica gel (EtOAc/ hexanos) de um modo a prover G-1 como uma goma incolor. Dados para G-1 : LC/ MS : temperatura ambiente = 2,22 minutos; m/ z (M + H) = 434, 2 encontrado; 434, 2 requerido.

(7R)-7-metil-1-[5-metil-2-(2H -1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepano(G-2)

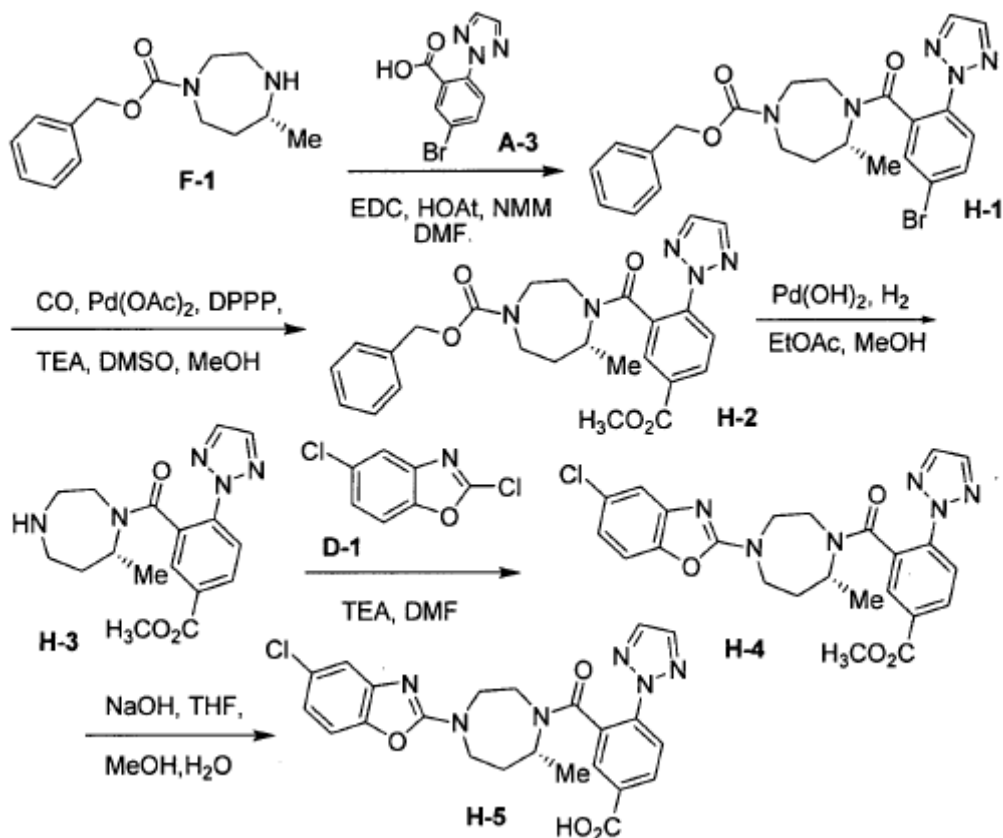
[00083] Um frasco de fundo redondo contendo uma solução de 29, 6 (68,3 mmol) de G-1 em 300 ml de EtOAc e 200 ml de MeOH foi evacuado

sob pressão reduzida e purgado, três vezes, com uma atmosfera de N₂. Ao frasco foram então adicionados 2,4 g de 20% de Pd(OH₂) em carbono. O frasco foi novamente evacuado, sob pressão reduzida, e purgado três vezes com uma atmosfera de N₂, e então três vezes com H₂. A reação foi agitada sob uma atmosfera de H₂ durante três dias, e então filtrada através de um tampão de Celite, sendo enxaguada com EtOAc, seguido por MeOH. O filtrado foi concentrado de um modo a prover G-2 como uma espuma branca. Dados para G-2 : LC/ MS : temperatura ambiente = 0,96 & 1,13 minutos (vide duas conformidades sob estas condições); m/ z (M + H) = 300, 0 encontrado; 300, 2 requerido.

5-cloro-2-{(5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il} -1,3- benzoxazol (G-3)

[00084] A 21,0 g (70,1 mmol) de G-2 em 250 ml de DMF, foram adicionados 29,3 ml (210 mmol) de trietilamina e 13,2 g (70,1 mmol) de D-1 e a mistura foi aquecida em um banho de óleo a 75°C durante 2 horas. Após o resfriamento à temperatura ambiente, a reação foi diluída com EtOAc, lavada com NaHCO₃ aquoso saturado, água, salmoura, e secado em MgSO₄. Seguindo-se à concentração através de evaporação rotativa, o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna (hexanos/ EtOAc), de um modo a prover uma goma. A goma foi agitada em uma mistura de 150 ml de EtOAc e 300 ml de hexanos durante a noite. A filtração proveu G-3 como um sólido branco. Dados para G-3 : LC/ MS : temperatura ambiente = 2,29 minutos; m/ z (M + H) = 451, 1 encontrado; 451, 2 requerido; HRMS (APCI) m/z (M + H) 451,1631 encontrado; 451,1644 requerido.

ESQUEMA H



(5R)-4-[5-bromo-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoil]-5-metil-1,4-diazepano-1-carboxilato de benzila

[00085] A uma solução de 2,5 g (8,8 mmol) do sal de hidróclorato de F-1, 2,35 g (8,8 mmol) de A-3, 1,43 g (10,5 mmol) de 1-hidróxi-7-azabenzotriazol, e 4,83 ml (43,9 mmol) de N-metilmorfolina em 35 ml de DMF, foram adicionados 2,52 g (13,2 mmol) de EDC e a reação foi agitada durante a noite, em temperatura ambiente. A reação foi dividida entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado, lavada com água, salmoura, secada com MgSO₄ e concentrada através de evaporação rotativa. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica gel (EtOAc/hexanos), de um modo a prover H-1 como um sólido branco. Dados para H-1 : LC/MS : temperatura ambiente = 2,28 & 2,34 minutos (vide duas conformidades sob estas condições); m/z (M + H) = 498,1 encontrado; 498,1 requerido.

(5R)-4-[5-(metoxycarbonil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoil]-5-metil-1,4-diazepano-1-carboxilato de benzila (H-2)

[00086] Monóxido de carbono foi borbulhado através de uma solução

de 2,63 g (5,3 mmol) de H-1, 118 mg (0,53 mmol) de acetato de paládio (II), 218 mg (0,53 mmol) de 1,3-bis(difenilfosfina)-propano, e 21 ml (15,8 mmol) de trietilamina em 20 ml de metanol e 10 ml de DMSO a 80°C, durante 10 minutos. A reação foi então colocada sob um balão de monóxido de carbono e agitada a 80°C durante a noite. A reação foi dividida entre EtOAc e NaHCO₃ aquoso saturado, lavada com água, salmoura, secada com MgSO₄ e concentrada sob evaporação rotativa. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna em sílica gel (EtOAc/ hexanos) de um modo a prover H-2 como uma goma incolor. Dados para H-2: LC/MS : temperatura ambiente = 2,10 & 2,16 minutos (vide duas conformidades sob estas condições); m/z (M + H) = 478,1 encontrado; 478,2 requerido.

3-[[[(7R)-7-metil-1,4-diazepan-1-il]carbonil]-4-(2 H-1,2,3-triazol-2-il)] benzoato de metila (H-3)

[00087] Um frasco de fundo redondo contendo uma solução de 750 mg (1,57 mmol) de H-2 em 100 ml de EtOAc e 20 ml de MeOH foi evacuado sob pressão reduzida e purgado, três vezes, com uma atmosfera de N₂. Ao frasco, foram então adicionados 1,1 g de 20% e Pd(OH)₂ sobre carbono. O frasco foi de novo evacuado sob pressão reduzida e purgado, três vezes, com uma atmosfera de N₂, e então, três vezes, com H₂. A reação foi agitada sob uma atmosfera de H₂ durante 24 horas, e então filtrada através de um tampão de Celite, sendo enxaguada com EtOAc, seguido por MeOH. O filtrado foi concentrado de um modo a prover H-3 como uma goma incolor. Dados para H-3 : LC/MS : temperatura ambiente = 1,01 & 1,13 minutos (vide duas conformidades sob estas condições); m/z (M + H) = 344,1 encontrado; 344,2 requerido.

3-[[[(7R)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il]carbonil]-4-(2 H-1,2,3-triazol-2-il)] benzoato de metila (H-4).

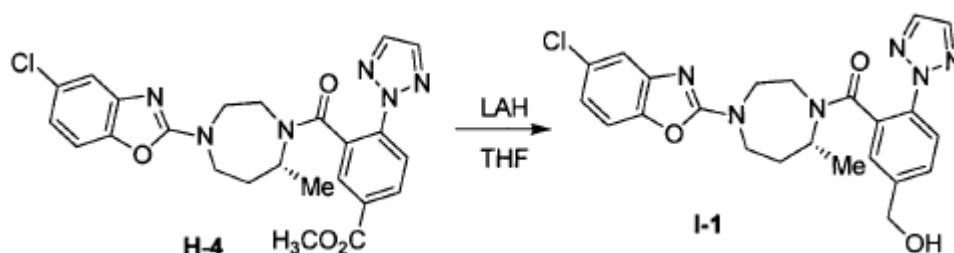
[00088] A 540 mg (1,57 mmol) de H-3 em 10 ml de DMF, foram adicionados 0,22 ml (1,57 mmol) de trietilamina e 310 mg (1,65 mmol) de D-

1 e a mistura foi aquecida em um bloco de alumínio a 50°C durante a noite. Após o resfriamento à temperatura ambiente, a reação foi diluída com EtOAc, lavada com NaHCO₃ aquoso saturado, água, salmoura e secado com MgSO₄. Seguindo-se à concentração através de evaporação rotativa, o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de vaporização instantânea (hexanos~/ EtOAc) de um modo a prover H-4 como um sólido branco. Dados para H-4 : LC/ MS : temperatura ambiente = 2,24 minutos; m/z (M + H) = 495, 1 encontrado; 495, 2 requerido. HRMS (APCI) m/ z (M + H) 495,1561 encontrado; 495, 1542 requerido.

Ácido 3-{[(7R)-4- (5- cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il]carbonil} -4- (2 H- 1,2,3- triazol-2-il) benzóico (H-5)

[00089] A 120 mg (0,24 mmol) de H-4 em 20 ml de cada um de MeOH/ THF/ H₂O), foi adicionado 1, 94 ml (1,94 mmol) de solução de hidróxido de sódio aquosa e a mistura foi agitada, durante a noite, em temperatura ambiente. A reação foi concentrada, de modo a que os solventes orgânicos fossem removidos, e então diluída com EtOAc, lavada com NaOH 1 M, três vezes. As camadas aquosas foram acidificadas com HCl 1 M, lavadas três vezes com EtOAc, as substâncias orgânicas foram combinadas e lavadas com água, salmoura e secadas com MgSO₄. Seguindo-se à concentração através de evaporação rotativa, o resíduo foi suspenso em Et₂O/ hexanos e concentrado de um modo a prover H-5 como um sólido. Dados para H-5 : LC/ MS : temperatura ambiente = 1,94 minutos; m/ z (M + H) = 481, 1 encontrado; 481,1 requerido. HRMS (APCI) m/z 481,1409 encontrado; 481,1386 requerido.

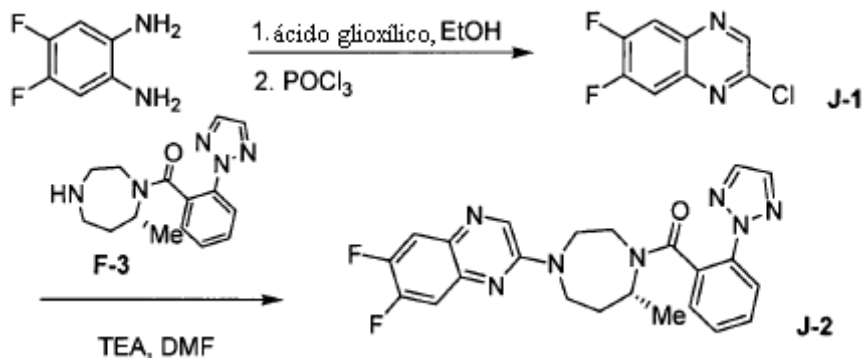
ESQUEMA I



[3-{[(7R)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il]carbonil}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil] metanol (I-1)

[00090] A 400 mg (0, 81 mmol) de H-4 em 10 ml de THF, foram adicionados 0,70 ml (1,62 mmol) de solução de hidreto de alumínio e lítio 2,3 M em THF e a mistura foi agitada durante 30 minutos, em temperatura ambiente. A reação foi subitamente resfriada com água, e então diluída com EtOAc, lavada com HCl 1 M, salmoura e então secada com MgSO_4 . Seguindo-se à concentração através de evaporação rotativa, o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de vaporização instantânea (Hexanos / EtOAc), concentrado, suspenso em Et_2O / hexanos e concentrado de novo, de um modo a prover I-1 como um sólido branco. Dados para I-1: LC/ MS : temperatura ambiente = 1,86 minutos; m/ z (M + H) = 467,1 encontrado; 467,2 requerido. HRMS (APCI) m/z (M + H) 467,1623 encontrado; 467, 1593 requerido.

ESQUEMA J



2- Cloro-6,7-Difluoroquinoxalina (J-1)

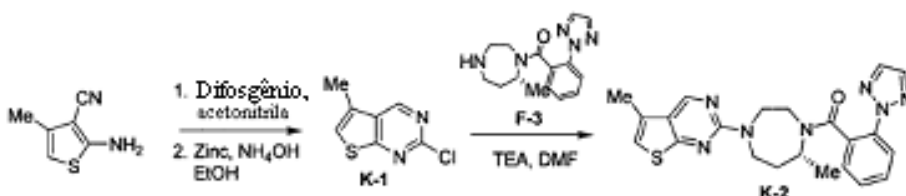
[00091] Uma solução de 4,5-difluoro-1,2-fenilenodiamina (3 g, 20,82 mmol) em EtOH (100 ml) foi tratada com o ácido glioxílico (2,34 ml, 21, 02 mmol, 50% em água) e aquecida até o refluxo durante 3 horas. A mistura foi resfriada a 0°C e o sólido foi coletado através de filtração. Este material foi diluído com POCl_3 (29,1 ml, 312 mmol) e agitado, em refluxo, durante 1 hora. O condensador de refluxo foi removido e uma corrente de gás de N_2 foi soprada sobre a mistura à medida em que ela foi deixada se concentrar. O

resíduo foi diluído com DCM, resfriado a 0°C e 5% de Na₂CO₃ aquoso foi adicionado lentamente. A mistura foi despejada em um funil separador e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi lavada com 5% de Na₂CO₃ aquoso, secada com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O material bruto foi dissolvido em CHCl₃, tratado com 12 g de sílica gel e concentrado a um pó fino. Este foi carregado em sílica gel e purificado através de eluição isocrática (10% de EtOAc em DCM) de um modo a fornecer J- I como um sólido bege . Dados para J- I : RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) : δ 8,8 (s, 1 H), 7,9 (m, 1 H), 7,8 (m, 1 H) ppm.

6,7-difluoro-2-[(5R)-5-metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepan-1-il} quinoxalina (J-2)

[00092] A 711 mg (2,5 mmol) de F-3 em 10 ml de DMF, foram adicionados 1,04 ml (7,5 mmol) e trietilamina e 500 mg (2,5 mmol) de J- I, e a mistura foi aquecida em um bloco de alumínio, a 75°C, durante cinco horas. Após o resfriamento à temperatura ambiente, a reação foi diluída com EtOAc, lavada com NaHCO₃ aquoso saturado, água, salmoura e secado com MgSO₄. Seguindo-se à concentração através de evaporação rotativa, o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de vaporização instantânea (hexanos / EtOAc), concentrado, suspenso em Et₂O / hexanos, e concentrado de novo de um modo a prover J-2 como um sólido amarelo. Dados para J-2 : LC/ MS : temperatura ambiente = 2,20 minutos; m/ z (M + H) = 450,0 encontrado; 450,2 requerido. HRMS (APCI) m/z (M + H) 450, 1862 encontrado; 450, 1848 requerido.

ESQUEMA K



2-cloro-5-metiltieno [2,3-d] pirimidina (K-1)

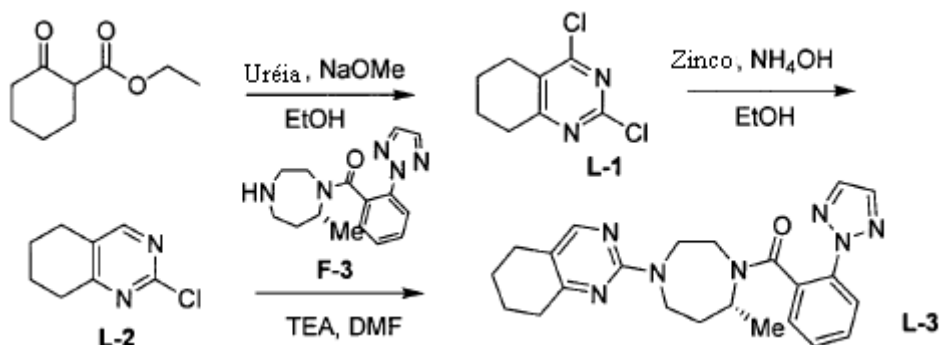
[00093] A 1,5 g (10,9 mmol) de 2-amino-4-metiltiofeno-3- carbonitrila

em acetonitrila (9 ml) foram adicionados 2,0 ml (16,3 mmol) de difosgênio e a mistura foi aquecida em um tubo vedado, a 100°C, durante 15 horas. Após o resfriamento à temperatura ambiente, a reação foi despejada em água lentamente e dividida entre água e EtOAc. A fase orgânica foi lavada com NH₄Cl, secada com MgSO₄, e concentrada. O sólido amarelo residual foi dissolvido em etanol (30 ml) e a esta suspensão foram adicionados 2,4 g (36,1 mmol) de pó de zinco e 3,1 ml (22,6 mmol) de hidróxido de amônio e a reação foi aquecida, a 78°C, durante 1 hora. Após o resfriamento da mistura da reação à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através de Celite, dividida entre EtOAc e água, e extraída com EtOAc (2 x 100 ml). A fase orgânica foi secada com MgSO₄ e concentrada, e o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna (EtOAc/ hexanos) de modo a fornecer K-1 como um sólido bege. Dados para K-1 : LC/ MS : temperatura ambiente = 2,03 minutos; m/z (M + H) = 185,1 encontrado; 185,0 requerido.

5- metil-2-[(5R)-5- metil-4-[2-(2H-1,2,3- triazol-2-il) benzoil]- 1,4-diazepan-1-il] tieno [2,3-d]pirimidina (K-2)

[00094] A 27 mg (0,15 mmol) de 2-cloro-5-metiltieno [2,3-d] pirimidina e 42 mg (0,15 mmol) de F-3 em DMF (1,0 ml) foi adicionado 0,1 ml (0,73 mmol) de trietilamina e a mistura foi aquecida a 90 °C durante 15 horas. Após o resfriamento à temperatura ambiente, a reação foi despejada em água e foi dividida entre água e EtOAc. A fase orgânica foi lavada com NH₄Cl saturada, secada com MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia por vaporização instantânea (EtOAc/ hexanos) de um modo fornecer K-2 como um sólido espumoso bege. Dados para K-2 : LC/ MS : temperatura ambiente = 2,68 minutos; m/z (M + H) = 434,1 encontrado; 434,2 requerido; HRMS m/z (M + H) = 434,1769 encontrado; 434,1764 requerido.

ESQUEMA L



2,4- dicloro-5,6,7,8- tetraidroquinazolina (L-1)

A 10,0 g (58,8 mmol) de 2-oxocicloexanocarboxilato de etila em etanol (200 ml), foram adicionados 29,4 ml (118 mmol) de metóxido de sódio e 4,6 g (76 mmol) de uréia e a mistura foi aquecida, a 80°C, durante 15 horas. Após o resfriamento à temperatura ambiente, um sólido branco foi filtrado e lavado, várias vezes, com éter dietílico frio. Após a secagem sob vácuo, o sólido branco foi dissolvido em oxicloreto fosforoso puro (77 ml) e aquecido a 120°C durante 1 hora. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e o oxicloreto de fósforo em excesso foi removido através de evaporação rotativa. O resíduo foi dividido entre EtOAc (400 ml) e água (200 ml) e a fase orgânica foi lavada sequencialmente com NaHCO₃ saturado (200 ml) e salmoura (200 ml). A fase orgânica foi secada com MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia por vaporização instantânea (EtOAc/ hexanos) de um modo a fornecer L-1 como um sólido ligeiramente amarelo. Dados para L-1 : LC/MS : temperatura ambiente = 2, 49 minutos; m/ z (M + H) = 203, 1 encontrado; 203,0 requerido.

2-cloro-5,6,7,8-tetraidroquinazolina (L-2)

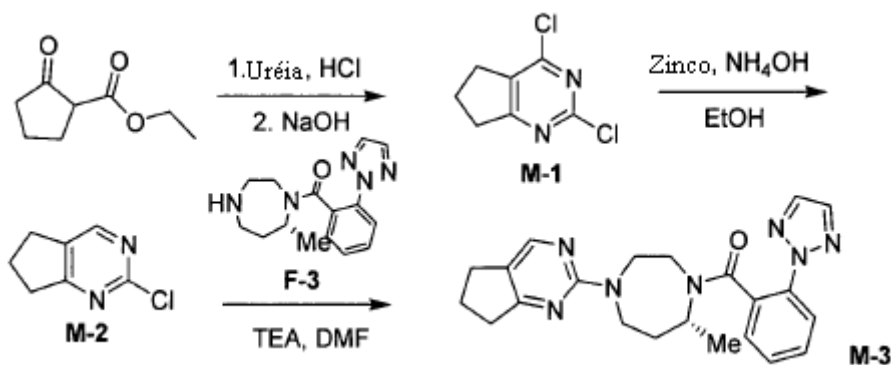
[00095] 4,7 g (23, 1 mmol) de L-1 foram desclorados de um modo análogo ao descrito para K-1, de um modo a fornecer L-2 como um sólido branco. Dados para L-2 : LC/MS : temperatura ambiente = 1, 92 minutos; m/ z (M + H) = 169, 2 encontrado; 169,1 requerido.

2-{(5R)-5-metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-5,6,7,8-tetraidroquinazolina (L-3)

[00096] 284 mg (1, 68 mmol) de L-2 e 400 mg (1,40 mmol) de F-3

foram acoplados de um modo análogo ao descrito para K-2, de um modo a fornecer L-3 como um sólido branco. Dados para L-3 : LC/ MS : temperatura ambiente = 1,73 minutos; m/ z (M + H) = 418, 1 encontrado; 418,2 requerido; HRMS m/ z (M + H) = 418, 2348; 418,2355 requerido.

ESQUEMA M



2,4-dicloro-6,7-diidro-5H-ciclopenta[d] pirimidina (M-1)

[00097] A 10 g (64,0 mmol) de 2-oxociclopentanocarboxilato de etila em etanol (130 ml) foram adicionados 0,80 ml (9,6 mmol) de HCl concentrado e 5,8 g (96, 0 mmol) de uréia e a mistura foi aquecida a 80°C durante 4 horas. Após o resfriamento à temperatura ambiente, um sólido foi filtrado e lavado, várias vezes, com éter dietílico frio. Após a secagem sob vácuo, o sólido branco foi dissolvido em NaOH 1 N (100 ml) e aquecido a 110°C durante 1 hora. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e então acidificada com HCl 3 N a um pH de 2 e um sólido foi coletado através de filtração. O sólido foi lavado com éter dietílico frio e secado sob alto vácuo durante a noite (Procedimento ligeiramente modificado de Eur. J. Med. Chem., 1980, 15, 317- 322). Após a secagem sob alto vácuo, o sólido foi dissolvido em oxicloreto de fósforo puro (55 ml) e aquecido a 120°C durante 1 hora. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e o oxicloreto de fósforo em excesso foi removido através de evaporação rotativa. O resíduo foi dividido entre EtOAc (400 ml) e água (200 ml) e a fase orgânica foi lavada sequencialmente com NaHCO₃ saturado e salmoura (200 ml). A fase orgânica foi secada com MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de

cromatografia de coluna de vaporização instantânea (EtOAc/ hexanos) de um modo a fornecer M-1 como um sólido branco . Dados para M-1 : LC/ MS : temperatura ambiente = 2,40 minutos; m/ z (M + H) = 189,1 encontrado; 189,0 requerido.

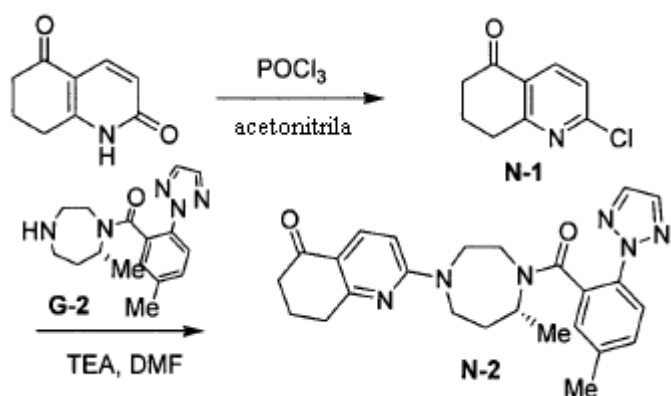
2- cloro-6,7- diidro-5H- ciclopenta [d] pirimidina (M-2)

[00098] 4, 2 g (22, 2 mmol) de M-1 foi desclorado de um modo análogo ao descrito para K-1, de um modo a fornecer M-2 como um sólido branco. Dados para M-2 : LC/ MS : temperatura ambiente = 1,22 minutos; m/ z (M + H) = 155, 1 encontrado; 155,0 requerido.

2- {(5- metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepan-1-il)}-6,7- diidro -5H- ciclopenta [d] pirimidina (M-3)

[00099] 32,5 mg (0,21 mmol) de M-2 e 30 mg (0,105 mmol) de F-3 foram acoplados de um modo análogo ao descrito para K-2. De um modo a fornecer M-3 como um sólido branco. Dados para M-3 : LC/ MS : temperatura ambiente = 1,88 minutos; m/ z (M + H) = 404, 4 encontrado; 404,2 requerido; HRMS m/ z (M + H) = 404,2204 encontrado; 404,2199 requerido.

ESQUEMA N



2-cloro-7,8 -diidroquinolin-5(6H)-ona (N-1)

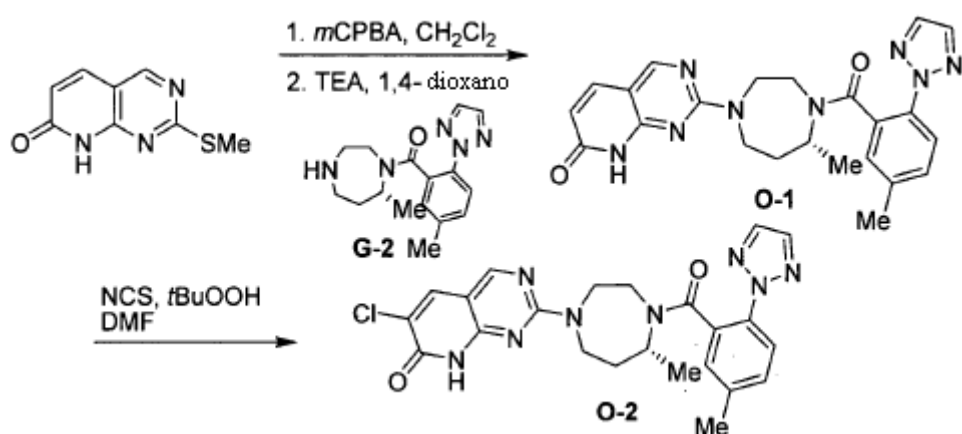
[000100] A 200 mg (1,23 mmol) de 7,8 -diidroquinolina-2,5 (1 H, 6H)-diona em acetonitrila (6,1 ml), foram adicionados 1,14 ml (12,3 mmol) de oxicloreto de fósforo e a mistura foi aquecida a 65°C durante 3 horas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente e o oxicloreto de fósforo em

excesso foi removido através de evaporação rotativa. O resíduo foi dividido entre EtOAc (400 ml) e águas (200 ml) e a fase orgânica foi lavada, de um modo sequencial, com NaHCO₃ saturado (200 ml) e salmoura (200 ml). A fase orgânica foi secada com MgSO₄ e concentrada para fornecer N-1 como um sólido bege. Dados para N-1 : LC/ MS : temperatura ambiente = 1, 64 minutos; m/z (M + H) = 182, 1 encontrado; 182,0 requerido.

2-[(5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepan-1-il]-7,8-diidroquinolin-5(6H)-ona (N-2)

[000101] 36,4 mg (0,21 mmol) de N-1 e 50 mg (0,105 mmol) de G-2 foram acoplados de um modo análogo ao descrito para K-2, de um modo a fornecer N-2 como um sólido branco. Dados para N-2: LC/ MS : temperatura ambiente = 1, 88 minutos; m/z (M + H) = 445, 1 encontrado; 445, 2 requerido; HRMS m/z (M + H) = 445, 2357 encontrado; 445, 2352 requerido.

ESQUEMA O



2-[(5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4- diazepan-1-il} pirido [2,3-d]pirimidin- 7 (H)-ona (O-1)

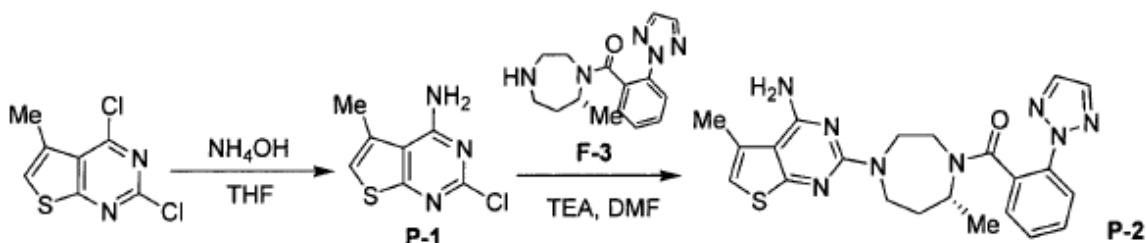
[000102] A 670 mg (3,47 mmol) de 2-(metiltio) pirido [2,3-d] pirimidin-7 (8H)-ona (sintetizado através dos procedimentos encontrados em J. Med. Chem. 2000, 43, 4606 - 4616) em CH₂) 17 ml) foi adicionado 1, 55 g (6, 93 mmol) de mCPBA e a mistura foi agitada, em temperatura ambiente, durante 1 hora. A reação foi diretamente concentrada e novamente dissolvida em

dioxano (10 ml). A esta solução, foram adicionados 675 mg (2,25 mmol) de G-2 e 2,4 ml (17,3 mmol) de trietilamina. A reação foi aquecida a 100°C durante 6 horas. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, subitamente resfriada com NH₄Cl e extraída com EtOAc (4 x 20 ml). A fase orgânica foi secada com MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de vaporização instantânea (EtOAc/ hexanos) de um modo a fornecer O-1 como um sólido. Dados para O-1 : LC/ MS : temperatura ambiente = 2,01 minutos; m/ z (M + H) = 445,4 encontrado; 445,2 requerido.

6- cloro-2-[(5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2 H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepan-1-il] pirido [2,3-d] pirimidin -7 (8H)- ona (O-2)

[000103] A 660 mg (1,49 mmol) de O-1' em DMF (7, 4 ml), foram adicionados 347 mg (2,60 mmol) de N- clorossuccinimida (NCS) e 108 mg (0,45 mmol) de peróxido de benzoíla e a mistura foi agitada, em temperatura ambiente, durante 24 horas. A reação foi diluída com EtOAc (75 ml) e lavada com água (4 x 30 ml). A fase orgânica foi secada com MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de vaporização instantânea (EtOAc/ hexanos) de um modo a fornecer O-2 como um sólido branco. Dados para O-2 : LC/ MS : temperatura ambiente = 2, 19 minutos; m/ z (M + 1) = 479, 1 encontrado; 479, 2 requerido; HRMS m/ z (M + H) = 479, 1748 encontrado; 479, 1710 requerido.

ESQUEMA P



2- cloro-5-metiltieno [2,3]pirimidin-4-amina (P-1)

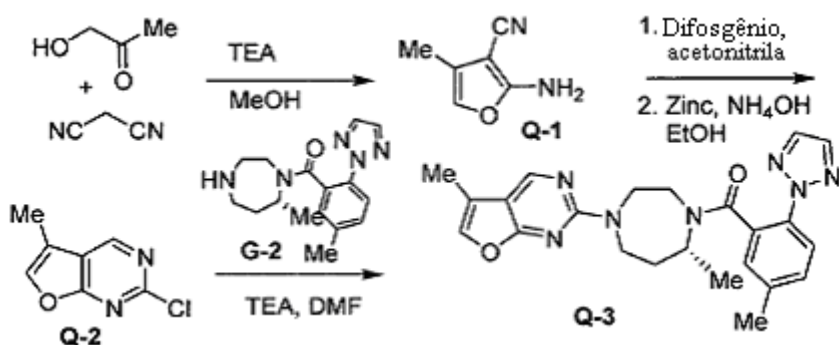
[000104] A uma solução de 2,4-dicloro -5-metiltieno [2,3]pirimidina (0,20 g, 0,9 mmol) em 5 ml de THF, foi adicionado hidróxido de amônio

(0,57 g, 4,5 mmol) e agitado, em temperatura ambiente, durante dois dias. O sistema foi então dividido entre EtOAc e água, secado com MgSO_4 concentrado e purificado usando cromatografia de fase normal (0 > 75% EtOAc/ hexanos) de modo a fornecer P-1 como um pó ósseo. Dados para P-1 : LC/ MS : temperatura ambiente = 1, 48 minutos, m/z (M + H) = 200, 1 encontrado; 200,1 requerido.

5-metil-2-(4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepan-1-il} tien[2,3]pirimidin-4-amina (P-2)

[000105] A uma solução de P-1 (0,09 g, 0,49 mmol) e F-3 (0,15 g, 0,54 mmol) em 2 ml de DMF, foi adicionado trietilamina (0,25 g, 2, 5 mml) e o sistema foi aquecido em microondas a 185°C , durante 40 minutos. O sistema foi então dividido entre EtOAc e água, secado com MgSO_4 , concentrado e purificado usando cromatografia de fase normal (EtOAc/ hexanos) de modo a fornecer P-2 como uma espuma branca. Dados para P-2 : LC / MS: temperatura ambiente = 1,45 minutos; m/z (M + H) = 449, 1 encontrado; 449,1 requerido. HRMS m/z (M + H) = 449,1869 encontrado; 449,1867 requerido.

ESQUEMA Q



2-amino-4-metil-3-furonitrila (Q-1)

[000106] A uma solução de hidroxiacetona (1,0 g, 13,5 mmol) em 45 ml de MeOH foi adicionada uma solução de malonitrila (0,9 g, 13,5 mmol) em TEA (1,36 g, 13,5 mmol) e 10 ml de MeOH. Após a agitação durante a noite em temperatura ambiente, os solventes foram removidos através de evaporação rotativa, de um modo a fornecer Q-1 como um semi- sólido

castanho. Dados para Q-1 : RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 2,01 (s, 3H), 4, 71 (br s, 2 H), 6, 57 (s, 1 H).

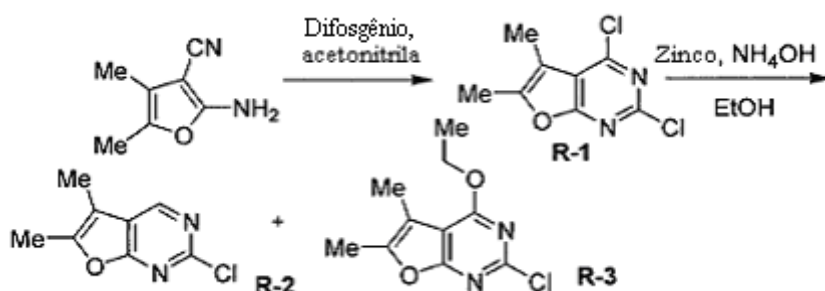
2-cloro-5-metilfuro [2,3] pirimidina (Q-2)

[000107] A uma solução de Q-1 (1,6 g, 13,1 mmol) em 13 ml de ACN em um tubo vedado foi adicionado difosgênio (3, 9 g, 19,6 mmol) e aquecida a 95°C durante a noite. O sistema foi resfriado à temperatura ambiente e o conteúdo foi dividido entre EtOAc /DCM e água, secado com MgSO_4 , e concentrado para fornecer um óleo castanho. A uma solução deste óleo castanho (1,0 g, 4,9 mmol) em 30 ml de EtOH foi adicionado pó de zinco (2,6 g, 39,4 mmol), hidróxido de amônio (3,0 g, 24, 6 mmol) e aquecida a 78°C durante 0,5 horas. O sistema foi então resfriado e filtrado através de um tampão de Celite. O filtrado foi então dividido entre EtOAc e água, secado com MgSO_4 , concentrado e purificado através de cromatografia de fase normal (EtOAc/ hexanos) de um modo a fornecer Q-2 como um sólido cristalino amarelo. Dados para Q-2 : LC/MS : temperatura ambiente = 1,65 minutos; m/ z (M = H) = 169,0 encontrado; 169,0 requerido.

5-metil-2-[(5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il]furo [2,3] pirimidina (Q-3)

[000108] A uma solução de Q-2 (0,02 g, 0, 14 mmol) e G-2 (0,04 g, 0, 14 mmol) em 2 ml de DMF foi adicionado trietilamina (0,07 g, 0,71 mmol) e o sistema foi aquecido no microondas a 120°C, durante 25 minutos. O conteúdo da reação foi filtrado e purificado através de condições de fase reversa (5% $\rightarrow$ 95% 0,1% de TFA em água: 0, 1 % de TFA em ACN) seguido pela formação de base livre com carbonato de sódio para fornecer Q-3 como uma espuma óssea. Dados para Q-3 : LC/ MS: temperatura ambiente = 2, 55 minutos; m/ z (M + H) = 432, 3 encontrado; 432, 4 requerido. HRMS m/ z (M + H) = 432,2144 encontrado; 432,2143 requerido.

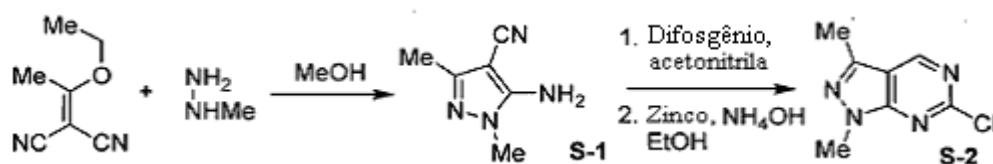
ESQUEMA R



2-cloro-5,6-dimetilfuro[2,3]pirimidina (R-2) e 2-cloro-4-etóxi-5,6-dimetilfuro[2,3] pirimidina (R-3)

[000109] A uma solução de 2-amino-4,5-dimetil-3-furonitrila (1,0 g, 7,3 mmol) em 7 ml de ACN em um tubo vedado foi adicionado difosgênio (3,9 g, 19,6 mmol) e aquecida a 95°C durante a noite. O sistema foi resfriado à temperatura ambiente e o conteúdo foi dividido entre EtOAc/ DCM e água, secado com MgSO₄, concentrado e purificado usando cromatografia de fase normal (> 100% EtOAc/ hexanos) de um modo a fornecer R-1 como um sólido rosa. A este sólido (0,23 g, 1,0 mmol) em 8 ml de EtOH foi adicionado pó de zinco (0,56 g, 8,6 mmol), hidróxido de amônio (0,67 g, 5,4 mmol) e aquecido a 78°C durante a noite. O sistema foi então resfriado e filtrado através de um tampão de Celite. O filtrado foi então dividido entre EtOAc e água, secado com MgSO₄ e concentrado para fornecer uma mistura de R-2 e R-3 como um sólido castanho, que foi processada como tal. Dados para R-2 : LC/ MS : temperatura ambiente = 2,04 minutos; m/ z (M + H) = 183, 0 encontrado; 183, 0 requerido. Dados para R-3 : LCMS : temperatura ambiente = 3,19 minutos; m/ z (M + H) = 227, 1 encontrado; 227, 0 requerido.

ESQUEMA S



5-amino-1,3-dimetilpirazol-4-carbonitrila (S-1)

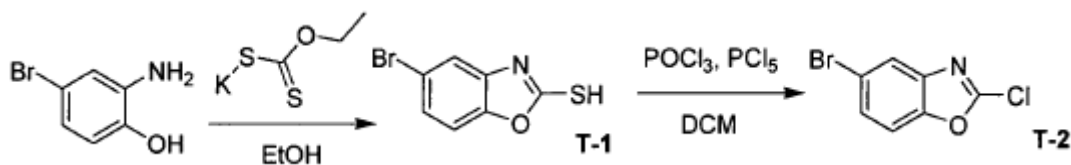
[000110] A uma solução de (1-etoxietilideno) malonitrila (4,0 g, 29,4 mmol) em 75 ml de MeOH foi adicionado metil hidrazina (1,3 g, 29,4 mmol) e o sistema foi agitado a 65°C durante 2 horas. O conteúdo da reação foi

despejado em um frasco contendo HCl 1 N. Após a agitação durante a noite em temperatura ambiente, os solventes foram removidos através de evaporação rotativa de um modo a fornecer um semi- sólido castanho. Este material foi dividido entre EtOAc e água, secado com MgSO₄, e concentrado para fornecer S-1 como um pó castanho. Dados para S-1 : RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2, 21 (s, 3 H), 3,55 (s, 3 H), 4,13 (br s, 2 H).

6-cloro-1,3-dimetilpirazol [3,4]pirimidina (S-2)

[000111] A uma solução de S-1 (1,0 g, 7,3 mmol) em 7 ml de ACN, em um tubo vedado, foi adicionado difosgênio (2,1 g, 11,0 mmol) e aquecida a 95°C durante a noite. O sistema foi resfriado à temperatura ambiente e o conteúdo foi dividido entre EtOAc/ DCM e água, secado com MGSO₄, concentrado e purificado usando cromatografia de fase normal (EtOAc/ hexanos) de um modo a fornecer um pó cristalino branco. A uma solução deste pó cristalino branco (0,37 g, 1,7 mmol)_em 12 ml de EtOH foi adicionado pó de zinco (0,9 g, 13,9 mmol), hidróxido de amônio (1,1 g, 8,7 mmol) e aquecida a 78°C durante 0,5 horas. O sistema foi então resfriado e filtrado através de um tampão de Celite. O filtrado foi dividido entre EtOAc e água, secado com MgSO₄ e concentrado para fornecer S-2 como um sólido amarelo. Dados para S-2 : LC/ MS : temperatura ambiente =1,31 minutos; m/z (M + H) = 183,1 encontrado; 183,0 requerido.

ESQUEMA T



5-bromo-1,3-benzoxazol-2-tiol (T-1)

[000112] A uma solução de 2-amino-4-bromofenol (3,0 g, 15,9 mmol) em 45 ml de EtOH foi adicionado etil xantato de potássio (5,1 g, 31, 9 mmol) e o sistema foi agitado a 80°C durante 3 horas, resfriado à temperatura ambiente e agitado durante a noite. O solvente foi removido in vacuo e então

[000113] A uma solução de T-1 (1,8 g, 7,8 mmol) em 6 ml de DCM foi adicionado oxicloreto de fósforo (6,0 g, 39,1 mmol) seguido por pentacloreto de fósforo (2,4 g, 11,7 mmol) e o sistema foi agitado durante a noite em temperatura ambiente. O solvente foi removido in vacuo e o conteúdo da reação foi dividido entre DCM, uma solução saturada de bicarbonato de sódio e água. A camada orgânica foi secada com Na_2SO_4 , concentrada e purificada usando cromatografia de fase normal (EtOAc/ Hexanos) de um modo a fornecer T-2 como um sólido branco. Dados para T-2; LC/ MS : temperatura ambiente = 2, 37 minutos; m/ z (MS) = 232, 9 encontrado; 232,9 requerido.

1. NaHMDS, alcohol alílico
 2. Dibal-H
 3. MnO₂
 4. Wittig

U-1

1. mCPBA
 2. TEA

Zhan 1b catalisador

H₂, Pd(OH)₂

Zhan 1b =

Me₂NO₂S

[000114] A 3,0 g (12,9 mmol) de 4-cloro-2- (metiltio) pirimidina-5-carboxilato de etila em THF (65 ml) foram adicionados 1,12 g (19,3 mmol)

de álcool alílico e 6,45 ml (12,9 mmol, 2 M em THF) de NaHMDS. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e subitamente resfriada com salmoura. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (4 x 20 ml), secada com MgSO₄ e concentrada. A mistura da reação bruta foi novamente dissolvida em THF (50 ml) e 38,7 ml (38,7 mmol, 1 M em THF) de hidreto de diisobutil alumínio foi adicionado em temperatura ambiente. A reação foi subitamente resfriada após 45 minutos com tartarato de sódio- potássio saturado. A fase aquosa foi extraída com EtOAc (4 x 50 ml), secada com MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de vaporização instantânea (EtOAc/ hexanos) de um modo a fornecer um óleo. O óleo resultante foi dissolvido em clorofórmio (31 ml) e a esta solução foram adicionados 4,1 g (4,7 mmol) de MnO₂. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas, filtrada através de Celite, e concentrada de um modo a fornecer um óleo claro. O óleo resultante foi adicionado em THF (10 mL) a uma suspensão de 8,3 ml (16,7 mmol, 2 M em THF) NaHMDS e 6,8 g (19,0 mmol) de brometo de metil trifenil fosfônio em THF (40 ml) e a reação foi agitada durante 2 horas. A mistura da reação foi subitamente resfriada com água (50 ml) e extraída com EtOAc (4 x 50 ml). A fase orgânica combinada foi secada com MgSO₄ e concentrada . O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de vaporização instantânea (EtOAc / hexanos) de um modo a fornecer um óleo. Dados para U- 1 : LC/ MS : temperatura ambiente = 2, 87 minutos; m/z (M + H) = 208, 9 encontrado; 209,1 requerido.

(5R)-1- [4-(alilóxi)-5-vinilpirimidin-2-il]-5-metil-4-[5-metil-2- (2H-1,2,3-triazol-2- il) benzoil]-1,4- diazepano (U-2)

[000115] A 500 mg (2,40 mmol) de U-1 em CH₂Cl₂ (12,0 ml) foram adicionados 1, 08 g (4,8 mmol) de mCPBA e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A reação foi diretamente concentrada e o resíduo foi dissolvido em DMF (10 ml). À mistura da reação foram adicionados 1, 67 ml (12,0 mmol) de trietilamina e 1,44 (4,8 mmol) de G2 e a

reação foi aquecida a 100°C. Após 4 horas, a reação foi resfriada e dividida entre EtOAc e água. Os extratos orgânicos combinados foram secados com MgSO₄ e concentrados. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de vaporização instantânea (EtOAc/ hexanos) de um modo a fornecer U- 2 como um sólido espumoso. Os dados para U-2 : LC/ MS : temperatura ambiente = 2,30 minutos; m/z (M + H) = 460,3 encontrado; 460, 2 requerido.

2-{(5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-7 H- pirano [2,3-d] pirimidina (U-3)

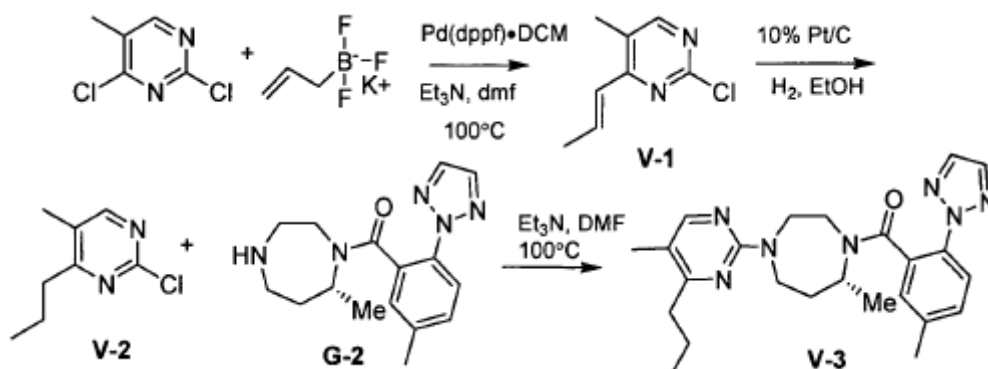
[000116] A 500 mg (1,09 mmol) de U-2 desgaseificado em 1,2-dicloroetano (5,4 ml) foram adicionados 0,12 g (4,8 mmol) do catalisador Zhan 1 b e a mistura foi agitada, em temperatura ambiente, durante 15 horas. A reação foi dividida entre EtOAc e água, e os extratos orgânicos combinados foram secados com MgSO₄ e concentrados. O resíduo foi purificado a través de cromatografia de coluna de vaporização instantânea (EtOAc/ hexanos) de um modo a fornecer U-3 como um sólido espumoso. Dados para U-3 : LC/ MS : temperatura ambiente = 1, 69 minutos; m/ z (M + H) = 432, 2 encontrado; 432, 2 requerido; HRMS m/ z (M + H) = 432, 2155 encontrado; 432, 2143 requerido.

2-{(5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2 H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il}- 6,7-diidro-5H-pirano [2,3-d] pirimidina (U-4)

[000117] A 20 mg (0,97 mmol) de U-3 em acetato de etila desgaseificado (9,7 ml) foram adicionados 68 mg de 20 por cento, em peso, de hidróxido de paládio e a mistura da reação foi colocada sob uma atmosfera de hidrogênio em temperatura ambiente. Após 2 horas, a reação foi filtrada através de Celite e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de vaporização instantânea (EtOAc/ hexanos) de um modo a fornecer U- 4 como um sólido espumoso. Dados para U-4 : LC/ MS: temperatura ambiente = 1, 63 minutos; m/ z (M + H) = 434,2 encontrado; 434, 1 requerido; HRMS m/ z (M + H) = 434,2312 encontrado; 434, 2299

requerido.

ESQUEMA V



2-cloro-5-metil-4- [(1E)- prop-1-en-1-il] pirimidina (V-1)

[000118] A 1,5 g (9,2 mmol) de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina em DMF (35 ml) foram adicionados 1,5 g (10,1 mmol) de alil trifluoroborato de potássio, 150 mg (0,18 mmol) de PdCl₂(dppf)·DCM e 1,54 ml (11 mmol) de trietilamina. A reação foi agitada a 100°C durante 15 horas. A reação foi diluída com EtOAc (60 ml), lavada com água, solução de bicarbonato de sódio saturada e salmoura e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de vaporização instantânea (EtOAc/ hexanos) de um modo a fornecer um óleo. Dados para V-1: LC/MS : temperatura ambiente = 2,06 minutos; m/z (M + H) = 169,1 encontrado; 169,6 requerido.

2-cloro-5-metil-4-propilpirimidina (V-2)

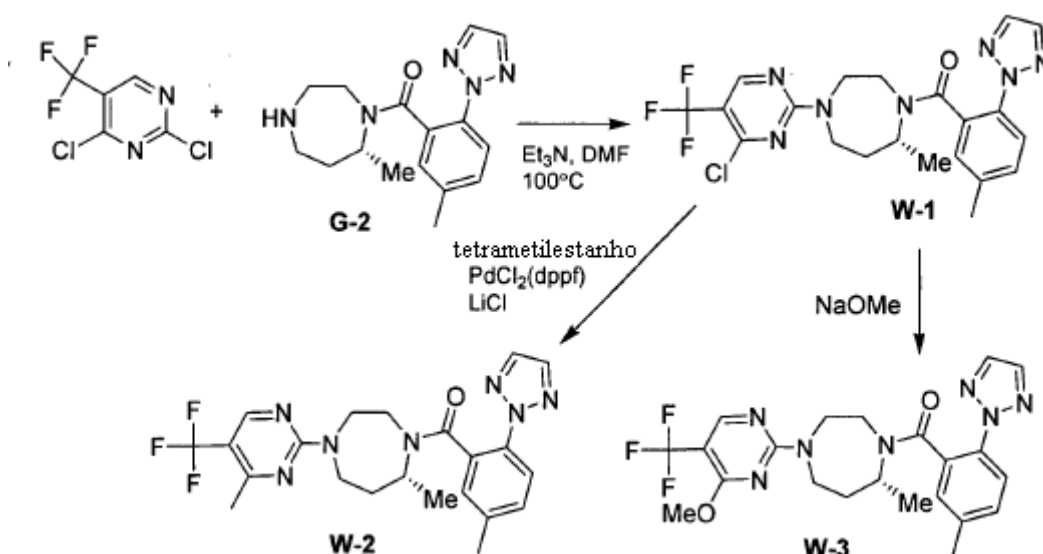
[000119] A 550 mg (3,26 mmol) de V-1 em etanol (10 ml) foram adicionados 100 mg de 10% de platina em carbono e a mistura foi agitada, em temperatura ambiente, sob gás de hidrogênio com pressão de balão durante 15 horas. A reação foi filtrada através de Celite e concentrada de um modo a fornecer um óleo. Dados para V-2 : LC/MS : temperatura ambiente = 2,04 minutos; m/z (M + H) = 171,1 encontrado; 171,6 requerido.

(5R)-5-metil-1-(5-metil-4-propilpirimidin-2-il)-4- [(5-metil-2- (2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepano (V-3)

[000120] Uma mistura de 289 mg (0,97 mmol) de G-2, 165 mg (0,97 mmol) de V-2 e 674 µl (4,83 mmol) de trietilamina em DMF (5 ml) foi

agitada a 100°C durante 15 horas. A reação foi diluída com EtOAc (60 ml), lavada com água, solução de bicarbonato de sódio saturada e salmoura, e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de vaporização instantânea (EtOAc/ hexanos) de um modo a fornecer um sólido espumoso. Dados para V-3 : LC/MS : temperatura ambiente = 2,30 minutos; m/ z (M + H) = 434,2 encontrado; 434,5 requerido; HRMS m/ z (M + H) = 434, 2667 encontrado; 434, 2663 requerido.

ESQUEMA W



(5R)-1-[4-cloro-5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepan (W-1)

[000121] Uma mistura de 100 mg (0,33 mmol) de G-2, 87 mg (0,4 mmol) de 2,4-dicloro-5-trifluorometil pirimidina e 233 µl (1,67 mmol) de trietilamina em DMF (2 ml) foi agitada a 100°C, em um sintetizador de microondas durante 30 minutos. A reação foi diluída com EtOAc (60 ml), lavada com água, solução de bicarbonato de sódio saturada e salmoura e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de vaporização instantânea (EtOAc/ hexanos) de um modo a fornecer um sólido espumoso. Dados para W-1 : LC/MS : temperatura ambiente = 2,63 minutos; m/ z (M + H) = 480,1 encontrado; 480,9 requerido.

(5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1-(4-metil-5-

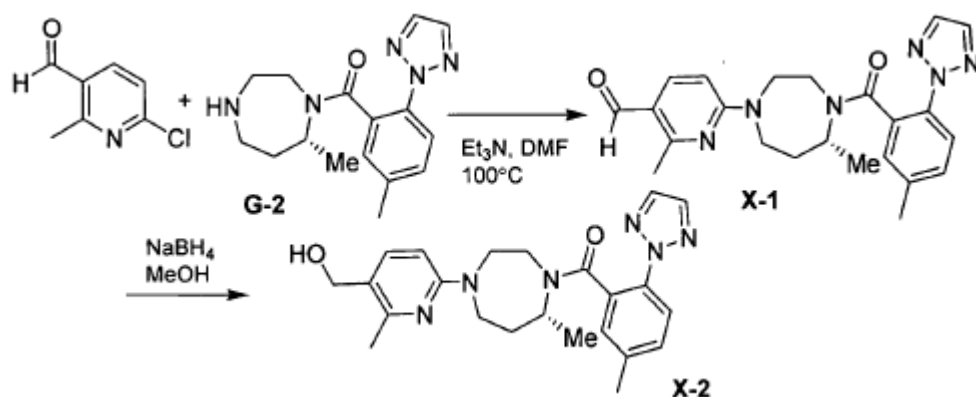
(trifluorometil) pirimidin-2-il]-1,4- diazepano (W-2)

[000122] Uma mistura de 30 mg (0,063 mmol) de W-1, 22 mg (0,125 mmol) de tetrametilestanho, 5 mg (0,006 mmol) de PdCl₂ (dppf) e 26 mg (0,625 mmol) de LiCl em DMF (1,5 ml) foi agitada a 130°C durante 30 minutos. Um adicional de 22 mg (0,125 mmol) de tetrametilestanho foi adicionado e a reação foi agitada durante mais 1 hora. A reação foi diluída com EtOAc (60 ml), lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada e salmoura e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de vaporização instantânea (EtOAc/ hexanos) de um modo a fornecer um sólido espumoso. Dados para W-2 : LC/ MS : temperatura ambiente = 3,48 minutos; m/z (M + H) = 460,0 encontrado; 460,5 requerido; HRMS m/z (M + H) = 460, 2090 encontrado; 460, 2067 requerido.

(5R)-1-[4-metóxi-5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3- triazol-2-il)benzoil]-1,4- diazepano (W-3)

[000123] Uma mistura de 312 mg (0,65 mmol) de W-1 e 446 µl (1,95 mmol, 4,37 N em metanol) sódio foi agitada, em temperatura ambiente, durante 30 minutos. A reação foi diluída com EtOAc (60 ml), lavada com água, solução de bicarbonato de sódio saturada e salmoura e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna (EtOAc/ hexanos) de um modo a fornecer um sólido espumoso. Dados para W-3 : LC/ MS : temperatura ambiente = 3,27 minutos; m/z (M + H) = 476,0 encontrado; 476,5 requerido; HRMS m/z (M + H) = 476, 2022 encontrado; 476,2017 requerido.

ESQUEMA X



2-metil-6- { (5 R) -5- metil-4- [5- metil-2- (2 H-1,2,3- triazol-2-il) benzoil]-1,4- diazepan-1- il} nicotinaldeído (X-1)

[000124] Uma mistura de 50 mg (0,17 mmol) de G-2, 34 mg (0,22 mmol) de 2,6-dicloropiridina-3- carboxaldeído e 116 µl (0,84 mmol) de trietilamina em DMF (3 ml) foi agitada a 100°C durante 45 minutos. A reação foi diluída com EtOAc (60 ml), lavada com água, solução de bicarbonato de sódio saturada e salmoura e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de vaporização instantânea (EtOAc/ hexanos) de um modo a fornecer um sólido espumoso. Dados para W-1 : LC/ MS : temperatura ambiente = 1,96 minutos; m/z (M + H) = 419, 1 encontrado; 419,5 requerido.

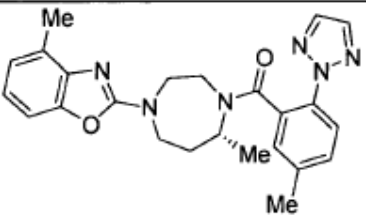
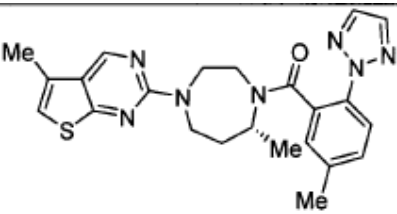
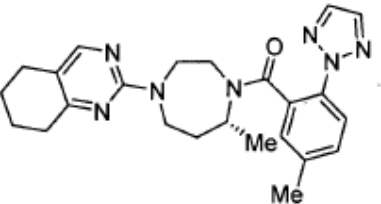
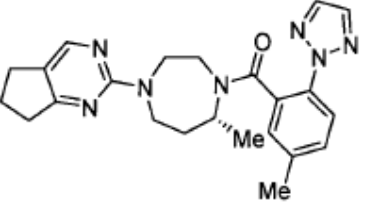
2- metil-6-{(5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2 H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4- diazepan-1- il} piridin-3-il) metanol (X-2)

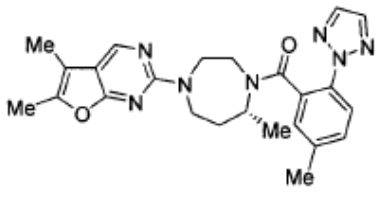
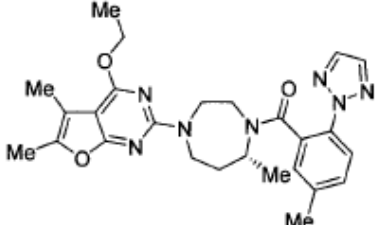
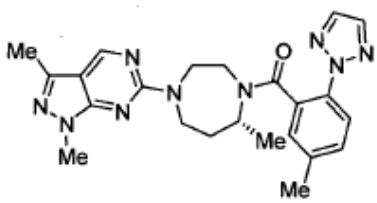
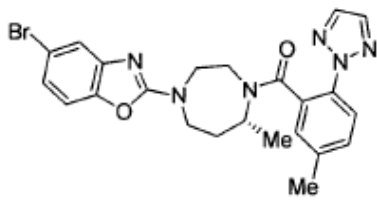
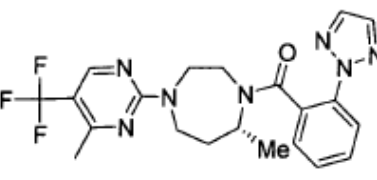
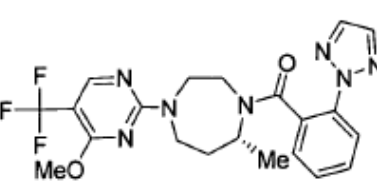
[000125] Uma mistura de 30 mg (0,072 mmol) de X-1 e 2,7 mg (0,072 mmol) de boroidreto de sódio em metanol (1 ml) foi agitada, em temperatura ambiente, durante 10 minutos. A reação foi diluída com EtOAc (60 ml), lavada com água, solução de bicarbonato de sódio saturada e salmoura, secada com sulfato de sódio e concentrada de um modo a fornecer um sólido. Dados para X-2 : LC/ MS : temperatura ambiente = 1,25 minutos; m/z (M + H) = 421,2 encontrado; 421, 5 requerido; HRMS m/ z (M + H) = 421, 2347 encontrado; 421, 2347 requerido.

TABELA 1

[000126] Os compostos que se seguem foram preparados usando a

metodologia precedente, mas substituindo o reagente apropriadamente substituído, como descrito nos Esquemas de Reação e Exemplos precedentes. Os materiais de partida requeridos estavam comercialmente disponíveis, são descritos na literatura ou são prontamente sintetizados por aquele versado na técnica da síntese orgânica sem experimentação indevida.

Cmp	Estrutura	Nome	HRMS m/z (M + H)
1-1		4-metil-2- {(5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4 diazepan-1-il}-1,3- benzoxazol	431, 2202 encontrado, 431, 2190 requerido.
1-2		5-metil-2- {(5R)-5- metil-4-[5- metil-2- (2H-1,2,3- triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepan -1-il} tien [2,3-d] pirimidina]	448, 1920 encontrado, 448, 1914 requerido.
1-3		2- {(5R)-5- metil-4-[5- metil-2- (2 H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil] -1,4 diazepan -1-il}- 5,6,7,8-tetraidroquinazolina	432,2515 encontrado, 432,2512 requerido.
1-4		2- {(5R)-5-metil-4 [5-metil-2- (2H-1,2,3- triazol-2-il) benzoil]- 1,4 diazepan-1-il}- 6,7-diidro- 5H- ciclopenta [d]pirimidina	418, 2354 encontrado, 418, 2350 requerido.

1-5		5,6-dimetil-2-((5R)-5- metil-4- [5-metil-2- (2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoi]-1,4 diazepan-1-il) furo [2,3- d]pirimidina	446, 2299 encontrado, 446, 2299 requerido.
1-6		4-etóxi-5,6-dimetil-2-((5R)-5- metil-4 [5-metil-2-(2 H-1,2,3- triazol- 2-il) benzoi]-1, 4 diazepan-1-il) furo[2,3-d] pirimidina	490, 2559 encontrado, 490, 2561 requerido.
1-7		1,3-dimetil-6-((5R)-5-metil-4- [5-metil-2-(2H-1,2,3- triazol-2-il) benzoi]-1,4 diazepan-1-il)-1H- pirazol[3,4-d]pirimidina	446, 2410 encontrado, 490, 2561 requerido.
1-8		5-bromo-2-((5R)-5-metil-4- [5-metil-2-(2H-1,2,3- triazol-2-il) benzoi]-1,4 diazepan-1-il) -1,3- benzoxazol	495, 1164 encontrado, 495, 1144 requerido.
1-9		(5R)-5-metil-1-[4-metil-5- (trifluorometil)-pirimidin-2-il] -4-(1-(2H-1,2,3- triazol-2-il) benzoi]-1,4 diazepano	446, 1908 encontrado, 446, 1911 requerido.
1-10		(5R)-1-[4-metóxi-5- (trifluorometil)pirimidin-2-il] -5-metil-4-[2-(2 H-1,2,3- triazol-2-il) benzoi]-1,4 diazepano	460, 1856 encontrado, 460, 1860 requerido.

[000127] Os compostos que se seguem foram preparados usando a metodologia precedente, mas substituindo o reagente substituído de um modo apropriado, tal como descrito nos Esquemas de Reação e Exemplos precedentes. Os materiais de partida requeridos estão comercialmente disponíveis, são descritos na literatura ou são prontamente sintetizados por aquele versado na técnica da síntese orgânica, sem a experimentação indevida: 6-fluoro-2-((5S)-5-metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi]-1,4-

diazepan-1-il} quinazolina; 5-cloro-2- {(5S)-5-metil-4- [5-metil-2-(2 H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-1,3-benzoxazol; 3- {[(7S)-4- (5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il] carbonil}-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoato de metila; ácido 3- {[(7S)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il] carbonil}-4-(2H-1,2,3- triazol-2-il) benzóico; [3- {[(7S)-4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-7-metil-1,4-diazepan-1-il]carbonil}-4-(2H-1,2,3- triazol-2-il) fenil] metanol; 6,7-difluoro-2- {(5S)-5-metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4- diazepan-1-il}quinoxalina; 5-metil-2- {(5S)-5-metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepan-1-il} tien[2,3-d]pirimidina; 2- { (5S)-5- metil-4- [2- (2H-1,2,3- triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-5,6,7,8- tetraidroquinazolina; 2- { (5S)-5- metil-4- [2- (2H-1,2,3- triazol-2-il) benzoil]-1,4- diazepan-1-il} -6,7- diidro-5H- ciclopenta[d] pirimidina; 2- {(5S) -5- metil-4- [5-metil-2- (2H-1,2,3- triazol-2-il) benzoil]-1,4- diazepan-1-il}-7,8- diidroquinolin-5 (6H)-ona; 6- cloro-2- {(5S)-5-metil-4-[5-metil-2- (2H-1,2,3- triazol-2-il) benzoil]-1,4- diazepan-1-il} pirido [2,3-d]pirimidin-4-amina; 5-metil-2- { (5S)-5- metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4- diazepan-1-il} furo[2,3] pirimidina; 2- {(5S)-5-metil-4-[5-metil-2- (2H-1,2,3- triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepan-1-il}-6,7 - diidro-5H- pirano [2,3-d]pirimidina; (5S)-5- metil-1- (5-metil-4-propilpirimidin-2-il)-4- [5-metil-2- (2H-1,2,3- triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepano; (5S)-1- [4-cloro-5- (trifluorometil)pirimidin-2-il]-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepano; (5S)-5- metil-4- [5-metil-2- (2H-1,2,3- triazol-2-il) benzoil]-1- [4-metil-5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]-1,4- diazepano; (5S)-1-[4-metóxi-5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]-5-metil-4-[5-metil-2-(2H- 1,2,3-triazol-1-il) benzoil]-1,4-diazepano; 2-metil-6- {(5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepan-1-il} piridin-3-il) metanol; 4-metil-2- {(5S)-5-metil-4[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4- diazepan-1-il}-1,3-benzoxazol; 5-metil-2- {(5S)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4- diazepan-1-il}

tieno [2,3 -d] pirimidina; 2-((5S)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-5,6,7,8-tetraidroquinazolina; 2-((5S)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-6,7-diidro-5H-ciclopenta [d] pirimidina; 5,6-dimetil-2-((5S)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepan-1-il) furo [2,3-d]pirimidina; 4-etóxi-5,6-dimetil-2-((5S)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepan-1-il) furo [2,3-d] pirimidina; 1,3-dimetil-6-((5S)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H)-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-1H-pirazol[3,4-d] pirimidina; 5-bromo-2-((5S)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepan-1-il)-1,3-benzoxazol; (5S)-5-metil-1-[4-metil-5-(trifluorometil)-pirimidin-2-il]-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepano; (5S)-1-[4-metóxi-5-(trifluorometil) pirimidin-2-il]-5-metil-4-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoil]-1,4-diazepano.

[000128] Embora a invenção tenha sido descrita e ilustrada com referência a certas modalidades particulares da mesma, aqueles versados na técnica irão apreciar que várias adaptações, alterações, modificações, substituições, deleções, ou adições de procedimentos e protocolos podem ser introduzidas, sem que haja afastamento do espírito e do escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser:

5-cloro-2-[(5R)-5-metil-4-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,4-diazepan-1-il]-1,3-benzoxazol.

2. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um veículo inerte e o composto definido na reivindicação 1.

3. Uso do composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para o tratamento ou a prevenção de um distúrbio do sono.

4. Uso do composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para tratar ou prevenir insônia.