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

(21) BR 112020001433-8 A2

(22) Data do Depósito: 01/08/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 28/07/2020

(54) Título: COMPOSTOS DE ISOCROMANO E USOS DOS MESMOS

(51) Int. Cl.: C07D 405/04; C07D 413/04; C07D 417/04; A61P 25/08; A61K 31/55.

(30) Prioridade Unionista: 02/08/2017 US 62/540,249.

(71) Depositante(es): SUNOVION PHARMACEUTICALS INC.; PGI DRUG DISCOVERY LLC.

(72) Inventor(es): CARRIE A. BOWEN; DOUGLAS F. BURDI; MICHELE L. HEFFERNAN; LEE W. HERMAN; LINGHONG XIE.

(86) Pedido PCT: PCT US2018044854 de 01/08/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/028165 de 07/02/2019

(85) Data da Fase Nacional: 23/01/2020

(57) Resumo: Compostos de fórmula I são descritos I, como são as composições farmacêuticas contendo tais compostos. São também descritos métodos de tratamento de doenças ou distúrbios neurológicos ou psiquiátricos em um indivíduo em necessidade.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTOS DE ISOCROMANO E USOS DOS MESMOS".**

CAMPO

[001] São fornecidos aqui compostos de 1-aminometil-5-heteroaril isocromano, e composições farmacêuticas dos mesmos, para o tratamento de doenças e distúrbios do sistema nervoso central (SNC) (por exemplo, distúrbios do movimento, epilepsia, depressão, transtorno bipolar, dor, esquizofrenia, transtorno obsessivo-compulsivo, psicoestimulação, vício, distúrbio social, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, um transtorno de ansiedade, autismo, um comprometimento cognitivo, ou um sintoma neuropsiquiátrico tal como apatia, depressão, ansiedade, comprometimento cognitivo, psicose, controle de impulso, agressão, agitação, e perturbação do sono em doenças neurológicas, tais como doença de Alzheimer e Parkinson).

ANTECEDENTES

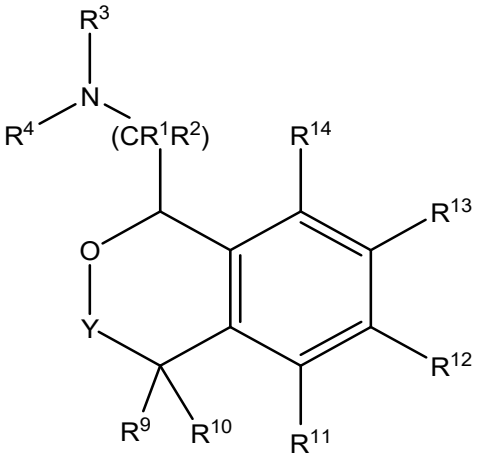
[002] Doenças e distúrbios do sistema nervoso central afetam uma ampla faixa da população com gravidade diferente. Doenças e distúrbios neurológicos e psiquiátricos incluem um distúrbio de movimento, epilepsia, depressão maior, esquizofrenia, transtorno bipolar, transtorno obsessivo compusilvo (TOC), transtorno do pânico, e transtorno do estresse pós-traumático (PTSD), entre outros. Estas doenças e distúrbios afetam os pensamentos, humor, comportamento e interações sociais de uma pessoa e podem significantemente prejudicar o funcionamento diário. Veja, por exemplo, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª Ed., American Psychiatric Association (2000) ("DSM-IV-TR"); *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5ª Ed., American Psychiatric Association (2013) ("DSM-5"). Além disso, sintomas neuropsiquiátricos tais como apatia, depressão, ansiedade, comprometimento cognitivo, psicose, controle de impulso, agressão, agitação e perturbação do sono são agora conhecidos como

comprometimentos núcleo de doenças e distúrbios neurológicos tais como doença de Alzheimer e Parkinson.

[003] Epilepsia é um distúrbio neurológico caracterizado por convulsões recorrentes, não provocadas (Blume *et al.,* Epilepsia. 2001; 42:1212-1218). Estas convulsões são sinais e/ou sintomas transitórios devido à atividade neuronal anormal, excessiva ou síncrona abnormal, no cérebro (Fisher *et al.,* Epilepsia 46 (4): 470-2). Epilepsia não deve ser entendida como um único distúrbio, porém, de preferência, como um grupo de síndromes com sintomas vastamente divergentes, porém todos envolvendo atividade elétrica episódica no cérebro. Ela é um dos distúrbios neurológicos sérios mais comum nos Estados Unidos e frequentemente requer tratamento a longo prazo. A cada ano, 150.000 pessoas nos Estados Unidos são recentemente diagnosticadas como tendo epilepsia, com a incidência ao longo da vida cumulativa aproximando-se a 3% (Hauser *et al.,* Epilepsia. 1991; 32:429-445; Begley *et al.,* Epilepsia. 1994; 35:1230 a 1243). Pacientes com convulsões não controladas experimentam significante morbidez e mortalidade e também enfrentam discriminação e estigma social.

SUMÁRIO

[004] São fornecidos aqui compostos de fórmula **I**:



I

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos,

em que:

Y é escolhido de ligação direta, -C(R^5R^6)- e -C(R^5R^6)C(R^7R^8)-;

R^1, R^2, R^3 e R^4 são escolhidos independentemente de H e (C_1-C_8)hidrocarboneto alifático, em que o (C_1-C_8)hidrocarboneto alifático é opcionalmente substituído com um ou mais de halogênio, hidroxila, (C_1-C_6)alcóxi, amino, (C_1-C_6)alquilamino e di(C_1-C_6)alquilamino;

ou, considerados juntos, R^1 e R^2 podem formar (C_3-C_6) cicloalquila;

R^5 e R^6 são escolhidos independentemente de H, halogênio, (C_1-C_6)alquila e (C_1-C_6)haloalquila;

R^7, R^8, R^9 e R^{10} são escolhidos independentemente de H, halogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_1-C_6)haloalquila e (C_1-C_6)alcóxi;

R^{11}, R^{12}, R^{13}, e R^{14} são escolhidos independentemente de H, halogênio, (C_1-C_8)hidrocarbila, ciano, (C_1-C_6)haloalquila, aminocarbonila, (C_1-C_6))alquilaminocarbonila, di(C_1-C_6)alquilaminocarbonila, (C_1-C_6)acila, (C_1-C_6)alcóxi, (C_1-C_6)haloalcóxi, hidroxi(C_1-C_6)alquila, carbóxi, (C_1-C_6)alcoxicarbonila, acetóxi, nitro, amino, (C_1-C_6) alquilamino, di(C_1-C_6)alquilamino, aminossulfonila, fenóxi, benzilóxi, benzila, arila, alquilarila, heteroarila e alquil-heteroarila;

em que um ou mais de R^{11}, R^{12}, R^{13}, e R^{14} é fenóxi, benzilóxi, benzila, arila, alquilarila, heteroarila ou alquil-heteroarila;

em que o referido fenóxi, benzilóxi, benzila, arila, alquilarila, heteroarila ou alquil-heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, (C_1-C_4)alquila, ciano, (C_1-C_4)haloalquila, (C_1-C_4)alcóxi, aminocarbonila, (C_1-C_6) alquilaminocarbonila, di(C_1-C_6)alquilaminocarbonila, (C_1-C_4)acila, (C_1-C_4) haloalcóxi, hidroxi(C_1-C_4)alquila, carbóxi, (C_1-C_4)alcoxicarbonila, acetóxi, nitro, amino, (C_1-C_4)alquilamino, e di(C_1-C_4)alquilamino.

[005] Em algumas modalidades, são fornecidas composições

compreendendo um composto descrito aqui e um portador, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável.

[006] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos para o tratamento de um distúrbio neurológico ou psiquiátrico em um indivíduo, compreendendo administrar ao referido indivíduo uma quantidade eficaz de um composto ou composição descrito aqui.

DESCRIÇÃO DETALHADA

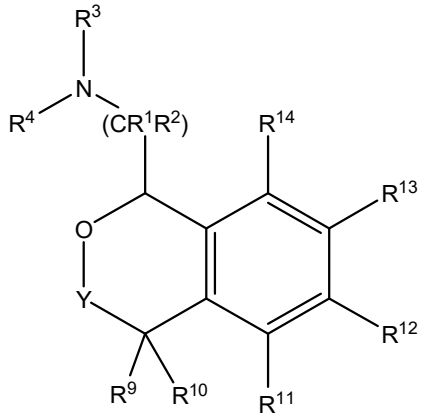
[007] As publicações, patentes, pedidos de patente, e outras referências citadas neste pedido são incorporados por referência em sua totalidade para todos os propósitos e na mesma proporção, como se cada publicação, patente, pedido de patente individual ou outra referência fosse específica e individualmente indicado ser incorporado por referência em sua totalidade para todos os propósitos. A citação de uma referência aqui não deve ser construída como uma admissão de que tal seja técnica anterior às presentes invenções.

[008] Embora existam medicamentos para alguns aspectos destas doenças e distúrbios, permanece uma necessidade de tratamento eficazes para várias doenças e distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Por exemplo, embora estabilizantes de humor tais como lítio e valproato, fármacos antidepressivos e antipsicóticos sejam usados para tratar transtornos de humor, medicamentos mais eficazes são necessários. Antipsicóticos atuais podem ser bem-sucedidos no tratamento dos sintomas positivos de esquizofrenia, porém são menos eficazes para os sintomas negativos e cognitivos. Adicionalmente, antidepressivos atuais são tipicamente eficazes apenas para uma proporção de indivíduos que sofrem de depressão. Além disso, a despeito do fato de que os sintomas comportamentais e psiquiátricos de doença neurológica tais como doença de Parkinson e doença de Alzheimer são as principais razões para a institucionalização de indivíduos, alguns fármacos existem para tratá-los. Os compostos descritos aqui tratam es-

tas necessidades.

[009] Os métodos da invenção referem-se ao uso de compostos e composições descritos aqui para tratar doenças e distúrbios neurológicos ou psiquiátricos ou comprometimentos. Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico ou psiquiátrico é depressão, transtorno bipolar, dor, esquizofrenia, transtorno obsessivo compusilvo, adicção, distúrbio social, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, um transtorno de ansiedade, um distúrbio de movimento, epilepsia, autismo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson ou comprometimento cognitivos. Em uma modalidade, o distúrbio é depressão, particularmente depressão resistente a tratamento (DRT), transtorno depressivo maior (TDM), depressão unipolar, depressão bipolar ou depressão associada com outra doença ou distúrbio. Em algumas modalidades, os comprometimentos em doenças e distúrbios neurológicos tais como doença de Alzheimer e Parkinson incluem sintomas neuropsiquiátricos tais como apatia, depressão, ansiedade, comprometimento cognitivo, psicose, controle de impulso, agressão, distúrbios de agitação, e distúrbios do sono.

[0010] Em algumas modalidades, são fornecidos aqui compostos de fórmula I



I

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos,

em que:

Y é escolhido de ligação direta, -C(R^5R^6)- e -C(R^5R^6)C(R^7R^8)-;

R^1, R^2, R^3 e R^4 são escolhidos independentemente de H e (C_1-C_8)hidrocarboneto alifático, em que o (C_1-C_8)hidrocarboneto alifático é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, hidroxila, (C_1-C_6)alcóxi, amino, (C_1-C_6)alquilamino e di(C_1-C_6)alquilamino;

ou, considerados juntos, R^1 e R^2 formam (C_3-C_6)cicloalquila;

R^5 e R^6 são escolhidos independentemente de H, halogênio, (C_1-C_6)alquila e (C_1-C_6)haloalquila;

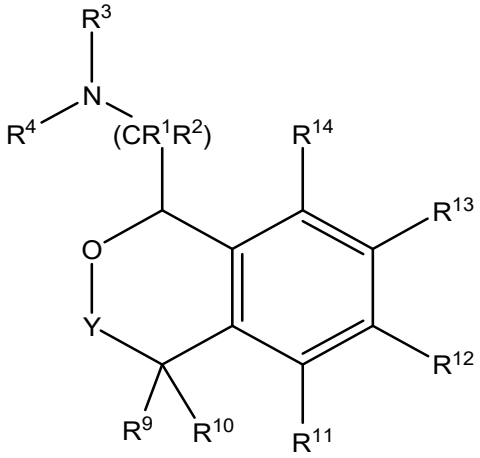
R^7, R^8, R^9 e R^{10} são escolhidos independentemente de H, halogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_1-C_6)haloalquila e (C_1-C_6)alcóxi;

R^{11}, R^{12}, R^{13}, e R^{14} são escolhidos independentemente de H, halogênio, (C_1-C_8)hidrocarbila, ciano, (C_1-C_6)haloalquila, aminocarbonila, (C_1-C_6)alquilaminocarbonila, di(C_1-C_6)alquilaminocarbonila, (C_1-C_6)acila, (C_1-C_6)alcóxi, (C_1-C_6)haloalcóxi, hidroxi(C_1-C_6)alquila, carbóxi, (C_1-C_6)alcoxicarbonila, acetóxi, nitro, amino, (C_1-C_6)alquilamino, di(C_1-C_6)alquilamino, aminossulfonila, fenóxi, benzilóxi, benzila, arila, alquilarila, heteroarila, e alquil-heteroarila;

em que um ou mais de R^{11}, R^{12}, R^{13}, e R^{14} é fenóxi, benzilóxi, benzila, arila, alquilarila, heteroarila ou alquil-heteroarila;

em que o referido fenóxi, benzilóxi, benzila, arila, alquilarila, heteroarila e alquil-heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, (C_1-C_4)alquila, ciano, (C_1-C_4)haloalquila, (C_1-C_4)alcóxi, aminocarbonila, (C_1-C_6) alquilaminocarbonila, di(C_1-C_6)alquilaminocarbonila, (C_1-C_4)acila, (C_1-C_4) haloalcóxi, hidroxi(C_1-C_4)alquila, carbóxi, (C_1-C_4)alcoxicarbonila, acetóxi, nitro, amino, (C_1-C_4)alquilamino, e di(C_1-C_4)alquilamino.

[0011] Em algumas modalidades, compostos de fórmula **I** são fornecidos:



I

ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos,

em que:

Y é escolhido de ligação direta, -C(R^5R^6)- e -C(R^5R^6)C(R^7R^8)-;

R^1, R^2, R^3 e R^4 são escolhidos independentemente de H e (C_1-C_8)hidrocarboneto alifático, em que o (C_1-C_8)hidrocarboneto alifático é opcionalmente substituído com um ou mais de halogênio, hidroxila, (C_1-C_6)alcóxi, amino, (C_1-C_6)alquilamino e di(C_1-C_6)alquilamino;

ou, considerados juntos, R^1 e R^2 podem formar (C_3-C_6) cicloalquila;

R^5 e R^6 são escolhidos independentemente de H, halogênio, (C_1-C_6)alquila e (C_1-C_6)haloalquila;

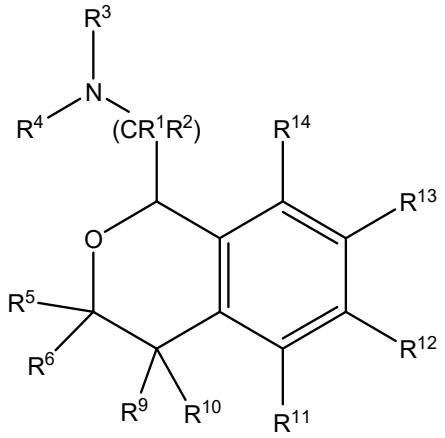
R^7, R^8, R^9 e R^{10} são escolhidos independentemente de H, halogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_1-C_6)haloalquila e (C_1-C_6)alcóxi;

R^{11}, R^{12}, R^{13}, e R^{14} são escolhidos independentemente de H, halogênio, (C_1-C_8)hidrocarbila, ciano, (C_1-C_6)haloalquila, aminocarbonila, (C_1-C_6)alquilaminocarbonila, di(C_1-C_6)alquilaminocarbonila, (C_1-C_6)acila, (C_1-C_6)alcóxi, (C_1-C_6)haloalcóxi, hidroxi(C_1-C_6)alquila, carbóxi, (C_1-C_6)alcoxicarbonila, acetóxi, nitro, amino, (C_1-C_6)alquilamino, di(C_1-C_6)alquilamino, aminossulfonila, fenóxi, benzilóxi, benzila, arila, alquilarila, heteroarila e alquil-heteroarila;

em que um ou mais de R^{11}, R^{12}, R^{13}, e R^{14} é fenóxi, benziloxi, benzila, arila alquilarila, heteroarila ou alquil-heteroarila;

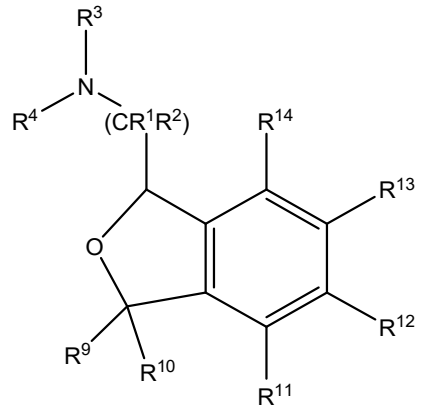
em que o referido fenóxi, benziloxi, benzila, arila, alquilarila, heteroarila ou alquil-heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, (C_1-C_4)alquila, ciano, (C_1-C_4)haloalquila, (C_1-C_4)alcóxi, aminocarbonila, (C_1-C_6)alquilaminocarbonila, di(C_1-C_6)alquilaminocarbonila, (C_1-C_4)acila, (C_1-C_4)haloalcóxi, hidroxi(C_1-C_4)alquila, carbóxi, (C_1-C_4)alcoxicarbonila, acetóxi, nitro, amino, (C_1-C_4)alquilamino, e di(C_1-C_4)alquilamino.

[0012] Em algumas modalidades, Y é -C(R^5R^6)- e o composto é de fórmula **II**:



II.

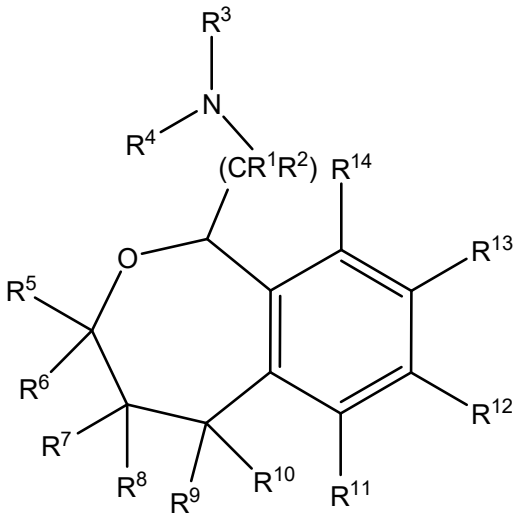
[0013] Em algumas modalidades, Y é uma ligação direta e o composto é de fórmula **III**:



III.

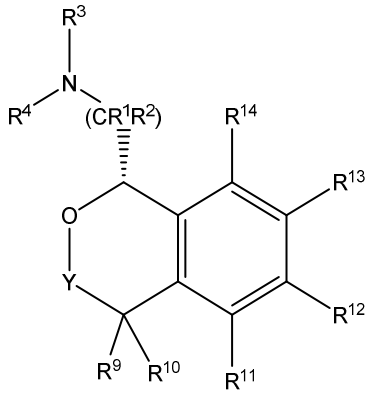
[0014] Em algumas modalidades, Y é -C(R^5R^6)C(R^7R^8)- e o com-

posto é de fórmula **IV**:



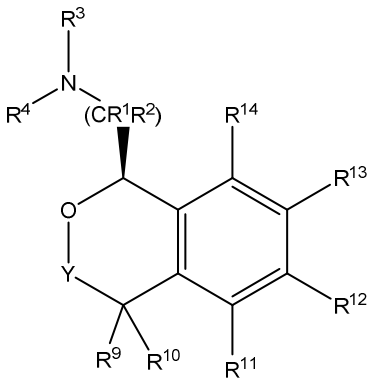
IV.

[0015] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **Ia**:



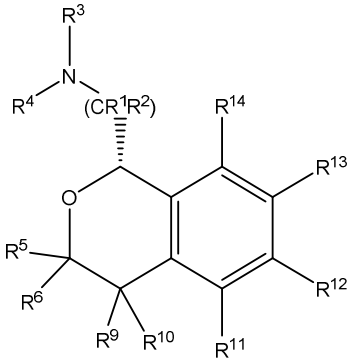
Ia.

[0016] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **Ib**:



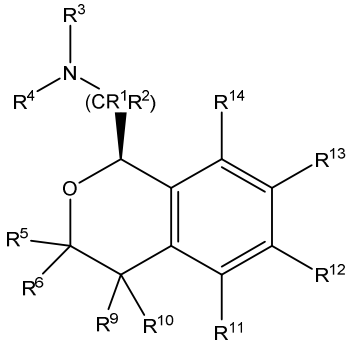
Ib.

[0017] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IIa**:



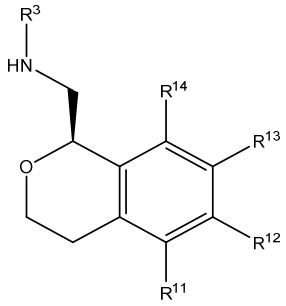
IIa.

[0018] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IIb**:



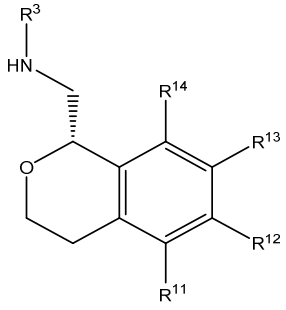
IIb.

[0019] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IIc**:



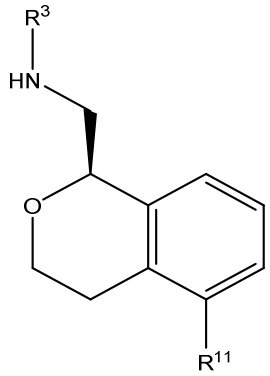
IIc.

[0020] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IId**:



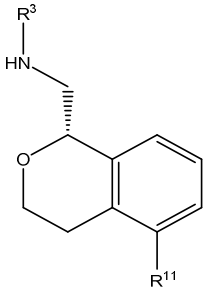
IId.

[0021] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IIe**:



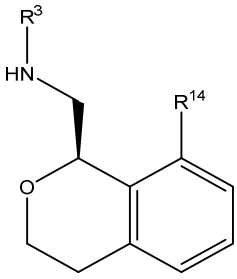
IIe.

[0022] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IIf**:



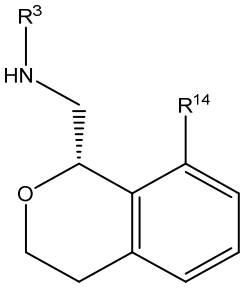
IIf.

[0023] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IIg**:



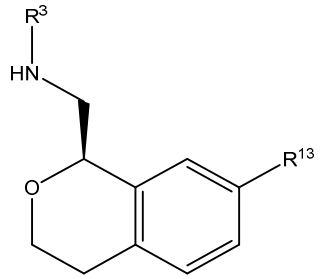
IIg.

[0024] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IIh**:



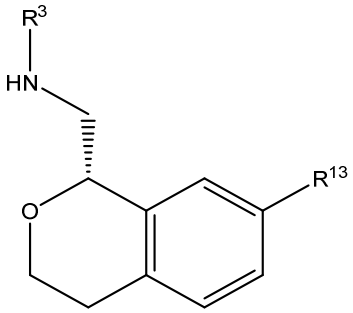
IIh.

[0025] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IIi**:



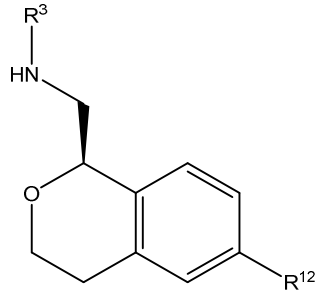
IIi.

[0026] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IIj**:



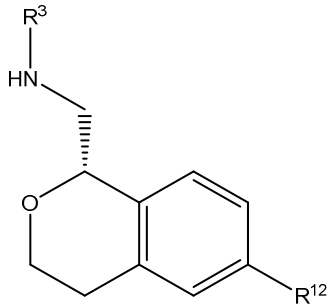
IIj.

[0027] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IIk**:



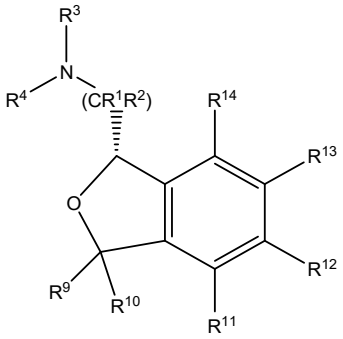
IIk.

[0028] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IIm**:



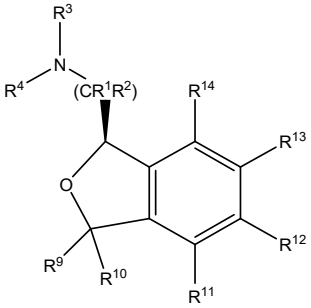
IIm.

[0029] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IIIa**:



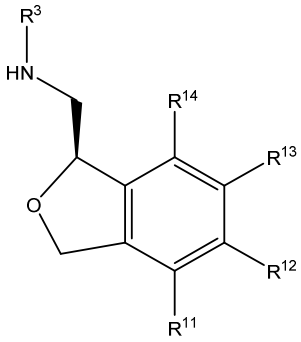
IIIa.

[0030] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IIIb**:



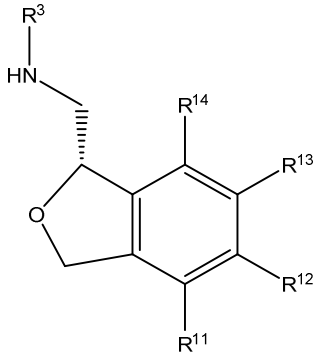
IIIb.

[0031] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IIIc**:



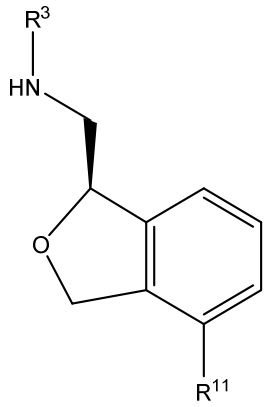
IIIc.

[0032] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IIId**:



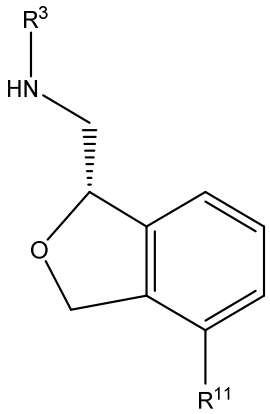
IIId.

[0033] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IIIe**:



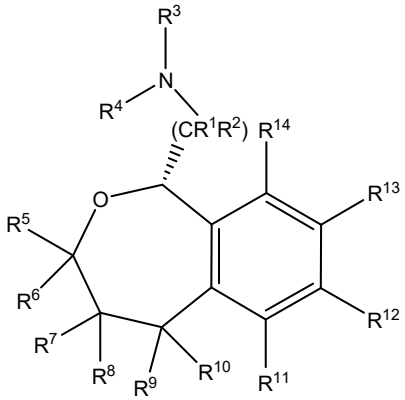
IIIe.

[0034] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IIIf**:



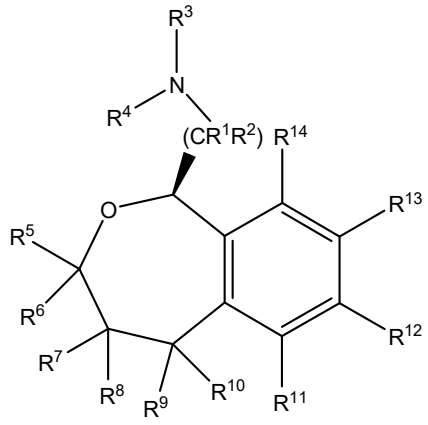
IIIf.

[0035] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IVa**:



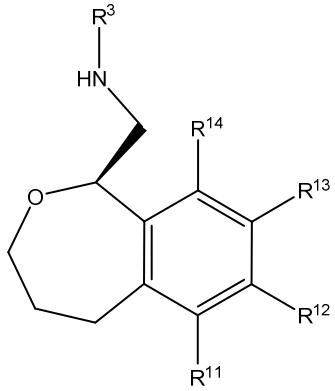
IVa.

[0036] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IVb**:



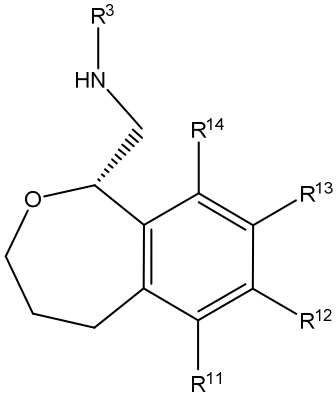
IVb.

[0037] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IVc**:



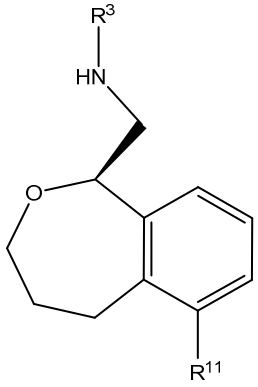
IVc.

[0038] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IVd**:



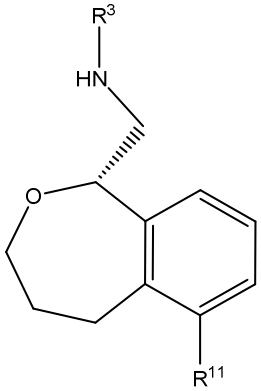
IVd.

[0039] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IVe**:



IVe.

[0040] Em algumas modalidades, o composto é de fórmula **IVf**:



IVf.

[0041] Em algumas modalidades de fórmula **I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa**, ou **IVb**, R^1 é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^1 é hidrogênio e R^2 é (C_1-C_4)alquila. Em algumas modalidades, R^1 é hidrogênio e R^2 é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^1 é hidrogênio e R^2 é metila. Em algumas modalidades, R^1 e R^2 são cada qual selecionados de hidrogênio e metila. Em algumas modalidades, R^1 e R^2 são cada qual independentemente selecionados de hidrogênio e metila.

[0042] Em algumas modalidades de fórmula **I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa**, ou **IVb**, R^3 e R^4 são escolhidos independentemente de hidrogênio e C_1-C_4 alquila. Em algumas modalidades, R^3 é hidrogênio e R^4 é C_1-C_4 alquila. Em algumas modalidades, R^3 é hidrogênio e R^4 é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^3 é hidrogênio e R^4 é metila. Em algumas modalidades, R^3 é hidrogênio e R^4 é etila.

Em algumas modalidades, R^3 e R^4 são cada qual selecionados de hidrogênio e metila. Em algumas modalidades, R^3 e R^4 são cada qual independentemente selecionados de hidrogênio e metila.

[0043] Em algumas modalidades de fórmula **I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa**, ou **IVb**, R^3 e R^4 são escolhidos independentemente de hidrogênio, C_1-C_4 alquila, e C_3-C_6 cicloalquila. Em algumas modalidades de fórmula **I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa**, ou **IVb**, R^3 e R^4 são escolhidos independentemente de hidrogênio, metila, etila, propila, ciclopropila, e ciclobutila.

[0044] Em algumas modalidades de fórmula **IIc, IId, IIe, IIf, IIg, IIh, IIi, IIj, IIk, IIm, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IVc, IVd, IVe, ou IVf**, R^3 é hidrogênio, C_1-C_4 alquila, ou C_3-C_6 cicloalquila. Em algumas modalidades de fórmula **IIc, IId, IIe, IIf, IIg, IIh, IIi, IIj, IIk, ou IIm**, R^3 é hidrogênio, C_1-C_4 alquila, ou C_3-C_6 cicloalquila. Em algumas modalidades de fórmula **IIIc, IIId, IIIe, ou IIIf,** R^3 é hidrogênio, C_1-C_4 alquila, ou C_3-C_6 cicloalquila. Em algumas modalidades de fórmula **IVc, IVd, IVe, ou IVf**, R^3 é hidrogênio, C_1-C_4 alquila, ou C_3-C_6 cicloalquila.

[0045] Em algumas modalidades de fórmula **IIc, IId, IIe, IIf, IIg, IIh, IIi, IIj, IIk, IIm, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IVc**, **IVd, IVe, ou IVf**, R^3 é hidrogênio, metila, etila, propila, ciclopropila, ou ciclobutila. Em algumas modalidades de fórmula **IIc**, **IId, IIe, IIf, IIg, IIh, IIi, IIj, IIk, ou IIm**, R^3 é hidrogênio, metila, etila, propila, ciclopropila, ou ciclobutila. Em algumas modalidades de fórmula **IIIc, IIId, IIIe, ou IIIf,** R^3 é hidrogênio, metila, etila, propila, ciclopropila, ou ciclobutila. Em algumas modalidades de fórmula **IVc**, **IVd, IVe, ou IVf**, R^3 é hidrogênio, metila, etila, propila, ciclopropila, ou ciclobutila.

[0046] Em algumas modalidades, R^3 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é hidrogênio.

[0047] Em algumas modalidades, R^3 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é C_1-C_4 alquila. Em algumas modalidades, R^3 é

metila. Em algumas modalidades, R^3 é etila. Em algumas modalidades, R^3 é propila (por exemplo, n-propila ou isopropila). Em algumas modalidades, R^3 é butila (por exemplo, n-butila ou t-butila).

[0048] Em algumas modalidades, R^3 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é C_3-C_6 cicloalquila. Em algumas modalidades, R^3 é ciclopropila. Em algumas modalidades, R^3 é ciclobutila. Em algumas modalidades, R^3 é ciclopentila. Em algumas modalidades, R^3 é ciclohexila.

[0049] Em algumas modalidades de fórmula **I, II, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IVa,** ou **IVb**, R^5 e R^6 são cada qual hidrogênio. Em algumas modalidades, R^5, R^6, R^7, e R^8 são cada qual hidrogênio.

[0050] Em algumas modalidades, R^5 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^5 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é halogênio (por exemplo, flúor, cloro, ou bromo). Em algumas modalidades, R^5 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é C_1-C_6 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, butila, pentila, ou hexila). Em algumas modalidades, R^5 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é C_1-C_6 haloalquila (por exemplo, CF_3, CFH_2, CF_2H, ou CF_2CF_3).

[0051] Em algumas modalidades, R^6 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^6 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é halogênio (por exemplo, flúor, cloro, ou bromo). Em algumas modalidades, R^6 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é C_1-C_6 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, butila, pentila, ou hexila). Em algumas modalidades, R^6 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é C_1-C_6 haloalquila (por exemplo, CF_3, CFH_2, CF_2H, ou CF_2CF_3).

[0052] Em algumas modalidades, R^7 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^7 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é halogênio (por exemplo,

flúor, cloro, ou bromo). Em algumas modalidades, R^7 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é C_1-C_6 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, butila, pentila, ou hexila). Em algumas modalidades, R^7 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é C_1-C_6 haloalquila (por exemplo, CF_3, CFH_2, CF_2H, ou CF_2CF_3). Em algumas modalidades, R^7 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é C_1-C_6 alcóxi (por exemplo, metóxi, etóxi, ou propóxi).

[0053] Em algumas modalidades, R^8 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^8 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é halogênio (por exemplo, flúor, cloro, ou bromo). Em algumas modalidades, R^8 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é C_1-C_6 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, butila, pentil, hexila, etc.). Em algumas modalidades, R^8 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é C_1-C_6 haloalquila (por exemplo, CF_3, CFH_2, CF_2H, ou CF_2CF_3). Em algumas modalidades, R^7 de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é C_1-C_6 alcóxi (por exemplo, metóxi, etóxi, ou propóxi).

[0054] Em algumas modalidades de fórmula **I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa**, ou **IVb**, R^9 e R^{10} são escolhidos independentemente de hidrogênio, flúor, e metila. Em algumas modalidades, R^{10} é hidrogênio e R^9 é hidrogênio, flúor, ou metila. Em algumas modalidades, R^9 e R^{10} são cada qual hidrogênio. Em algumas modalidades, R^9 é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^9 é flúor. Em algumas modalidades, R^9 é metila. Em algumas modalidades, R^{10} é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{10} é flúor. Em algumas modalidades, R^{10} é metila.

[0055] Em algumas modalidades de fórmula **I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa**, ou **IVb**, apenas um de R^{11}, R^{12}, R^{13}, ou R^{14} é opcionalmente substituído: benzila, arila ou heteroarila. Em algumas modalidades, apenas um de R^{11}, R^{12}, R^{13}, ou R^{14} é opcionalmente sub-

stituído: benzila, arila ou heteroarila; e o restante de R^{11}, R^{12}, R^{13}, e R^{14} são hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{11} é opcionalmente substituído: benzila, arila ou heteroarila. Em algumas modalidades, R^{12} é opcionalmente substituído: benzila, arila ou heteroarila. Em algumas modalidades, R^{13} é opcionalmente substituído: benzila, arila ou heteroarila. Em algumas modalidades, R^{14} é opcionalmente substituído: benzila, arila ou heteroarila.

[0056] Em algumas modalidades de fórmula **I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa**, ou **IVb**, apenas um de R^{11}, R^{12}, R^{13}, ou R^{14} é benzila, arila ou heteroarila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, apenas um de R^{11}, R^{12}, R^{13}, ou R^{14} é benzila, arila ou heteroarila opcionalmente substituída, e o restante de R^{11}, R^{12}, R^{13}, e R^{14} são hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{11} é benzila, arila ou heteroarila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{12} é benzila, arila ou heteroarila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{13} é benzila, arila ou heteroarila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{14} é benzila, arila ou heteroarila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, apenas um de R^{11}, R^{12}, R^{13}, ou R^{14} benzila, arila ou heteroarila opcionalmente não substituída. Em algumas modalidades, um de R^{11}, R^{12}, R^{13}, e R^{14} é benzila, arila ou heteroarila não substituída, e os três restantes são hidrogênio. Em algumas modalidades, a benzila, arila ou heteroarila opcionalmente substituída é selecionada de fenila ou uma heteroarila contendo nitrogênio. Em algumas modalidades, a arila opcionalmente substituída é fenila, e a heteroarila opcionalmente substituída é uma heteroarila contendo nitrogênio. Em algumas modalidades, a heteroarila contendo nitrogênio é selecionada de piridina, pirimidina, pirazina, piridazine, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol e pirrol. Em algumas modalidades, a heteroarila contendo nitrogênio é piridina. Em algumas modalidades, a piridina está na posição R^{11}. Em

algumas modalidades, a piridina está na posição R^{12}. Em algumas modalidades, a piridina está na posição R^{13}. Em algumas modalidades, a piridina está na posição R^{14}.

[0057] Em algumas modalidades de fórmula **IIc, IId, IIIc, IIId, IVc, ou IVd**, R^{11}, R^{12}, e R^{13} são hidrogênio; e R^{14} é opcionalmente substituído: benzila, arila ou heteroarila. Em algumas modalidades de fórmula **IIc, IId, IIIc, IIId, IVc, ou IVd**, R^{11}, R^{12}, e R^{13} são hidrogênio; e R^{14} é fenila, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, pirrol, ou triazol; em que a piridina é opcionalmente substituída com uma ou duas C_1-C_4 alquila.

[0058] Em algumas modalidades de fórmula **IIc ou IId,** R^{11}, R^{12}, e R^{13} são hidrogênio; e R^{14} é fenila, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, pirrol, ou triazol; em que a piridina é opcionalmente substituída com uma ou duas C_1-C_4 alquila.

[0059] Em algumas modalidades de fórmula **IIIc ou IIId**, R^{11}, R^{12}, e R^{13} são hidrogênio; e R^{14} é fenila, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, pirrol, ou triazol; em que a piridina é opcionalmente substituída com uma ou duas C_1-C_4 alquila.

[0060] Em algumas modalidades de fórmula **IVc ou IVd**, R^{11}, R^{12}, e R^{13} são hidrogênio; e R^{14} é fenila, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, pirrol, ou triazol; em que a piridina é opcionalmente substituída com uma ou duas C_1-C_4 alquila.

[0061] Em algumas modalidades de fórmula **IIc, IId, IIIc, IIIc, IVc**, ou **IVd**, R^{11}, R^{12}, e R^{14} são hidrogênio; e R^{13} é opcionalmente substituído: benzila, arila ou heteroarila. Em algumas modalidades de fórmula **IIc, IId, IIIc, IIId, IVc**, ou **IVd**, R^{11}, R^{12}, e R^{14} são hidrogênio; e R^{13} é fenila, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, tiazol, isotiazol, oxazol,

isoxazol, pirazol, imidazol, pirrol, ou triazol; em que a piridina é opcionalmente substituída com uma ou duas C_1-C_4 alquila.

[0062] Em algumas modalidades de fórmula **IIc ou IId**, R^{11}, R^{12}, e R^{14} são hidrogênio; e R^{13} é fenila, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, pirrol, ou triazol; em que a piridina é opcionalmente substituída com uma ou duas C_1-C_4 alquila.

[0063] Em algumas modalidades de fórmula **IIIc ou IIId**, R^{11}, R^{12}, e R^{14} são hidrogênio; e R^{13} é fenila, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, pirrol, ou triazol; em que a piridina é opcionalmente substituída com uma ou duas C_1-C_4 alquila.

[0064] Em algumas modalidades de fórmula **IVc ou IIId**, R^{11}, R^{12}, e R^{14} são hidrogênio; e R^{13} é fenila, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, pirrol, ou triazol; em que a piridina é opcionalmente substituída com uma ou duas C_1-C_4 alquila.

[0065] Em algumas modalidades de fórmula **IIc, IId, IIIc, IIId, IVc**, ou **IVd**, R^{11}, R^{13}, e R^{14} são hidrogênio; e R^{12} é opcionalmente substituído: benzila, arila ou heteroarila. Em algumas modalidades de fórmula **IIc, IId, IIIc, IIId, IVc**, ou **IVd**, R^{11}, R^{13}, e R^{14} são hidrogênio; e R^{12} é fenila, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, pirrol, ou triazol; em que a piridina é opcionalmente substituída com uma ou duas C_1-C_4 alquila.

[0066] Em algumas modalidades de fórmula **IIc ou IId**, R^{11}, R^{13}, e R^{14} são hidrogênio e R^{12} é fenila, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, pirrol, ou triazol; em que a piridina é opcionalmente substituída com uma ou duas C_1-C_4 alquila.

[0067] Em algumas modalidades de fórmula **IIIc ou IIId**, R^{11}, R^{13}, e

R^{14} são hidrogênio; e R^{12} é fenila, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, pirrol, ou triazol; em que a piridina é opcionalmente substituída com uma ou duas C_1-C_4 alquila.

[0068] Em algumas modalidades de fórmula **IVc ou IVd**, R^{11}, R^{13}, e R^{14} são hidrogênio; e R^{12} é fenila, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, pirrol, ou triazol; em que a piridina é opcionalmente substituída com uma ou duas C_1-C_4 alquila.

[0069] Em algumas modalidades de fórmula **IIc, IId, IIIc, IIId, IVc**, ou **IVd**, R^{12}, R^{13}, e R^{14} são hidrogênio; e R^{11} é opcionalmente substituído: benzila, arila ou heteroarila. Em algumas modalidades de fórmula **IIc, IId, IIIc, IIId, IVc**, ou **IVd**, R^{12}, R^{13}, e R^{14} são hidrogênio; e R^{11} é fenila, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, pirrol, ou triazol; em que a piridina é opcionalmente substituída com uma ou duas C_1-C_4 alquila.

[0070] Em algumas modalidades de fórmula **IIc ou IId**, R^{12}, R^{13}, e R^{14} são hidrogênio; e R^{11} é fenila, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, pirrol, ou triazol; em que a piridina é opcionalmente substituída com uma ou duas C_1-C_4 alquila.

[0071] Em algumas modalidades de fórmula **IIIc ou IIId**, R^{12}, R^{13}, e R^{14} são hidrogênio; e R^{11} é fenila, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, pirrol, ou triazol; em que a piridina é opcionalmente substituída com uma ou duas C_1-C_4 alquila.

[0072] Em algumas modalidades de fórmula **IVc ou IVd**, R^{12}, R^{13}, e R^{14} são hidrogênio e R^{11} é fenila, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, pirrol, ou triazol; em que a piridina é opcionalmente substituída com uma ou duas

C_1-C_4 alquila.

[0073] Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é benzila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é arila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é arila não substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é fenila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é fenila não substituída.

[0074] Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é heteroarila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é piridinila opcionalmente substituída com uma ou duas C_1-C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, ou butila). Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirimidinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirimidinila não substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirazinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirazinila não substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é piridazinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é piridanizila não substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é tiazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é tiazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é isotiazolila opcionalmente sub-

stituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é isotiazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é oxazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é oxazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é isoxazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é isoxazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é imidazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é imidazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirrolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirrolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é triazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{11} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é triazolila não substituída.

[0075] Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é benzila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é arila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é arila não substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é fenila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é

fenila não substituída.

[0076] Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é heteroarila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é piridinila opcionalmente substituída com uma ou duas C_1-C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, ou butila). Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirimidinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirimidinila não substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirazinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirazinila não substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é piridazinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é piridanizila não substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é tiazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é tiazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é isotiazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é isotiazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é oxazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é oxazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é isoxazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é isoxazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirazolila opcionalmente substituída. Em algumas

modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é imidazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é imidazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirrolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirrolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é triazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{12} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é triazolila não substituída.

[0077] Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é benzila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é arila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é arila não substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é fenila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é fenila não substituída.

[0078] Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é heteroarila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é piridinila opcionalmente substituída com uma ou duas C_1-C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, ou butila). Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirimidinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirimidinila não substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pi-

razinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirazinila não substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é piridazinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é piridanizila não substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é tiazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é tiazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é isotiazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é isotiazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é oxazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é oxazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é isoxazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é isoxazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é imidazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é imidazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirrolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirrolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é triazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{13} de qualquer

uma das fórmulas descritas aqui é triazolila não substituída.

[0079] Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é benzila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é arila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é arila não substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é fenila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é fenila não substituída.

[0080] Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é heteroarila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é piridinila opcionalmente substituída com uma ou duas C_1-C_4 alquila (por exemplo, metila, etila, propila, ou butila). Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirimidinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirimidinila não substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirazinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirazinila não substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é piridazinila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é piridanizila não substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é tiazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é tiazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é isotiazolila opcionalmente sub-

stituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é isotiazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é oxazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é oxazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é isoxazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é isoxazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é imidazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é imidazolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirrolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é pirrolila não substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é triazolila opcionalmente substituída. Em algumas modalidades, R^{14} de qualquer uma das fórmulas descritas aqui é triazolila não substituída.

[0081] Em algumas modalidades de fórmula **I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa**, ou **IVb**, R^1 é hidrogênio; R^2 é hidrogênio ou metila; R^3 é hidrogênio; e R^4 é hidrogênio, metila, ou etila. Em algumas modalidades, R^1, R^2 e R^3 são hidrogênio, e R^4 é hidrogênio ou metila.

[0082] Em algumas modalidades de fórmula **I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa**, ou **IVb**, R^9 e R^{10} são cada qual independentemente hidrogênio, flúor, ou metila. Em algumas modalidades, R^9 e R^{10} são cada qual hidrogênio. Em algumas modalidades de fórmula **I, II, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IVa**, ou **IVb**, R^5, R^6, R^9 e R^{10} são all hidrogênio. Em algumas

modalidades de fórmula **I, IV, Ia, Ib, IVa**, ou **IVb**, R^5, R6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} são all hidrogênio.

[0083] Em algumas modalidades de fórmula **I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa**, ou **IVb**, R^1, R^2, R^3, R^9 e R^{10} são hidrogênio, R^4 é hidrogênio ou metila, e, quando presentes, R^5, R^6, R^7, e R^8 são todos hidrogênio.

[0084] Em algumas modalidades de fórmula **I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa**, ou **IVb**, todos de R^1, R^2, R^3, R^9, R^{10}, e R^{14}, e R^5, R^6, R^7, e R^8, quando presentes, são hidrogênio; R^4 é hidrogênio ou metila; e um de R^{11}, R^{12} ou R^{13} é piridina, e os dois restantes são hidrogênio.

[0085] Em algumas modalidades de fórmula **I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa**, ou **IVb**, R^{11} é piridina e R^{12}, R^{13} e R^{14} são hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{12} é piridina R^{11}, R^{13} e R^{14} são hidrogênio. Em algumas modalidades, R^{13} é piridina e R^{11}, R^{12} e R^{14} são hidrogênio. Em algumas modalidades, a piridina é 3-piridinila. Em algumas modalidades, a piridina é 4-piridinila. Em algumas modalidades, a piridina é 2-piridinila. Em algumas modalidades, R^{11} é 2-piridinila. Em outras modalidades, R^{11} é 3-piridinila. Em algumas modalidades, R^{11} é 4-piridinila. Ainda em outras modalidades, R^{13} é 3-piridinila. Em algumas modalidades, R^{13} é 4-piridinila. Em algumas modalidades, R^{12} é 3-piridinila.

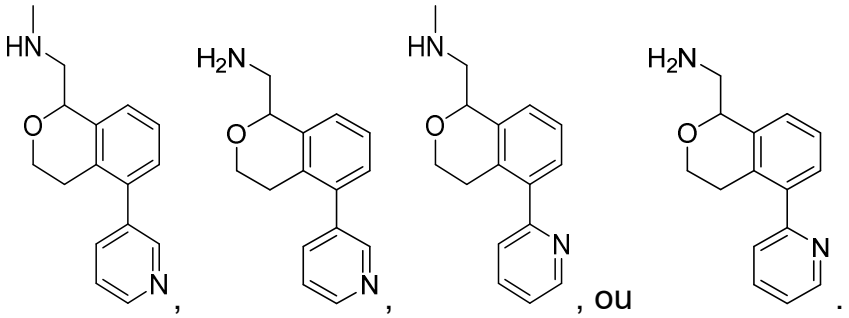
[0086] Em algumas modalidades de fórmula **I, III, Ia, Ib, IIIa**, ou **IIIb**, R^{11} é piridina. Em algumas modalidades, R^{11} é 3-piridinila. Em algumas modalidades, R^{11} é 4-piridinila. Em algumas modalidades, R^{11} é 2-piridinila.

[0087] Em algumas modalidades de fórmula **I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa,** ou **IVb**, todos de R^1, R^2, R^3, R^9, R^{10}, R^{12}, R^{13} e R^{14}, e R^5, R^6, R^7 e R^8, quando presentes, são hidrogênio; R^4 é hidrogênio ou metila; e R^{11} é 3-piridinila ou 4-piridinila.

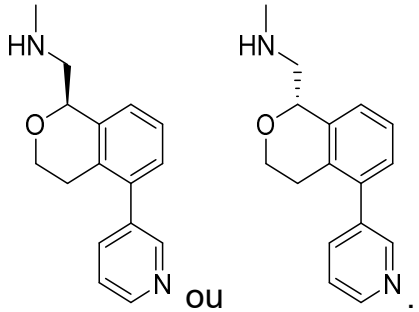
[0088] Em algumas modalidades de fórmula **I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa,**

IIb, IIIa, IIIb, IVa, ou **IVb**, todos de R^1, R^2, R^3, R^9, R^{10}, R^{12}, R^{13} e R^{14}, e R^5, R^6, R^7 e R^8, quando presentes, são hidrogênio; R^4 é hidrogênio ou metila; e R^{11} é 1-piridinila, 5-tiazolila, 4-pirimidinila, 2-pirazinila, 3-isoxazolila, 4-isoxazolila, 5-isoxazolila, 5-oxazolila ou 4-pirazolila.

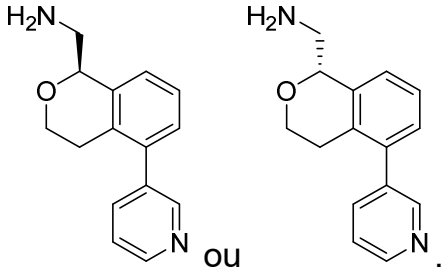
[0089] Em algumas modalidades de fórmula I, o composto é:



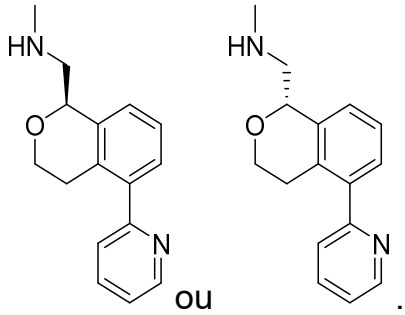
[0090] Em algumas modalidades de fórmula I, o composto é:



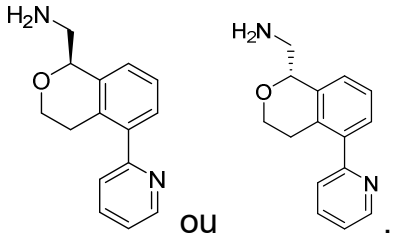
[0091] Em algumas modalidades de fórmula I, o composto é:



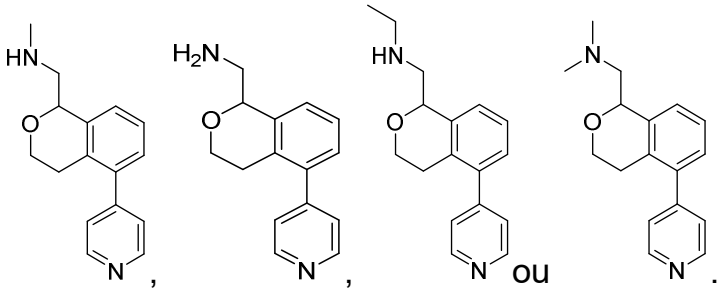
[0092] Em algumas modalidades de fórmula I, o composto é:



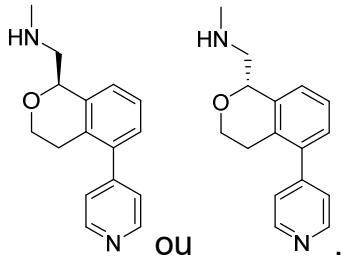
[0093] Em algumas modalidades de fórmula I, o composto é:



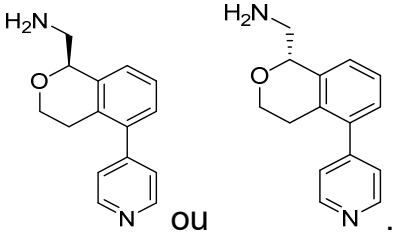
[0094] Em algumas modalidades de fórmula I, o composto é:



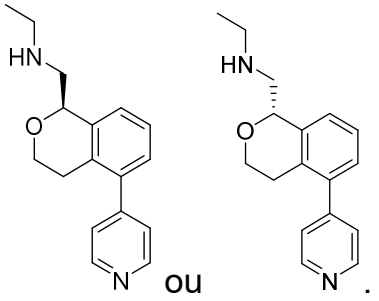
[0095] Em algumas modalidades de fórmula I, o composto é:



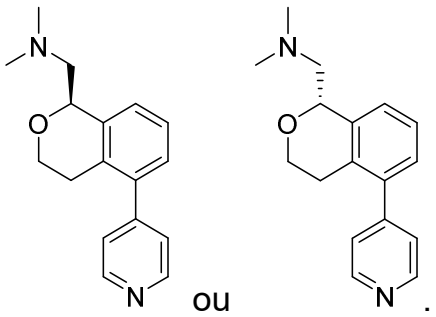
[0096] Em algumas modalidades de fórmula I, o composto é:



[0097] Em algumas modalidades de fórmula I, o composto é:



[0098] Em algumas modalidades de fórmula I, o composto é:

 ou .

[0099] Em algumas modalidades de fórmula **I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa**, ou **IVb**, todos de R^1, R^2, R^3, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} e R^{14}, e R^5, R^6, R^7 e R^8, quando presentes, são hidrogênio; R^4 é hidrogênio ou metila; e R^{13} é 3-piridinila ou 4-piridinila.

Compostos e Definições:

[00100] Como usado aqui, as formas singulares "um, uma (a)", "um, uma (an)" e "o, a" destinam-se a incluir também as formas no plural, a menos que o contexto claramente indique de outro modo.

[00101] Compostos e composições descritos aqui incluem aqueles descritos de modo geral acima, e são também ilustrados pelas classes, subclasses, e espécies descritas aqui. Como usado aqui, as seguintes definições devem aplicar-se, a menos que de outro modo indicado. Uma lista abrangente de abreviações utilizadas por químicos orgânicos (isto é, pessoas versadas na técnica) aparece na primeira edição de cada volume do Journal of Organic Chemistry. As definições das mesmas, que são tipicamente apresentadas em uma tabela intitulada "Lista Padrão de Abreviações" são as definições usadas aqui, a menos que de outro modo indicado aqui.

[00102] Um valor ou faixa numérica de valores descritos aqui (por exemplo, uma temperatura ou faixa de temperatura específica, massa, uma porcentagem, uma posição de pico ou tempo de retenção, tal como em análise por RMN ou HPLC), indica que o valor ou faixa pode divergir em uma extensão considerada razoável para alguém versado na técnica, enquanto ainda descrevendo o composto particular. Especificamente,o valor ou faixa numérica de valores pode variar em 5%,

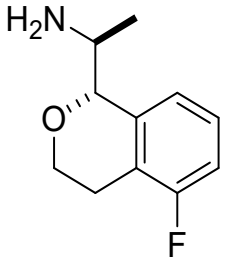
4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% ou 0,1% do valor ou faixa de valores relacionados. Em algumas modalidades, o valor ou faixa numérica de valores pode variar em 5%.

[00103] Em algumas modalidades, 1 a n átomos de hidrogênio ligados a um átomo de carbono em um ou mais dos compostos descritos aqui podem ser substituídos por um átomo de deutério ou D, onde n é o número de átomos de hidrogênio na molécula. Como conhecido na técnica, o átomo de deutério é um isótopo não radioativo do átomo de hidrogênio. Tais compostos deuterados podem aumentar a resistência ao metabolismo, e desse modo, podem ser úteis para aumentar a meia vida dos compostos descritos aqui ou sais farmaceuticamente aceitáveis, isômero, ou uma mistura dos mesmos quando administrados a um mamífero. Veja, por exemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Tais compostos deuterados podem ser sintetizados por métodos conhecidos na técnica, por exemplo, empregando materiais de partida, nos quais um ou mais átomos de hidrogênio foram substituídos por deutério.

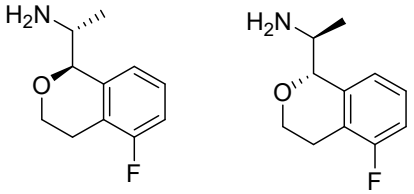
[00104] Em algumas modalidades, outros isótopos podem ser incorporados em um ou mais dos compostos descritos aqui. Exemplos de outros isótopos que podem ser incorporados nos compostos descritos incluem isótopos de hidrogênio, carbono, nitrogênio, oxigênio, fósforo, flúor, cloro, e iodo, tal como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, e ^{125}I, respectivamente. A substituição com isótopos emissores de pósitron, tais como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O e ^{13}N, pode ser útil em estudos de Topografia de Emissão de Pósitron (PET) para exame de ocupância de receptor de substrato. Compostos isotopicamente rotulados podem geralmente ser preparados por técnicas convencionais conhecidas por aqueles versados na técnica ou por processos análogos àqueles descritos nos Exemplos como estabele-

cido abaixo usando um reagente isotopicamente rotulado apropriado no lugar do reagente não rotulado anteriormente empregado.

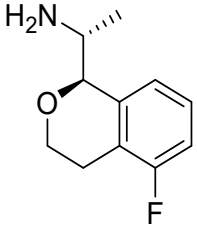
[00105] As representações gráficas de compostos racêmicos, ambiscalênicos e escalênicos enantiomericamente puros usados aqui são uma versão modificada das denotações retiradas de Maehr J. Chem. Ed. 62, 114-120 (1985): linhas simples não fornecem nenhuma informação sobre a estereoquímica e transmitem apenas conectividade; cunhas sólidas e tracejadas são usadas para denotar a configuração absoluta de um elemento quiral; linhas em negrito sólidas e tracejadas são descrições geométricas que indicam a configuração relativa mostrada, porém não necessariamente denotam o caráter racêmico; e delineações em cunha e linhas pontilhadas ou tracejadas denotam compostos enantiomericamente puros de configuração absoluta indeterminada. Por exemplo, a representação gráfica



indica uma relação *trans* entre os dois centros quirais, isto é, qualquer uma ou ambas as duas representações abaixo:



em qualquer relação, de enantiômeros puros para racematos, enquanto a representação:



indica *((R)-1-((R)*-5-fluoroisocroman-1-il)etan-1-amina pura. Para o propósito da presente invenção, um enantiômero "puro" ou "substancialmente puro" destina-se a significar que o enantiômero é de pelo menos 95% da configuração mostrada e 5% ou menos de outros enantiômeros. Similarmente, um diastereômero "puro" ou "substancialmente puro" destina-se a significar que o diastereômero é de pelo menos 95% da configuração relativa mostrada e 5% ou menos de outros diastereômeros. No texto que descreve a estereoquímica dos exemplos, a convenção de *Chemical Abstracts* é usada. Desse modo *"(R)-1-((R)*-5-rel-…" indica que os dois centros quirais estão em tal relação relativa, que seria descrita em um diagrama estrutural por linhas sólidas em negrito e tracejadas, enquanto "*(R)-1-((R)*-5-…" sem o "*rel*" indica um enantiômero simples de tal configuração absoluta, que seria descrita em um diagrama estrutural por cunhas sólidas e tracejadas.

[00106] O "excesso enantiomérico" ou "% de excesso enantiomérico" de uma composição pode ser calculada usando a equação mostrada abaixo. No exemplo mostrado abaixo, uma composição contém 90% de um enantiômero, por exemplo, o enantiômero S, e 10% do outro enantiômero, por exemplo, o enantiômero R . ee=(90 a 10)/100=80%.

[00107] Desse modo, uma composição contendo 90% de um enantiômero e 10% do outro enantiômero é referida ter um excesso enantiomérico de 80%. Algumas composições descritas aqui contêm um excesso enantiomérico de pelo menos cerca de 50%, 75%, 90%, 95%, ou 99% do enantiômero S. Em outras palavras, as composições contêm um excesso enantiomérico do enantiômero S sobre o enantiômero R. Em outras modalidades, algumas composições descritas aqui contêm um excesso enantiomérico de pelo menos cerca de 50%, 75%, 90%, 95%, ou 99% do enantiômero R. Em outras palavras, as

composições contêm um excesso enantiomérico do enantiômero R sobre o enantiômero S.

[00108] Por exemplo, um isômero/enantiômero pode, em algumas modalidades, ser fornecido substancialmente livre do enantiômero correspondente, e pode também ser referido como "opticamente enriquecido," "enantiomericamente enriquecido," "enantiomericamente puro" e "não racêmico," como usado alternadamente aqui. Estes termos referem-se às composições nas quais a porcentagem por peso de um enantiômero é maior do que a quantidade de um tal enantiômero em uma mistura de controle da composição racêmica (por exemplo, mais do que 1:1 por peso). Por exemplo, uma preparação enantiomericamente enriquecida do enantiômero S, significa a preparação do composto tendo mais do que cerca de 50% por peso do enantiômero S com relação ao enantiômero R, tal como pelo menos cerca de 75% por peso, além disso, tal como pelo menos cerca de 80% por peso. Em algumas modalidades, o enriquecimento pode ser muito maior do que cerca de 80% por peso, fornecendo uma preparação "substancialmente enantiomericamente enriquecida," "substancialmente enantiomericamente pura" ou uma "preparação substancialmente não racêmica", que se refere às preparações de composições que têm pelo menos cerca de 85% por peso de um enantiômero relativo a outro enantiômero, tal como pelo menos cerca de 90% por peso, e também tal como pelo menos 95% por peso. Em algumas modalidades, o composto fornecido aqui é constituído de pelo menos cerca de 90% por peso de um enantiômero. Em algumas modalidades, o composto é constituído de pelo menos cerca de 95%, 98%, ou 99% por peso de um enantiômero.

[00109] Em algumas modalidades, o composto é uma mistura racêmica de isômeros (*S*) e (*R*). Em algumas modalidades, é fornecida aqui uma mistura de compostos, em que os compostos individuais da

mistura existem predominatemente emu ma configuração isomérica (*S*) ou (*R*). Por exemplo, a mistura de compostos tem um excess enantiomérico (*S*) de mais do que cerca de 55%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98%, cerca de 99%, cerca de 99,5%, ou mais. Em algumas modalidades, a mistura de compostos tem um excesso enantiomérico (*S*) de mais do que cerca de 55% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 60% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 65% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 70% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 75% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 80% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 85% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 90% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 95% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 96% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 97% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 98% a mais do que cerca de 99,5%, mais do que cerca de 99% a cerca de 99,5%, ou mais.

[00110] Em algumas modalidades, a mistura de compostos tem uma pureza enantiomérica (*R*) de mais do que cerca de 55%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98%, cerca de 99%, cerca de 99,5% ou mais. Em outras modalidades, a mistura de compostos tem um excesso enantiomérico (*R*) de mais do que cerca de 55% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 60% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 65% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 70% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 75% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 80% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 85% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 90% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 95% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 96% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 97% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 98% a

mais do que cerca de 99,5%, mais do que cerca de 99% a cerca de 99,5% ou mais.

[00111] Em algumas modalidades, a mistura de compostos contém entidades químicas idênticas, exceto por suas orientações stereoquímicas, a saber, isômeros (*S*) ou (*R*). Por exemplo, se um composto descrito aqui tiver a unidade --CH(R)--, e R não for hidrogênio, então o --CH(R)-- estará em uma orientação estereoquímica (*S*) ou (*R*) para cada uma das entidades químicas. Em algumas modalidades, a mistura de entidades químicas idênticas é uma mistura racêmica de isômeros (*S*) e (*R*). Em algumas modalidades, a mistura das entidades químicas idênticas (exceto para suas orientações estereoquímicas), contém predominantemente isômeros (*S*) ou predominantemente isômeros (*R*). Por exemplo, os isômeros (*S*) na mistura de entidades químicas idênticas estão presentes em cerca de 55%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98%, cerca de 99%, cerca de 99,5%, ou mais, com relação aos isômeros (*R*). Em algumas modalidades, os isômeros (*S*) na mistura de entidades químicas idênticas estão presentes em um excesso enantiomérico (*S*) de mais do que cerca de 55% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 60% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 65% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 70% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 75% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 80% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 85% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 90% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 95% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 96% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 97% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 98% a mais do que cerca de 99,5%, mais do que cerca de 99% a cerca de 99,5% ou mais.

[00112] Em algumas modalidades, os isômeros (*R*) na mistura de

entidades químicas idênticas (exceto por suas orientações estereoquímicas), estão presentes em cerca de 55%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 95%, cerca de 96%, cerca de 97%, cerca de 98%, cerca de 99%, cerca de 99,5%, ou mais, com relação aos isômeros (*S*). Em algumas modalidades, os isômeros (*R*) na mistura de entidades químicas idênticas (exceto por suas orientações estereoquímicas), estão presentes em um excesso enantiomérico (*R*) de mais do que cerca de 55% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 60% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 65% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 70% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 75% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 80% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 85% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 90% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 95% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 96% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 97% a cerca de 99,5%, mais do que cerca de 98% a mais do que cerca de 99,5%, mais do que cerca de 99% a cerca de 99,5%, ou mais.

[00113] Hidrocarbila refere-se a qualquer substituinte compreendido de hidrogênio e carbono como os únicos constituintes elementares. C_1 a C_{20} hidrocarbonetos inclui, por exemplo, alquila, cicloalquila, policicloalquila, alquenila, alquinila, arila e combinações das mesmas. Exemplos incluem benzila, fenetila, ciclo-hexilmetila, adamantila, canforila e naftiletila. Hidrocarbonetos aromáticos incluem benzeno (fenila), naftaleno (naftila), antraceno, etc. Hidrocarbonetos alifáticos são hidrocarbonetos que não são aromáticos; ele podem ser saturados ou insaturados, cíclicos, lineares ou ramificados, ou combinações dos mesmos. Hidrocarbonetos alifáticos incluem, por exemplo, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, e combinações das mesmas. Exemplos não limitantes de hidrocarbonetos alifáticos incluem isopropila, 2-butenila, 2-butinila, ciclopentila, ciclo-

propilmetila, norbornila, e similares.

[00114] A menos que de outro modo especificado, alquila (ou alquileno) destina-se a incluir estruturas de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado e combinações das mesmas. Alquila refere-se aos grupos alquila de 1 a 20 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 10 átomos de carbono, mais preferivelmente 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de grupos alquila incluem metila, etila, propila, isopropila, *n*-butila, *s*-butila, *t*-butila e similares.

[00115] Cicloalquila é um subgrupo de hidrocarboneto e inclui grupos hidrocarboneto cíclicos de 3 a 8 átomos de carbono. Em algumas modalidades, cicloalquila é um hidrocarrboneto cíclico, saturado ou parcialmente saturado. Exemplos de grupos cicloalquila incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentil, norbornila e similares.

[00116] A menos que de outro modo especificado, o termo "carbociclo" destina-se a incluir sistemas de anel, em que os átomos de anel são todos carbono, porém de qualquer estado de oxidação. Desse modo, (C_3-C_{10}) carbociclo refere-se tanto a sistemas não aromáticos quanto aromáticos, incluindo tais sistemas como ciclopropano, benzeno e ciclo-hexeno; (C_8-C_{12})carbopoliciclo refere-se a tais sistemas como norbornano, decalina, indano e naftaleno. Carbociclo, se não de outro modo limitado, refere-se aos monociclos, biciclos e policiclos, incluindo estruturas em ponte.

[00117] Heterociclo significa um resíduo carbociclo alifático ou aromático, em que de um a quatro carbonos são substituídos por um heteroátomo selecionado do grupo que consiste em N, O, e S. Os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem opcionalmente ser oxidados, e o heteroátomo de nitrogênio pode opcionalmente ser quaternizado. A menos que de outro modo especificado, um heterociclo pode ser não aromático (heteroalifático) ou aromático (heteroarila). Heterociclo, se não de outro modo limitado, refere-se aos monociclos, biciclos e

policiclos, incluindo estruturas em ponte. Exemplos de heterociclos incluem, porém não estão limitados a, pirrolidina, pirazol, pirrol, indol, quinolina, isoquinolina, tetra-hidroisoquinolina, benzofurano, benzodioxano, benzodioxol (comumente referido como metilenodioxifenila, quando ocorrendo como um substituinte), tetrazol, morfolina, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, tiofeno, furano, oxazol, oxazolina, isoxazol, atrofina, dioxano, tetra-hidrofurano e similares. Exemplos de resíduos de heterociclila incluem piperazinila, piperidinila, pirazolidinila, imidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, pirazinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, tiazolidinila, isotiazolila, quinuclidinila, isotiazolidinila, benzimidazolila, tiadiazolila, benzopiranila, benzotiazolila, tetra-hidrofurila, tetra-hidropiranila, tienila (também historicamente chamada tiofenila), benzotienila, tiamorfolinila, oxadiazolila, triazolila e tetra-hidroquinolinila. Em algumas modalidades, dependendo do contexto e valência, o heterociclo tal como uma heteroarila pode ser escrito em sua forma de não resíduo, por exemplo, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol, pirrol, etc., embora estejam se referindo à forma correspondente de resíduo, por exemplo, piridinila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, tiazolila, isotiazolila, oxazolila, isoxazolila, pirazolila, imidazolila, pirrolila, etc.

[00118] Hidrocarbilóxi refere-se aos grupos de 1 a 20 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 10 átomos de carbono, mais preferivelmente 1 a 6 átomos de carbono ligados à estrutura de origem através de um oxigênio. Alcóxi é um subgrupo de hidrocarbilóxi e inclui grupos de configuração linear ou ramificada. Exemplos incluem metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi e similares. Alcóxi inferior refere-se aos grupos contendo um a quatro carbonos. O termo "halogênio" significa átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo.

[00119] O termo "halogênio" significa flúor, cloro, bromo ou iodo. Em algumas modalidades, halogênio é flúor, cloro, ou bromo. Em uma

modalidade, halogênio pode ser flúor ou cloro. Em algumas modalidades, halogênio é flúor. Em algumas modalidades, halogênio é cloro.

[00120] A menos que de outro modo especificado, acila refere-se à formila e aos grupos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8 átomos de carbono de uma configuração cíclica linear, ramificada, saturada, insaturada e aromática e combinações dos mesmos, ligados à estrutura de origem através de uma funcionalidade carbonila. Exemplos incluem acetila, benzoila, propionila, isobutirila e similares. Acila inferior refere-se aos grupos contendo um a quatro carbonos. O oxigênio de ligação dupla, quando referindo-se como o próprio substituinte é chamado "oxo".

[00121] Como usado aqui, o termo "opcionalmente substituído" pode ser usado alternadamente com "não substituído ou substituído". O termo "substituído" refere-se à substituição de um ou mais átomos de hidrogênio em um grupo especificado com um radical especificado. Por exemplo, alquila, arila, cicloalquila, heterociclila substituída, etc., referem-se à alquila, arila, cicloalquila, ou heterociclila em que um ou mais átomos de H em cada resíduo são substituídos com halogênio, haloalquila, hidrocarbila, acila, alcoxialquila, hidróxi alquila inferior, carbonila, fenila, heteroarila, benzenossulfonila, hidróxi, hidrocarbilóxi, haloalcóxi, oxa-alquila, carbóxi, alcoxicarbonila [-C(=O)O-alquil], alcoxicarbonilamino [HNC(=O)O-alquil], aminocarbonila (também conhecida como carboxamido) [-C(=O)NH_2], alquilaminocarbonila [-C(=O)NH-alquil], dialquilaminocarbonila [-C(=O)N(alquil)$_2$], ciano, acetóxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, (alquil)(aril)aminoalquila, alquilaminoalquila (incluindo cicloalquilaminoalquila), dialquilaminoalquila, dialquilaminoalcóxi, heterociclilalcóxi, mercapto, alquiltio, sulfóxido, sulfona, sulfonilamino, alquilsulfinila, alquilsulfonila, acilaminoalquila, acilaminoalcóxi, acilamino, amidino, arila, benzila, heterociclila, heterociclilalquila, fenóxi, benzilóxi, heteroarilóxi, hidróxi-imino, alcoxi-imino, oxa-alquila, aminossulfonila, tritila, amidino, guanidino, ureido, ben-

ziloxifenila, e benziloxi. "Oxo" está também incluído entre os substituintes referidos como "opcionalmente substituídos"; será apreciado pelas pessoas versadas na técnica que, porque oxo é um radical divalente, existem circunstâncias em que ele não será apreciado como um substituinte (por exemplo, na fenila). Em uma modalidade, 1, 2, ou 3 átomos de hidrogênio são substituídos com um radical especificado. No caso de alquila e cicloalquila, mais do que três átomos de hidrogênio podem ser substituídos por flúor; De fato, todos os átomos de hidrogênio disponíveis seriam substituídos por flúor. Em modalidades particulares, os substituintes são halogênio, halo(C_1-C_4)hidrocarbila, halo(C_1-C_4)hidrocarbilóxi, ciano, tiocianato, (C_1-C_4))hidrocarbilsulfinila, (C_1-C_4)hidrocarbil-sulfonila, aminossulfonila, nitro, acetila, e acetamido. Substituintes preferidos são halogênio, (C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alcóxi, (C_1-C_4)fluoroalquila, (C_1-C_4)fluoroalcóxi, hidróxi, amino, (C_1-C_4)alquilamino, di(C_1-C_4)alquilamino, (C_1-C_4)acilamino, (C_1-C_4)fluoroalquila e (C_1-C_4)fluoroalcóxi.

[00122] Substituintes R^n são geralmente definidos quando introduzidos e mantêm tal definição por todo o relatório descritivo e reivindicações.

[00123] Como usado aqui, e como seria entendido por alguém versado na técnica, a recitação de "um composto" - a menos que expressamente também limitada - destina-se a incluir sais de tal composto. Desse modo, por exemplo, a recitação de "um composto de fórmula I" como descrito acima, que contém um resíduo de amina básica $-NR^3R^4$, incluiria sais $-NHR^3R^{4+}$ X^-, em que X^- é qualquer contraíon. Em uma modalidade particular, o termo "composto de fórmula I" refere-se ao composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; este termo refere-se a um sal farmaceuticamente aceitável do composto, mesmo se não explicitamente estabelecido. A menos que de outro modo estabelecido ou descrito, as estruturas descritas aqui destinam-

se a incluir todas as formas estereoisoméricas (por exemplo, enantioméricas, diastereoméricas, e *cis-trans* isoméricas) da estrutura; por exemplo, as configurações *R e S* para cada centro assimétrico, isômeros de ligação dupla (*Z*) e (*E*), e isômeros conformacionais (*Z*) e (*E*). Portanto, isômeros estereoquímicos simples, bem como misturas enantioméricas, diastereoméricas, e *cis-trans* isoméricas (ou conformacionais) dos presentes compostos estão no escopo da invenção. A menos que de outro modo estabelecido, todas as formas tautoméricas dos compostos da invenção estão no escopo da invenção. Adicionalmente, a menos que de outro modo estabelecido, as estruturas descritas aqui também se destinam a incluir compostos que diferem apenas na presença de um ou mais átomos isotopicamente enriquecidos. Por exemplo, compostos tendo as presents estruturas, exceto para a substituição de hidrogênio por deutério ou trício, ou a substituição de um carbono por um átomo enriquecido por ^{13}C- ou ^{14}C estão no escopo desta invenção. Além de seus usos terapêuticos, tais compostos são úteis, por exemplo, como ferramentas analíticas ou sondas em ensaios biológicos.

[00124] Como usado aqui, "fórmulas" refere-se a qualquer uma ou mais de fórmulas **I, II, III, IV, Ia, Ib, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIg, IIh, IIi, IIj, IIk, IIm, IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IIIe, IIIf, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, ou IVf**.

[00125] Como usado aqui, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se àqueles sais que são, dentro do escopo do julgamento medico seguro, adequados para uso em contato com os tecidos de humanos e animais menores sem toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica e similares, e são comensuráveis com uma relação risco/benefício razoável. Sais farmaceuticamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, S. M. Berge *et al.,* descrevem sais farmaceuticamente aceitáveis em detalhes em *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1–19. Sais farmaceuticamente aceitáveis dos

compostos desta invenção incluem aqueles derivados de bases e ácidos inorgânicos e orgânicos. Exemplos de sais de adição de ácido não tóxicos, farmaceuticamente aceitáveis são sais de um grupo amino formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido perclórico ou com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico ou ácido malônico ou usando outros métodos usados na técnica tal como permuta de íon. Outros sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digliconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, formiato, fumarato, glico-heptonato, glicerofosfato, gliconato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, hidroiodeto, 2-hidróxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, sulfato de laurila, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3–fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, p-toluenossulfonato, undecanoato, valerato, e similares. Embora contraíons farmaceuticamente aceitáveis sejam preferidos para preparação de formulações farmacêuticas, outros ânions são bastante aceitáveis como intermediários sintéticos. Desse modo, X pode ser ânions farmaceuticamente indesejáveis, tais como iodeto, oxalato, trifluorometanossulfonato e similares, quando tais sais são intermediários químicos.

[00126] A menos que de outro modo especificado, a palavra "inclui" (ou qualquer variação da mesma, por exemplo, "incluir", "incluindo", etc.) destina-se a ser de sentido aberto. Por exemplo, "A inclui 1, 2 e 3" significa que A inclui, porém não está limitado a, 1, 2 e 3. Como usado aqui, os termos "compreendendo" ou variantes gramaticais dos mes-

mos devem ser considerados como especificando as características, números inteiros, etapas ou componentes estabelecidos, porém não excluir a adição de uma ou mais características, números inteiros, etapas, componentes ou grupos dos mesmos adicionais.

[00127] A menos que de outro modo especificado, a frase "tal como" destina-se a ser de sentido aberto. Por exemplo, "A pode ser um halogênio, tal como cloro ou bromo" significa que A pode ser, porém não está limitado a, cloro ou bromo.

[00128] Em algumas modalidades, são fornecidas composições compreendendo um composto descrito aqui (ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo) e um portador, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, a quantidade de composto em composições é tal que é eficaz para tratar, prevenir, e/ou controlar várias doenças ou distúrbios neurológicos e/ou psiquiátricos e/ou sintomas em um indivíduo. Em algumas modalidades, uma composição é formulada para administração a um indivíduo em necessidade de tal composição. Em algumas modalidades, uma composição é formulada para administração oral a um indivíduo.

[00129] Como usado aqui, o termo "indivíduo" ao qual a administração é contemplada inclui, porém não está limitado a, humanos (isto é, um homem ou mulher de qualquer grupo de idade, por exemplo, um indivíduo (por exemplo, bebê, criança, adolescente) ou indivíduo adulto (por exemplo, adulto jovem, adulto de meia-idade ou adulto idoso)) e/ou outros primatas (por exemplo, macacos cinomolgos, macacos resos); mamíferos, incluindo animais comercialmente relevantes tais como gado, porcos, ovelha, cabras, gatos, e/ou cachorros; e/ou pássaros, incluindo aves comercialmente relevantes tais como galinhas, patos, ganso, codorniz, e/ou perus. O "indivíduo" pode ter sido independentemente diagnosticado com uma doença ou distúrbio descrito aqui, pode estar atualmente experimentando sintomas associ-

ados com uma doença ou distúrbio descrito aqui, ou pode ter experimentado sintomas de uma doença ou distúrbio descrito aqui no passado, pode estar em risco de desenvolver uma doença ou distúrbio descrito aqui, ou pode estar reportando um ou mais sintomas de uma doença ou distúrbio descrito aqui, embora um diagnóstico possa ainda não ter sido feito. Em algumas modalidades, o indivíduo é um humano que pode ter independentemente sido diagnosticado com uma doença ou distúrbio descrito aqui, pode estar atualmente experimentando sintomas associados com uma doença ou distúrbio descrito aqui, ou pode ter experimentado sintomas de uma doença ou distúrbio descrito aqui no passado, pode estar em risco de desenvolver uma doença ou distúrbio descrito aqui, ou pode estar reportando um ou mais sintomas de uma doença ou distúrbio descrito aqui, embora um diagnóstico possa ainda não ter sido feito.

[00130] Em certas modalidades, é fornecida aqui uma composição (por exemplo, uma composição farmacêutica) compreendendo um composto descrito aqui e excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, é fornecido aqui um método de tratamento de doenças ou distúrbios neurológicos ou psiquiátricos em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um composto ou uma composição farmacêutica descrita aqui. Exemplos de portadores e excipients são bem conhecidos por aqueles versados na técnica e são descritos em detalhes em, por exemplo, Ansel, Howard C., *et al.,* Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., *et al.* Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; e Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. As formulações podem também incluir um ou mais tampões, agentes estabili-

zantes, tensoativos, agentes umectantes, agentes lubrificantes, emulsificantes, agentes de suspensão, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de processamento, corantes, adoçantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes, diluentes e outros aditivos conhecidos para fornecer uma apresentação elegante do fármaco (isto é, um composto da presente invenção ou composição farmacêutica do mesmo) ou auxiliar na fabricação do produto farmacêutico (isto é, medicamento).

[00131] As composições da presente invenção podem ser administradas oralmente, parenteralmente, por inalação, topicamente, retalmente, nasalmente, bucalmente, sublingualmente, vaginalmente ou por meio de um reservatório implantado. O termo "parenteral" como usado aqui inclui injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intrasternal, intratecal, intra-hepática, intralesional e intracraniana ou técnicas de infusão. Em algumas modalidades, as composições são administradas oralmente, intraperitonealmente ou intravenosamente. As formas injetáveis estéreis das composições desta invenção podem ser suspensões aquosas ou oleaginosas. Estas suspensões podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas na técnica, usando agentes dispersantes ou umectantes e agentes de suspensão adequados. A preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parentericamente aceitável não tóxico, por exemplo como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução isotônica de cloreto de sódio. Além disso, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como meio de suspensão ou solvente. As composições farmaceuticamente aceitáveis desta invenção podem ser administradas oralmente em qualquer forma de dosagem oralmente aceitável, incluindo cápsulas,

comprimidos, suspensões ou soluções aquosas.

[00132] A quantidade de composto que pode ser combinada com os materiais portadores para produzir uma composição em uma forma de dosagem simples variará dependendo de uma variedade de fatores, incluindo o hospedeiro tratado e o modo particular de administração. Deve também ser entendido que uma dosagem específica e regime de tratamento para qualquer indivíduo dependerá de uma variedade de fatores, incluindo a atividade do composto específico empregado, idade, peso corporal, estado geral de saúde, sexo, dieta, tempo de administração, taxa de excreção, combinação de fármacos e julgamento do médico assistente e gravidade da doença específica tratada. A quantidade de um composto descrito aqui na composição também dependerá do composto específico na composição.

[00133] Como usado aqui, os termos "tratamento," "tratar," e "tratando" referem-se a reverter, aliviar, retardar o início de, ou inibir o progresso de uma doença ou distúrbio, ou um ou mais sintomas dos mesmos, como descrito aqui. Em algumas modalidades, o tratamento de uma doença ou distúrbio é um método para obtenção de resultados benéficos ou desejados incluindo, porém não limitados a, benefício terapêutico. Benefício terapêutico inclui erradicação e/ou melhora do distúrbio subjacente sendo tratado; ele também inclui a erradicação e/ou melhora de um ou mais dos sintomas associados com o distúrbio subjacente, de modo que uma melhora seja observada no indivíduo, apesar de o indivíduo poder ser ainda acometido com o distúrbio subjacente. Em algumas modalidades, "tratamento" ou "tratar" inclui um ou mais dos seguintes: (a) inibir o distúrbio (por exemplo, diminuir um ou mais sintomas resultantes do distúrbio, e/ou diminuir a extensão do distúrbio); (b) retardar ou interromper o desenvolvimento de um ou mais sintomas associados com o distúrbio (por exemplo, estabilizar o distúrbio e/ou retardar a piora ou progressão do distúrbio); e/ou (c)

aliviar o distúrbio (por exemplo, causar a regressão dos sintomas clínicos, melhorar o distúrbio, atrasar a progressão do distúrbio e/ou aumentar a qualidade de vida). Em algumas modalidades, o tratamento pode ser administrado após o desenvolvimento de um ou mais sintomas. Em outras modalidades, o tratamento pode ser administrado na ausência de sintomas. Por exemplo, o tratamento pode ser administrado a um indivíduo suscetível antes do início dos sintomas (por exemplo, à luz de um histórico de sintomas e/ou à luz de fatores genéticos ou outros fatores de suscetibilidade). O tratamento também pode ser continuado após a resolução dos sintomas, por exemplo, para evitar ou retardar sua recorrência.

[00134] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos para o tratamento de uma doença ou distúrbio neurológico ou psiquiátrico em um indivíduo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de um composto desta invenção (ou seu sal farmaceuticamente aceitável), ou composição compreendendo um composto desta invenção (ou seu sal farmaceuticamente aceitável). Doenças e distúrbios neurológicos e/ou psiquiátricos podem exibir uma variedade de sintomas psiquiátricos e comportamentais, incluindo apatia, depressão, ansiedade, comprometimento cognitivo, psicose, controle ruim de impulso, agitação, agressão e perturbações do sono.

[00135] Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico ou psiquiátrico é selecionado de um distúrbio psicótico, incluindo esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatônica ou não diferenciada), transtorno esquizofreniforme, transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante, transtorno psicótico breve, transtorno psicótico compartilhado, transtorno psicótico devido a uma condição médica geral e induzida por substância ou induzida por fármaco (por exemplo, fenciclidina, cetamina e outros anestésicos dissociativos, anfetamina e outros psicoestimulantes e cocaína) transtorno psicosepsicótico, psi-

cose associada a transtornos afetivos, psicose reativa breve, psicose esquizoafetiva, distúrbios do "espectro de esquizofrenia", tais como transtornos da personalidade esquizoide ou esquizotípica, ou doença associada com psicose (tal como depressão maior, transtorno maníaco-depressivo (bipolar), doença de Alzheimer e síndrome do estresse pós-traumático), incluindo tanto sintomas positivos, negativos quanto cognitivos da esquizofrenia e outras psicoses; distúrbios cognitivos incluindo demência (demência semântica, demência frontotemporal, demência com aspectos depressivos), persistência, demência subcortical, demência com Lewy Bodies, complexo de parkinsonismo-Demência ALS, demência associada à doença de Alzheimer, isquemia, demência com múltiplos infartos, trauma, problemas vasculares acidente vascular cerebral, doença do HIV, doença de Parkinson, doença de Huntington, síndrome de Down, doença de Pick, doença de Creutzfeldt-Jacob, hipóxia perinatal, abuso de substâncias), delírio, distúrbios amnésicos ou declínio cognitivo relacionado à idade; transtornos de ansiedade incluindo transtorno de estresse agudo, agorafobia, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo-compulsivo, ataque de pânico, transtorno do pânico, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de ansiedade de separação, fobia social, fobia específica, transtorno de ansiedade induzido por substância e ansiedade devido a uma condição médica geral; transtornos relacionados ao uso de substâncias e comportamentos viciantes (incluindo delírio induzido por substância, demência persistente, distúrbio amnésico persistente, transtorno psicótico ou transtorno de ansiedade; tolerância, dependência ou abstinência de substâncias incluindo álcool, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedativos, hipnóticos ou ansiolíticos); distúrbios alimentares, incluindo obesidade, bulimia nervosa, pica e distúrbios alimentares compulsivos; transtornos bipolares, incluindo tran-

storno bipolar I, transtorno bipolar II, transtorno ciclotímico, transtornos bipolares induzidos por substâncias/medicamentos e distúrbios relacionados, transtorno bipolar especificado e distúrbios relacionados devido a outra condição médica, outro transtorno bipolar especificado, e distúrbio relacionado e transtornos bipolares e relacionados não especificados; transtornos depressivos, incluindo depressão unipolar, depressão sazonal e depressão pós-parto, depressão atípica, depressão catatônica, depressão idosa, depressão endógena, depressão melancólica, depressão perinatal, depressão situacional, depressão crônica, síndrome pré-menstrual (TPM) e transtorno disfórico pré-menstrual (DCP)), transtornos do humor devido a uma condição médica geral, e transtornos do humor induzidos por substâncias; distúrbios de atenção, aprendizagem e do desenvolvimento, tais como transtorno invasivo do desenvolvimento, incluindo transtorno autista, distúrbios da atenção, incluindo transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) e transtorno de conduta; distúrbios tais como autismo, e transtornos do espectro autista (incluindo síndrome de Asperger, distúrbio generalizado do desenvolvimento, síndrome de Rett e síndrome do X frágil), depressão, esquecimento benigno, distúrbios de aprendizagem na infância, distúrbios específicos de aprendizagem, distúrbios do desenvolvimento intelectual e traumatismo craniano fechado; distúrbios do movimento e sintomas, incluindo tremores, discinesia, distonia, tiques, disfonia, ataxia, mioclonia, tremor essencial, discinesia tardia, síndrome das pernas inquietas, síndrome de Tourettes, atrofia de múltiplos sistemas, esclerose múltipla, doença de Huntington, doença de Parkinson e parkinsonismos atípicos; epilepsia, incluindo epilepsia abdominal, apreensão de ausência, epilepsia adquirida, afasia do epileptiformema, síndrome de Aicardi, doença de Alpers, síndrome de Alpers-Huttenlocher, síndrome de Angelman, epilepsia focal benigna, epilepsia focal benigna da infância, hipertensão intracraniana benigna,

epilepsia benigna benigna), distúrbio CDKL5, epilepsia sem abscesso na infância, ataxia cerebelar dentada, síndrome de Doose, síndrome de Dravet, convulsão focal concognitiva, epilepsia com convulsões graves, epilepsia com ausências mioclônicas, hemiplegia epiléptica, convulsões febris, convulsão focal, epilepsia do lobo frontal, convulsões generalizadas tônico-clônicas, epilepsia genética, síndrome de deficiência de Glut1, hamartoma hipotálmico, epilepsia idiopática, epilepsia idiopática generalizada, epilepsias relacionadas à localização idopática, epilepsia parcial idopática, convulsão idopática, epilepsia juvenil ausente, epilepsia juvenil ausente, epilepsia mioclônica juvenil, doença de Lafora, epilepsia mioclônica progressiva Lafora, síndrome de Laundau-Kefner, síndrome de Graham-Little, síndrome de Lennox, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia medicamentosamente refratária, esclerose mesial-temporal do lobo, convulsão mioclônica, epilepsia neonatal, epilepsia do lobo occipital, síndrome de Ohtahara, síndrome de Panayiotopoulos, epilepsia do lobo parietal, epilepsia progressiva para PCDH19, fotos epilepsias mioclônicas, encefalite de Rasmussen, síndrome de Rasmussen, epilepsia refratária, distúrbio convulsivo, estado epilético, síndrome de Sturge-Weber, epilepsia generalizada sintomática, epilepsia parental sintomática, síndrome de ID relacionada a TBCK, epilepsia do lobo temporal, convulsões do lobo temporal, crises do lobo temporal Síndrome de West, tremor, tremor cerebelar, tremor de fluxo cerebelar, tremor de intenção, tremor essencial, tremor essencial benigno, tremor parkinsoniano e tremor postural induzido por medicação; incontinencia urinaria; dano neuronal incluindo dano ocular, retinopatia ou degeneração macular do olho, zumbido, deficiência auditiva e perda e edema cerebral; emese; e distúrbios do sono incluindo insônia, sono perturbado, *jet lag*, hipersonia, cataplexia, apneia do sono, apneia obstrutiva do sono, distúrbio do comportamento do sono REM, Síndrome das Pernas Inquietas, dis-

túrbio periódico do movimento dos membros, distúrbios do sono do ritmo circadiano, distúrbio da fase tardia do sono, sonambulismo, terrores noturno, urinar na cama, distúrbio do comportamento do movimento rápido dos olhos, distúrbio do sono no trabalho por turnos, sonolência diurna excessiva, síndrome de vigília-sono não 24 horas, paralisia do sono e narcolepsia.

[00136] Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico ou psiquiátrico é doença de Alzheimer, doença de Parkinson, depressão, comprometimento cognitivo, acidente vascular cerebral, esquizofrenia, síndrome de Down, ou Síndrome Alcoólica Fetal. Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico ou psiquiátrico é doença de Alzheimer. Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico ou psiquiátrico é doença de Parkinson. Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico ou psiquiátrico é depressão. Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico ou psiquiátrico é comprometimento cognitivo. Em algumas modalidades, o comprometimento cognitivo é disfunção cognitiva associada com depressão, por exemplo, transtorno depressivo maior. Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico ou psiquiátrico é acidente vascular cerebral. Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico ou psiquiátrico é esquizofrenia. Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico ou psiquiátrico é síndrome de Down. Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico ou psiquiátrico é Síndrome Alcoólica Fetal.

[00137] Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico ou psiquiátrico é transtorno bipolar. Transtornos bipolares (incluindo tanto bipolar I quanto bipolar II) são sérios transtornos psiquiátricos que têm uma prevalência de aproximadamente 2% da população, e afetam ambos os sexos. É uma condição recorrente-remitente caracterizada pelo ciclismo entre humor elevado (isto é, maníaco) ou deprimido, que o distingue de outros transtornos tais como transtorno depressivo ma-

ior e esquizofrenia. Bipolar I é definido pela ocorrência de um episódio maníaco completo, embora a maioria dos indivíduos sofra depressão significativa. Os sintomas de mania incluem humor elevado ou irritável, hiperatividade, grandiosidade, diminuição da necessidade de sono, pensamentos acelerados e, em alguns casos, psicose. Os episódios depressivos são caracterizados por anedonia, humor triste, desesperança, baixa autoestima, diminuição da concentração e letargia. Bipolar II é definido como a ocorrência de um episódio depressivo maior e um episódio hipomaníaco (mania menos grave), embora os indivíduos passem mais tempo considerável no estado depressivo. Outras condições relacionadas incluem transtorno ciclotímico.

[00138] Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico ou psiquiátrico é esquizofrenia. Esquizofrenia é um distúrbio de origem desconhecida, que geralmente aparece pela primeira vez no início da idade adulta e é marcado por características tais como sintomas psicóticos, progressão e desenvolvimento fásico, e/ou deterioração do comportamento social e da capacidade profissional. Sintomas psicóticos característicos são distúrbios do conteúdo do pensamento (por exemplo, conteúdo múltiplo, fragmentário, incoerente, implausível ou simplesmente ilusório, ou ideias de perseguição) e da mentalidade (por exemplo, perda de associação, fuga da imaginação, incoerência até incompreensibilidade), bem como distúrbios de percepção (por exemplo, alucinações), emoções (por exemplo, emoções superficiais ou inadequadas), autopercepção, intenções, impulsos, e/ou relações inter-humanas e distúrbios psicomotores (por exemplo, catatonia). Outros sintomas também estão associados a este distúrbio. A esquizofrenia é classificada em subgrupos: o tipo paranoico, caracterizado por delírios e alucinações e ausência de distúrbio de pensamento, comportamento desorganizado e achatamento afetivo; o tipo desorganizado, também denominado "esquizofrenia hebefrênica", em que o distúrbio

do pensamento e o afeto plano estão presentes juntos; o tipo catatônico, no qual distúrbios psicomotores proeminentes são evidentes, e os sintomas podem causar estupor catatônico e flexibilidade cerosa; o tipo indiferenciado, no qual os sintomas psicóticos estão presentes, porém os critérios para os tipos paranoico, desorganizado ou catatônico não foram atendidos. Os sintomas da esquizofrenia normalmente se manifestam em três grandes categorias: sintomas positivos, negativos e cognitivos. Sintomas positivos são aqueles que representam um "excesso" de experiências normais, tais como alucinações e delírios. Sintomas negativos são aqueles em que o indivíduo sofre com a falta de experiências normais, tais como anedonia e falta de interação social. Os sintomas cognitivos estão relacionados ao comprometimento cognitivo em esquizofrênicos, tal como falta de atenção sustentada e déficits na tomada de decisão.

[00139] Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico ou psiquiátrico é transtorno de ansiedade. Transtornos de ansiedade são caracterizados por medo, pelo medo, preocupação e inquietação, geralmente generalizados e sem foco como uma reação exagerada a uma situação. Transtornos de ansiedade diferem nas situações ou tipos de objetos que induzem o medo, a ansiedade, o comportamento de esquiva e a ideação cognitiva associada. A ansiedade difere do medo, pois a ansiedade é uma resposta emocional a uma ameaça futura percebida, enquanto o medo está associado a uma ameaça imediata real ou percebida. Eles também diferem no conteúdo dos pensamentos ou crenças associados. Exemplos de transtornos de ansiedade incluem transtornos de ansiedade de separação, mutismo seletivo, fobia específica, transtorno de ansiedade social, transtorno do pânico, especificador de ataque de pânico, agorafobia, transtorno de ansiedade generalizado, transtorno de ansiedade induzido por substância/medicamento, transtorno de ansiedade devido à outra con-

dição médica, transtorno de ansiedade por enfermidade, distúrbio de comunicação social (pragmático), outro transtorno de ansiedade especificado e transtorno de ansiedade não especificado; transtornos relacionados ao estressor, incluindo transtorno de apego reativo, transtorno de envolvimento social desinibido, transtorno do estresse pós-traumático (TEPT), transtorno de estresse agudo e transtornos de ajuste.

[00140] Comprometimento cognitivo inclui um declínio nas funções cognitivas ou domínios cognitivos, por exemplo, memória de trabalho, atenção e vigilância, aprendizado verbal e memória, aprendizado visual e memória, raciocínio e solução de problemas (por exemplo, função executiva, velocidade de processamento e/ou cognição social). Em particular, comprometimento cognitivo pode indicar déficits na atenção, pensamento desorganizado, pensamento lento, dificuldade de compreensão, falta de concentração, comprometimento da solução de problemas, falta de memória, dificuldade em expressar pensamentos, dificuldades na integração de pensamentos, sentimentos e comportamento, ou dificuldades na extinção de pensamentos irrelevantes.

[00141] Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico ou psiquiátrico envolve um défict na cognição (domínios cognitivos definidos pelo DSM-5 são: atenção complexa, função executiva, aprendizado e memória, linguagem, percepção-motora, cognição social). Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico ou psiquiátrico está associado a um déficit na sinalização de dopamina. Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico ou psiquiátrico está associado à disfunção dos gânglios basais. Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico ou psiquiátrico está associado à atividade locomotora desregulada. Em algumas modalidades, o distúrbio neurológico ou psiquiátrico está associado ao comprometimento do funcionamento do córtex pré-frontal.

[00142] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de um ou mais sintomas de um distúrbio neurológico e/ou psiquiátrico fornecido aqui. Tais distúrbios incluem transtornos de humor, incluindo transtorno bipolar I, transtorno bipolar II, depressão bipolar, mania, transtorno ciclotímico, transtornos bipolares e relacionados induzidos por substância/medicamento, transtorno bipolar e relacionado devido à outra condição médica, outro transtorno bipolar e relacionado especificado, e transtornos bipolares e relacionados não especificados; transtornos psicóticos, incluindo esquizofrenia, transtorno do espectro da esquizofrenia, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crônica, esquizofrenia NOS, transtorno da personalidade esquizoide, transtorno da personalidade esquizotípica, transtorno delirante, psicose, transtorno psicótico, distúrbio psicótico breve, distúrbio psicótico compartilhado, distúrbio psicótico devido a uma condição médica geral, psicose induzida por drogas (por exemplo, cocaína, álcool, anfetamina), transtorno esquizoafetivo, agitação, agressão, delírio, catalepsia, catatonia, transtorno dissociativo de identidade, transtorno de personalidade paranoica, depressão psicótica, transtorno de personalidade esquizotípica, transtorno desintegrador da infância (síndrome de Heller) Psicose Desintegrativa, Amnésia Dissociativa, Transtorno dos Sintomas Somáticos, psicose de Parkinson, psicose Excitante, Síndrome de Tourette e psicose orgânica ou NOS; transtornos depressivos, incluindo transtorno perturbador da desregulação do humor, transtorno depressivo maior (incluindo episódio depressivo maior), distimia, transtorno depressivo persistente (distimia), depressão resistente ao tratamento, transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado; transtornos de ansiedade; e outros transtornos, incluindo abuso ou dependência de

substâncias (por exemplo, nicotina, álcool, cocaína), dependência, distúrbio de jogos na Internet, distúrbios alimentares, distúrbio de comportamento, convulsão, vertigem, epilepsia, agitação, agressão, doença neurodegenerativa, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, discinesias, doença de Huntington, demência, disforia pré-menstrual, transtorno de déficit de atenção (DDA) e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH)), síndrome hipercinética, autismo, transtorno do espectro do autismo, transtorno obsessivo-compulsivo, dor, fibromialgia, enxaqueca, comprometimento cognitivo, distúrbio do movimento, síndrome das pernas inquietas (ESL), esclerose múltipla, esclerose múltipla progressiva primária, doença de Parkinson, doença de Huntington, discinesias esclerose múltipla, distúrbio do sono, apnéia do sono, narcolepsia, sonolência diurna excessiva, *jet lag*, efeito do lado sonolento de medicamentos, insônia, disfunção sexual, hipertensão, êmese, doença de Lesche-Nyhane, doença de Wilson, síndrome de Rett e coreia de Huntington. Em algumas modalidades, os distúrbios neurológicos e/ou psiquiátricos incluem agitação e agressão.

[00143] Em algumas modalidades, a agitação e agressão são associadas com doença de Alzheimer, doença de Parkinson, e/ou autismo.

[00144] Em algumas modalidades, as doenças e distúrbios neurológicos e/ou psiquiátricos são transtorno obsessive-compulsivo e transtornos relacionados (por exemplo, distúrbio dismórfico corporal, distúrbio de acumulação, tricotilomania, distúrbio de escoriação).

[00145] Em algumas modalidades, as doenças e distúrbios neurológicos e/ou psiquiátricos são distúrbios de conduta, controle de impulso e disruptivos incluindo distúrbio desafiador de oposição, distúrbio explosivo intermitente, distúrbio de conduta, transtorno antissocial da personalidade, piromania, cleptomania, outros distúrbios de conduta, controle de impulso e disruptivos especificados, distúrbio de conduta,

controle de impulso e disruptivo não especificado.

[00146] Transtornos depressivos incluem transtorno depressivo maior e distimia, e são associados com humor deprimido (tristeza), fraca concentração, insônia, fadiga, distúrbios de apetite, culpa excessiva e pensamentos suicidas.

[00147] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de um ou mais sintomas incluindo depressão (por exemplo, transtorno depressivo maior ou distimia); transtorno bipolar, transtorno afetivo sazonal; déficit cognitivo; distúrbio relacionado ao sono (por exemplo, apneia do sono, insônia, narcolepsia, cataplexia) incluindo aqueles distúrbios do sono que são produzidos por condições psiquiátricas; síndrome da fadiga crônica; ansiedades (por exemplo, transtorno de ansiedade geral, transtorno de ansiedade social, transtorno do pânico); transtorno obsessivo-compulsivo; sintomas vasomotores pós-menopausa (por exemplo, fogachos, suores noturnos); doença neurodegenerativa (por exemplo, doença de Parkinson, doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, esclerose lateral primária, atrofia muscular progressiva, paralisia bulbar (atrofia) progressiva, doenças da atrofia muscular espinhal da paralisia pseudobulbar (por exemplo, SMA tipo I, também chamada doença de Werdnig-Hoffmann, SMA tipo II, SMA tipo III, também chamada de doença de Kugelberg-Welander, e doença de Kennedy, também chamada de atrofia muscular espinobulbar progressiva), doença de Hallervorden-Spatz, doença de Seitelberger (distrofia neuroaxonal infantil), adrenoleucodistrofia, doença de Alexander, ataxia cerebelar dominante autossômica (ADCA), falha autonômica pura (síndrome de Bradbury-Eggleston), síndrome de CADASIL e distúrbios lipofuscinose dos ceroides neuronais, tal como doença de Batten (Spielmeyer-Vogt-Sjögren)); distúrbio maníaco; transtorno distímico; e obesidade.

[00148] Em algumas modalidades, um distúrbio depressivo está as-

sociado com suicidalidade aguda ou ideação suicida. O United States Food and Drug Administration adotou um rótulo de aviso em "Caixa preta" indicando que antidepressivos podem aumentar o risco de pensamentos e comportamentos suicidas em algumas crianças, adolescentes e adultos jovens (até 24 anos) com transtorno depressivo tal como TDM. Em algumas modalidades, um composto fornecido não aumenta o risco de pensamento e/comportamento suicida em crianças, adolescents e/ou jovens adultos com um transtorno depressivo, por exemplo, com TDM. Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de tratamento de um ou mais sintomas de um transtorno depressivo (por exemplo, TDM) em crianças, adolescentes e/ou jovens adultos sem aumentar o risco de pensamento e/ou comportamento suicida.

[00149] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de um ou mais sintomas incluindo demência sênil, doença de Alzheimer de início precoce, demência tipo Alzheimer, cognição, perda de memória, síndrome da amnésia/amnésica, distúrbios da consciência, coma, diminuição da atenção, distúrbio da fala, agnosia, afasia, apraxia, comprometimento cognitivo brando (MCI), esquecimento benigno, distúrbio neurocognitivo brando, distúrbio neurocognitivo maior, distúrbio neurocognitivo devido à doença (por exemplo, doença de Huntington, doença de Parkinson, doença de Prion, lesão cerebral traumática, HIV ou AIDS), doença de Binswanger (leucoencefalopatia subcortical) e síndrome de Capgras.

[00150] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de um ou mais sintomas de dor, por exemplo, dor neuropática, dor neuropática acompanhante de sensibilização, ou dor inflamatória. Em algumas modalidades, a dor é dor neuropática, incluindo neuralgia pós-herpética (ou pós-herpes zoster), distrofia simpática reflexa/causalgia ou trauma nervoso, dor no membro fantasma, sín-

drome do túnel do carpo, e neuropatia periférica (neuropatia diabética ou neuropatia diabética decorrente do uso crônico de álcool). Em algumas modalidades, a dor é dor aguda, dor nociceptiva, artrite, artrite reumatoide, osteoartrite, dor nas articulações, dor musculoesquelética, dor nas costas, dorsalgia, disco protuberante, dor no quadril, dor visceral, dor de cabeça, dor de cabeça tensional, dor de cabeça tensional aguda, cefaleia crônica por tensão, cefaleia em salvas crônica, enxaqueca comum, enxaqueca clássica, cefaleia em salvas, dor de cabeça mista, dor de cabeça pós-traumática, dor de cabeça da vista cansada, cefaleia Neuralgiformam Unilateral de Curta Duração (SUNCT), síndrome SUNCT, herpes zóster, herpes zóster agudo, herpes zóster (*shingles*), neuralgia pós-herpética (*shingles*), causalgia, dor central, síndrome da dor central, dor crônica nas costas, neuralgia, síndrome da dor neuropática, neuropatia, neuropatia diabética, neuropatia relacionada ao diabetes, dor no nervo relacionado ao diabetes, fibrose, neuropatia periférica causada por quimioterapia, doença do nervo periférico, neuropatia periférica, dor no nervo, trauma do nervo, sensibilização que acompanha a dor neuropática, síndrome da dor regional complexa, neuropatia por compressão, dor craniofacial, dor articular crônica, dor crônica no joelho, síndrome da dor crônica, dor de câncer, neuralgia do trigêmeo, tic doloreaux (neuralgia do trigêmeo), causalgia simpática reflexa, neuropatia periférica dolorosa, lesão do nervo espinhal, aracnoidite, dor espinal, Síndrome de Bernhardt-Roth (meralgia parastética), síndrome do túnel do carpo, síndrome do líquido cefalorraquidiano, doença de Charcot-Marie-tooth, neuropatia motora e sensorial hereditária, atrofia muscular peroneal, síndrome de cluster-tic, síndromes coccígeas da dor, síndrome do compartimento, doença degenerativa do disco, síndrome da cirurgia nas costas com falência, dor genito-pélvica/distúrbio de penetração, gota, dor inflamatória, radiculopatia lombar, neuroma (cicatriz dolorosa), dor asso-

ciada à esclerose múltipla, distúrbios do assoalho pélvico, dor no membro fantasma, síndrome do piriforme, dor psicogênica, síndrome da dor radicular, síndrome de Raeder, dor referida, síndrome de distrofia simpática, ciática, dor ciática, escoliose, disco escorregadio, dor somática, estenose espinal, síndrome da pessoa rígida/síndrome do homem rígido, dor de arnela, dor simpaticamente mantida, síndrome de tolosa-hunt, chicotada, ou dor associada à doença de Lyme.

[00151] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de um ou mais sintomas incluindo obesidade; enxaqueca ou hemicrania cefaleia; e disfunção sexual, em homens ou mulheres, incluindo, sem limitação, disfunção sexual causada por fatores psicológicos e/ou fisiológicos, disfunção erétil, ejaculação precoce, secura vaginal, falta de excitação sexual, incapacidade de obter orgasmo e disfunção psico-sexual, inclundo sem limitação, desejo sexual inibido, excitação sexual inibida, orgasmo feminino inibido, orgasmo masculino inibido, dispareunia funcional, vaginismo funcional e disfunção psico-sexual atípica.

[00152] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de supressão de movimento rápido dos olhos (REM) tanto durante o sono quanto diurno equivalente.

[00153] Em algumas modalidades, a presente invenção fornece um método de supressão ou eliminação de REM patológico ou excessivo durante a noite ou diurno equivalente.

[00154] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de um ou mais sintomas incluindo cataplexia (ataques transitórios involuntários repentinos de fraqueza muscular ou paralisia enquanto acordado); distúrbios do sono noturno/fragmentação do sono associados a narcolepsia ou outras condições; paralisia do sono associada à narcolepsia ou outras condições; alucinações hipnagógicas e hipnapompicas associadas à narcolepsia ou outras condições;

sonolência diurna excessiva associada à narcolepsia, apneia do sono ou distúrbio do trabalho por turnos e outras condições médicas tais como câncer, síndrome da fadiga crônica e fibromialgia.

[00155] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de um ou mais sintomas de distúrbios do movimento, incluindo acinesias, síndromes acinético-rígidas, discinesias e distonias. Exemplos de acinesias e síndromes acinético-rígidas, doença de Parkinson, Parkinsonismo induzido por fármacos, Parkinsonismo pós-encefalítico, Parkinsonismo secundário, Parkinson mais síndromes, Parkinsonismo atípico, Parkinsonismo idiopático, paralisia supranuclear progressiva, atrofia de múltiplos sistemas, degeneração do complexo corticobasal, complexo de Parkinsonismo-demência ALS, calcificação dos gânglios basais, parkinsonismo induzido por medicamento (tal como parkinsonismo induzido por neurolépticos, síndrome maligna dos neurolépticos, distonia aguda induzida por neurolépticos, acatisia aguda induzida por neurolépticos, discinesia tardia induzida por neurolépticos e tremor postural induzido por medicamentos), síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares e distúrbios associados à espasticidade ou fraqueza muscular, incluindo tremores. Exemplos de discinesias incluem tremor de discinecia induzido por fármaco (por exemplo, L-DOPA) (tremor de repouso, tremor postural, tremor de intenção), coreia (coreia de Sydenham, doença de Huntington, coreia hereditária benigna, neuroacantocitose, coreia sintomática, coreia induzida e hemibalismo), mioclonia (incluindo mioclonia generalizada e mioclonia focal), tiques (incluindo tiques simples, tiques complexos e tiques sintomáticos). Exemplos de distonias incluem distonia generalizada, distonia iodiopática, distonia induzida por fármacos, distonia sintomática, distonia paroximal, distonia focal, blefarospasmo, distonia oromandibular, disfonia espasmódica, torcicolo espasmódico, distonia axial, distonia hemiplégica e cãimbra do escritor distônico.

Outros exemplos de distúrbios do movimento incluem distúrbio do movimento estereotipado, distúrbio motor persistente (crônico), distúrbio do movimento induzido por medicação, distúrbios do movimento psicogênico, distúrbio do movimento induzido por substância/medicamento, distúrbios do movimento extrapiramidais, distúrbios hipocinéticos movimento, hemiplegia alternante, síndrome de Angelman, doença de Hallervorden-Spatz, ataxia, ataxia cerebelar dentada, ataxia telangiectasia (síndrome de Louis – Bar), ataxia de Friedreich, ataxia espinhal hereditária, esclerose espinhal hereditária, doença de Machado-Joseph, ataxia espinocerebelar, ataxia mioclônica progressiva, atetose, balismo, blefaroespasmo (espasmos oculares), paralisia cerebral, distonia tardia, discinesia tardia, distonia de torção idiopática, distonia de torção, distonia focal, distonia familiar idiopática, distonia idiopática não familiar, distonia cervical idiopática (distonia), distonia cervical (torcicolo espasmódico), distonia primária, distonia orofacial, distúrbio da coordenação de desenvolvimento, atrofia muscular bulboespinal (doença de Kennedy), síndrome de Shy-Drager e síndrome de pessoa rígida (homem rígido).

[00156] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de um ou mais sintomas de epilepsia e/ou convulsões, incluindo epilepsia abdominal, convulsão de ausência, epilepsia adquirida, afasia epileptiforme adquirida, síndrome de Aicardi, doença de Alpers, síndrome de Alpers-Huttenlocher, síndrome de Angelman, epilepsia focal benigna, epilepsia focal benigna da infância, hipertensão intracraniana benigna, epilepsia rolândica benigna (BRE), distúrbio de CDKL5, epilepsia ausente da infância, ataxia cerebelar dentada, síndrome de Doose, síndrome de Dravet, convulsão focal concognitiva, epilepsia com convulsões graves, epilepsia com ausências mioclônicas, hemiplegia epiléptica, convulsões febris, convulsão focal, epilepsia do lobo frontal, convulsões tônico-clônicas generalizadas, epi-

lepsia genética, síndrome de deficiência de Glut1, hamartoma hipotálmico, epilepsia idiopática, epilepsia generalizada idiopática, epilepsias relacionadas à localização idiopática, epilepsia parcial idiopática, convulsão idopática, epilepsia juvenil ausente, epilepsia juvenil mioclônica, doença de Lafora, epilepsia mioclônica progressiva Lafora, síndrome de Laundau-Kleffner, síndrome de Lassueur-Graham-Little, síndrome de Lennox, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia medicamente refratária, esclerose mesial-temporal do lobo, convulsão mioclônica, epilepsia neonatal, epilepsia do lobo occipital, síndrome de Ohtahara, síndrome de Panayiotopoulos, epilepsia do lobo parietal, epilepsia do PCDH19, epilepsia fotossensível, epilepsias mioclônicas progressiva, encefalite de Rasmussen, síndrome de Rasmussen, epilepsia refratária, distúrbio convulsivo, estado epilético, síndrome de Sturge-Weber, epilepsia generalizada sintomática, epilepsia parental sintomática, síndrome de ID relacionada ao TBCK, epilepsia do lobo temporal, convulsões do lobo temporal, convulsão tônico-ocidental, convulsão tônico-clônica, síndrome de West, tremor, tremor cerebelar, tremor de saída cerebelar, tremor de intenção, tremor essencial, tremor essencial benigno, tremor parkinsoniano e tremor postural induzido por medicação.

[00157] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de um ou mais sintomas de espasmos infantis. Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de um ou mais sintomas de epilepsia generalizada primária.

[00158] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de epilepsia e/ou convulsões, incluindo epilepsia abdominal, convulsão de ausência, epilepsia adquirida, afasia epileptiforme adquirida, síndrome de Aicardi, doença de Alpers, síndrome de Alpers-Huttenlocher, síndrome de Angelman, epilepsia focal benigna, epilepsia focal benigna da infância, hipertensão intracraniana benigna, epi-

lepsia rolândica benigna (BRE), distúrbio de CDKL5, epilepsia ausente da infância, ataxia cerebelar dentada, síndrome de Doose, síndrome de Dravet, convulsão focal concognitiva, epilepsia com convulsões graves, epilepsia com ausências mioclônicas, hemiplegia epiléptica, convulsões febris, convulsão focal, epilepsia do lobo frontal, convulsões tônico-clônicas generalizadas, epilepsia genética, síndrome de deficiência de Glut1, hamartoma hipotálmico, epilepsia idiopática, epilepsia generalizada idiopática, epilepsias relacionadas à localização idiopática, epilepsia parcial idiopática, convulsão idopática, epilepsia juvenil ausente, epilepsia juvenil mioclônica, doença de Lafora, epilepsia mioclônica progressiva Lafora, síndrome de Laundau-Kleffner, síndrome de Lassueur-Graham-Little, síndrome de Lennox, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia medicamente refratária, esclerose mesial-temporal do lobo, convulsão mioclônica, epilepsia neonatal, epilepsia do lobo occipital, síndrome de Ohtahara, síndrome de Panayiotopoulos, epilepsia do lobo parietal, epilepsia do PCDH19, epilepsia fotossensível, epilepsias mioclônicas progressiva, encefalite de Rasmussen, síndrome de Rasmussen, epilepsia refratária, distúrbio convulsivo, estado epilético, síndrome de Sturge-Weber, epilepsia generalizada sintomática, epilepsia parental sintomática, síndrome de ID relacionada ao TBCK, epilepsia do lobo temporal, convulsões do lobo temporal, convulsão tônico-ocidental, convulsão tônico-clônica, síndrome de West, tremor, tremor cerebelar, tremor de saída cerebelar, tremor de intenção, tremor essencial, tremor essencial benigno, tremor parkinsoniano e tremor postural induzido por medicação.

[00159] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de epilepsia compreendendo administrar um composto ou composição descrito aqui.

[00160] Em algumas modalidades, são fornecidos métodos de tratamento de uma doença e distúrbio neurológico e/ou psiquiátrico

descrito aqui, compreendendo administrar um composto descrito aqui em conjunção com um ou mais agentes farmacêuticos. Agentes farmacêuticos adequados que podem ser usados em combinação com os compostos da presente invenção incluem fármacos anti-Parkinson, fármacos anti-Alzheimer, antidepressivos, antipsicóticos, anti-isquêmicos, depressores do SNC, anticolinérgicos, nootrópicos, medicamentos para epilepsia, medicamentos de atenção (por exemplo, ADD/ADHD), medicamentos promotores do sono, medicamentos promotores da vigília e medicamentos para dor. Em algumas modalidades, agentes farmacêuticos adequados são ansiolíticos.

[00161] Fármacos anti-Parkinson adequados incluem terapia de substituição de dopamina (por exemplo, L-DOPA, carbidopa, inibidores de COMT tais como entacapona ou tolcapona), agonistas de dopamina (por exemplo, agonistas de D1, agonistas de D2, agonistas de D1/D2 mistos, bromocriptina, pergolida, cabergolina, ropinirol, pramipexol, piribedil, ou apomorfina em combinação com domperidona), antagonistas de histamina H2, inibidores de monoamina oxidase (tais como selegilina, rasagilina, safinamida e tranilcipromina), certos antipsicóticos atípicos tais como pimavanserina (um antipsicótico atípico não dopaminérgico e agonista inverso do receptor de serotonina 5-HT2A), e amantadina.

[00162] Em algumas modalidades, os compostos descritos aqui podem ser usados em combinação com levodopa (com ou sem um inibidor seletivo de descarboxilase extracerebral tal como carbidopa ou benserazida), anticolinérgicos tais como biperiden (opcionalmente como seu sal de cloridrato ou lactato) e tri-hexifenidil(benz-hexil)cloridrato, inibidores de COMT tais como entacapona ou tolcapona, inibidores de MAO A/B, antioxidantes, antagonistas de receptor de A2a adenosina, agonistas colinérgicos, antagonistas de receptor de NMDA, antagonistas de receptor de serotonina e agonistas de receptor de do-

pamina tais como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida e pramipexol. Será apreciado que o agonista de dopamina pode estar na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo, hidrobrometo de alentemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, cloridrato de naxagolida e mesilato de pergolida. Lisurida e pramipexol são comumente usados em uma forma de não sal.

[00163] Fármacos anti-Alzheimer incluem inibidores de beta-secretase, inibidores de gama-secretase, inibidores de colinesterase tais como donepezil, galantamina ou rivastigmina, inibidores de HMG-CoA reductase, NSAID's incluindo ibuprofeno, vitamina E, e anticorpos antiamiloide. Em algumas modalidades, um fármaco anti-Alzheimer é memantina.

[00164] Antidepressivos e agentes antiansiedade adequados incluem inibidores da recaptação da norepinefrina (incluindo amina tricíclica terciária e amina tricíclica secundária), inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs), inibidores da monoamina oxidase (MAOIs), inibidores reversíveis de monoamina oxidase (RIMAs), inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (SNRIs) antagonistas do fator de liberação de corticotropina (CRF), antagonistas dos α-adrenorreceptores, antagonistas dos receptores da neurocinina-1, antidepressivos atípicos, benzodiazepínicos, agonistas ou antagonistas da 5-HT1A, especialmente agonistas parciais da 5-HT1A, antagonistas do fator de liberação de corticotropina (CRF).

[00165] Antidepressivos e agentes antiansiedade adequados específicos incluem amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina e trimipramina; amoxapina, desipramina, citalopram, escitalopram, maprotiline, nortriptilina e protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina; isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina e selegilina; moclobemide: venlafaxina; desvenlafaxina, duloxetina; aprepi-

tant; bupropion, vilazodona, mirtazapina, l[itio, nefazodona, trazodona e viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam e prazepam; buspirona, flesinoxan, gepirona e ipsapirona, reboxetina, vortioxetina, clorazepato, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Em algumas modalidades, antidepressivos e agentes antiansiedade adequados são tianeptina, ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[00166] Antipsicóticos e agentes estabilizantes de humor adequados incluem antagonistas de D2, antagonistas de 5HT2A, antipsicóticos atípicos, lítio, e anticonvulsiovantes.

[00167] Antipsicóticos e agentes estabilizantes de humor específicos adequados incluem clorpromazina, flufenazina, haloperidol, amisulprida, perfenazina, tioridazina, trifluoperazina, aripiprazol, asenapina, clozapina, olanzapina, paliperidona, brexpiprazol, paliperidona, cariprazina, pimavanserina, iloperidona, lumateperona, MIN-101, quetiapina, risperidona, ziprasidona, lurasidona, flupentixol, levomepromazina, periciazina, perfenazina, pimozida, proclorperazina, zuclopentixol, olanzapina e fluoxetina, lítio, carbamazepina, lamotrigina, ácido valproico, iloperidona, tiotixeno, gabapentina, tiagabina, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[00168] Medicamentos para epilepsia adequados incluem levetiracetam, oxcarbazepina, clobazam, retigabina, zonisamida, felbamato, acetato de esclicarbazepine, lacosamida, carbamazepina, tiagabina, metsuximida, progabida, ácido valproico, lamotrigina, brivaracetam, rufinamida, topiramaoe e perampanel.

[00169] Medicamentos para atenção adequados incluem fenidato de metila, atomoxetina, guanfacina, D-anfetamina, lisdexanfetamina, metilanfetamina, e clonidina.

[00170] Medicamentos promotores de sono adquados incluem ramelteon, triazolam, zopiclone, eszopiclone, zolpidem, temazepam, e

trazodonz.

[00171] Medicamentos promotores de vigília adequados incluem Modafinil, D-Anfetamina, cafeína, e armodafinil.

[00172] Medicamentos para dor adequados incluem dextrometorfan, tapentadol, buprenorfina, codeína, fentanila, hidrocodona, hidromorfona, morfina, naloxegol, oxicodona, tramadol, gabapentil, difluprednato, pregabalin, ácido acetil salicíclico, bromfenac, diclofenac, diflunisal, indometacina, cetorolac, meoxican, e naproxen. Em algumas modalidades, os compostos da invenção podem ser usados em combinação com outras terapias. Terapias adequadas incluem psicoterapia, terapia cognitivo-comportamental, terapia eletroconvulsiva, estimulação magnética transcraniana, estimulação do nervo vago e estimulação cerebral profunda.

[00173] A quantidade requerida exata variará de indivíduo para indivíduo, dependendo da espécie, idade e condição geral do indivíduo, da gravidade da condição, do agente em particular, seu modo de administração, e similares. Os compostos descritos aqui são preferivelmente formulados em forma de unidade de dosagem para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A expressão "forma de unidade de dosagem" como usado aqui refere-se a uma unidade fisicamente discreta de agente apropriado para o indivíduo a ser tratado. Será entendido, entretanto, que o uso diário total dos compostos e composições descritos aqui será decidido pelo medico atendente dentro do escopo do julgamento médico seguro.

[00174] As composições farmaceuticamente aceitáveis descritas aqui podem ser administradas a humanos e outros animais oralmente, retalmente, parenteralmente, intracisternalmente, intravaginalmente, intraperitonealmente, topicamente (como por pós, pomadas ou gotas), bucalmente, sublingualmente, como um *spray* oral ou nasal, ou similares, dependendo da gravidade da condição que está sendo tratada.

Em algumas modalidades, os compostos descritos aqui podem ser administrados oralmente ou parenteralmente em níveis de dosagem de cerca de 0,61 mg/kg a cerca de 50 mg/kg e preferivelmente de cerca de 1 mg/kg a cerca de 25 mg/kg, de peso corporal do indivíduo por dia, uma ou mais vezes ao dia, para obter o efeito terapêutico desejado.

[00175] Em algumas modalidades, uma combinação de dois ou mais agentes terapêuticos pode ser administrada juntamente com os compostos descritos aqui. Em algumas modalidades, uma combinação de três ou mais âgentes terapêuticos podem ser administrados com os compostos descritos aqui.

[00176] Outros exemplos de agentes e compostos descritos aqui que podem também ser combinados incluem: vitaminas e suplementos nutricionais, antieméticos (por exemplo, antagonistas do receptor de 5-HT3, antagonistas de dopamina, antagonistas do receptor de NK1, antagonistas do receptor de histamina, canabinoides, benzodiazepinas, ou anticolinérgicos), agentes para o tratamento de Esclerose Múltipla (EM) tal como beta interferon (por exemplo, Avonex® e Rebif®, dalfampridina, alentuzumaba), Copaxone®, e mitoxantrona; tratamentos para doença de Huntington tal como tetrabenazina; tratamentos para asma tais como albuterol e Singulair®; agentes anti-inflamatórios tais como corticosteroides, bloqueadores de TNF, IL-1 RA, azatioprina, e sulfasalazina; agentes imunomodulatórios e imunossupressores tais como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetila, interferons, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, e sulfasalazina; fatores neurotróficos tais como inibidores da acetilcolinesterase, inibidores da MAO, interferons, anticonvulsivantes, bloqueadores dos canais iônicos, riluzol, agentes para o tratamento de doenças cardiovasculares tais como beta-bloqueadores, inibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueadores de canal de cálcio, e estatinas, fibratos,

inibidores da absorção de colesterol, sequestradores de ácidos biliares e niacina; agentes para o tratamento de doenças hepáticas tais como corticosteroides, colestiramina, interferons e agentes antivirais; agentes para tratamento de doenças do sangue tais como corticosteroides, agentes antileucêmicos e fatores de crescimento; agentes para o tratamento de distúrbios de imunodeficiência tal como gama globulina; e agentes antidiabéticos tal como biguanidas (metformina, fenformina, buformina), tiazolidinedionas (rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona), sulfonilureias (tolbutamida, aceto-hexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, glibida, gliburida, glimepirida, cloridrina), glimepirida, cloridrina, glimepirina, glazpirina, (glicerida), cloridrato de metilamina, inibidores da alfa-glicosidase (miglitol, acarbose), miméticos de incretina (exenatida, liraglutida, taspoglutida), análogos de peptídeos inibidores gástricos, inibidores de DPP 4 (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina), análogos de amilina e (pramlintina), e insulina e análogos de insulina.

[00177] Em algumas modalidades, um composto descrito aqui, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado em combinação com agente antissentido, um anticorpo monoclonal ou policlonal, ou um terapêuico de siRNA.

[00178] Aqueles agentes adiconais podm ser administrados separadamente de uma composição contendo composto descrito aqui, como parte de um regime de dosagem múltipla. Alternativamente, aqueles agentes podem fazer parte de uma forma de dosagem única, misturados juntamente com um composto descrito aqui em uma única composição. Se administrados como parte de um regime de dosagem múltipla, os dois agentes ativos podem ser submetidos simultaneamente, sequencialmente ou dentro de um período de tempo um do outro, normalmente dentro de cinco horas um do outro.

[00179] Como usado aqui, o termo "combinação," "combinado," e

termos relacionados referem-se à administração simultânea ou sequencial de agentes terapêuticos de acordo com esta invenção. Por exemplo, um composto descrito aqui pode ser administrado com outro agente terapêutico simultaneamente ou sequencialmente em formas de dosagem unitárias separadas ou juntamente em uma única forma de dosagem unitária. Consequentemente, é fornecida aqui uma única forma de dosagem unitária compreendendo um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um agente terapêutico adicional, e um portador, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável. Consequentemente, é fornecida aqui uma única forma de dosagem unitária compreendendo um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um agente terapêutico adicional, e um excipiente farmaceuticamente aceitável (por exemplo, portador, adjuvante ou veículo).

[00180] A quantidade de ambos, um composto descrito aqui e agente terapêutico adicional (naquelas composições que compreendem um agente terapêutico adicional como descrito acima) que podem ser combinados com os materiais portadores para produzir uma única forma de dosagem variará do hospedeiro a ser tratado e do modo particular de administração. Em algumas modalidades, composições descritas aqui devem ser formuladas de modo que uma dosagem dentre 0,61 - 100 mg/kg de peso corporal/dia de um inventivo possa ser administrada.

[00181] Naquelas composições que compreendem um agente terapêutico adicional, tal agente terapêutico adicional e o composto descrito aqui podem agir sinergicamente. Portanto, a quantidade de agente terapêutico adicional em tais composições será menor do que aquela requerida em uma monoterapia utilizando apenas tal agente terapêutico. Em tais composições, uma dosagem dentre 0,61 - 100 mg/kg de peso corporal/dia de agente terapêutico adicional pode ser

administrada.

[00182] A quantidade de agente terapêutico adicional presente nas composições descritas aqui será de não mais do que a quantidade que normalmente seriam administrada de uma composição compreendendo tal agente terapêutico como o único agente ativo. Preferivelmente, a quantidade de agente terapêutico adicional nas composições atualmente descritas variará de cerca de 50% a 100% da quantidade normalmente presente em uma composição compreendendo tal agente como o único agente terapeuticamente ativo.

[00183] Em algumas modalidades, é fornecido um medicamento compreendendo pelo menos um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um portador, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, é fornecido um medicamento compreendendo pelo menos um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um excipiente farmaceuticamente eficaz (por exemplo, portador, adjuvante ou veículo).

[00184] Em algumas modalidades, é fornecido o uso de um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio neurológico e/ou psiquiátrico.

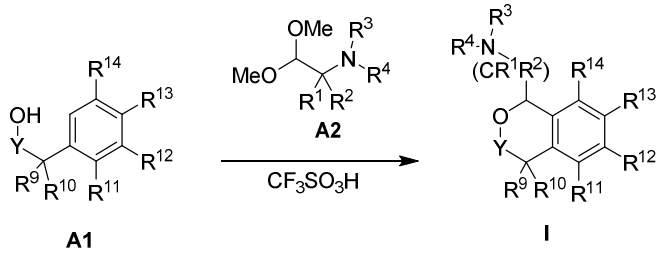
Esquemas Gerais

[00185] Os esquemas abaixo fornecem métodos sintéticos exemplares para a preparação dos compostos fornecidos aqui. Alguém versado na técnica compreenderá que métodos semelhantes podem ser empregados para preparar os compostos fornecidos aqui. Em outras palavras, alguém versado na técnica reconhecerá que ajustes adequados para reagentes, grupos de proteção, condições de reação, sequências de reação, métodos de purificação e condições de separação quiral podem ser empregados para preparar uma modalidade dese-

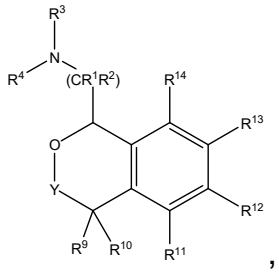
jada. As reações podem escaladas para cima ou para baixo para se adequar à quantidade de material a ser preparado. Em algumas modalidades, o composto de fórmula I pode ser preparado seguindo os esquemas fornecidos aqui (por exemplo, Esquemas A-C e 1–30), usando materias de partida adequados usados na técnica e/ou disponíveis de uma fonte comercial. Em uma modalidade, os materiais de partida dos esquemas fornecidos aqui (por exemplo, Esquemas A-C e 1–30) podem ser preparados de compostos comercialmente disponíveis usando procedimentos e condições conhecidos na técnica.

[00186] Em algumas modalidades, é fornecido aqui um processo de preparação de um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Como mostrado no Esquema A abaixo, a reação de um Composto A1 apropriadamente substituído com dimetil acetal de amino-acetaldeído A2 apropriadamente substituído na presença de ácido trifluorometanossulfônico fornecerá os compostos de fórmula I. Consequentemente, em algumas modalidades, é fornecido aqui um processo para a preparação de um composto de fórmula I.

Esquema A



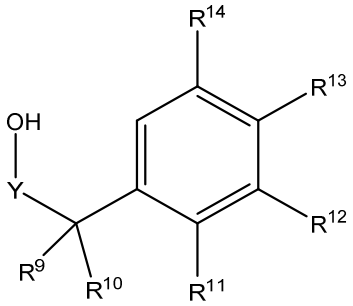
[00187] Em algumas modalidades, é fornecido aqui um processo de preparação de um composto de fórmula I



,

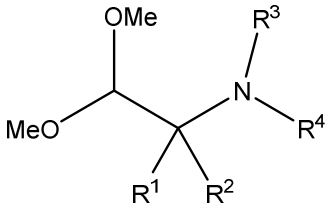
Fórmula I

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, compreendendo reação de um composto de fórmula A1



Fórmula A1

com um composto de fórmula A2



Fórmula A2

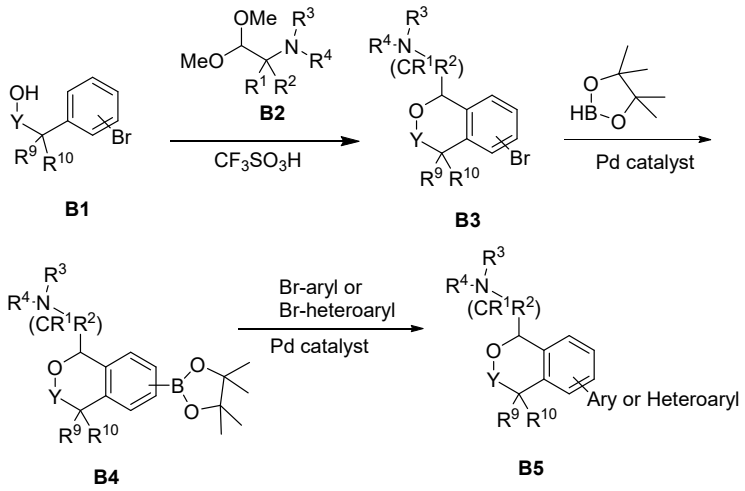
e ácido trifluorometanossulfônico,

em que R^1, R^2, R^3, R^4, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, e R^{14}, são definidos aqui.

[00188] Em algumas modalidades, o composto de fórmula A1 é um um álcool fenetílico, álcool fenilpropílico, ou álcool fenilbutílico.

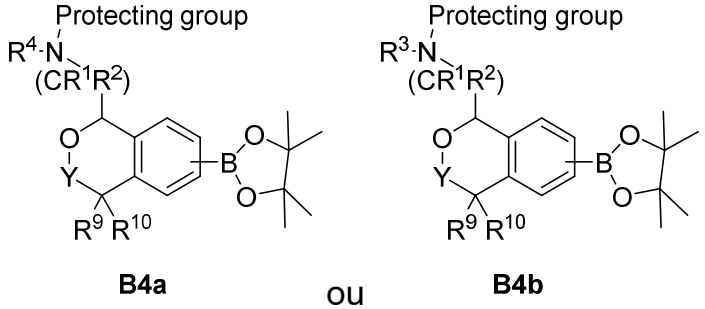
[00189] Em algumas modalidades, compostos fornecido aqui pode ser preparada de acordo com Esquema B mostrado abaixo.

Esquema B



Legendas da figura: arila ou Br-heteroarila – catalisador de Pd – arila ou heteroarila

[00190] Especificamente, o Composto B1 é reagido com o Composto B2 e ácido trifluorometanossulfônico para gerar o Composto B3. O composto B3 pode ser acoplado com 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano na presença de um catalisador de paládio para gerar o Composto B4. O composto D1 pode ser acoplado com um brometo de arila ou brometo de heteroarila para gerar o Composto B5. Em algumas modalidades, o processo para preparar os compostos fornecidos aqui podem envolver o uso de um intermediário que compreende um ou mais grupos de proteção. Por exemplo, a porção NR^3R^4 de composto B4 pode ser protegida para produzir o composto B4a com um grupo de proteção NR^3 ou Composto B4b com uma porção grupo de proteção NR^4:



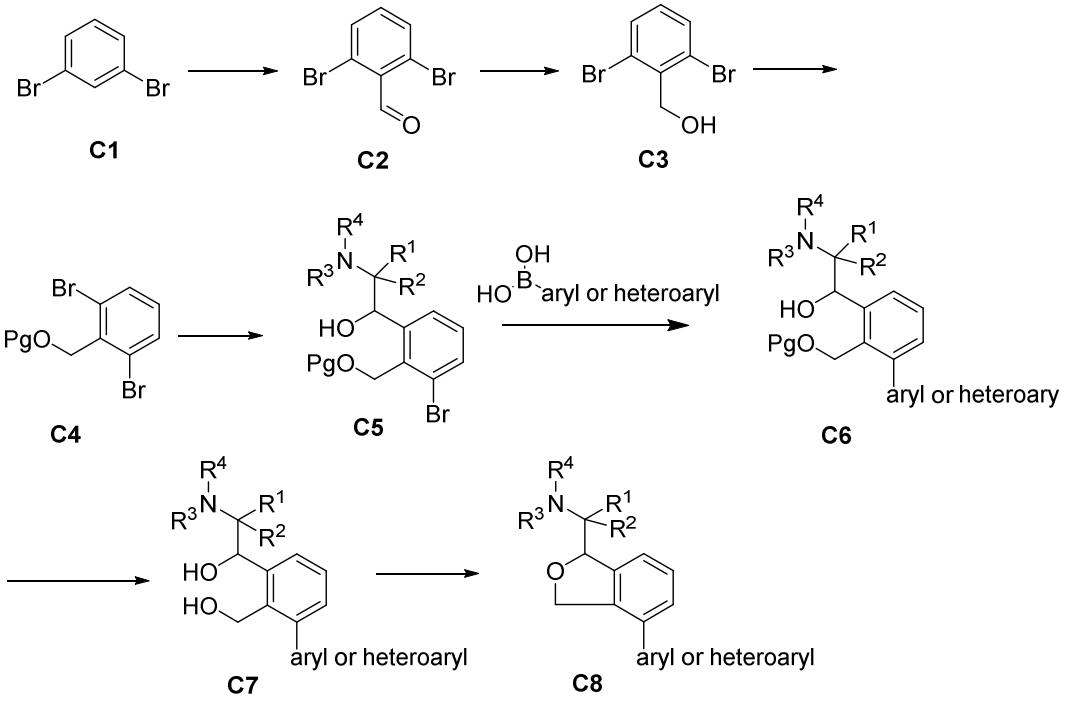
.

legenda: grupo de proteção

[00191] Em algumas modalidades, o grupo de proteção é Boc. O grupo de proteção pode ser removido por métodos bem conhecidos na técnica.

[00192] Em algumas modalidades, os compostos fornecidos aqui podem ser preparados de acordo com Esquema C, abaixo.

Esquema C



Legendas da figura: arila ou heteroarila

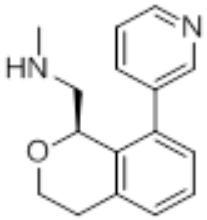
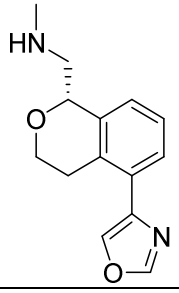
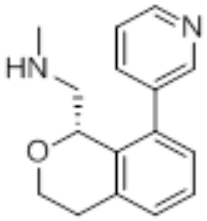
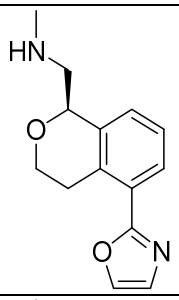
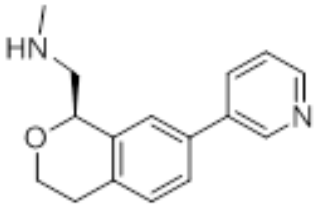
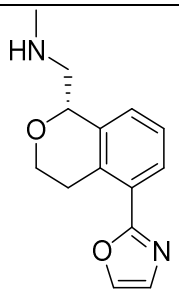
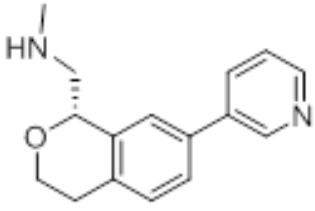
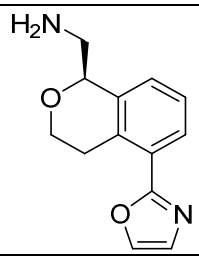
[00193] Especificamente, o Composto C1 pode ser convertido no Composto C2, que é em seguida reduzido para gerar o composto C3. O composto C3 é protegido para gerar o composto C4, que é em seguida convertido no Composto C5. O composto C5 pode ser acoplado com um aril-$B(OH)_2$ ou heteroaril-$B(OH)_2$ para gerar o Composto C6. Composto C6 pode ser desprotegido para gerar o Composto C7, que é em seguida convertido no composto C8. Em algumas modalidades, o grupo de proteção pode ser TBS.

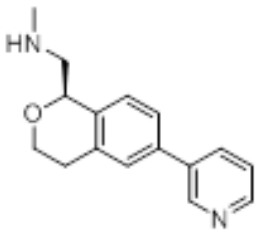
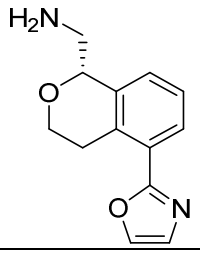
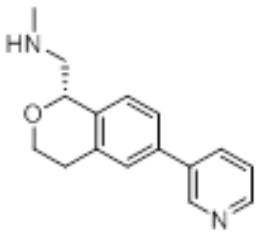
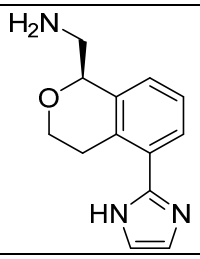
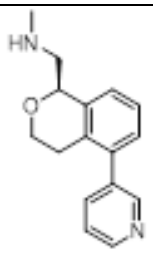
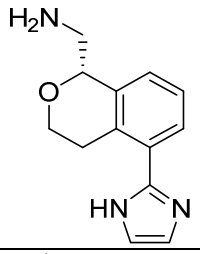
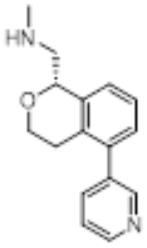
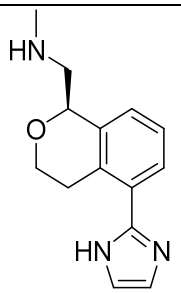
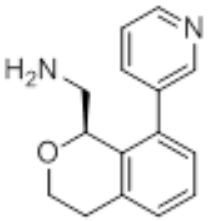
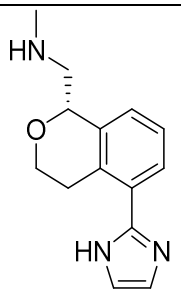
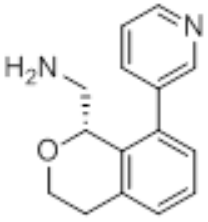
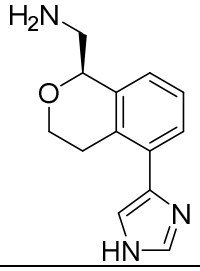
[00194] Em algumas modalidades, os estereoisômeros dos compostos fornecidos aqui (por exemplo, enantiômero R ou S) podem ser separados usando métodos de separação quiral conhecidos na técnica

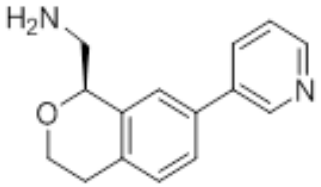
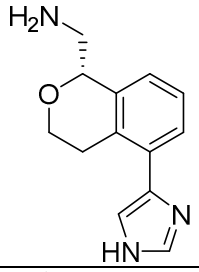
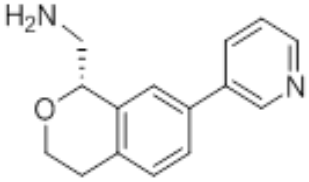
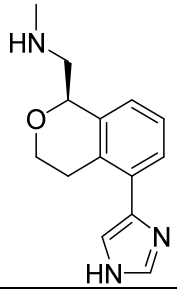
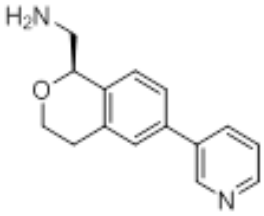
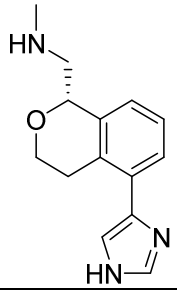
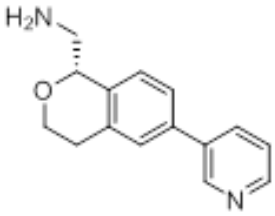
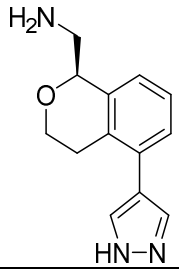
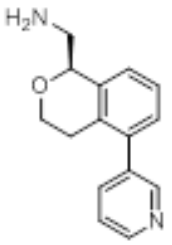
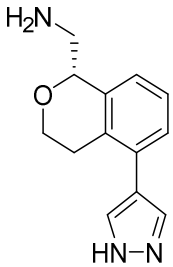
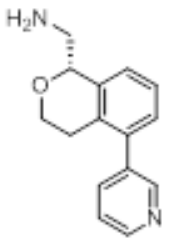
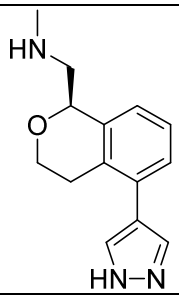
tal como empregando cromatografia de coluna quiral.

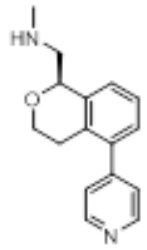
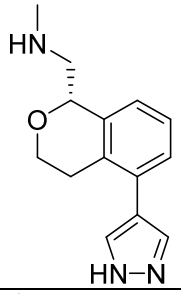
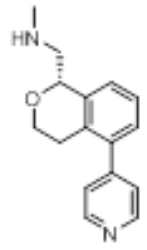
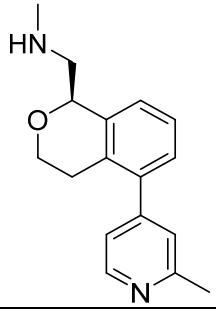
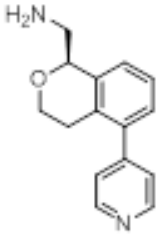
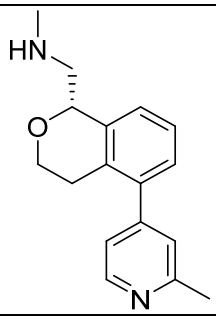
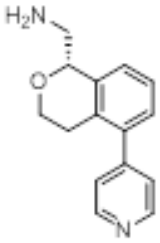
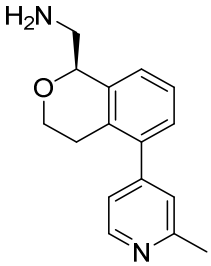
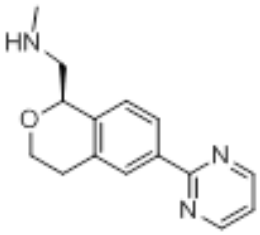
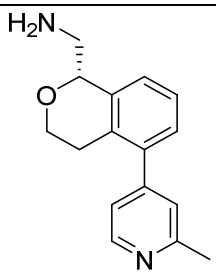
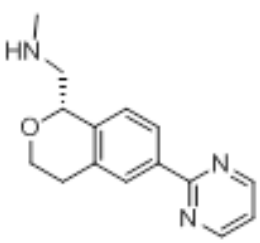
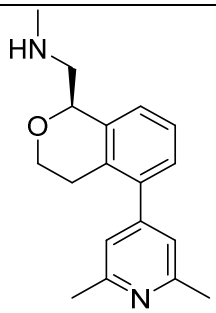
[00195] Como descrito nos Exemplos abaixo, em algumas modalidades, os compostos são preparados de acordo com os seguintes procedimentos. Será apreciado que, embora os métodos gerais descrevam a síntese de certos compostos, os seguintes métodos e outros métodos conhecidos por pessoas versadas na técnica, podem ser aplicados a todos os compostos e subclasses e espécies de cada destes, como descrito aqui.

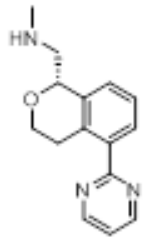
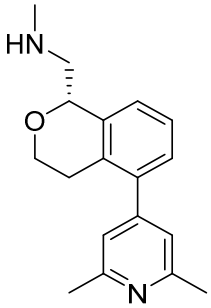
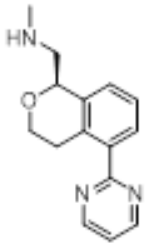
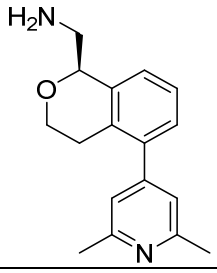
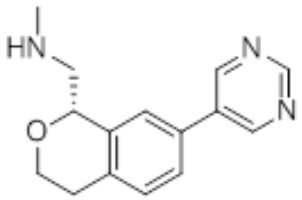
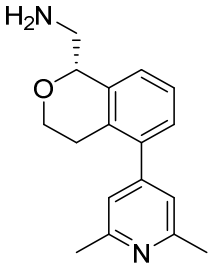
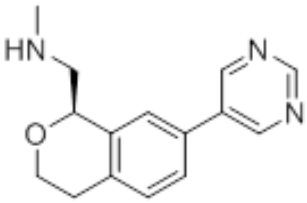
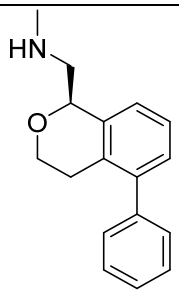
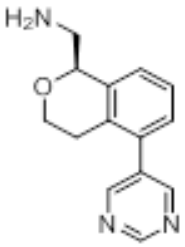
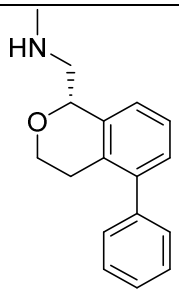
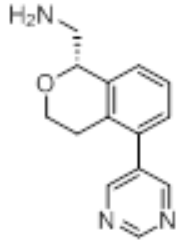
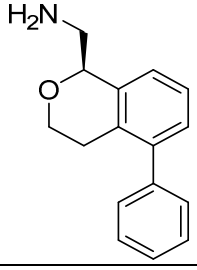
Tabela A

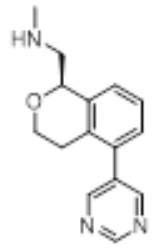
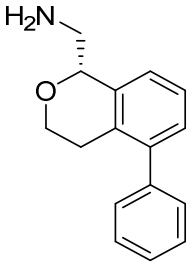
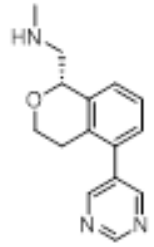
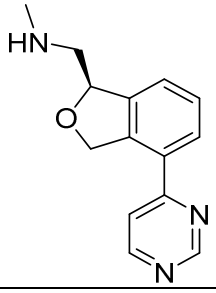
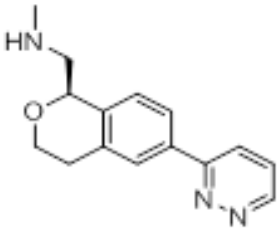
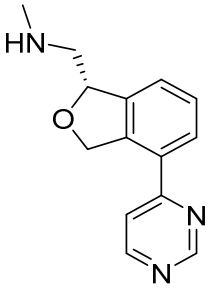
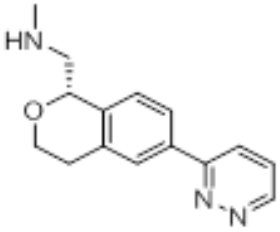
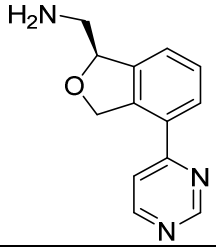
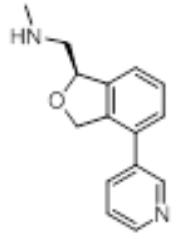
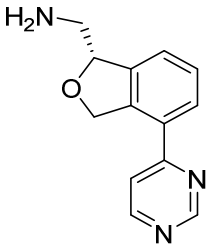
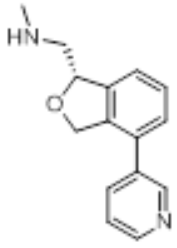
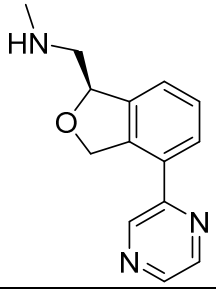
Estrutura	Composto No.		Estrutura	Composto No.
	1			103
	2			104
	3			105
	4			106

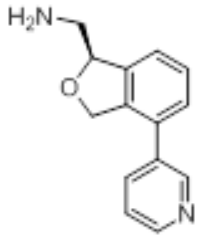
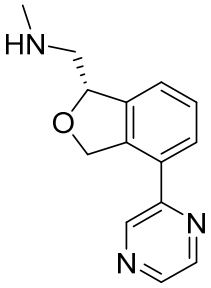
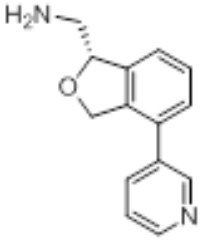
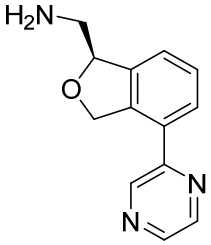
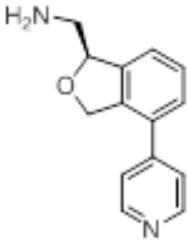
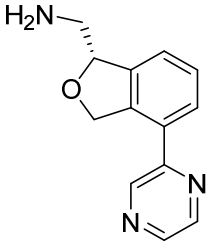
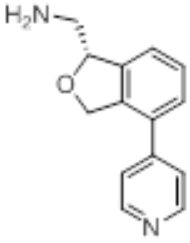
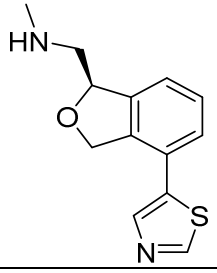
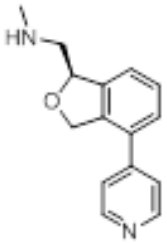
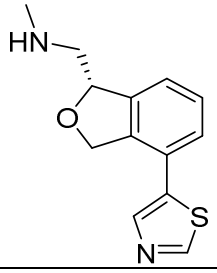
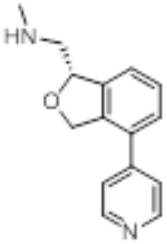
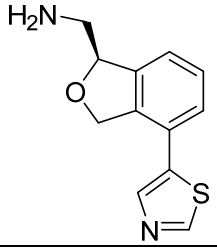
Estrutura	Composto No.		Estrutura	Composto No.
	5			107
	6			108
	7			109
	8			110
	9			111
	10			112

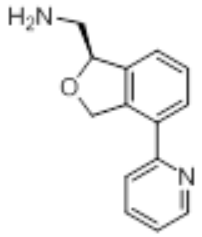
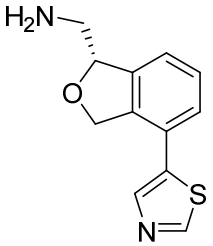
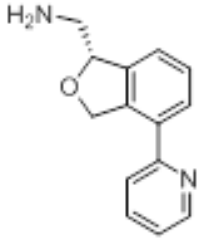
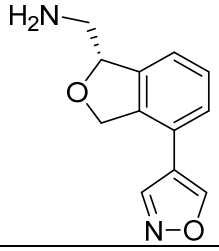
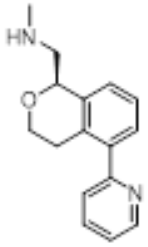
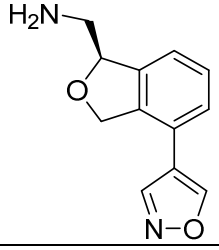
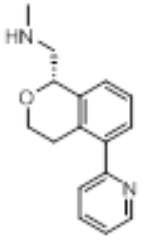
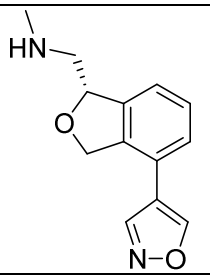
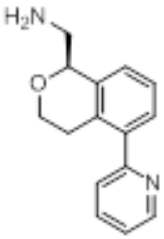
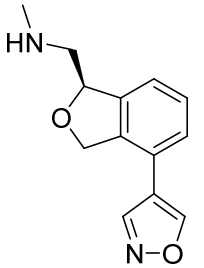
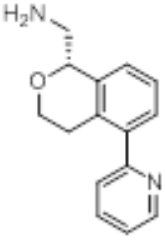
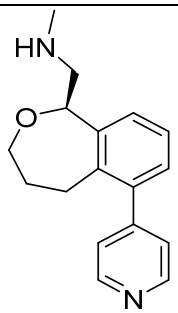
Estrutura	Composto No.		Estrutura	Composto No.
	11			113
	12			114
	13			115
	14			116
	15			117
	16			118

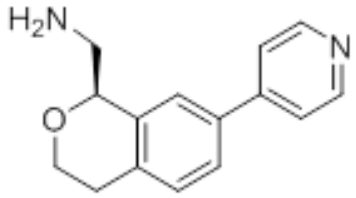
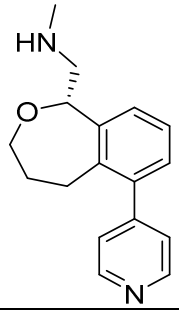
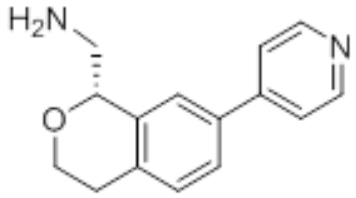
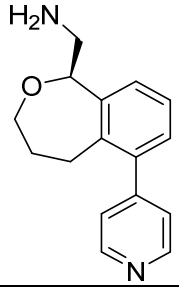
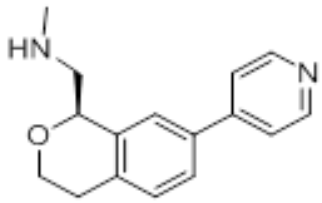
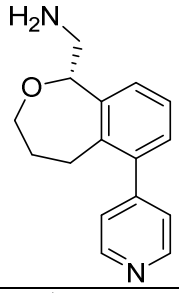
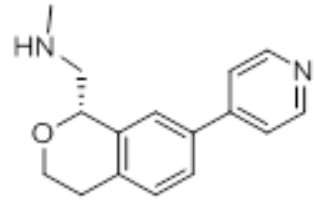
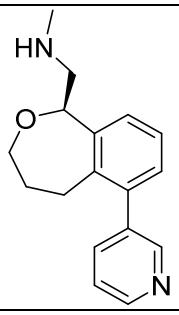
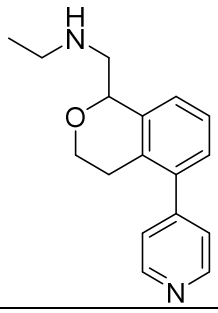
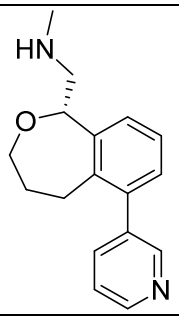
Estrutura	Composto No.		Estrutura	Composto No.
	17			119
	18			120
	19			121
	20			122
	21			123
	22			124

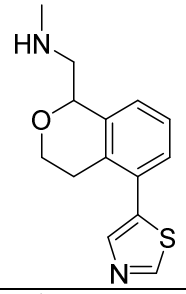
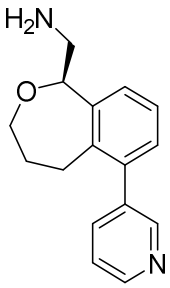
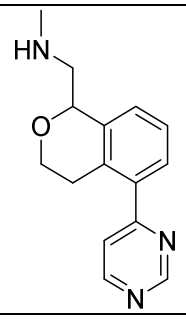
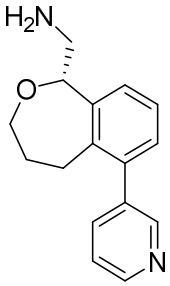
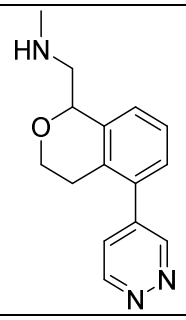
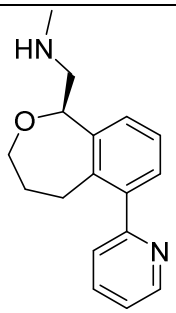
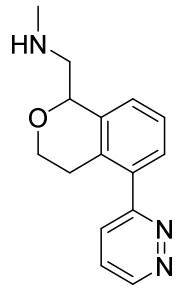
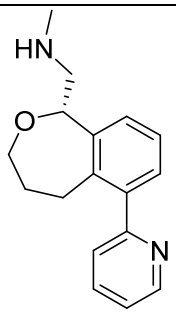
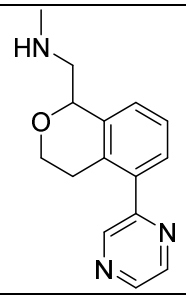
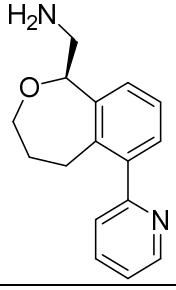
Estrutura	Composto No.		Estrutura	Composto No.
	23			125
	24			126
	25			127
	26			128
	27			129
	28			130

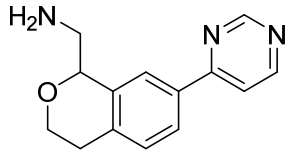
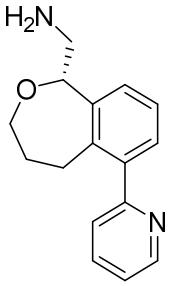
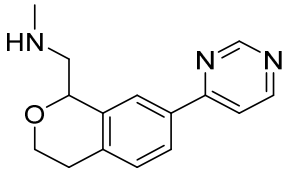
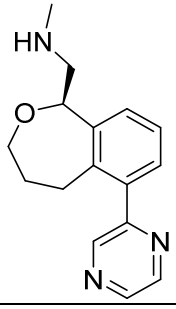
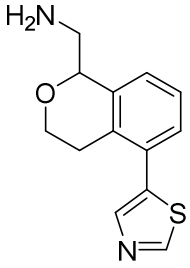
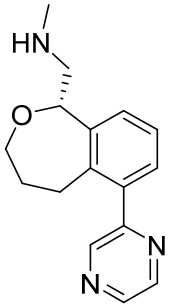
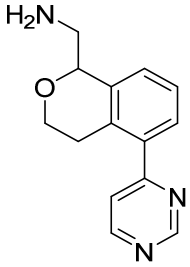
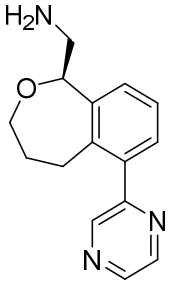
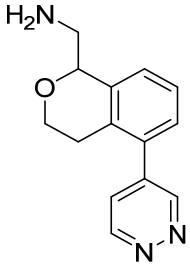
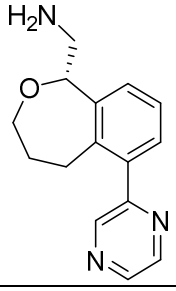
Estrutura	Composto No.		Estrutura	Composto No.
	29			131
	30			132
	31			133
	32			134
	33			135
	34			136

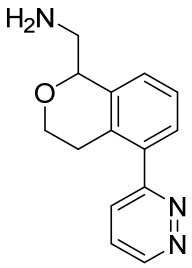
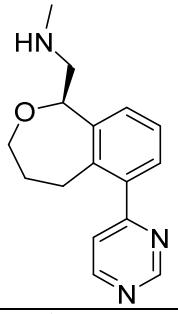
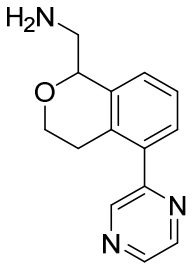
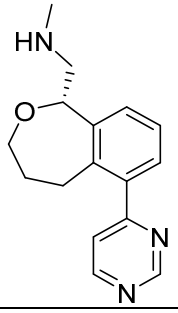
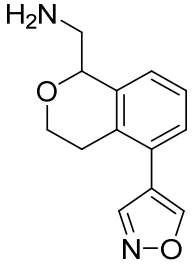
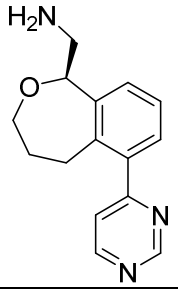
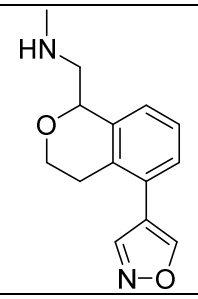
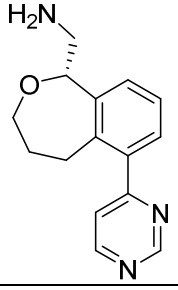
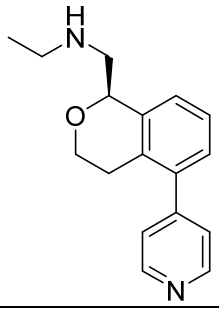
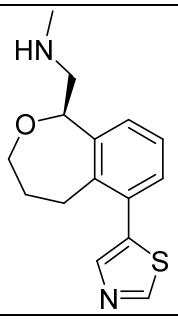
Estrutura	Composto No.		Estrutura	Composto No.
	35			137
	36			138
	37			139
	38			140
	39			141
	40			142

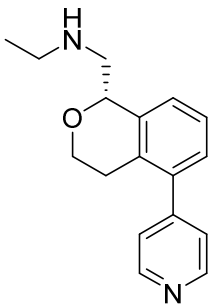
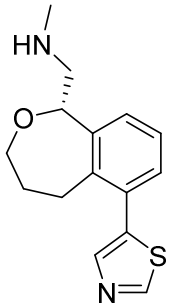
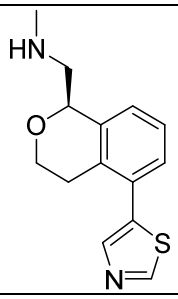
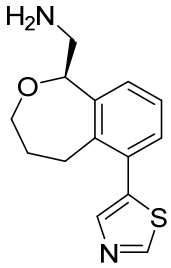
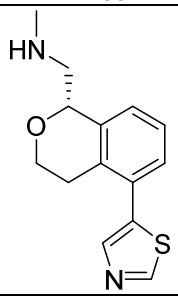
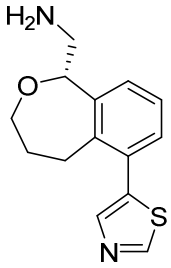
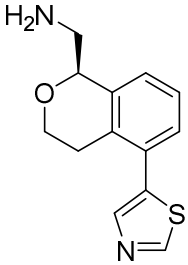
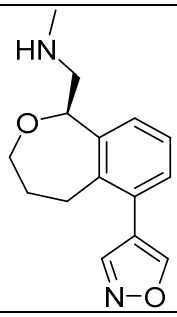
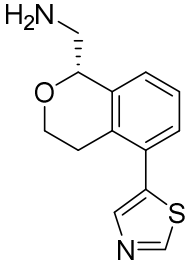
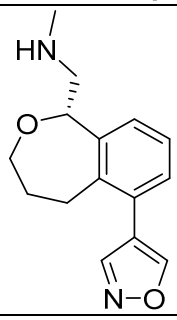
Estrutura	Composto No.		Estrutura	Composto No.
	41			143
	42			144
	43			145
	44			146
	45			147
	46			148

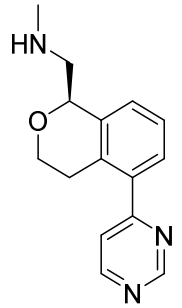
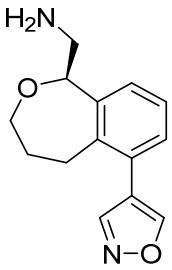
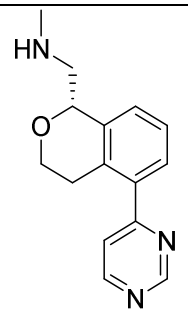
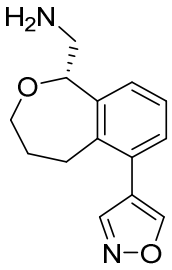
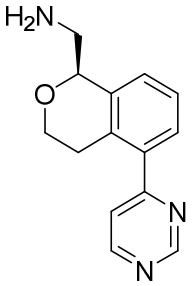
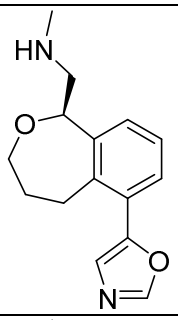
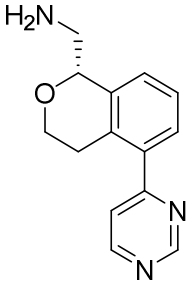
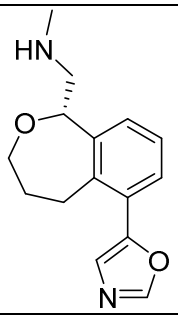
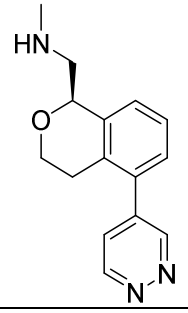
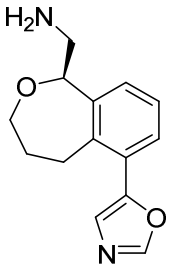
Estrutura	Composto No.		Estrutura	Composto No.
	47			149
	48			150
	49			151
	50			152
	51			153

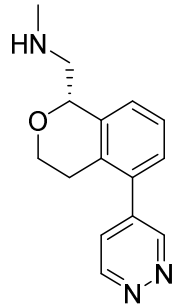
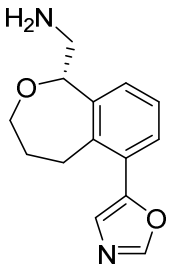
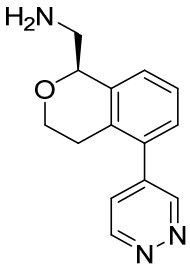
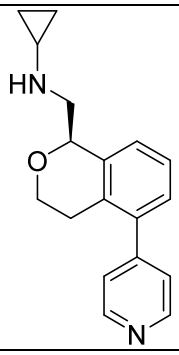
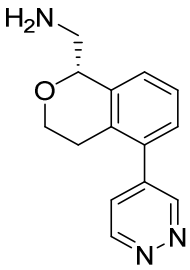
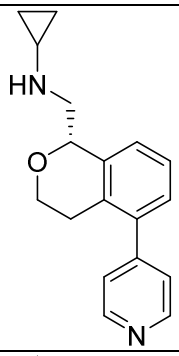
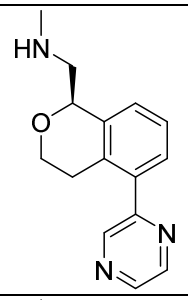
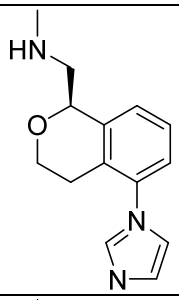
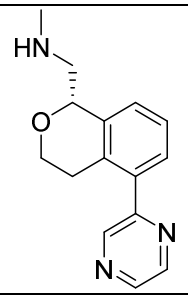
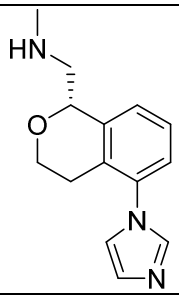
Estrutura	Composto No.		Estrutura	Composto No.
	52			154
	53			155
	54			156
	55			157
	56			158

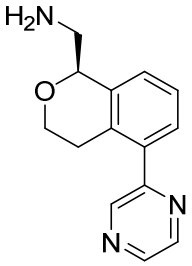
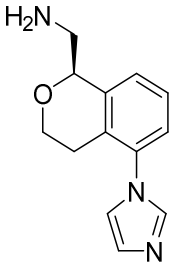
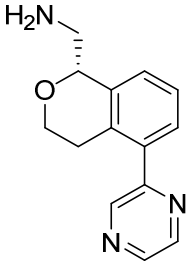
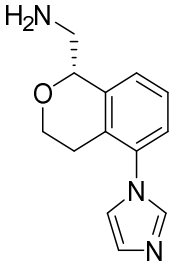
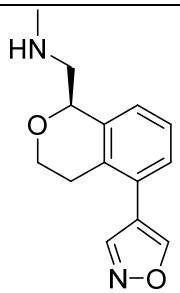
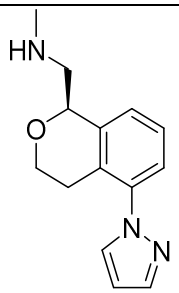
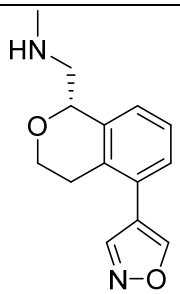
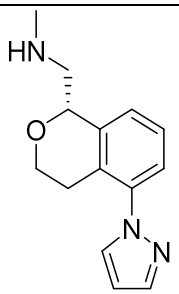
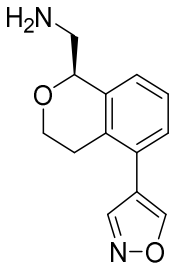
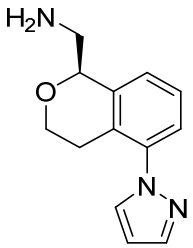
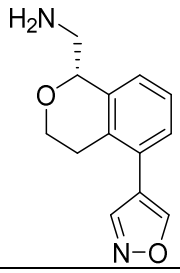
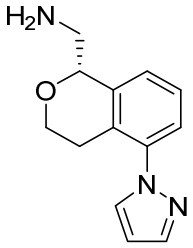
Estrutura	Composto No.		Estrutura	Composto No.
	57			159
	58			160
	59			161
	60			162
	61			163

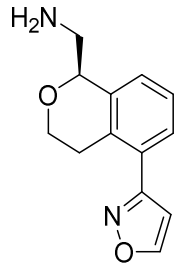
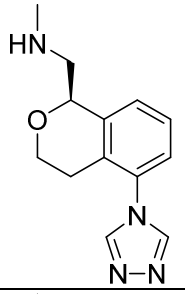
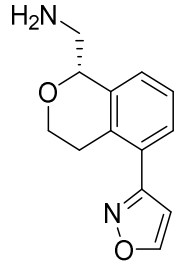
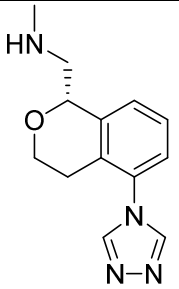
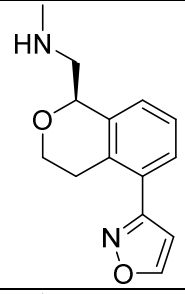
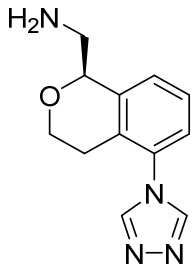
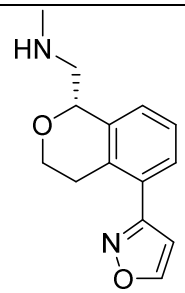
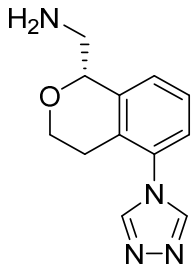
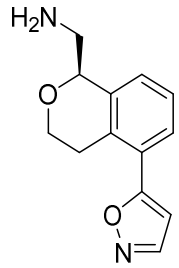
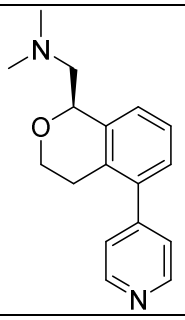
Estrutura	Composto No.		Estrutura	Composto No.
	62			164
	63			165
	64			166
	65			167
	66			168

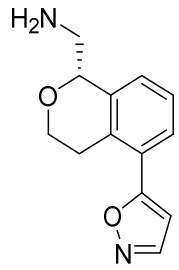
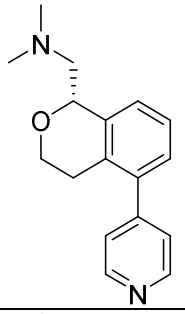
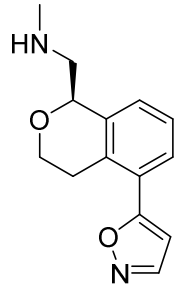
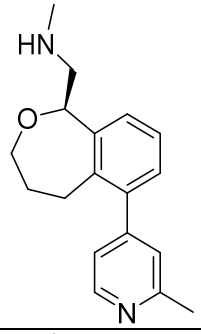
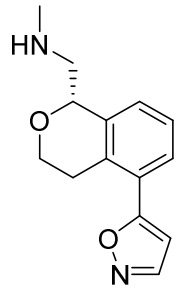
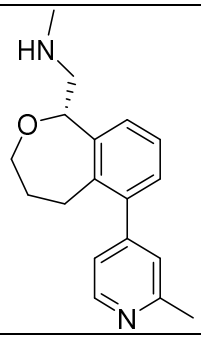
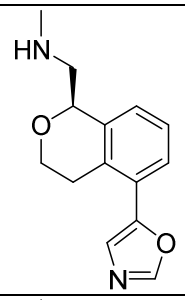
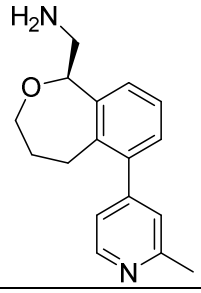
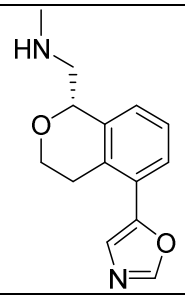
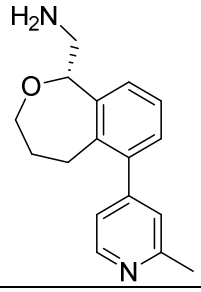
Estrutura	Composto No.		Estrutura	Composto No.
	67			169
	68			170
	69			171
	70			172
	71			173

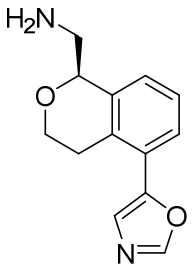
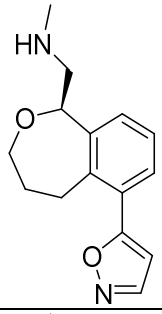
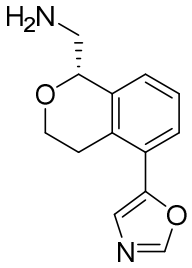
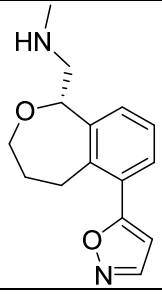
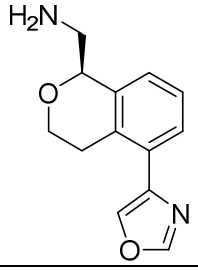
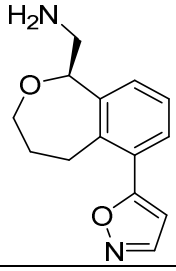
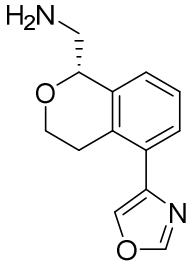
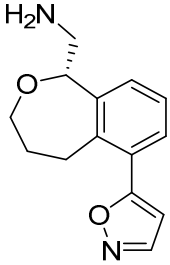
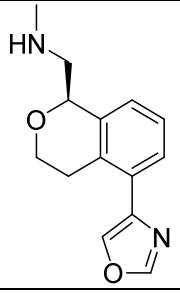
Estrutura	Composto No.		Estrutura	Composto No.
	72			174
	73			175
	74			176
	75			177
	76			178

Estrutura	Composto No.		Estrutura	Composto No.
	77			179
	78			180
	79			181
	80			182
	81			183

Estrutura	Composto No.		Estrutura	Composto No.
	82			184
	83			185
	84			186
	85			187
	86			188
	87			189

Estrutura	Composto No.		Estrutura	Composto No.
	88			190
	89			191
	90			192
	91			193
	92			194

Estrutura	Composto No.		Estrutura	Composto No.
	93			195
	94			196
	95			197
	96			198
	97			199

Estrutura	Composto No.		Estrutura	Composto No.
	98			200
	99			201
	100			202
	101			203
	102			

[00196] Os compostos da Tabela A podem ser preparados como um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos. Por exemplo, o composto na Tabela A pode ser preparada como cloridrato de sal tal como sal de ácido mono-hidroclórico ou sal de ácido di-hidroclórico. Preparações dos compostos como uma base livre ou o sal dos mes-

mos são detalhadas nos exemplos abaixo.

Tabela B

Composto nº	Nome químico
1	Bis-cloridrato de (*R*)-*N*-metil-1-(8-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina
2	Bis-cloridrato de (*S*)-*N*-Metil-1-(8-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina
3	Dicloridrato de *(R)*-*N*-Metil-1-(7-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina
4	Dicloridrato de (S)-*N*-metil-1-(7-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina
5	Bis-cloridrato de *(R)*-*N*-Metil(6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina
6	Bis-cloridrato de *(S)*-*N*-metil(6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina
7	Bis-cloridrato de *(R)*-*N*-Metil(5-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina
8	Bis-cloridrato de *(S)*-*N*-Metil(5-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina
9	Cloridrato de (*R*)-(8-(Piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina
10	Cloridrato de (*S*)-(8-(Piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina
11	Cloridrato de (*R*)-(7-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina
12	Cloridrato de (*S*)-(7-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina
13	Cloridrato de (6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de (R)-*terc*-butila
14	Cloridrato de (6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de (S)-*terc*-butila
15	Cloridrato de (*R*)-(5-(Piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina
16	Cloridrato de (*S*)-(5-(Piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina
17	Dicloridrato de (*R*)-*N*-Metil(5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
18	Dicloridrato de (*S*)-N-Metil(5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
19	Cloridrato de (*R*)-(5-(Piridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
20	Cloridrato de (*S*)-(5-(Piridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
21	Cloridrato de *(R)*-*N*-Metil-1-(6-(pirimidin-2-il)isocroman-1-il)metanamina
22	Cloridrato de *(S)*-*N*-Metil-1-(6-(pirimidin-2-il)isocroman-1-il)metanamina
23	Cloridrato de *(S)*-*N*-Metil-1-(5-(pirimidin-2-il)isocroman-1-il)metanamina
24	Cloridrato de *(R)*-*N*-Metil-1-(5-(pirimidin-2-il)isocroman-1-il)metanamina
25	Cloridrato de (*S*)-*N*-Metil-1-(7-(pirimidin-5-il)isocroman-1-il)metanamina
26	Cloridrato de (*R*)-N-Metil-1-(7-(pirimidin-5-il)isocroman-1-il)metanamina
27	Cloridrato de (*R*)-(5-(Pirimidin-5-il)isocroman-1-il)metanamina
28	Cloridrato de (*S*)-(5-(Pirimidin-5-il)isocroman-1-il)metanamina
29	Cloridrato de *(R)*-*N*-Metil-1-(5-(pirimidin-5-il)isocroman-1-il)metanamina
30	Cloridrato de (*S*)-*N*-Metil-1-(5-(pirimidin-5-il)isocroman-1-il)metanamina
31	Cloridrato de *(R)*-*N*-Metil-1-(6-(piridazin-3-il)isocroman-1-il)metanamina
32	Cloridrato de (*S*)-*N*-Metil-1-(6-(piridazin-3-il)isocroman-1-il)metanamina
33	Cloridrato de *(R)*-*N*-Metil-1-(4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il) metanamina
34	Cloridrato de *(S)*-*N*-Metil-1-(4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il) metanamina
35	Cloridrato de (*R*)-(4-(Piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina
36	Cloridrato de (*S*)-(4-(Piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina
37	Cloridrato de (*R*)-(4-(Piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina
38	Cloridrato de (*S*)-(4-(Piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina
39	Cloridrato de *(R)*-*N*-Metil-1-(4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il) metanamina
40	Cloridrato de *(S)*-*N*-Metil-1-(4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il) metanamina
41	(*R*)-(4-(Piridin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina
42	(*S*)-(4-(Piridin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina
43	Cloridrato de (*R*)-*N*-Metil-1-(5-(piridin-2-il)isocroman-1-il)metanamina
44	Cloridrato de (*S*)-*N*-Metil-1-(5-(piridin-2-il)isocroman-1-il)metanamina
45	Cloridrato de (*R*)-(5-(piridin-2-il)isocroman-1-il)metanamina
46	Cloridrato de (*S*)-(5-(piridin-2-il)isocroman-1-il)metanamina
47	Cloridrato de (R)-(7-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
48	Cloridrato de (S)-(7-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
49	Cloridrato de (*R*)-*N*-Metil-1-(7-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
50	Cloridrato de (*S*)-*N*-Metil-1-(7-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
51	*N*-((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)etanamina
52	Cloridrato de *N*-Metil-1-(5-(tiazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina
53	Cloridrato de *N*-Metil-1-(5-(pirimidin-4-il)isocroman-1-il)metanamina

54	Cloridrato de *N*-Metil-1-(5-(piridazin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
55	Cloridrato de *N*-Metil-1-(5-(piridazin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
56	Cloridrato de *N*-Metil-1-(5-(pirazin-2-il)isocroman-1-il)metanamina
57	Cloridrato de 7-(Pirimidin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
58	Cloridrato de *N*-Metil-1-(7-(pirimidin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
59	Cloridrato de (5-(Tiazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina
60	Cloridrato de (5-(Pirimidin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
61	Cloridrato de (5-(Piridazin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
62	Cloridrato de (5-(Piridazin-3-il)isocroman-1-il)metanamina
63	Cloridrato de (5-(Pirazin-2-il)isocroman-1-il)metanamina
64	Cloridrato de (5-(Isoxazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina
65	Cloridrato de 1-(5-(Isoxazol-4-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina
66	Cloridrato de (*R*)-*N*-((5-(Piridin-4-il) isocroman-1-il)metil)etanamina
67	Cloridrato de (*S*)-*N*-((5-(Piridin-4-il) isocroman-1-il)metil)etanamina
68	Cloridrato de (*R*)-*N*-Metil-1-(5-(tiazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina
69	Cloridrato de (*S*)-*N*-Metil-1-(5-(tiazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina
70	Cloridrato de (R)-(5-(Tiazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina
71	Cloridrato de (S)-(5-(Tiazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina
72	Cloridrato de (*R*)-N-Metil-1-(5-(pirimidin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
73	Cloridrato de (*S*)-N-Metil-1-(5-(pirimidin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
74	Cloridrato de (*R*)-(5-(Pirimidin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
75	Cloridrato de (*S*)-(5-(Pirimidin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
76	Cloridrato de (R)-N-Metil-1-(5-(piridazin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
77	Cloridrato de (*S*)-N-Metil-1-(5-(piridazin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
78	Cloridrato de (*R*)-(5-(Piridazin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
79	Cloridrato de (*S*)-(5-(Piridazin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
80	(*R*)-*N*-Metil-1-(5-(pirazina-2-il)isocroman-1-il)metanamina
81	(*S*)-*N*-Metil-1-(5-(pirazina-2-il)isocroman-1-il)metanamina
82	Cloridrato de (*R*)-(5-(Pirazin-2-il)isocroman-1-il)metanamina
83	Cloridrato de (*S*)-(5-(Pirazin-2-il)isocroman-1-il)metanamina
84	Cloridrato de (*R*)-1-(5-(Isoxazol-4-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina
85	Cloridrato de (*S*)-1-(5-(Isoxazol-4-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina
86	Cloridrato de (*R*)-(5-(Isoxazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina
87	Cloridrato de (*S*)-(5-(Isoxazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina
88	Cloridrato de (*R*)-(5-(Isoxazol-3-il)isocroman-1-il)metanamina
89	Cloridrato de (*S*)-(5-(Isoxazol-3-il)isocroman-1-il)metanamina
90	Cloridrato de (*R*)-1-(5-(Isoxazol-3-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina
91	Cloridrato de (*S*)-1-(5-(Isoxazol-3-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina
92	Cloridrato de (*R*)-(5-(Isoxazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina
93	Cloridrato de (*S*)-(5-(Isoxazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina
94	(*R*)-1-(5-(Isoxazol-5-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina
95	(*S*)-1-(5-(Isoxazol-5-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina
96	Cloridrato de (*R*)-*N*-Metil-1-(5-(oxazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina
97	Cloridrato de (*S*)-*N*-Metil-1-(5-(oxazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina
98	Cloridrato de (*R*)-(5-(Oxazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina
99	Cloridrato de (*S*)-(5-(Oxazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina
100	Cloridrato de (*R*)-(5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina
101	Cloridrato de (*S*)-(5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina
102	Cloridrato de (*R*)-N-metil-1-(5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina
103	Cloridrato de (*S*)-N-metil-1-(5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina
104	Cloridrato de (*R*)-*N*-Metil-1-(5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metanamina
105	Dicloridrato de (*S*)-*N*-metil-1-(5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metanamina
106	Cloridrato de (*R*)-(5-(Oxazol-2-il)isocroman-1-il)metanamina
107	Cloridrato de (*S*)-(5-(Oxazol-2-il)isocroman-1-il)metanamina
108	(*R*)-(5-(1H-Imidazol-2-il)isocroman-1-il)metanamina
109	Cloridrato de (*S*)-(5-(1H-Imidazol-2-il)isocroman-1-il)metanamina
110	Cloridrato de (*R*)-1-(5-(1*H*-Imidazol-2-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina
111	Cloridrato de (*S*)-1-(5-(1*H*-Imidazol-2-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina
112	Cloridrato de (*R*)-(5-(1H-Imidazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina
113	Cloridrato de (*S*)-(5-(1H-Imidazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina
114	Cloridrato de (*R*)-1-(5-(1H-imidazol-4-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina
115	Cloridrato de (*S*)-1-(5-(1H-imidazol-4-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina
116	Cloridrato de (*R*)-(5-(1H-pirazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina

117	Cloridrato de (*S*)-(5-(1H-pirazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina
118	Cloridrato de (*R*)-1-(5-(1H-pirazol-4-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina
119	Cloridrato de (*S*)-1-(5-(1H-pirazol-4-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina
120	Cloridrato de (*R*)-*N*-Metil-1-(5-(2-metilpiridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
121	Cloridrato de (*S*)-*N*-Metil-1-(5-(2-metilpiridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
122	Cloridrato de (*R*)-(5-(2-Metilpiridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
123	Cloridrato de (*S*)-(5-(2-Metilpiridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
124	Dicloridrato de (*R*)-1-(5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina
125	Dicloridrato de (*S*)-1-(5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina
126	Dicloridrato de (*R*)-1-(5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina
127	Dicloridrato de (*S*)-1-(5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina
128	Cloridrato de (R)-N-Metil-1-(5-fenilisocroman-1-il)metanamina
129	Cloridrato de (*S*)-*N*-Metil-1-(5-fenilisocroman-1-il)metanamina
130	Cloridrato de (*R*)-(5-Fenilisocroman-1-il)metanamina
131	Cloridrato de (*S*)-(5-Fenilisocroman-1-il)metanamina
132	(R)-N-metil-1-(4-(pirimidin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina
133	(S)-N-metil-1-(4-(pirimidin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina
134	(R)-(4-(pirimidin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina
135	(S)-(4-(pirimidin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina
136	(R)-N-metil-1-(4-(pirazin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina
137	(S)-N-metil-1-(4-(pirazin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina
138	(R)-(4-(pirazin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina
139	(S)-(4-(pirazin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina
140	(R)-N-metil-1-(4-(tiazol-5-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina
141	(S)-N-metil-1-(4-(tiazol-5-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina
142	(R)-(4-(tiazol-5-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina
143	(S)-(4-(tiazol-5-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina
144	(S)-(4-(isoxazol-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina
145	(R)-(4-(isoxazol-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina
146	(S)-1-(4-(isoxazol-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)-N-metilmetanamina
147	(R)-1-(4-(isoxazol-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)-N-metilmetanamina
148	(*R*)-*N*-Metil-1-(6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il) metanamina
149	(*S*)-*N*-metil-1-(6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il) metanamina
150	(*R*)-(6-(Piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina
151	(*S*)-(6-(Piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina
152	(R)-N-metil-1-(6-(piridin-3-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il) metanamina
153	(S)-N-metil-1-(6-(piridin-3-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il) metanamina
154	(R)-(6-(piridin-3-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina
155	(S)-(6-(piridin-3-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina
156	Cloridrato de (*R*)-N-Metil-1-(6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c] oxepin-1-il)metanamina
157	Cloridrato de (*S*)-N-Metil-1-(6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c] oxepin-1-il)metanamina
158	Cloridrato de (*R*)-(6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il) metanamina
159	Cloridrato de (*S*)-(6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il) metanamina
160	(R)-N-metil-1-(6-(pirazin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina
161	(S)-N-metil-1-(6-(pirazin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina
162	(R)-(6-(pirazin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina
163	(S)-(6-(pirazin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina
164	Cloridrato de (*R*)-*N*-Metil-1-(6-(pirimidin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il) metanamina
165	Cloridrato de (*S*)-*N*-Metil-1-(6-(pirimidin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il) metanamina
166	(*R*)-(6-(Pirimidin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina
167	(*S*)-(6-(Pirimidin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina
168	Cloridrato de (*R*)-*N*-Metil-1-(6-(tiazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il) metanamina
169	Cloridrato de (*S*)-*N*-Metil-1-(6-(tiazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il) metanamina
170	Cloridrato de (*R*)-(6-(Tiazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina
171	Cloridrato de (*S*)-(6-(Tiazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina
172	(R)-1-(6-(isoxazol-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)-N-metilmetanamina

173	(S)-1-(6-(isoxazol-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)-N-metilmetanamina
174	(R)-(6-(isoxazol-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina
175	(S)-(6-(isoxazol-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina
176	Cloridrato de metil({[(1R)-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il] metil})amina
177	Cloridrato de metil({[(1S)-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il] metil})amina
178	Cloridrato de 1-[(1R)-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il] metanamina
179	Cloridrato de 1-[(1S)-6-(1,3-Oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il] metanamina
180	Cloridrato de (*R*)-*N*-((5-(Piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)ciclopropanamina
181	Cloridrato de (*S*)-*N*-((5-(Piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)ciclopropanamina
182	Cloridrato de (*R*)-1-(5-(1*H*-Imidazol-1-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina
183	Cloridrato de (*S*)-1-(5-(1*H*-Imidazol-1-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina
184	Cloridrato de (*R*)-(5-(1*H*-Imidazol-1-il)isocroman-1-il)metanamina
185	Cloridrato de (*S*)-(5-(1*H*-Imidazol-1-il)isocroman-1-il)metanamina
186	(*R*)-1-(5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina
187	(S)-1-(5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina
188	Cloridrato de (*R*)-(5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il)metanamina
189	Cloridrato de (S)-(5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il)metanamina
190	(R)-1-(5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina
191	(S)-1-(5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina
192	(R)-(5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina
193	(S)-(5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina
194	(R)-N,N-dimetil-1-(5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
195	(S)-N,N-dimetil-1-(5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina
196	Dicloridrato de (*R*)-*N*-metil-1-(6-(2-metilpiridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo [c]oxepin-1-il)metanamina
197	Dicloridrato de (*S*)-*N*-metil-1-(6-(2-metilpiridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo [c]oxepin-1-il)metanamina
198	Dicloridrato de (*R*)-(6-(2-metilpiridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina
199	Dicloridrato de (*S*)-(6-(2-metilpiridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina
200	Cloridrato de metil({[(1R)-6-(1,2-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil})amina
201	Cloridrato de metil({[(1S)-6-(1,2-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil})amina
202	Cloridrato de 1-[(1R)-6-(1,2-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metanamina
203	Cloridrato de 1-[(1S)-6-(1,2-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metanamina

[00197] Os compostos da Tabela B podem ser preparados como um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos, ou os sais de Tabela B podem ser preparados como a base livre dos mesmos. Por exemplo, os compostos na Tabela B podem ser preparados como sal de cloridrato tais como sal de ácido mono-hidroclórico ou sal de ácido di-hidroclórico. Os sais da tabela B, tal como sal de ácido hidroclórico podem ser preparados como base livre. As preparações dos compostos como uma base livre ou o sal dos mesmos são detalhados nos exemplos abaixo.

Esquemas Gerais

[00198] Os esquemas abaixo fornecem métodos sintéticos exemplares para a preparação dos compostos fornecidos aqui. Alguém versado na técnica compreenderá que métodos semelhantes podem ser empregados para preparar os compostos fornecidos aqui. Em outras palavras, alguém versado na técnica reconhecerá que ajustes adequados para reagentes, grupos de proteção, condições de reação, sequências de reação, métodos de purificação e condições de separação quiral podem ser empregados para preparar uma modalidade desejada. As reações podem escaladas para cima ou para baixo para se adequar à quantidade de material a ser preparado. Em alguma modalidade, o composto de fórmula I pode ser prepardo seguindo os esquemas fornecidos aqui (por exemplo, Esquemas 1–24), usando materiais de partida adequados conhecidos na técnica e/ou disponíveis de uma fonte comercial. Em uma modalidade, os materiais de partida dos esquemas fornecidos aqui (por exemplo, Esquemas 1–24) podem ser preparados de compostos comercialmente disponíveis usando procedimentos e condições conhecidos na técnica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Análise de Composto

[00199] Os dados de ^{1}H RMN foram determinados a 400 ou 300 MHz e são reportados na forma de valores delta (δ) fornecidos em parte por milhão (ppm) com relação ao tetrametilsilano (TMS) como um padrão interno. Abreviações convencionais usadas para forma de sinal são: s-singleto; d-dupleto; t-tripleto; q-quarteto; m-multipleto; br-amplo.

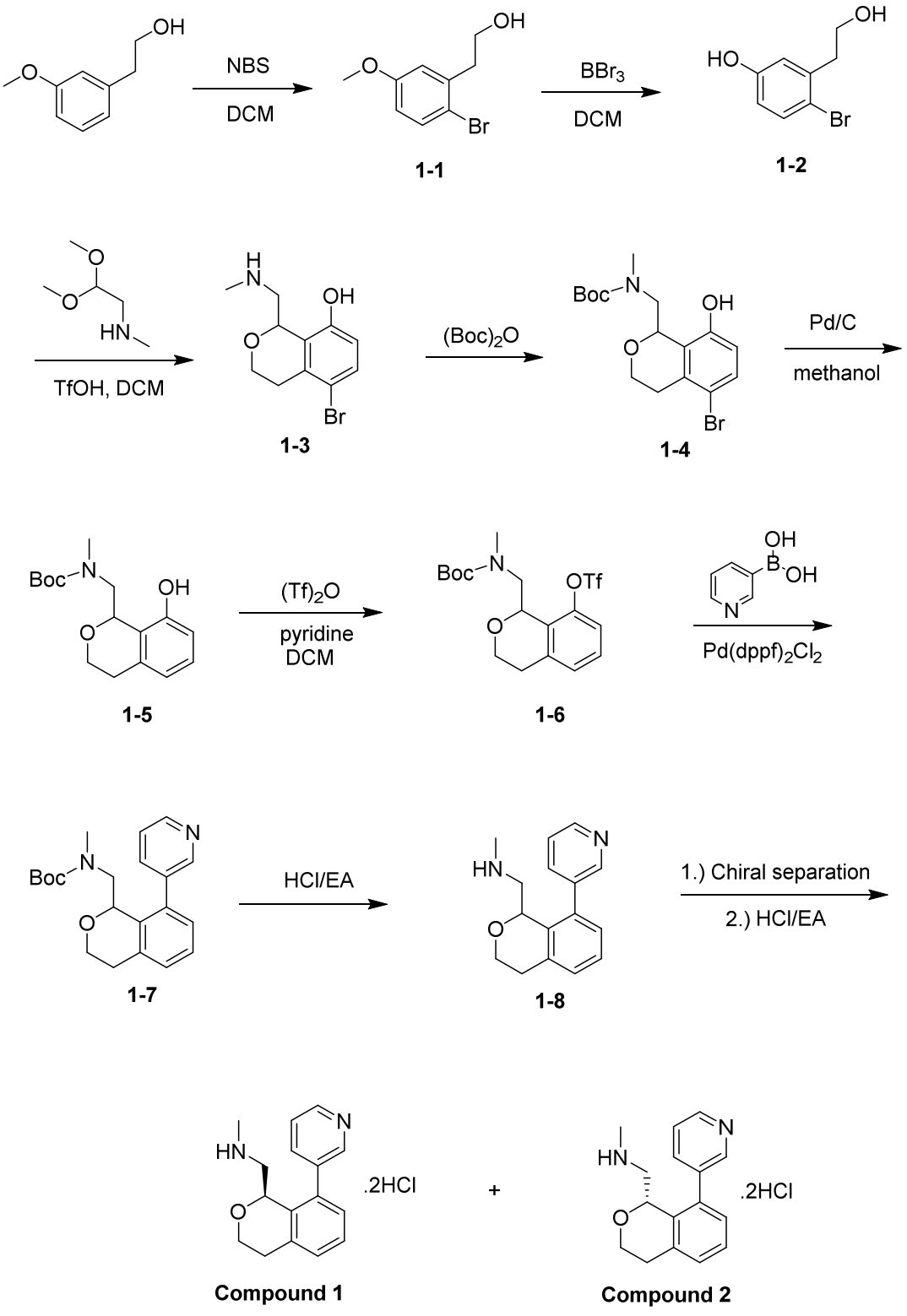
LISTA DE ABREVIAÇÕES

BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila
boc	*terc*-butiloxicarbonila
reagente Dess-Martin	1,1,1-tris(acetilóxi)-1,1-di-hidro-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-ona
DCM	Diclorometano

DIEA	di-isopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
EDCI	Cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*'-etilcarbodi-imida
EA	Acetato de etila
EtOH	Etanol
HOBt	Hidroxibenzotriazol
m-CPBA	Ácido 3-cloro-perbenzoico
MeCN	Acetonitrila
MeOH	Metanol
NBS	*N*-bromossuccinimida
PE	éter de petróleo
RT ou rt	Temperatura ambiente
t-BuONa	*terc*-butóxido de sódio
TBDMSCl	Cloreto de *terc*-butildimetilsilila
TEA	Trietilamina
Tf	Trifluorometanossulfonila (trifil)
TfOH	Ácido trifluorometanossulfônico (ácido tríflico)
THF	tetra-hidrofurano
TMSI	Iodotrimetilsilano
Xantphos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

EXEMPLOS

Esquema 1



Legenda: separação quiral – metanol - composto

Síntese de Composto 1 e Composto 2

2-(2-Bromo-5-metoxifenil) etanol (1-1)

[00200] A uma solução de 2-(3-metoxifenil) etanol (10 g, 65,7 mmols) em DCM (200 mL) foi adicionada *N*-bromossuccinimida (12,8 g, 72,2 mmols) a 0°C. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, uma solução de $NaHSO_3$ (100 mL) foi adicionada a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil separatório. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com salmoura (1 x 100mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O produto bruto foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação. EM(ESI): *m/z* 213 $[M^-18^+H]^+$.

4-Bromo-3-(2-hidroxietil) fenol (1-2)

[00201] A uma solução de 2-(2-bromo-5-metoxifenil) etanol (**Composto 1-1**) (22 g, 95,2 mmols) em DCM (200 mL) foi adicionado tribromoborano (47,5 g, 190 mmols) em DCM (50 mL) a 0°C. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Na conclusão, a solução foi vertida em gelo enquanto mantendo agitação a 0°C. A mistura foi filtrada sob pressão reduzida e separada em duas fases. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 × 100 mL), combinada, lavada e secada. A concentração em vácuo, seguida por cristalização de diclorometano forneceu o **Composto 1-2** desejado (17 g, 82 %) como um sólido branco. EM(ESI): *m/z* 199 $[M^-18^+H]^+$.

5-Bromo-1-((metilamino) metil) isocroman-8-ol (1-3)

[00202] A uma solução de 4-bromo-3-(2-hidroxietil) fenol (**Composto 1-2**) (7 g, 32,2 mmols) e 2, 2-dimetóxi-*N*-metiletanamina (4,98 g, 41,8 mmols) em DCM (80 mL) foi adicionado ácido trifluorometanossulfônico (14,4 g, 96,6 mmols) a 0°C. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Na conclusão, água gelada foi adicionada para extinguir a reação, e o pH foi ajustado para 8 usando solução de $NaHCO_3$ saturado e extraído com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas para secu-

ra. O produto bruto foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação. EM(ESI): *m/z* 272,274[M, $M^+2]^+$.

((5-bromo-8-hidróxi-isocroman-1-il)metil)(metil) carbamato de *terc*-butila (1-4)

[00203] A uma solução de 5-bromo-1-((metilamino)metil)isocroman-8-ol (**Composto 1-3**) (8,76 g, 32,1 mmols) em água (400 mL) foram adicionados dicarbonato de di-*terc*-butila (12,5 g, 57,7 mmols) e bicarbonato de sódio (5,39 g, 64,2 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Na conclusão, a mistura foi lavada com água (100 mL×2), secada com Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O sólido resultante foi triturado com DCM (100 mL), e o produto (5 g, produção: 42,7%) foi coletado como um sólido branco. EM(ESI): *m/z* 272,274[M-100, M-100+2]+.

(8-hidróxi-isocroman-1-il) metil (metil) carbamato de *terc*-butila (1-5)

[00204] A uma solução de ((5-bromo-8-hidróxi-isocroman-1-il) metil) (metil) carbamato de *terc*-butila (**Composto 1-4**) (3,1 g, 8,32 mmols) em metanol (50 mL) foi adicionado Pd/C (890 mg, 8,32 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h sob atmosfera de H_2. Na conclusão, a mistura foi filtrada e concentrada em vácuo para fornecer o produto (2,3g, produção: 94%) como um sólido branco, que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação. EM(ESI): *m/z* 194[M-100+1]+

Trifluorometanossulfonato de 1-((*terc*-Butoxicarbonil (metil) amino) metil)isocroman-8-ila (1-6)

[00205] A uma solução de ((8-hidróxi-isocroman-1-il)metil)(metil) carbamato de *terc*-butila (**Composto 1-5**) (2,3 g, 7,84 mmols) e piridina (11,8 g, 150 mmols) em DCM (50 mL) foi adicionado anidrido trifluorometanossulfônico (10,6 g, 37,6 mmols) a 0°C. A mistura foi agitada a 0°C durante 30 min. Na conclusão, água gelada (30 mL) foi adicionada

para extinguir a reação. A fase orgânica foi lavada com HCl (0,12M, 50 mL×3), secada e concentrada em vácuo. O produto bruto foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação. EM(ESI): *m/z* 326[M-100+1]+

((8-(piridin-3-il) isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butil metila (1-7)

[00206] A uma solução de trifluorometanossulfonato de 1-(((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)isocroman-8-il (**Composto 1-6**) (3,19 g, 7,49 mmols) em tolueno (60 mL) e água (10 mL) foram adicionados ácido piridin-3-ilborônico (1,83 g, 14,9 mmols), carbonato de sódio (2,37 g, 22,4 mmols) e $Pd(dppf)_2Cl_2$ (548 mg, 749 μmol). A mistura foi aquecida para 90°C e agitada durante a noite. Na conclusão, a mistura foi lavada com água (50 mL × 2), secada e concentrada. O bruto foi purificado por sílica-gel (eluído de PE: EA=20:1 a PE: EA=6:1) para fornecer o desejado **Composto 1-7** (2,33g, produção: 87,9%) como um sólido amarelo claro. EM(ESI): *m/z* 355 [M + 1]+

***N*-metil-1-(8-(piridin-3-il) isocroman-1-il) metanamina (1-8)**

[00207] A uma solução de ((8-(piridin-3-il) isocroman-1-il)metil) carbamato de *terc*-butil metila (**Composto 1-7**) (2,3 g, 6,48 mmols) em acetato de etila (20 mL) foi adicionado HCl/ acetato de etila (3M, 5mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi dissolvido em água (30 mL) e o pH ajustado para 8. A camada aquosa foi extraída com DCM (30 mL×2), e os orgânicos combinados foram secados e concentrados. O **Composto 1-8** desejado (1,5g, produção: 91%) foi coletado. EM(ESI): *m/z* 255[M+1]+

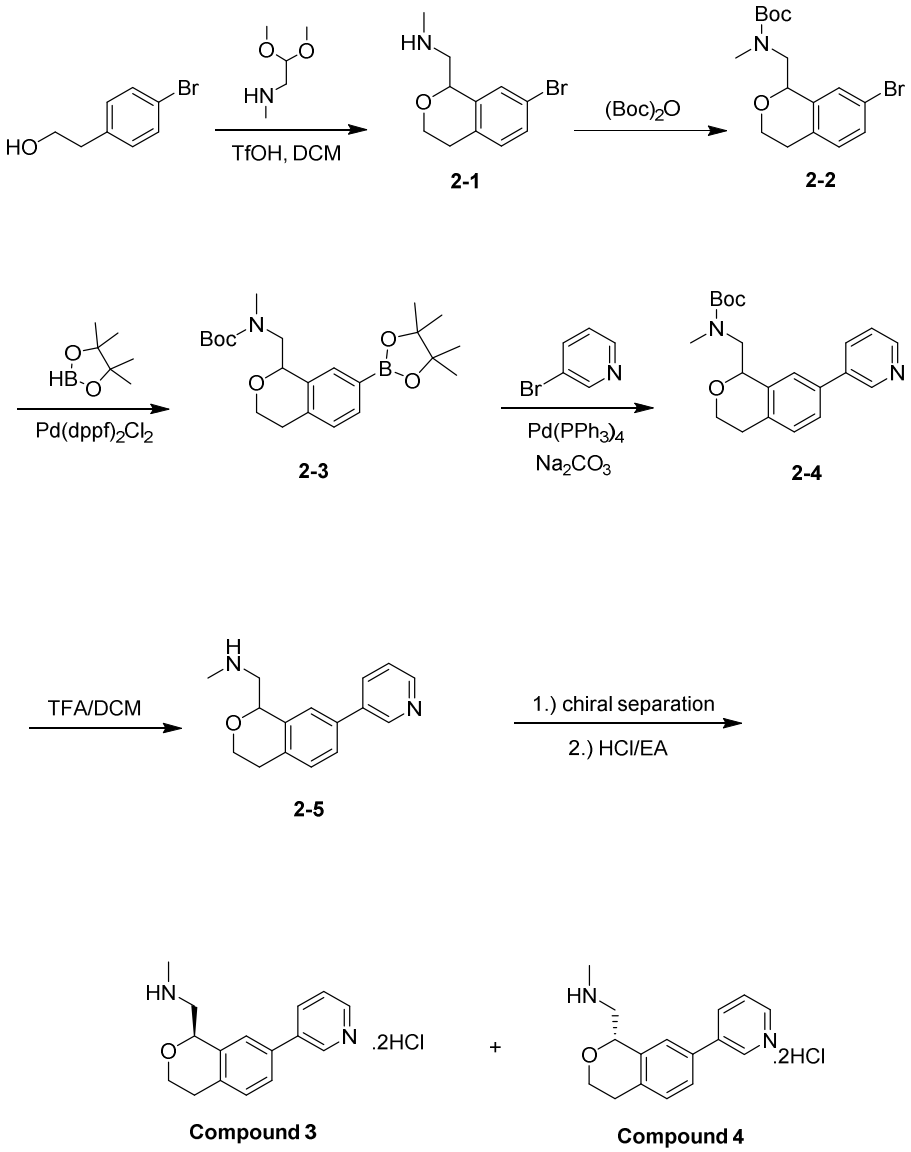
Bis-cloridrato de *rel*-(*R*)-*N*-Metil-1-(8-(piridin-3-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 1) e bis-cloridrato de rel-(*S*)-*N*-Metil-1-(8-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 2)

[00208] *N*-metil-1-(8-(piridin-3-il)isocroman-1-il) metanamina race-

mica (**Composto 1-8**) foi carregada em uma coluna quiral (AY-H (250 × 4,6mm 5um)) e eluída com uma fase móvel consistindo em fase móvel: n-Hexano (0,1% de DEA):EtOH0,1% de DEA)=85:5 para fornecer rel-(*R*)-*N*-metil-1-(8-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (680 mg, produção: 45,6%) e rel-(*S*)-*N*-metil-1-(8-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (692 mg, produção: 46,3%). A base livre de rel-(*R*)-*N*-metil-1-(8-(piridin-3-il) isocroman-1-il)metanamina (692mg, 2,71 mmols) foi dissolvida em acetato de etila (10 mL) e HCl/acetato de etila (3M, 2 mL) foi adicionado a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. Na conclusão, o solvente foi removido e o resíduo foi triturado com EA (30mL). A mistura foi filtrada e secada para fornecer o produto desejado como um sólido (759,64 mg, produção: 96%). EM(ESI): *m/z* 255[M+1]+, ee=100 % (R.T: 17,769 min). ^{1}H RMN (base livre) (400 MHz, CDCl3) δ: 8.65~ 8,57 (m, 2H), 7,69~7,66 (dt, J_1= 7,8, J_2= 2Hz, 1H), 7,38~7,35 (m, 1H), 7,30 ~7,24 (m, 1H), 7,19~7,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,04~7,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,18~5,15 (dd, J_1= 9,2, J_2= 2Hz, 1H), 4,08~4,03 (m, 1H), 3,91~ 3,82 (m, 1H), 2,98~2,89 (m, 2H), 2,67~2,62 (m, 1H), 2,25~2,21 (dd, J_1=13,6, J_2= 2,4 Hz, 1H), 2,07 (s, 3H). A base livre de rel-(S)-N-metil-1-(8-(piridin-3-il) isocroman-1-il)metanamina (680 mg, 2,67mmols) foi dissolvido em acetato de etila (10 mL) e HCl/acetato de etila (3M, 2 mL) foi adicionada a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. Na conclusão, o solvente foi removido e o resíduo foi triturado com EA (30 mL). A mistura foi filtrada e secada para fornecer o produto desejado como um sólido (742,8 mg, produção: 96%). EM(ESI): *m/z* 255[M+1]+, ee=100 % (R.T: 23,632 min). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (s, 1H), 8,97~8,95 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 8,76~8,74 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,26~8,22 (dd, J_1= 8, J_2= 6,0 Hz, 1H), 7,52~ 7,40 (m, 2H), 7,24~7,22 (m, 1H), 5,46~5,44 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,21~4,18 (m, 1H), 3,96~3,93 (m, 1H), 3,011~3,01 (m, 3H), 2,69~2,66 (dd, J_1=12,8, J_2= 2,8 Hz, 1H),

2,54 (s, 3H).

Esquema 2



Legendas: composto-separação quiral

Síntese de Composto 3 e Composto 4

1-(7-Bromoisocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina (2-1)

[00209] A uma solução de 2-(4-bromofenil)etanol (2 g, 9,94 mmols) em DCM (20 mL) foi adicionada 2,2-dimetóxi-*N*-metiletanamina (2,35 g, 19,8 mmols). Ácido trifluorometanossulfônico (14,9 g, 99,3 mmols) foi adicionado gota a gota na mistura a 5~10°C, e a mistura foi aquecida para 25°C e agitada durante 1h. Na conclusão, água gelada foi adicionada para extinguir a reação, e o pH foi ajustado para 8 usando

solução de $NaHCO_3$ saturado e extraído com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas para secura. O produto bruto foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação. EM(ESI): *m/z* 256,258[M, M+2]+.

(7-bromoisocroman-1-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butila (2-2)

[00210] 1-(7-Bromoisocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina foi suspenso em água (10 mL). Hidróxido de sódio (5,11 g, 128 mmols) e dicarbonato de di-*terc*-butila (3,23 g, 14,8 mmols) foram adicionados e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi diluída com DCM (50 mL) e a mistura foi lavada com salmoura (2 × 30 ml). As fases orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo, e o sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e acetato de etila (0%) para éter de petróleo (95%) e acetato de etila (5%). A purificação forneceu ((7-bromoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butila (3,13 g, 8,80 mmols) como um óleo incolor. EM(ESI): *m/z* 300[M-55]+, pureza: 100%, 214 nm; Produção de 88,6%.

metil((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-Butila (2-3)

[00211] A uma solução de ((7-bromoisocroman-1-il)metil)(metil) carbamato de *terc*-butila (3,15g, 8,84 mmols) em dioxano (120 mL) foram adicionados 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4,46 g, 17,6 mmols), Pd(dppf)2Cl2 (964 mg, 1,32 mmols) e acetato de potássio (2,60 g, 26,5 mmols). A mistura foi agitada a 100°C sob atmosfera de N_2 durante a noite. Acetato de etila (50 mL) e água (20 mL) foram adicionados a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil separatório. As camadas foram separadas e as fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na2SO4 anidroso. Filtragem e concentração em vácuo forneceram um óleo que foi purificado por cromatografia de coluna rápida com uma

eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e acetato de etila (0%) para éter de petróleo (95%) e acetato de etila (5%) para fornecer metil((7-(4,4,5,5-tetrametil-1, 3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de *terc*-butila (3,00 g, 7,43 mmols) como um sólido branco. MS[(ESI) *m/z*: 304 [M-99]+, pureza: 100%, 214 nm; produção: 70,5%].

metil((7-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de *terc*-butila (2-4)

[00212] A uma solução de metil((7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (1,5 g, 3,71 mmols) em dioxano (8 mL) e água (2 mL) foram adicionados Pd(dppf)2Cl2 (271 mg, 0,371 mmols), carbonato de sódio (786 mg, 7,42 mmols) e 3-bromopiridina (883 mg, 5,56 mmols). A mistura foi agitada a 100°C sob atmosfera de N_2 em um vaso de micro-ondas durante 0,5 h. Acetato de etila (20 mL) e água (10 mL) foram adicionados a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil separatório. As camadas foram separadas e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl aquoso saturado (2 x 10 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e acetato de etila (0%) para éter de petróleo (50%) e acetato de etila (50%) para fornecer metil((7-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (574 mg, 1,62 mmols) como um óleo marrom. EM(ESI): *m/z* 209[M-55]+, pureza: 96%, 214 nm; produção: 44%.

***N*-Metil-1-(7-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (2-5)**

[00213] A mistura de metil((7-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de *terc*-butila (574 mg, 1,62 mmols) em TFA/DCM(1/2) (1 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi evaporada em vácuo e redissolvida em DCM. O pH foi ajustado para 8

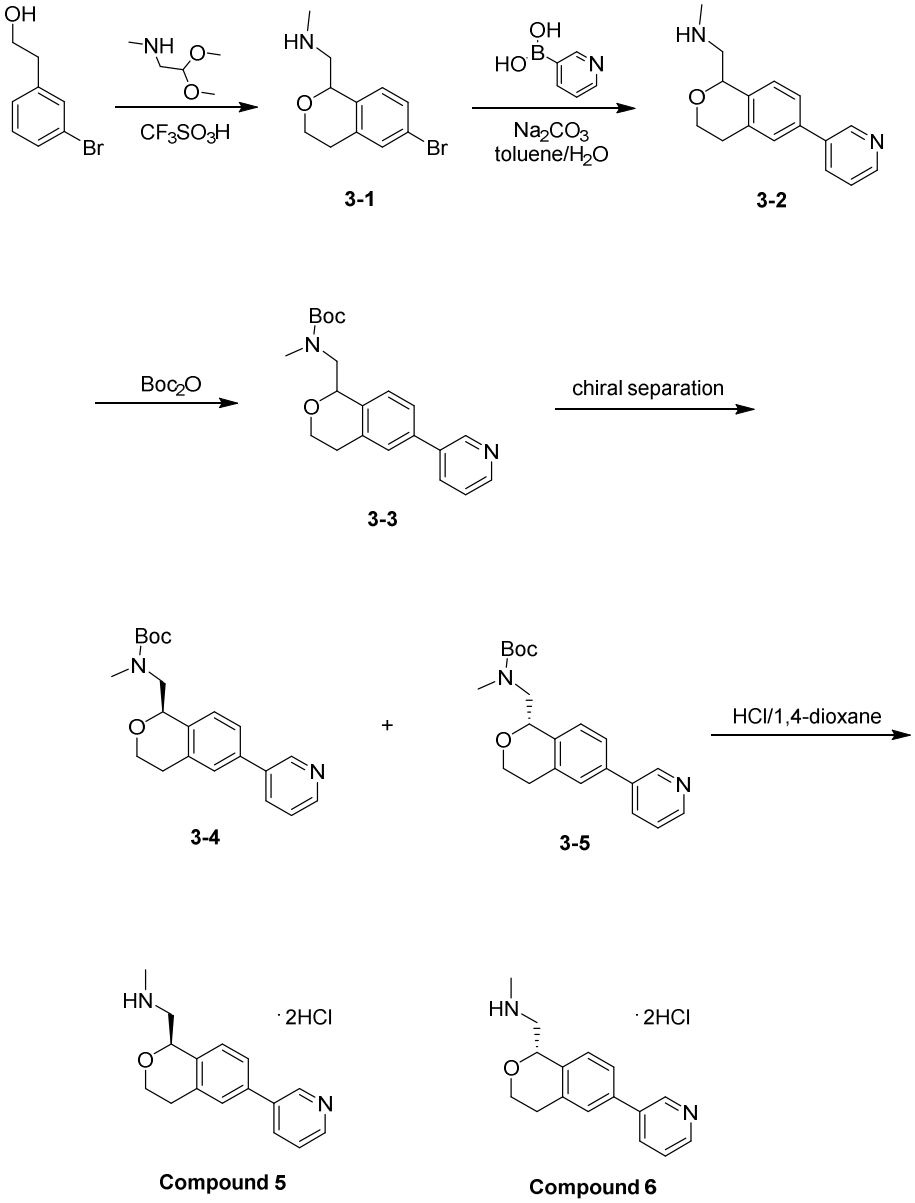
com solução de $NaHCO_3$ saturado e extraído com DCM (2 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio anidroso, filtradas e concentradas em vácuo para fornecer *N*-metil-1-(7-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina racêmica(370 mg, pureza: 97%, produção: 87,1) como um óleo incolor. EM(ESI): *m/z* 254 [M+H]+.

Dicloridrato de Rel-*(R)-N*-Metil-1-(7-(piridin-3-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 3) e dicloridrato de rel-(S)-*N*-metil-1-(7-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 4)

[00214] *N*-metil-1-(7-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina racêmica (359 mg, 1,41 mmols) foi resolvida em seus enantiômeros usando SFC separativa usando OZ-H (coluna 4,6 × 250mm 5um, cossolvente: MeOH (0,1% de NH4OH). Isto fornece os enantiômeros, metil((7-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de rel-(*R)-terc*-butila (pureza: 98%, 150 mg de óleo incolor, produção: 81,9%) e metil((7-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de rel-*(S)-terc*-butila (pureza: 98%, 140 mg de óleo incolor, produção: 76,4%). EM(ESI): m/z 255 [M+H]+. A uma solução de rel-(*R*)-N-metil-1-(7-(piridin-3-il)isocroman-1-il) metanamina (145 mg, 570 µmol) em acetato de etila (10 mL) foi adicionado HCl a 3 N/acetato de etila (0,5 mL, 1,5 mmols). A mistura foi agitada em r.t. durante 15 mins. Na conclusão, a mistura foi evaporada em vácuo e triturada com acetato de etila para fornecer cloridrato de rel-(*R*)-*N*-metil-1-(7-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 3) (140 mg, pureza: 99%, ee%: 100%, produção: 74,3%) como um sólido branco. EM (ESI): m/z 255 [M+1]+. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4): δ 9,32 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 9,03-9,01 (m, 1H), 8,87 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,23-8,19 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 2H), 3,49-3,43 (m, 1H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,82 (s, 3H). A uma solução de rel-(S)-N-metil-1-(7-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (135 mg,

531 µmol) em acetato de etila (10 mL) foi adicionado HCl a 3 N/acetato de etila (0,5 mL, 1,5 mmols). A mistura foi agitada em r.t. durante 15 mins. Na conclusão, a mistura foi evaporada em vácuo e triturada com acetato de etila para fornecer dicloridrato de rel-(*S)-N*-metil-1-(7-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 4) (125 mg, pureza: 99%, ee%: 100%, produção: 89,8%) como um sólido branco. EM (ESI): m/z 255 [M + 1]+. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4): δ 9,31 (s, 1H), 9,03-9,01 (m, 1H), 8,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,23-8,19 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 3,94-3,82 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,82 (s, 3H).

Esquema 3



Legendas: tolueno – separação quiral – composto

Síntese de Composto 5 e Composto 6

1-(6-Bromoisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (3-1)

[00215] A uma solução de 2-(3-bromofenil) etanol (500 mg, 2,48 mmols) e 2,2-dimetóxi-*N*-metiletanamina (0,886 g, 7,44 mmols) foi adicionado ácido trifluorometanossulfônico (6 mL) a 0°C. A mistura de reação foi aquecida para 60°C e agitada durante 16 h. Na conclusão, a reação foi resfriada e neutralizada com bicarbonato de sódio aquoso para pH = 8 a 0°C. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila

(3 × 100 mL), lavada com salmoura (1 × 100 mL), e secadao sobre sulfato de sódio anidroso. A purificação por cromatografia de coluna forneceu o produto desejado (500 mg, produção: 77%) como um sólido amarelo. EM (ESI): *m/z* 256 [M + H]+.

_N_-Metil-1-(6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (3-2)

[00216] Uma mistura de 1-(6-bromoisocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina (1 g, 3,90 mmols), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio (II) (285 mg, 0,1eq), ácido piridin-3-ilborônico (527 mg 4,29 mmols), e carbonato de sódio aquoso (826 mg, 6,54 mmols) em tolueno (15 mL) foi purgada com um gás de nitrogênio. A reação foi aquecida a 100°C durante 16 horas. Na conclusão, a mistura foi resfriada, diluída com acetato de etila (100 mL) e filtrada. O filtrado foi lavado com água (3 × 100 mL), e salmoura (1 × 100 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidroso e filtrada. O produto bruto foi purificado por Prep-HPLC para fornecer *N*-metil-1-(6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (800 mg, produção de 93%) como um óleo amarelo. EM (ESI): *m/z* 255 [M + H]+.

metil((6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (3-3)

[00217] A uma solução de *N*-metil-1-(6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (1,2 g, 4,71 mmols) em diclorometano (100 mL) foram adicionados trietilamina (1,42 g, 14,1 mmols) e di-*terc*-butil dicarbonato (1,23 g, 5,65 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. A reação foi concentrada para secura. A purificação por placa de TLC prep (eluída com diclorometano: metanol= 10:1) forneceu metil((6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (1,2 g, produção: 70%) como um óleo amarelo. EM (ESI): *m/z* 355 [M + H]+.

metil((6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (3-4) e metil((6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de

***(S)-terc*-butila (3-5)**

[00218] Metil((6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila racêmico (1,2 g, 3,38 mmols) foi separado por cromatografia de coluna quiral (IC 4,6 × 150 mm 5um, cossolvente MeOH (0,1% NH4OH)) para fornecer metil((6-(piridin-3-il) isocroman-1-il)metil) carbamato de (R)-*terc*-butila (500 mg, 1,41 mmols) como um óleo amarelo, e metil((6-(piridin-3-il) isocroman-1-il)metil)carbamato de (S)-*terc*-butila (500 mg, 1,41 mmols) como um óleo amarelo (Produção: 83%).

Sal de bis-cloridrato de *(R)-N*-Metil(6-(piridin-3-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 5)

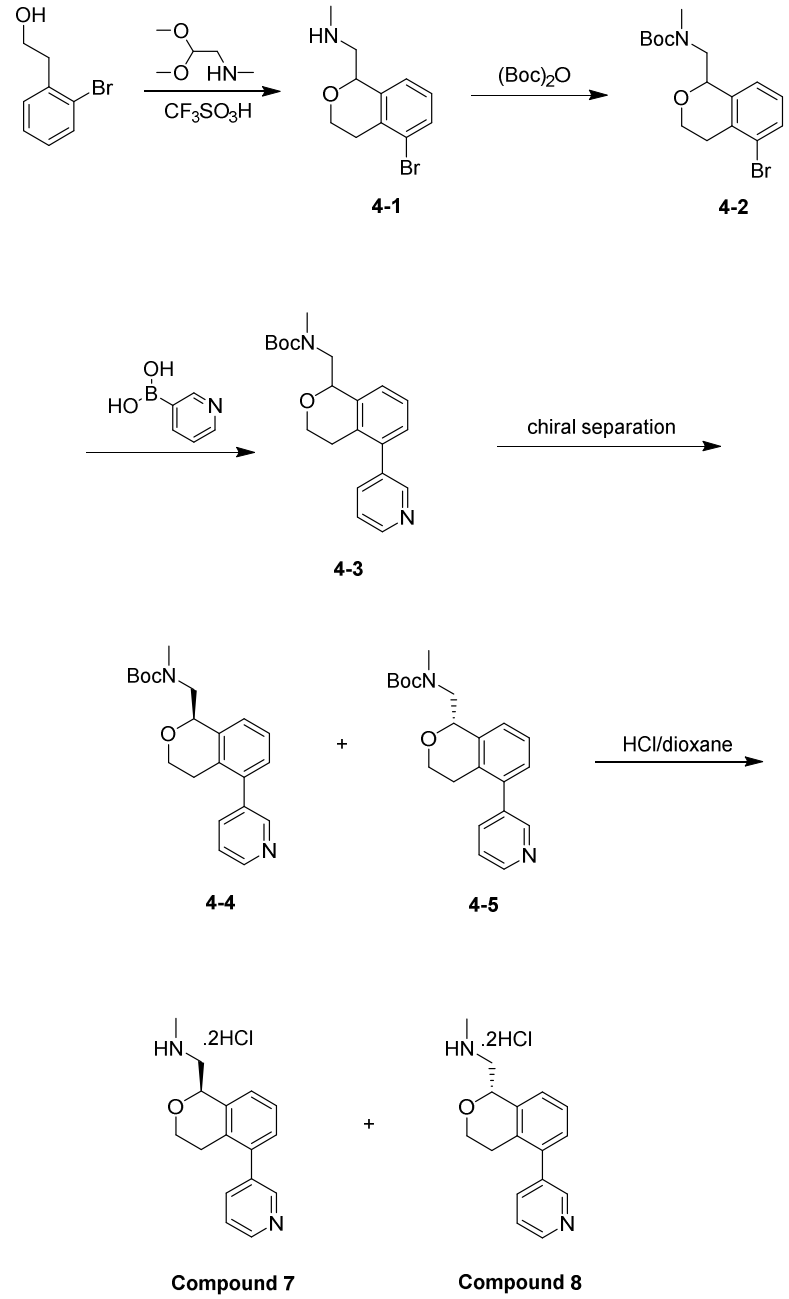
[00219] A uma solução de metil((6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de rel-*(R)-terc*-butila (500 mg, 1,41 mmols) em diclorometano (30 mL) foi adicionado HCl/1,4-dioxano (1,01 g, 28,2 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, a mistura foi concentrada para secura. O sólido foi triturado com acetato de etila e filtrado para fornecer o produto desejado como um sólido branco. EM (ESI): *m/z* 255 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d4): δ 9,24 (s, 1 H), 8,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,87 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 8,23-8,19 (m, 1 H), 7,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 5,19 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,26-4,31 (m, 1H), 3,89-3,95 (m, 1 H), 3,70 (d, *J* = 12,8 Hz, 1 H), 3,34-3,40 (m, 1 H), 3,11-3,19 (m, 1 H), 2,90-2,96 (m, 1 H), 2,78 (s, 3H).

Sal de bis-cloridrato de *(S)-N*-metil(6-(piridin-3-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 6)

[00220] A uma solução de metil((6-(piridin-3-il)isocroman -1-il) metil)carbamato de *(S)-terc*-butila (500 mg, 1,41 mmols) em diclorometano (30 mL) foi adicionado HCl/1,4-dioxano (1,01 g, 28,2 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, a mistura foi concentrada para secura. O sólido foi triturado com acetato de etila e filtrado para fornecer o produto desejado como

um sólido branco. EM (ESI): *m/z* 255 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d4): δ 9,24 (s, 1 H), 8,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,88 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 8,20-8,24 (m, 1 H), 7,76 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,76 (s,1H), 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 5,21 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,26-4,31 (m, 1H), 3,89-3,95 (m, 1H), 3,69-3,73 (m, 1 H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,11-3,17 (m, 1 H), 2,90-2,96 (m, 1H), 2,81(s, 3H).

Esquema 4



Legendas: separação quiral – composto-dioxano

Síntese de Composto 7 e Composto 8

1-(5-Bromoisocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina (4-1)

[00221] A uma solução de 2-(2-bromofenil) etanol (5 g, 24,8 mmols) e 2, 2-dimetóxi-*N*-metiletanamina (4,42g, 37,2 mmols) em DCM (10 mL) foi adicionado ácido trifluorometanossulfônico (18.6 g, 124 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Na conclusão, a mistura foi extinta com água gelada (50 mL). Solução de NaOH (20%) foi adicionada para ajustar o pH para ~9. A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (3 × 100 mL), lavada com salmoura (1 × 100 mL), e secada sobre sulfato de sódio anidroso. Filtragem e concentração do solvente em vácuo forneceu o produto desejado, que foi adequado para uso sem outra purificação. EM (ESI): *m/z* 256,258 [M, M+2] +.

(5-bromoisocroman-1-il) metil (metil) carbamato de *terc*-Butila (4-2)

[00222] A uma solução de 1-(5-bromoisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (6,34 g, 24,6 mmols) em água (100 mL) foi adicionado dicarbonato de di-*terc*-butila (8,02 g, 36,8 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, a mistura foi extraída com EA (50 mL × 2), secada e concentrada. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluído de PE para PE: EA = 50:1) para fornecer o composto desejado (8 g, produção: 89%) como um óleo incolor. EM (ESI): *m/z* 256, 258 [M-100, M-100+2] +.

metil (5-(piridin-3-il) isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (4-3)

[00223] A uma solução de ((5-bromoisocroman-1-il)metil)(metil) carbamato de *terc*-butila (3 g, 8,42 mmols) em tolueno (30 mL) e água (5 mL) foram adicionados ácido piridin-3-ilborônico (1,54 g, 12,6 mmols), carbonato de sódio (2,67 g, 25,2 mmols) e 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (616 mg, 842 μmol). A mistura foi

aquecida para 100°C durante 16 h sob atmosfera de N_2. Na conclusão, a reação foi resfriada e EA (50 mL) foi adicionado. A mistura foi filtrada e o filtrado foi lavado com água (30 mL × 2), secado e concentrado. O material bruto foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluído de PE: EA = 20:1 a PE: EA=3:1) para fornecer o composto desejado (3 g, produção: 90%) como um óleo amarelo. EM (ESI): *m/z* 355 [M + H] +.

metil ((5-(piridin-3-il) isocroman-1-il)metil)carbamato de Rel-*R*-*terc*-Butila (4-4) e metil ((5-(piridin-3-il) isocroman-1-il)metil) carbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila (4-5)

[00224] ((5-(piridin-3-il) isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butil metila racêmico (2 g, 5,64 mmols) foi carregado em uma coluna quiral e separado (Coluna: OZ-H (250*4,6 mm 5um) e Fase móvel: MeOH (0,1% de NH_4OH)) para fornecer ((5-(piridin-3-il) isocroman-1-il)metil)carbamato de rel-*R*-*terc*-butil metila (4-4) (660 mg, produção: 33%) e ((5-(piridin-3-il) isocroman-1-il)metil)carbamato de rel-(S)-*terc*-butil metila (4-5) (320 mg, produção: 16%).

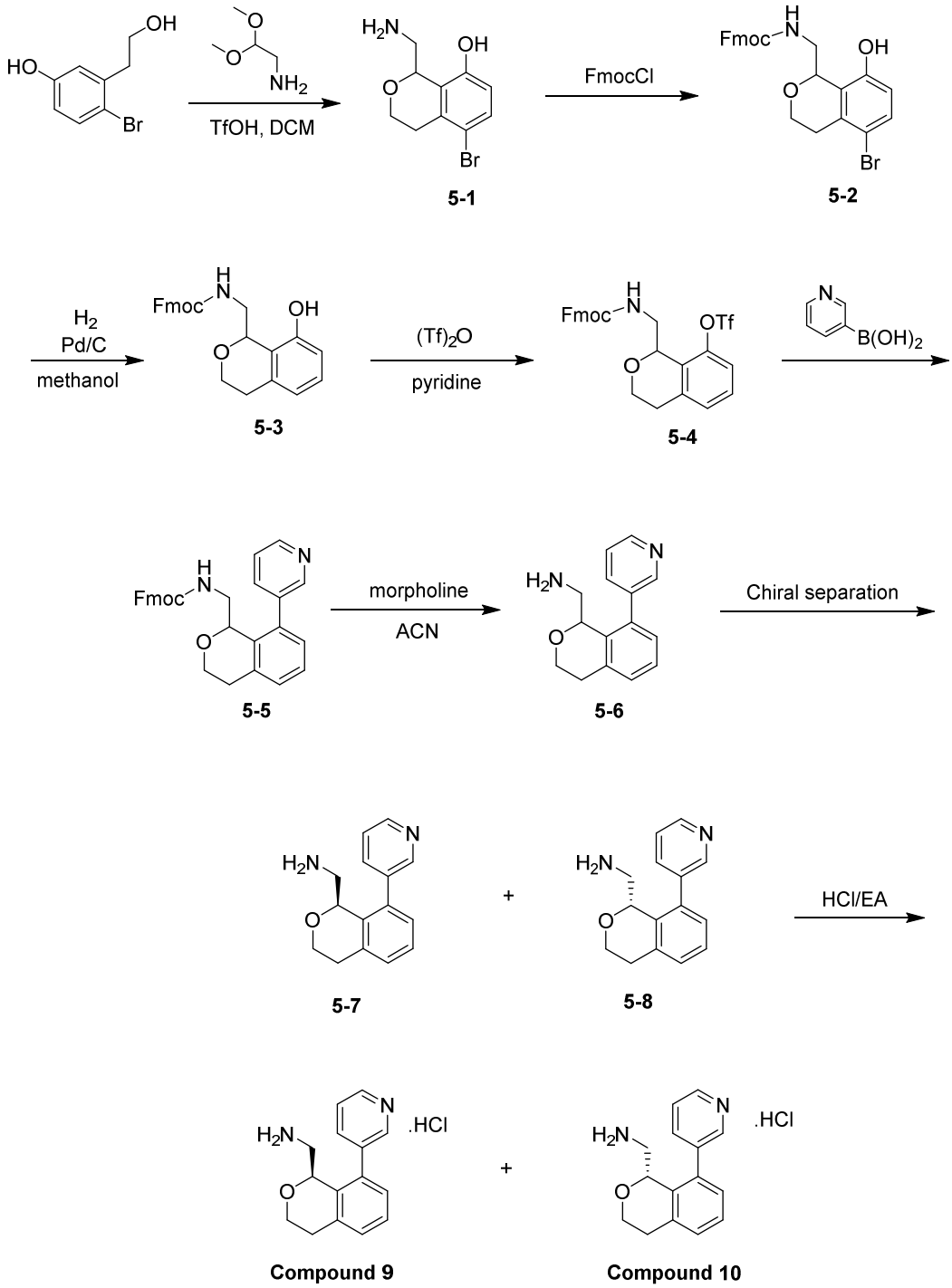
Bis-cloridrato de *(R)-N*-Metil(5-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 7)

[00225] A uma solução de ((5-(piridin-3-il) isocroman-1-il)metil) carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butil metila (659 mg, 1,86 mmols) em DCM (10 mL) foi adicionado HCl/dioxano (4M, 3 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16h. Na conclusão, o solvente foi removido e o resíduo foi lavado com EA, a mistura foi filtrada e o sólido *esbranquiçado* (469,64 mg, produção: 86,9%) foi coletado. EM (ESI): *m/z* 255 [M + 1] +. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,01 (s, 1H), 8,95~8,94 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,75 ~8,73(d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,25~8,22 (m, 1H), 7,52~ 7,45 (m, 2H), 7,42~7,39 (m, 1H), 5,29~ 5,20 (m, 1H), 4,20~4,16 (m, 1H), 3,84~3,75 (m, 1H), 3,71~3,68 (dd, J_1 = 12,8, J_2 = 2,8 Hz, 1H), 3,42~3,35 (m, 1H), 3,07~ 2,97 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,63~2,58 (m, 1H).

Bis-cloridrato de *(S)-N*-Metil(5-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 8)

[00226] A uma solução de ((5-(piridin-3-il) isocroman-1-il)metil) carbamato de rel-*(S)-terc*-butil metila (319 mg, 0,902 mmols) em DCM (10 mL) foi adicionado HCl/dioxano (4M, 2 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16h. Na conclusão, o solvente foi removido e o resíduo foi lavado com acetato de etila. A mistura foi filtrada e o sólido *esbranquiçado* (265 mg, produção: 98%) foi coletado. EM (ESI): *m/z* 255 [M + 1]+. ^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ 9,01 (s, 1H), 8,95~8,93 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 8,74 ~8,72(d, *J* = 8Hz, 1H), 8,25~8,21 (m, 1H), 7,49~ 7,45 (m, 2H), 7,41~7,39 (m, 1H), 5,25~ 5,23(m, 1H), 4,20~4,16 (m, 1H), 3,83~3,77 (m, 1H), 3,71~3,67 (dd, J_1 = 12,8, J_2= 2,4 Hz, 1H), 3,42~3,36 (m, 1H), 3,02~ 2,99 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,62~2,57(m, 1H).

Esquema 5



legenda:metanol-piridina-morfolina-separação quiral-composto

Síntese de Composto 9 e Composto 10

1-(Aminometil)-5-bromoisocroman-8-ol (5-1)

[00227] A uma solução de 4-bromo-3-(2-hidroxietil) fenol (5 g, 23,0 mmols) e 2,2-dimetoxietanamina (3,62 g, 34,5 mmol em DCM (50 mL)

foi adicionado ácido trifluorometanossulfônico (10,3 g, 69,0 mmols) a 0°C. Na conclusão, água gelada (50 mL) foi adicionada para extinguir a reação e o solvente orgânico foi removido. A mistura resultante foi adequada para uso na etapa seguinte sem outra purificação. EM (ESI): *m/z* 258,260 [M, M+2]+.

(5-bromo-8-hidróxi-isocroman-1-il) metilcarbamato de(9*H*-Fluoren-9-il) metila (5-2)

[00228] A uma solução de 1-(aminometil)-5-bromoisocroman-8-ol (5,93 g, 22,9 mmols) em 1, 4-dioxano (50 mL) e água (50 mL) foram adicionados carbonocloridato de (9H-fluoren-9-il) metila (8,87 g, 34,3 mmols) e bicarbonato de sódio (3,84 g, 45,8 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Na conclusão, o solvente orgânico foi removido e a fase aquosa foi extraída com DCM (50 mL × 3), secada e concentrada. O bruto foi purificado por sílica-gel (eluído de PE: EA=50:1 a PE: EA: DCM=100:30:5) para fornecer o compostos desejado (5,38 g, produção: 48,9%) como um sólido branco. EM (ESI): *m/z* 480,482 [M+H, M+2+H]+.

(8-hidróxi-isocroman-1-il) metilcarbamato de (9*H*-Fluoren-9-il) metila (5-3)

[00229] A uma solução de ((5-bromo-8-hidróxi-isocroman-1-il) metil) carbamato de (9*H*-fluoren-9-il) metila (4 g, 8,32 mmols) em metanol (80 mL) foi adicionado Pd/C (890 mg, 8,32 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h sob atmosfera de H_2. Na conclusão, a mistura foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O material bruto (2,3 g) foi dissolvido em acetato de etila (200 mL), lavado com água, secado e concentrado para fornecer o desejado material como um sólido branco (1,1 g). EM (ESI): *m/z* 402 [M + H]+.

1-((((9*H*-Fluoren-9-il)metóxi)carbonilamino)metil)isocroman-8-iltrifluorometanossulfonato (5-4)

[00230] A uma solução de ((8-hidróxi-isocroman-1-il)metil) carba-

mato de (9*H*-fluoren-9-il) metila (1,5 g, 3,73 mmols) e piridina (2,35 g, 29,8 mmols) em DCM (80 mL) foi adicionado anidrido trifluorometanossulfônico (2,10 g, 7,46 mmols) a 0°C. A reação foi agitada a 0°C durante 30min. Na conclusão, a reação foi extinta com água gelada (50 mL); a fase orgânica foi lavada com HCl (0,12M, 30 mL × 3), secada e concentrada para secura. O produto bruto foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação. EM (ESI): *m/z* 534 [M + H] +.

(8-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de (9*H*-Fluoren-9-il) metila (5-5)

[00231] A uma solução de trifluorometanossulfonato de 1-(((((9*H*-fluoren-9-il)metóxi)carbonil)amino)metil)isocroman-8-ila (1,03 g, 1,93 mmols) em tolueno (30 mL) e água (5 mL) foram adicionados ácido piridin-3-ilborônico (474 mg, 3,86 mmols), carbonato de sódio (613 mg, 5,79 mmols) e paládiotrifenilfosfano (1:4) (223 mg, 193 μmol). A mistura foi aquecida para 90°C e agitada durante a noite. Na conclusão, a reação foi extinta com água (50mL×2), secada e concentrada em vácuo. O bruto foi purificado por pré-TLC (PE: EA=2:1) para fornecer o composto desejado (705 mg, produção: 79%) como um sólido branco. EM (ESI): *m/z* 463 [M + H]+.

(8-(Piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (5-6)

[00232] A uma solução de ((8-(piridin-3-il) isocroman-1-il)metil) carbamato de (9*H*-fluoren-9-il)metila (0,7 g, 1,51 mmols) em CH_3CN (20 mL) foi adicionada morfolina (1,04 g, 12,0 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 70°C e agitada naquela temperatura durante 5 h. Na conclusão, a mistura foi purificado por HPLC prep para fornecer o compostos desejado (0,3 g, produção: 82%) como um óleo incolor. EM (ESI): *m/z* 241 [M + H]+.

rel-(*R*)-(8-(Piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (5-7) e rel-(S)-(8-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (5-8)

[00233] (8-(Piridin-3-il) isocroman-1-il)metanamina racêmica foi

carregada em uma coluna quiral e separada (Coluna: IC (250 × 4,6mm 5um) e Fase móvel: metanol(0,2% de Metanol-Amônia)) para fornecer rel-(R)-(8-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (5-7) (106 mg, produção: 35%) como um óleo incolor e rel-(S)-(8-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (5-8) (102 mg, produção: 34%) como um óleo incolor.

Cloridrato de (*R*)-(8-(Piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 9)

[00234] A uma solução de rel-(R)-(8-(piridin-3-il) isocroman-1-il)metanamina (0,106 g, 441 μmol) em EA (5 mL) foi adicionado HCl/EA (1 mL) a 0°C. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. Na conclusão, o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi triturado com acetato de etila (30 mL), filtrado e secado para fornecer o composto desejado (63,74 mg, produção: 52,2%) como um sólido amarelo. EM (ESI): *m/z* 241 [M + H]+ ee value = 98% (R.T: 3,56 min). ^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ 9,07 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,75~8,73 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,46~7,41 (m, 2H), 7,23~7,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,38~5,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,22 ~4,12 (m, 1H), 4,00 ~3,91 (m, 1H), 3,00~ 2,91 (m, 3H), 2,67~2,64 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H).

Cloridrato de (*S*)-(8-(Piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 10)

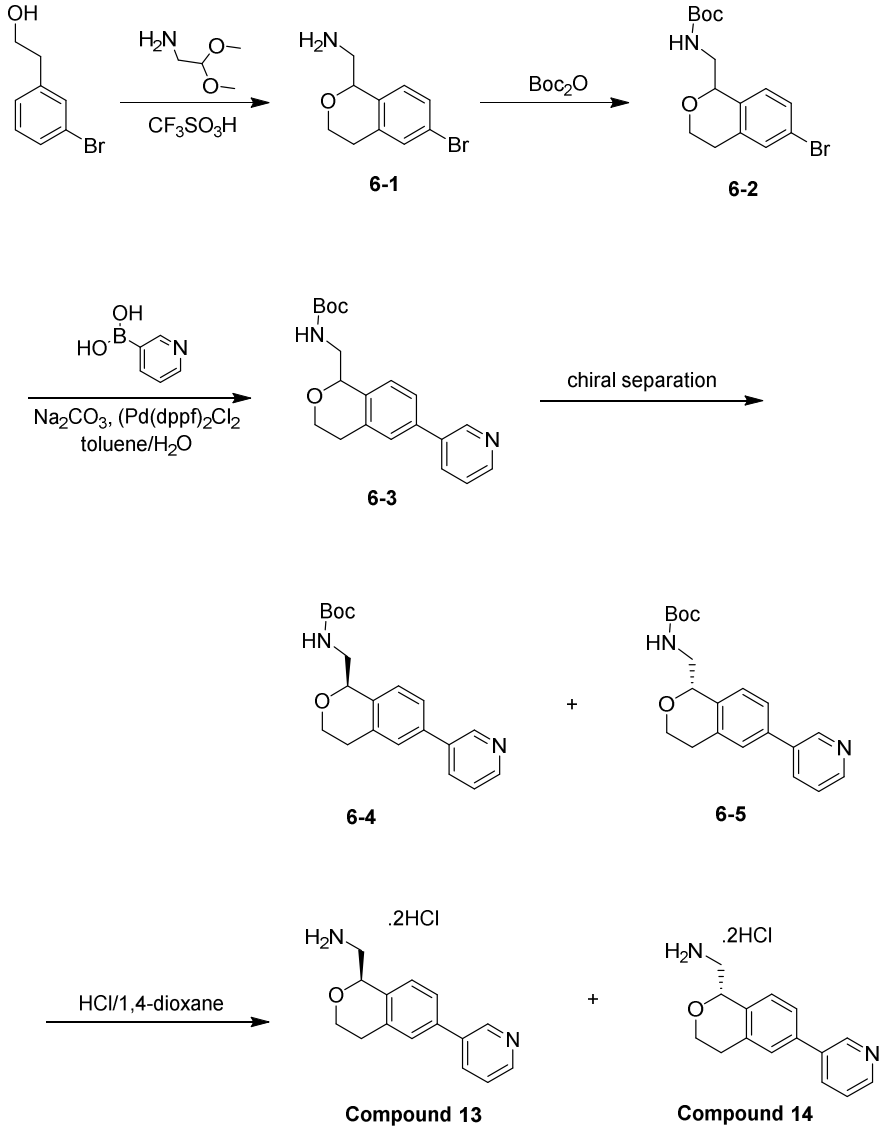
[00235] A uma solução de rel-(*S*)-(8-(piridin-3-il) isocroman-1-il) metanamina (0,102 g, 420 μmol) em acetato de etila (5 mL) foi adicionado HCl/acetato de etila (1 mL) a 0°C. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. Na conclusão, o solvente foi removido em vácuo. O resíduo foi triturado com acetato de etila (30 mL), filtrado e secado para fornecer o composto desejado (75,73 mg, produção: 64,9%) como um sólido amarelo. EM (ESI): *m/z* 241 [M + H]+, ee value = 95% (R.T: 5,98 min). ^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ 9,07 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H),

7,48~7,41 (m, 2H), 7,23~7,21(d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 5,37~4,35 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,23~ 4,11 (m, 1H), 4,01~ 3,90 (m, 1H), 3,10~ 2,89 (m, 3H), 2,67~2,64 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H).

Síntese de cloridrato de rel-(*R*)-(7-(piridin-3-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 11) e cloridrato de rel-(*S*)-(7-(piridin-3-il) isocroman-1-il)metanamina (Composto 12)

[00236] Os compostos dos títulos foram preparados usando o procedimento descrito no Esquema 2, substituindo (7-bromoisocroman-1-il)metanamina por -(7-bromoisocroman-1-il)-N-metilmetanamina. Separação quiral e desproteção forneceram cloridrato de rel-(*R*)-(7-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 11) (200 mg, pureza: 100%, valor de e.e.: 99%, produção: 71%) como um sólido branco. EM (ESI): *m/z* 241[M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4): δ.9,30 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 9,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,86 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,23-8,20 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,29-4,24 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 1H). Separação quiral e desproteção também forneceram cloridrato de rel-(*S*)-(7-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 12) (180 mg, pureza: 100%, valor ee: 100%, produção: 70%) como um sólido branco. EM (ESI): *m/z* 241 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4): δ 9,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,00-8,98 (m, 1H), 8,86 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,21-8,18 (m, 1H), 7,79-7,74 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,15-3,07 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H).

Esquema 6



Legendas: dioxano – composto-tolueno-separação quiral

Síntese de Composto 13 e Composto 14

(6-Bromoisocroman-1-il)metanamina (6-1)

[00237] A uma solução de 2-(3-bromofenil) etanol (2 g, 9,94 mmols) e 2,2-dimetoxi etanamina (1,56 g, 14,90 mmols) foi adicionado ácido trifluorometanossulfônico (7 mL) a 0 ºC. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Na conclusão, a mistura foi neutralizada com bicarbonato de sódio aquoso, extraída com EA e secada sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi filtrada e concentrada para secura em vácuo. A mistura foi usada para a etapa seguinte sem outra

purificação.

(6-bromoisocroman-1-il)metilcarbamato de *terc*-butila (6-2)

[00238] A uma solução de (6-bromoisocroman-1-il)metanamina (2,4 g, 9,91 mmols) em água (150 mL) e tetra-hidrofurano (10 mL) foi adicionado di-*terc*-butil dicarbonato (2,57 g, 11,8 mmols). Hidróxido de sódio (1,18 g, 29,7 mmols) foi adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16h. A mistura de reação foi lavada com diclorometano (150 mL × 3), e as camadas orgânicas foram combinadas e concentradas para secura. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (diclorometano: metanol = 15:1) para fornecer ((6-bromoisocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila como um óeo colorido (2,4 g, produção de 70%). EM (ESI): *m/z* 342 [M + H]+.

(6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de *terc*-butila (6-3)

[00239] Uma mistura de ((6-bromoisocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (3 g, 8,76 mmols), [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaládio(II) (640 mg, 0,1eq), ácido piridin-3-ilborônico (1,38 g. 11,3 mmols), e carbonato de sódio aquoso (1,85 g, 17,5 mmols) em tolueno (60 mL) foi desgaseificada purgando com nitrogênio. A mistura foi em seguida aquecida a 100 ºC durante 6 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila e filtrada. O filtrado foi lavado com água e salmoura. A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna (PE: EA= 1:1) para fornecer *terc*-butila ((6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de 2,8 g (Produção 90%) como um óleo amarelo. EM (ESI): *m/z* 341 [M + H]+.

(6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de (R)-*terc*-butila (6-4) e (6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de(S)-*terc*-butila (6-5)

[00240] ((6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila racêmico (3 g, 8,81 mmols) foi carregado para uma coluna quiral (OZ-

H 250 × 4,6 mm 5µm, Cossolvente MeOH (0,2% de Metanol-Amônia)) e separado para fornecer (6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de (R)-*terc*-butila (6-4) (1,1 g) como um óleo amarelo e (6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de (S)-*terc*-butila (6-5) 1,1 g (Produção 72%) como um óleo amarelo. EM (ESI): *m/z* 341 [M + H]+.

Sal de cloridrato de (6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de (R)-*terc*-butila (Composto 13)

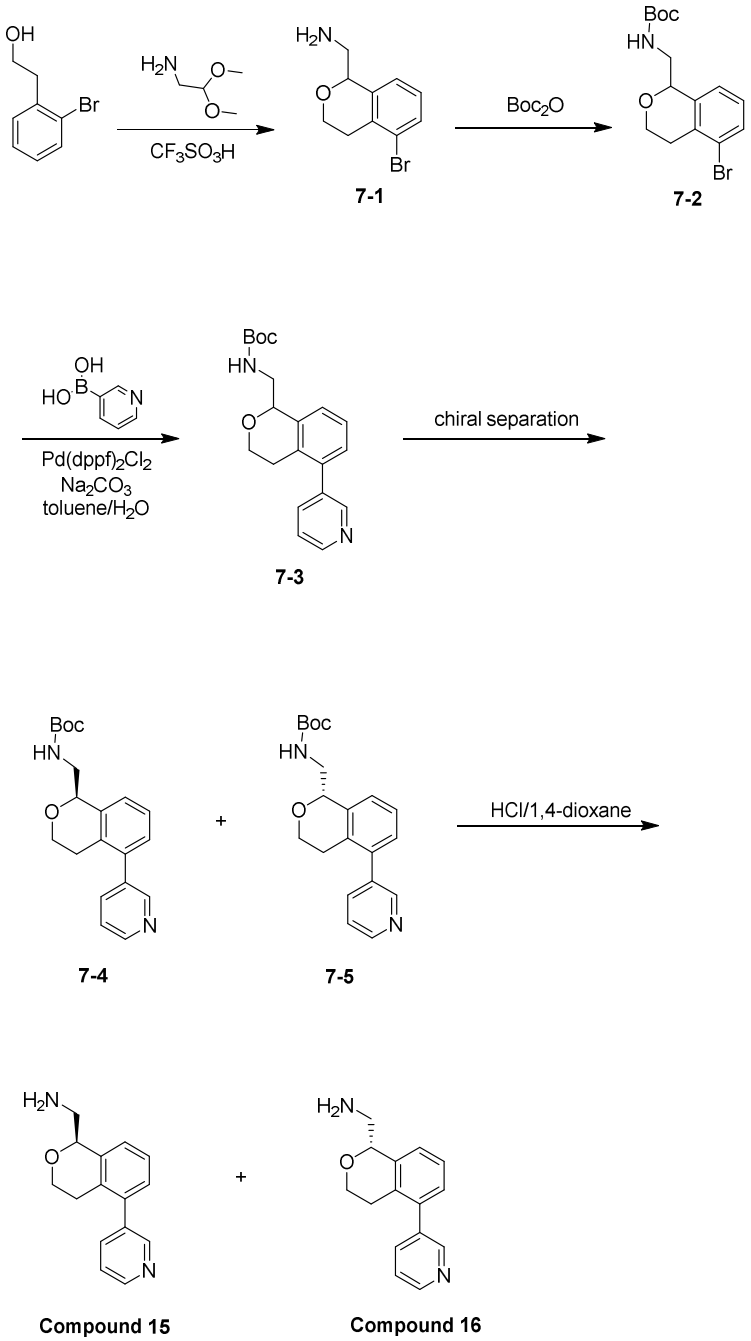
[00241] A uma solução de ((6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de (R)-*terc*-butila (300 mg, 881 µmol) em acetato de etila (20 mL) foi adicionado HCl/1,4-dioxano (316 mg, 8,81 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. A mistura foi concentrada para fornecer o composto do título (237 mg, produção de 86%) como sólido branco. EM (ESI): *m/z* 241 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d4): δ 9,24-9,23 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 8,97-8,95 (m, 1 H), 8,87 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 8,22-8,19 (m, 1 H), 7,75 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 7,75 (s,1H), 7,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 5,13-5,12 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,95-3,90 (m, 1 H), 3,65-3,61 (m, 1 H), 3,29-3,25 (m, 1 H), 3,19-3,13 (m, 1 H), 2,95-2,90(m, 1 H).

Sal de cloridrato de (6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de (S)-*terc*-butila (Composto 14)

[00242] A uma solução de ((6-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de (S)-*terc*-butila (300 mg, 881 µmol) em acetato de etila (20 mL) foi adicionado HCl/1,4-dioxano (316 mg, 8,81 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. A mistura foi concentrada para fornecer o composto do título (250 mg, produção de 91%) como sólido branco. EM (ESI): *m/z* 241 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d4): δ 9,23 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 8,96-8,93 (m, 1 H), 8,86 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 8,20-8,18 (m, 1 H), 7,75 (d, *J* = 6 Hz, 1 H),7,74 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 5,11 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,95-3,90 (m, 1 H), 3,64-3,61 (m, 1 H), 3,29-3,25 (m, 1 H), 3,19-3,13 (m, 1

H), 2,96-2,92(m, 1 H).

Esquema 7



Legendas: dioxano – composto-tolueno-separação quiral

Síntese de Composto 15 e Composto 16

(5-Bromoisocroman-1-il)metanamina (7-1)

[00243] Uma mistura de 2-(2-bromofenil)etanol (2,5 g, 14,9 mmols) e 2,2-dimetoxietanamina (3,12 g, 29,8 mmols) foi adicionado ácido trifluorometanossulfônico (8 mL) em banho de gelo. A reação foi aque-

cida para temperatura ambiente e agitada durante 2 h. Na conclusão, a reação foi extinta com água, neutralizada e extraída com DCM. Os orgânicos combinados foram concentrados para secura em vácuo. O material bruto foi adequado para uso sem outra purificação.

(5-bromoisocroman-1-il)metilcarbamato de *terc*-butila (7-2)

[00244] A uma solução de (5-bromoisocroman-1-il)metanamina (3,5g) em água (80 mL) foram adicionados dicarbonato de di-*terc*-butila (3,84 g, 17,6 mmols) e bicarbonato de sódio (3,71 g, 44,8 mmols). Tetra-hidrofurano (15 mL) foi adicionado à mistura, e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. A mistura foi concentrada, e em seguida purificada por cromatografia de coluna (PE : EA = 15:1) para fornecer ((5-bromoisocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (3,8 g) como sólido branco. EM(ESI): *m/z* 342 [M + H]+.

(5-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de *terc*-butila (7-3)

[00245] Ao (5-bromoisocroman-1-il)metilcarbamato de *terc*-butila (2,10 g, 6,13 mmols) e carbonato de sódio (1,29 g, 12,2 mmols), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (448 mg, 0,1 eq) foi adicionado ácido piridina-3-ilborônico (978 mg, 7,96 mmols) em tolueno (50 mL) e H_2O (10 mL). A mistura de reação foi aquecida para 90°C e agitada naquela temperatura durante 16 h sob proteção de N_2. Na conclusão, a mistura foi filtrada e em seguida concentrada para fornecer o resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (PE: EA = 2:1) para fornecer o produto 1,9 g como óleo colorido (Produção 90%). EM(ESI): *m/z* 341[M + H]+

(5-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de(*R*)-*terc*-butila (7-4) e (5-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de (S)-*terc*-butila (7-5)

[00246] (5-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de *terc*-butila racêmico (1,9 g) foi carregado para uma coluna quiral (OZ-H 250 × 4,6mm 5um, Cossolvente, MeOH) para fornecer (5-(piridin-3-il) iso-

croman-1-il)metilcarbamato de (*R*)-*terc*-butila (7-4) (0,7 g) e (5-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de (S)-*terc*-butila (7-5) (0,75 g).

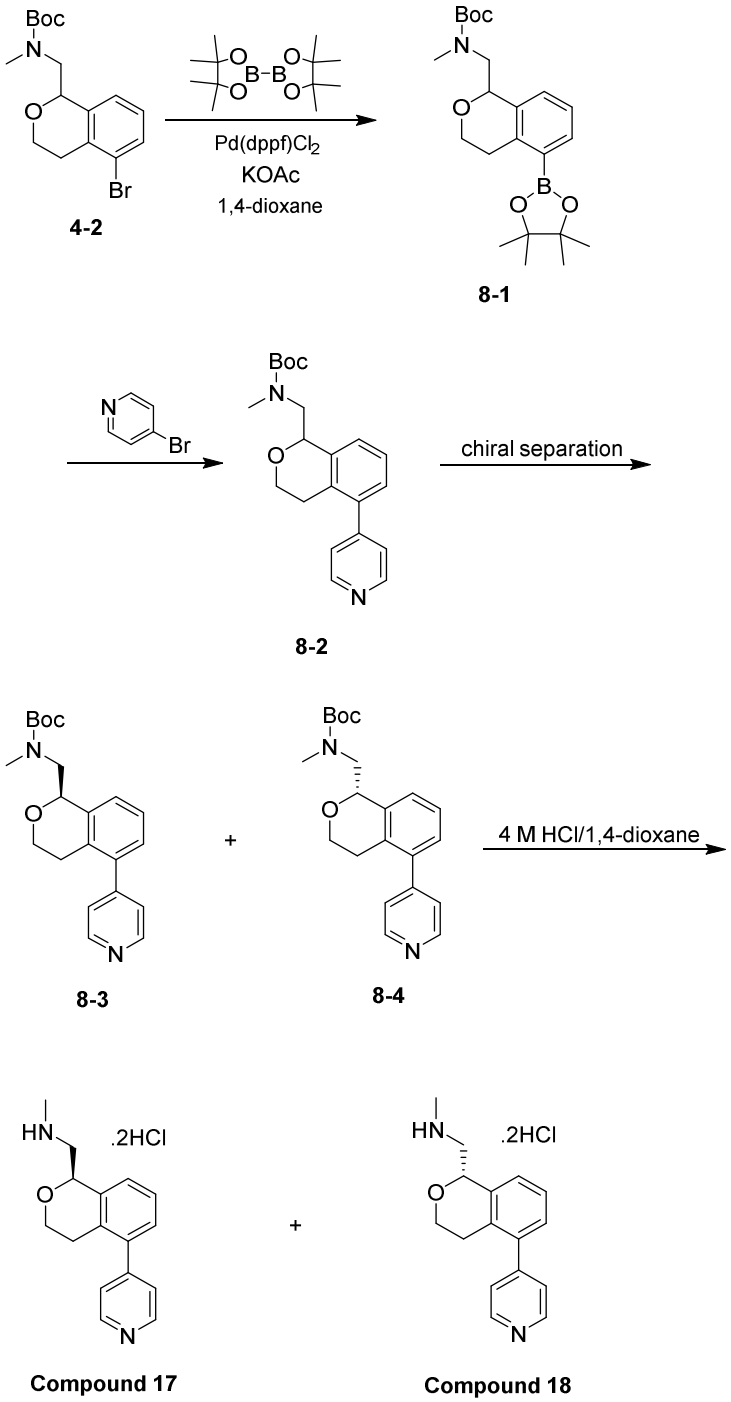
Cloridrato de (*R*)-(5-(Piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 15)

[00247] A uma solução de (5-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de (*R*)-*terc*-butila (350 mg, 1,02 mmols) em acetato de etila (20 mL) foi adicionado HCl/1,4-dioxano (3,4 mL, 10,2 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, a mistura foi concentrada para fornecer cloridrato de (*R*)-(5-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 15) (222 mg, produção: 90,2%) como um sólido amarelo. EM(ESI): *m/z* 241 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD): δ 9,22 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,22-8,24 (m, 1 H), 7,40-7,52(m,3 H),5,14-5,16 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 4,17-4,20 (m, 1 H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,60-3,63 (m, 1 H), 3,25-3,33 (m, 1 H), 2,99-3,03 (m, 1 H), 2,58-2,62 (m, 1 H).

Cloridrato de (*S*)-(5-(Piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 16)

[00248] A uma solução de (5-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de (*S)-terc*-butila (350 mg, 1,02 mmols) em acetato de etila (20 mL) foi adicionado HCl/1,4-dioxano (3,4 mL, 10,2 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, a mistura foi concentrada para fornecer cloridrato de (*S*)-(5-(piridin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 16) (221 mg) como um sólido amarelo (Produção 88,9%). EM(ESI): *m/z* 241 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD): δ 9,01 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,22-8,24 (m, 1 H), 7,40-7,51 (m,3 H),5,15-5,16 (d, *J* = 6 Hz, 1 H), 4,18-4,20 (m, 1 H), 3,78-3,81 (m, 1H), 3,60-3,63 (m, 1 H), 3,26-3,33(m, 1 H),3,02-3,03 (m, 1 H), 2,59-2,62 (m, 1 H).

Esquema 8



Legendas: dioxano – composto-separação quiral

Síntese de Composto 17 e Composto 18

Metil((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (8-1)

[00249] Um frasco de reação foi carregado com 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno-paládio(II)dicloridrato (806 mg, 1,46 mmols), acetato

de potássio (2,86 g, 29,2 mmols), e 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (5,54 g, 21,9 mmols), e foi estimulado com nitrogênio, 1,4-dioxano (80 mL) e ((5-bromoisocroman-1-il)metil)(metil) carbamato de *terc*-butila (preparado como descrito anteriormente no Esquema 4) (5,20 g, 14,60 mmols) foram em seguida adicionados. Após agitação a 90°C durante 16 h, a mistura foi concentrada, diluída com acetato de etila (200 mL) e filtrada. O filtrado foi lavado com salmoura (3 × 50 mL). A camada orgânica foi secada sobre com sulfato de sódio, filtrada e em seguida concentrada para fornecer metil((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila como óleo marrom (3,9 g, bruto), EM (ESI): *m/z* 404 [M + H]+.

Metil((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (8-2)

[00250] À 4-bromopiridina (2,21 g, 14,52 mmols) e carbonato de sódio (2,05 g, 194 mmols), [1,1'-Bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaládio(II) (707 mg, 0,1 eq) foram adicionados metil((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (bruto, 3,9 g, 9,68 mmols) em tolueno (60 mL) e H_2O (12 mL). A mistura de reação foi aquecida para 90°C e agitada naquela temperatura durante 16 h sob desproteção de N_2. Na conclusão, a mistura foi filtrada e em seguida concentrada para secura. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (eluído de éter de petróleo to éter de petróleo/acetato de etila=1/1) para fornecer metil((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila como um óleo incolor (2,5 g, produção: 73%), EM (ESI): *m/z* 355 [M + H]+.

Metil((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (8-3) e metil((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (8-4)

[00251] Metil((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-

butila racêmico (3,5 g) foi separado por cromatografia de coluna quiral (As-H 250 × 4,6mm 5um, Cossolvente, MeOH (0,2% de Metanol-Amônia)) para fornecer metil((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de (R)-*terc*-butila (**8-3**) (1,2 g) e metil((5-(piridin-4-il) isocroman-1-il)metil)carbamato de(S)-*terc*-butila (**8-4**) (1,2 g).

Sal de dicloridrato de (*R*)-*N*-Metil(5-(piridin-4-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 17)

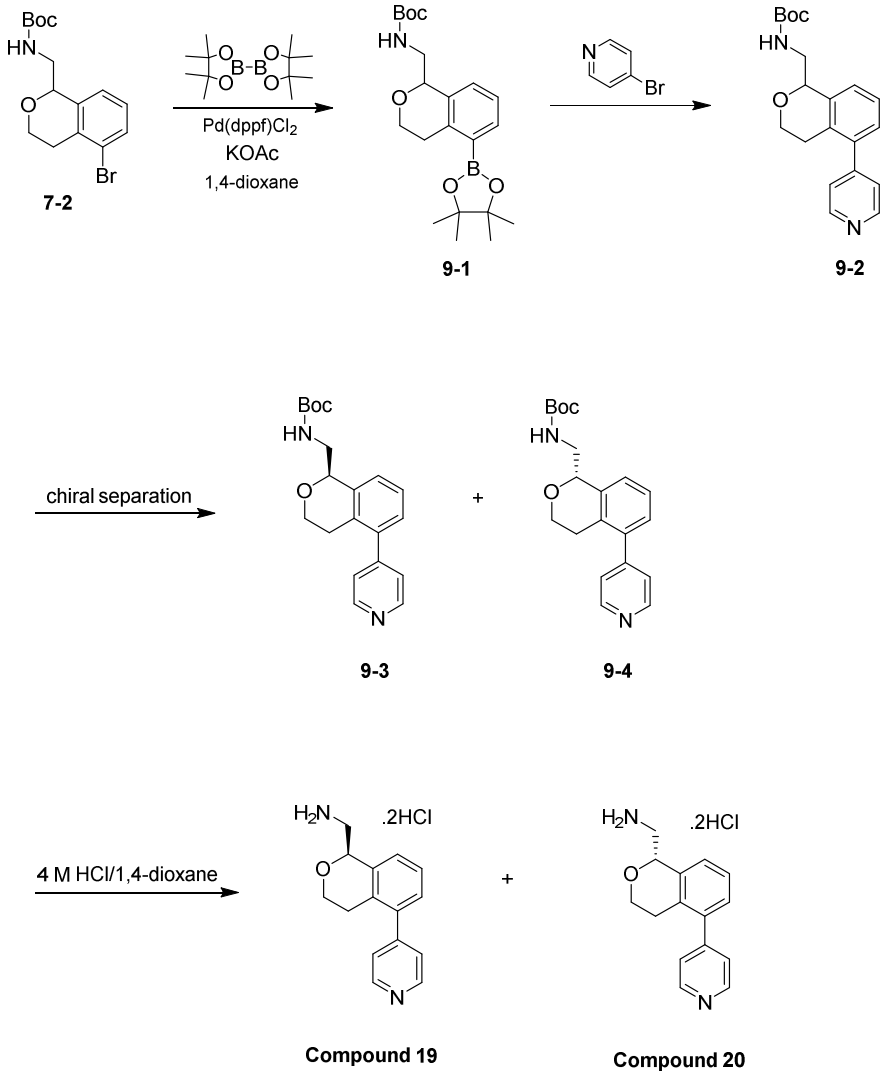
[00252] A uma solução de metil((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de (*R)-terc*-butila (450 mg, 1,26 mmols) em acetato de etila (20 mL) foi adicionado HCl a 4 M/1,4-dioxano (3,9 mL, 12,6 mmol, 4M). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, a mistura foi concentrada em vácuo para fornecer um resíduo que foi lavado com (éter de petróleo/acetato de etila=10/1, 100 mL) para fornecer o produto desejado como sólido amarelo (241 mg, produção: 73%), EM (ESI): *m/z* 255 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD): δ 8,96-8,98 (d, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 8,20-8,21 (d, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 7,45-7,53 (m, 3 H), 5,26-5,27 (m, 1 H), 4,18-4,22 (m, 1 H), 3,69-3,82 (m, 2 H), 3,39-3,44 (m, 1 H), 3,09-3,13 (m, 1 H), 2,83(s, 3 H), 2,65-2,68 (m, 1 H).

Sal de dicloridrato de (*S*)-*N*-Metil(5-(piridin-4-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 18)

[00253] A uma solução de metil((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de *(S)-terc*-butila (450 mg, 1,26 mmols) em acetato de etila (20 mL) foi adicionado HCl a 4 M/1,4-dioxano (3,15 mL , 12,6 mmol, 4M). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, a mistura foi concentrada em vácuo para fornecer um resíduo que foi lavado com (éter de petróleo/acetato de etila = 10/1, 100 mL) para produzir o produto desejado como um sólido amarelo (250 mg, produção: 77,8%), EM (ESI): *m/z* 255 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD): δ 8,96-8,98 (d, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 8,20-8,21 (d, *J* = 5,2 Hz,

2 H), 7,45-7,53 (m, 3 H), 5,26-5,27 (m, 1 H), 4,18-4,22 (m, 1 H), 3,69-3,82 (m, 2 H), 3,39-3,44 (m, 1 H), 3,09-3,13 (m, 1 H), 2,83(s, 3 H), 2,65-2,68 (m, 1 H).

Esquema 9



Legendas: dioxano – composto-separação quiral

Síntese de Composto 19 e Composto 20

(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il) metil-carbamato de *terc*-butila (9-1)

[00254] Um frasco foi carregado com 1,1'-Bis(difenilfosfino) ferroceno-paládio(II)dicloridrato (384 mg, 0,525 mmols), acetato de potássio (1030 mg, 10,51 mmols), e 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,26 g, 8,93 mmols). 1,4-dioxano (50 mL) foi adiciona-

do e o frasco foi estimulado com nitrogênio. (5-bromoisocroman-1-il)metilcarbamato de *terc*-butila (7-2) (preparado como descrito anteriormente no Esquema 7) (1,8 g, 5,25 mmols) foi em seguida adicionado. Depois de ser agitada a 90°C durante 16 h, a mistura foi concentrada, diluída com acetato de etila (200 mL) e filtrada. O filtrado foi lavado com salmoura (3 × 50 mL). O orgânico foi secado sobre sulfato de sódio, filtrado e em seguida concentrado para fornecer (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de *terc*-butila como óleo marrom (3,6 g, bruto), EM (ESI): *m/z* 334 [M-55]+.

(5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de *terc*-butila (9-2)

[00255] À 4-bromopiridina (1,45 g, 9,24 mmols) e carbonato de sódio (1,63 g, 15,4 mmols), [1,1'-Bis(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaládio(II) (563 mg, 0,77 mmols) foram adicionados ((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (bruto, 3 g, 7,70 mmols) em tolueno (50 mL) e H_2O (10 mL). A mistura de reação foi aquecida para 90°C e agitada naquela temperatura durante 16 h sob proteção de N_2. Na conclusão, a mistura foi filtrada e em seguida concentrada para fornecer o resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (eluído de éter de petróleo to éter de petróleo/acetato de etila=1/1) para fornecer (5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de *terc*-butila como óleo colorido (2 g, produção: 76,4%), EM (ESI): *m/z* 285 [M - 55]+.

(5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de *(R)-terc*-butila (9-3) e (5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de (S)-*terc*-butila (9-4)

[00256] (5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de *terc*-butila racêmico (4,2 g) foi carregado para uma coluna quiral (As-H 250 × 4,6mm 5um, Cossolvente: MeOH (1% de Metanol-Amônia)) e separado para fornecer (5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de *(R)*-

terc-butila (1,4 g) e (5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de (*S)-terc*-butila (1,4 g).

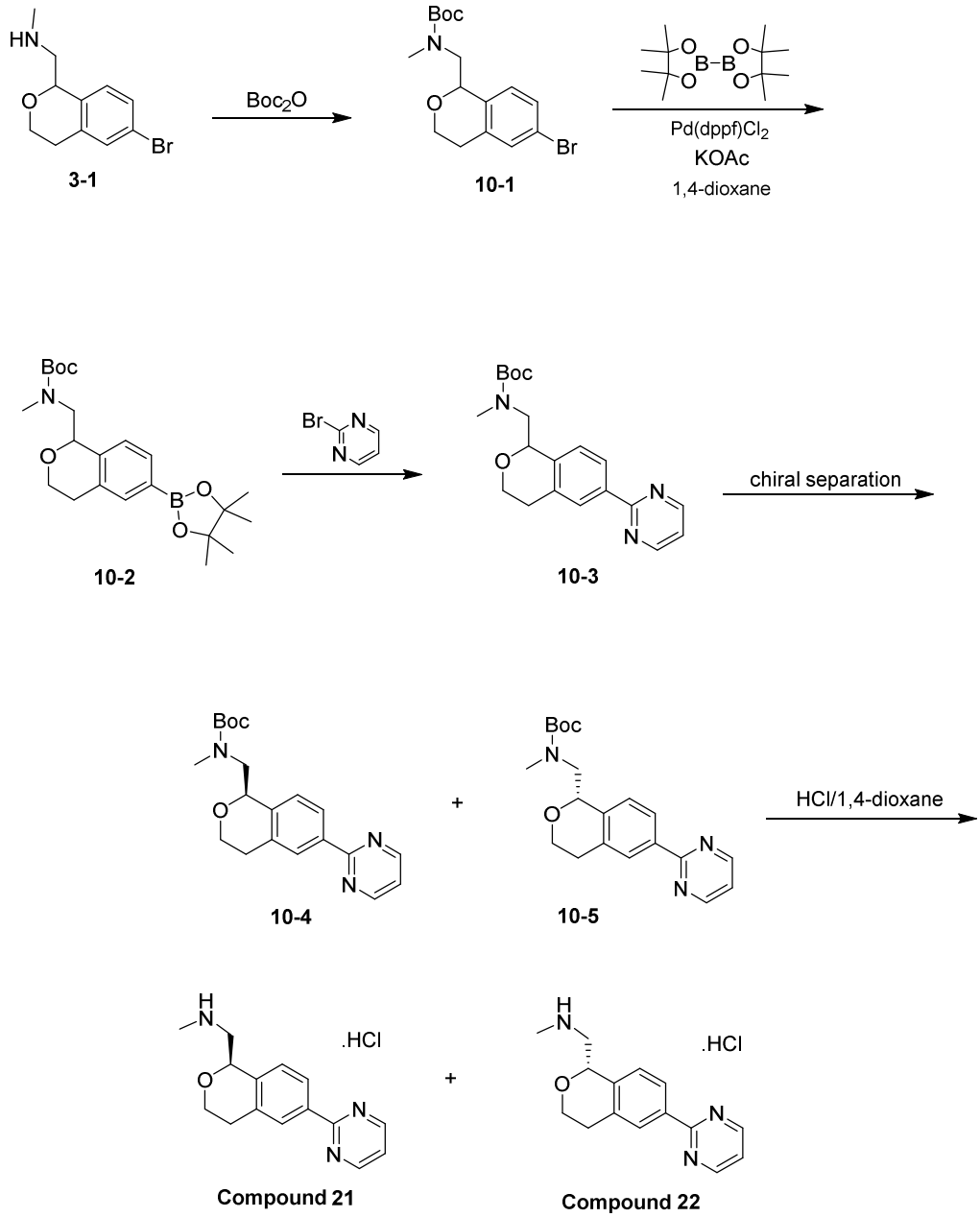
Sal de cloridrato de (*R*)-(5-(Piridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 19)

[00257] A uma solução de (5-(piridin-4-il)isocroman-1-il) metil-carbamato de *(R)-terc*-butila (500 mg, 1,46 mmols) em acetato de etila (20 mL) foi adicionado HCl a 4 M/1,4-dioxano (3,6 mL, 14,5 mmol, 4M). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, a mistura foi concentrada para fornecer sal de cloridrato de (*R*)-(5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina como um sólido branco. (0,27 g, produção: 76%), EM (ESI): *m/z* 241 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD): δ 8,94-8,96 (d, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 8,18-8,20 (d, *J* = 4,8 Hz,2 H), 7,45-7,54 (m, 3 H), 5,16-5,17 (m, 1 H), 4,17-4,21 (m,1 H), 3,60-3,81 (m, 2 H), 3,27-3,33 (m, 1 H), 3,07-3,13 (m, 1H), 2,63-2,67 (m, 1 H).

Sal de cloridrato de (*S*)-(5-(Piridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 20)

[00258] A uma solução de (5-(piridin-4-il)isocroman-1-il) metil-carbamato de *(S)-terc*-butila (500 mg, 1,46 mmols) em acetato de etila (20 mL) foi adicionado HCl a 4 M/1,4-dioxano (3,6 mL, 14,5 mmol, 4M). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, a mistura foi concentrada para fornecer sal de cloridrato de (*S*)-(5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina como um sólido branco (0,26 g, produção: 75,4%), EM (ESI): *m/z* 241 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD): δ 8,94-8,96 (d, *J* =5,2 Hz, 2 H), 8,18-8,19 (d, *J* = 5,2 Hz,2 H), 7,44-7,54 (m, 3 H), 5,16-5,17 (m, 1 H), 4,17-4,21 (m,1 H), 3,60-3,82 (m, 2 H), 3,27-3,37 (m, 1 H), 3,07-3,13 (m, 1H), 2,63-2,67 (m, 1 H).

Esquema 10



Legendas: dioxano – composto-separação quiral

Síntese de Composto 21 e Composto 22

((6-bromoisocroman-1-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butila (10 a 1)

[00259] A uma solução de 1-(6-bromoisocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina (3-1) (preparada como anteriormente descrito no Esquema 3) (2,6 g, 10,1mmols) em diclorometano (30 mL) foram adicionados dicarbonato de di-*terc*-butila (2,42 g, 11,1 mmols) e trietilamina (2,04 g,

20,2 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna rápida (éter de petróleo: acetato de etila= 9:1) para fornecer ((6-bromoisocroman-1-il)metil) (metil)carbamato de *terc*-butila (3,40 g, produção de 93%) como um óleo amarelo. MS: *m/z* = 356 [M+H]+.

(metil((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (10-2)

[00260] Um frasco carregado com complexo de diclorometano de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II)dicloridrato (409 mg, 0,1 eq), acetato de potássio (1,10 g, 11,22 mmols), e 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,41 g, 9,52 mmols) foi estimulado com nitrogênio. 1,4-dioxano (30 mL) e ((6-bromoisocroman-1-il) metil)(metil)carbamato de *terc*-butila (2 g, 5,61 mmols) foram em seguida adicionados. A reação foi agitada a 100°C durante 16 h. A reação foi resfriada, concentrada e diluída com acetato de etila (100 mL) e filtrada. O filtrado foi lavado com salmoura (3×100 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidroso, filtrada e em seguida concentrada para fornecer (metil((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila bruto (2,7 g, produção de 86%) ESI: *m/z* = 304 [M-100+H]+, 348 [M-55]+.

Metil((6-(pirimidin-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (10-3)

[00261] Uma mistura de metil((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan -2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (1,3 g, 3,22 mmols), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio (II) (213 mg, 0,1eq), 2-bromopirimidina (464 mg, 2,92 mmols), e carbonato de sódio aquoso (620 mg, 5,85 mmols) em tolueno (20 mL) foi desgaseificada purgando com nitrogênio. A mistura foi em seguida aquecida a 100°C durante 16 horas. A reação foi resfriada, diluída com acetato de etila (150 mL) e filtrada. O filtrado foi concentrado. O produto bruto foi pu-

rificado por cromatografia em sílica-gel eluído com éter de petróleo: acetato de etila= 6:1 para fornecer metil ((6-(pirimidin-2-il) isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (970 mg, produção de 90%) como um óleo amarelo. ESI: *m/z* =256 [M-100+H]+.

Metil((6-(pirimidin-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *(R)-terc*-butila (10-4) e metil((6-(pirimidin-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*S)-terc*-butila (10-5)

[00262] Metil((6-(pirimidin-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila racêmico (2,6 g, 7,31 mmols) foi carregado para uma coluna quiral (OJ-H (250*4,6 mm 5um), Fase móvel: MeOH (0,1% de NH_4OH)) e separado para fornecer *(R)-terc*-butila metil((6-(pirimidin-2-il) isocroman-1-il)metil)carbamato de (620 mg, produção de 23%) como um óleo amarelo, e metil((6-(pirimidin -2-il) isocroman-1-il)metil) carbamato de *(S)-terc*-butila (1,2 g, produção de 46%) como um óleo amarelo.

Sal de cloridrato de *(R)-N*-metil-1-(6-(pirimidin-2-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 21)

[00263] A uma solução de metil ((6-(pirimidin-2-il)isocroman-1-il) metil)carbamato de (*R)-terc*-butila (690 mg, 1,94 mmols) em diclorometano (20 mL) foi adicionado HCl/1,4-dioxano (4M, 2,9 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, a mistura foi concentrada para secura e triturada com acetato de etila. A massa filtrada foi lavada com 100 mL de acetato de etila e secada em vácuo para fornecer o produto desejado como um sólido amarelo (533 mg, produção de 93%). ESI: *m/z*=256 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d4): δ 9,20-9,18(m, 2 H), 8,26 (d, *J* =7,2 Hz, 2 H), 7,85-7,83 (m, 1 H), 7,52 (d, *J* =8,4 Hz, 1 H), 5,23 (d, *J* =7,6 Hz, 1H), 4,32-4,27 (m, 1 H), 3,96-3,90(m, 1 H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 1 H), 3,20-3,12 (m, 1 H), 2,97-2,91 (m, 1 H), 2,81(s, 3H).

Sal de cloridrato de *(S)-N*-Metil-1-(6-(pirimidin-2-il)isocroman-1-

il)metanamina (Composto 22)

[00264] A uma solução de metil((6-(pirimidin-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *(S)-terc*-butila (1,2 g, 3,37 mmols) em diclorometano (30 mL) foi adicionado HCl/1,4-dioxano (5,05 mL, 20,2 mmol,4 M). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, a mistura foi concentrada para secura e o resíduo foi lavado com acetato de etila para fornecer o produto desejado como um sólido amarelo (538 mg, produção: 55%). ESI: *m/z*=256 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d4): δ 9,17 (d, *J* =4,4 Hz, 2 H), 8,28(d, *J* =6,4 Hz, 2 H), 7,82 (t, *J* =8,4 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* =6,0 Hz, 1 H), 5,25-5,23 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 1 H), 3,97-3,92 (m, 1 H), 3,75-3,72 (m, 1H), 3,43-3,33 (m, 1 H), 3,19-3,14 (m, 1 H), 2,98-2,83 (m, 1 H), 2,81 (s, 3H).

Síntese de Composto 23 e Composto 24

Sal de cloridrato de *(S)-N*-Metil-1-(5-(pirimidin-2-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 23)

[00265] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 8, substituindo 2-bromopirimidina por 4-bromopiridina. O composto do título foi isolado como um sólido branco (441 mg, produção: 81,6%). ESI*: m/z*=256[M+1] +, ee%=97 % (R.T.: 4,59 min) ^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ 9,20~9,18(d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,85~7,82 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,74 ~7,72(t, *J* J = 4,4 Hz,, 1H), 7,53 ~7,2 (d, *J* = 4,6 Hz 2H), 5,24~5,21(m, 1H), 4,23~4,17 (m, 1H), 3,84~3,78 (m, 1H), 3,70~3,66 (dd, J_1= 12,8, J_2=2,8 Hz, 1H), 3,42~3,37 (m, 1H), 3,30~3,25 (m, 1H), 2,92~2,88 (m, 1H), 2,80 (s, 3H).

Cloridrato de *(R)-N*-metil-1-(5-(pirimidin-2-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 24)

[00266] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 8, substituindo 2-bromopirimidina por 4-bromopiridina. O composto do título foi isolado como um sólido branco (397 mg, produção: 64,5%). ESI: *m/z* =256[M+1]+, ee%=100 % (R.T.:

3,97 min). ^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD) δ 9,29~9,28(d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,97~7,95 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,75 ~7,73(dd, J_1= 6,8, J_2=1,2 Hz, 1H), 7,59 ~7,53 (m, 2H), 5,26~5,24(m, 1H), 4,23~4,18 (m, 1H), 3,85~3,79 (m, 1H), 3,72~3,68 (dd, J_1= 12,8, J_2=3,0 Hz, 1H), 3,43~3,37 (m, 1H), 3,28~3,26 (m, 1H), 2,95~2,90 (m, 1H), 2,81 (s, 3H).

Síntese de Composto 25 e Composto 26

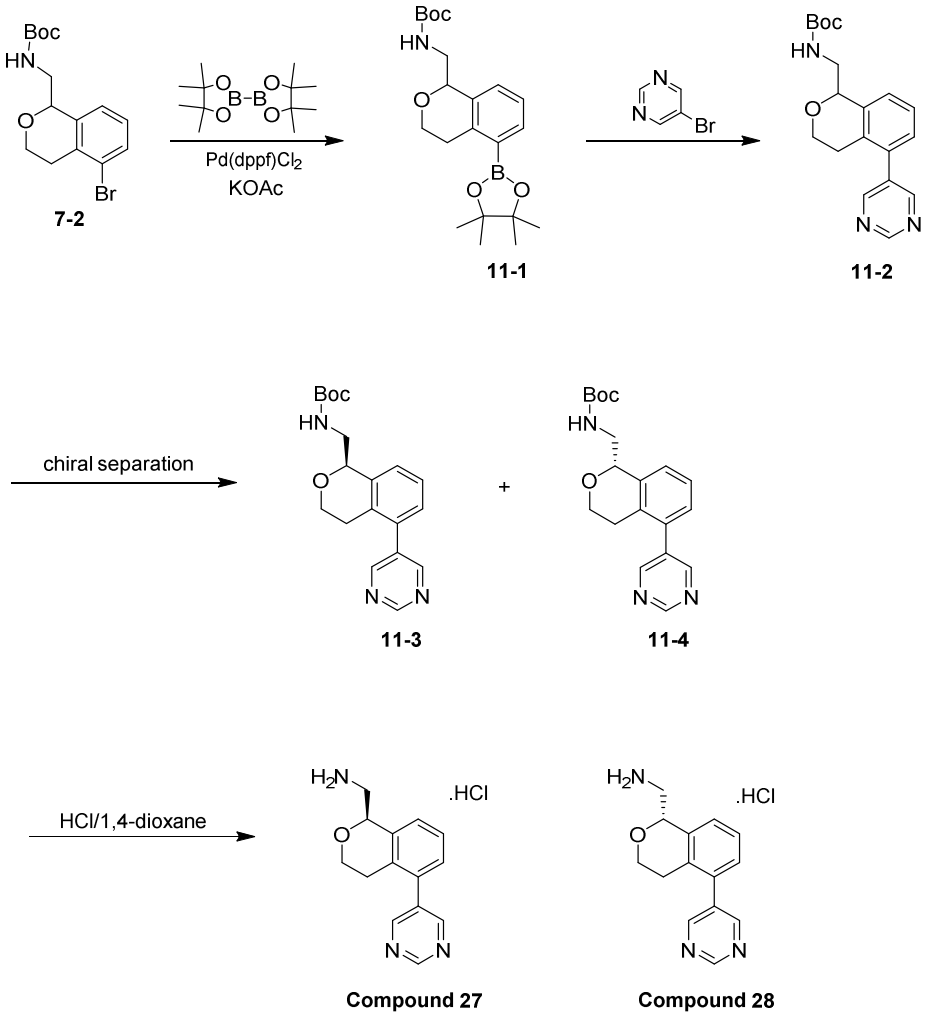
Cloridrato de Rel-(*S*)-*N*-Metil-1-(7-(pirimidin-5-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 25)

[00267] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 2, substituindo 5-bromopirimidina por 3-bromopiridina. Trituração com acetato de etila forneceu o produto desejado como um sólido branco. (90 mg, pureza: 95%, ee%: 100%, produção: 80,1%). EM (ESI): *m/z*=256[M+1]+. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,38 (brs, 1H), 9,20 (s, 3H), 8,88 (brs, 1H), 7,74-7,72(m, 2H), 7,38 (d, J_2 = 6,4 Hz, 1H), 5,20 (d, J_2 = 7,2 Hz, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,32-3,27 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,62-2,60 (m, 3H).

Cloridrato de rel-(*R*)-N-Metil-1-(7-(pirimidin-5-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 26)

[00268] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 2, substituindo 5-bromopirimidina por 3-bromopiridina. Trituração com acetato de etila forneceu o produto desejado como um sólido branco. (140 mg, pureza: 100%, ee%: 100%, produção: 85,3%) como um sólido branco. EM (ESI): *m/z*= 256[M+1]+. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,38 (brs, 1H), 9,20 (s, 3H), 8,88 (brs, 1H), 7,74-7,72(m, 2H), 7,38 (d, J_2= 6,4 Hz, 1H), 5,20 (d, J_2= 7,2 Hz, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,32-3,27 (m, 1H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,62-2,60 (m, 3H).

Esquema 11



Legendas: dioxano – composto-separação quiral

Síntese de Composto 27 e Composto 28

(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil-carbamato de *terc*-butila (11-1)

[00269] Um frasco carregado com 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II)dicloridrato (320 mg, 0,1 eq), acetato de potássio (859 mg, 8,76 mmols), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,88 g, 7,44 mmols) e 1,4-dioxano (30 mL) foi estimulado com nitrogênio. ((6-bromoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butila (preparado como descrito anteriormente no Esquema 7) (1,5 g, 4,38 mmols) foi em seguida adicionado. Depois de ser agitada a 90°C durante 16 h, a reação foi monitorada por LCMS. A mistura foi concen-

trada, em seguida diluída com acetato de etila (200 mL), filtrada. O filtrado foi lavado com salmoura (3×100 mL). O orgânico foi secado sobre com sulfato de sódio, filtrado e em seguida concentrado para fornecer o produto bruto 3 g como um óleo marrom que foi adequado para uso sem outra purificação. ESI: *m/z*=290[M-100+H]+, 334 [M-55]+.

(5-(pirimidin-5-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de *terc*-butila (11-2)

[00270] A uma mistura de 5-bromopirimidina (1,46 g, 9,24 mmols) e carbonato de sódio (1,63 g, 15,4 mmols), [1,1'-Bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaládio(II) (563 mg, 0,1 eq) foi adicionado ((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (bruto, 3 g, 7,70 mmols) em tolueno (30 mL) e H_2O (8 mL). A mistura de reação foi aquecida para 90°C e agitada naquela temperatura durante 16 h sob proteção de N_2. Na conclusão, a mistura foi filtrada e em seguida concentrada para fornecer o resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (PE: EA=1:1) para produzir o produto (2,2 g, produção: 86%) como um óleo incolor. ESI: *m/z*=286 [M-55]+.

(5-(pirimidin-5-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de *(R)-terc*-butila (11-3) e (5-(pirimidin-5-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de *(S)-terc*-butila (11-4)

[00271] ((5-(pirimidin-5-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila racêmico (5,5 g) foi carregado para uma coluna quiral (OZ-H 250*4,6mm 5um, Cossolvente: MeOH(0,2% de Metanol-Amônia)) e separado para fornecer ((5-(pirimidin-5-il) isocroman-1-il)metil) carbamato de *(R)-terc*-butila (1,2 g, produção: 21,8%), ((5-(pirimidin-5-il) isocroman-1-il)metil)carbamato de *(S)-terc*-butila (1,2 g, produção: 21,8%).

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-(5-(Pirimidin-5-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 27)

[00272] A uma solução de ((5-(pirimidin-5-il)isocroman -1-il)metil) carbamato de rel-*(R)-terc*-butila (700 mg, 2,05 mmols) em acetato de etila (20 mL) foi adicionado HCl/1,4-dioxano (449 mg, 12,5 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, a mistura foi concentrada para fornecer o produto (500 mg, produção de 88,0 %), que foi purificado por Prep-HPLC para fornecer (*R*)-(5-(pirimidin-5-il)isocroman-1-il)metanamina (400 mg). A uma solução de rel-(*R*)-(5-(pirimidin-5-il)isocroman-1-il)metanamina (350 mg, 1,45 mmols) em acetato de etila (20 mL) foi adicionado HCl/ acetato de etila (156 mg, 4,35 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 15 min. Na conclusão, a mistura foi concentrada para fornecer o composto do título (350 mg, produção: 61,3%) como um sólido amarelo. ESI: *m/z*=242 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6):): δ 9,22 (s, 1 H), 8,88 (s, 2H), 8,30 (s, 2 H), 7,38-7,40 (d, *J*=4,8 Hz, 2 H), 7,29-7,32 (m, 1 H), 5,08-5,10 (d, *J*=8 Hz, 1 H), 3,97-4,02 (m, 1 H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 1 H), 3,05-3,12 (m, 1 H), 2,77-2,84 (m, 1 H), 2,50-2,62 (m, 1 H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-(5-(Pirimidin-5-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 28)

[00273] A uma solução de ((5-(pirimidin-5-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de rel-*(S)-terc*-butila (700 mg, 2,05 mmols) em acetato de etila (20 mL) foi adicionado HCl/1,4-dioxano (3,1 mL, 12,5 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, a mistura foi concentrada para fornecer o produto (500 mg, produção de 88,0 %), que foi purificado por Prep-HPLC para fornecer (*S*)-(5-(pirimidin-5-il)isocroman-1-il)metanamina (400 mg). A uma solução de (*S*)-(5-(pirimidin-5-il)isocroman-1-il)metanamina (300 mg, 1,24 mmols) em acetato de etila (20 mL) foi adicionado HCl/acetato de etila (1,3 mL, 3,72 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 15 min. Na conclusão, a mistura foi concentrada para for-

necer o composto do título (222 mg, produção: 40%) como um sólido amarelo. ESI: *m/z*=242 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d6): δ 9,22 (s, 1 H), 8,88 (s, 2 H), 8,25 (s, 3 H), 7,38-7,40 (m, 2 H), 7,29-7,32 (m, 1 H), 5,06-5,09 (d, *J* =9,2 Hz, 1 H), 3,97-4,01 (m, 1 H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,43-3,44 (m, 1 H), 3,08-3,12 (m, 1 H), 2,77-2,80 (m, 1 H), 2,58-2,63 (m, 1 H).

Síntese de Composto 29 e Composto 30.

[00274] Os compostos dos títulos foram preparados usando o procedimento mostrado no Esquema 11, substituindo metil((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (8-2) por (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de *terc*-butila.

Sal de cloridrato de rel-*(R)*-*N*-Metil-1-(5-(pirimidin-5-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 29)

[00275] ESI: *m/z*=256 [M+H]+ ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d6): δ 9,60 (brs, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 8,96 (brs, 1H), 8,89 (s, 2H), 8,78 (brs, 1 H), 7,40-7,36 (m, 2 H), 7,30-7,28 (m, 1 H), 5,24-5,22 (d, *J* =9,2 Hz, 1 H), 4,01-3,96 (m, 1 H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1 H), 3,24-3,21 (m, 1 H), 2,80-2,74 (m, 1 H), 2,64-2,59 (m, 1 H), 2,49-2,48 (m, 3 H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-*N*-Metil-1-(5-(pirimidin-5-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 30)

[00276] ESI: *m/z*=242 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-d6): δ 9,58 (brs, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 8,96 (brs, 1H), 8,89 (s, 2H), 8,78 (brs, 1 H), 7,41-7,36 (m, 2 H), 7,30-7,28 (m, 1 H), 5,24-5,22 (d, *J* =9,2 Hz, 1 H), 4,01-3,96 (m, 1 H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,55-3,50 (m, 1 H), 3,24-3,21 (m, 1 H), 2,80-2,74 (m, 1 H), 2,64-2,59 (m, 1 H), 2,60-2,58 (m, 3 H).

Síntese de Composto 31 e Composto 32

[00277] Os compostos dos títulos foram preparados usando o procedimento mostrado no Esquema 10, substituindo 3-bromopiridazina por 2-bromopirimidina.

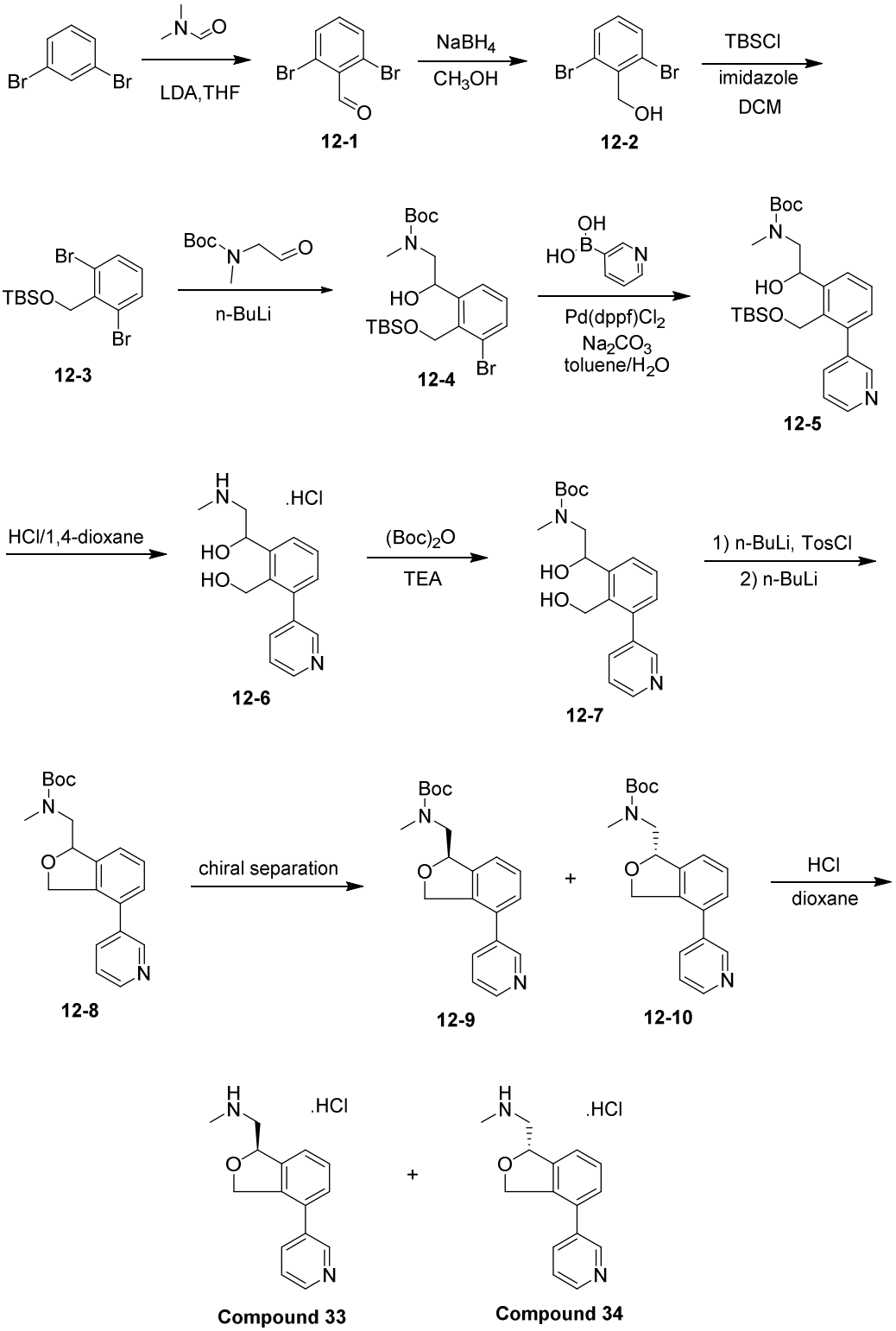
Cloridrato de rel-*(R)*-*N*-Metil-1-(6-(piridazin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 31)

[00278] O material desejado foi obtido como um sólido branco (100 mg, pureza: 100%, ee%: 100%, produção: 81,2%). EM (ESI): *m/z* 256[M+1]+. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,25-9,24(m, 1H), 9,10 (brs, 1H), 8,74 (brs, 1H), 8,30-8,28(m, 1H), 8,04 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H),7,85-7,82(m, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 5,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,92-2,89 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 3H).

Cloridrato de rel-(*S*)-*N*-Metil-1-(6-(piridazin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 32)

[00279] O material desejado foi obtido como um sólido branco. EM (ESI): *m/z* = 56[M+1]+. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,25-9,24(m, 1H), 9,10 (brs, 1H), 8,74 (brs, 1H), 8,30-8,28(m, 1H), 8,04 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H),7,85-7,82(m, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 5,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,92-2,89 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 3H).

Esquema 12



Legendas: tolueno – imidazol – composto-separação quiral-dioxano

Síntese de Composto 33 e Composto 34

2,6-Dibromobenzaldeído (12-1)

[00280] A uma solução de 1,3-dibromobenzeno (10 g, 42,3 mmols) em tetra-hidrofurano (100 mL) foi adicionado di-isopropilazanida de lítio (5,43 g, 50,7 mmols) a -78°C, A reação foi agitada a -78°C durante 1 h. *N,N*-Dimetilformamida (3,70 g, 50,7 mmols) foi adicionada, e a reação foi agitada a -78°C durante 2 h. Na conclusão, HCl a 5N (60 mL) foi adicionado à reação e a mistura foi deixada aquecer para rt. A mistura foi extraída com dietil éter (2×100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (3× 100 mL), em seguida secadas sobre sulfato de sódio. Filtragem e remoção do solvente forneceram o produto (11,5 g) como sólido amarelo que foi adequado para uso sem outra purificação.

(2,6-Dibromofenil)metanol (12-2)

[00281] A uma solução de 2,6-dibromobenzaldeído (11,9 g, 45,46 mmols) em metanol (100 mL) foi adicionado boro-hidreto de sódio (2,57 g, 68,18 mmols) a 0 ºC. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, água (100 mL) foi adicionada à reação, e a mistura foi extraída com acetato de etila (3×150 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 anidroso, filtradas e concentradas para secura em vácuo para fornecer o resíduo. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (PE:EA=10:1) para fornecer (2,6-dibromofenil)metanol (9 g, produção de 74%) como um sólido branco.

***Terc*-butil(2,6-dibromobenziloxi)dimetilsilano (12-3)**

[00282] A uma solução de (2,6-dibromofenil)metanol (5 g, 18,8 mmols) em diclorometano (50 mL) foram adicionados *terc*-butilclorodimetilsilano (4,25 g, 28,2 mmols) e 1H-imidazol (1,91 g, 28,2 mmols) a 0°C. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, a mistura foi lavada com água (3×100 mL), a camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4. A camada orgânica foi filtrada e concentrada para secura. A purificação por cromatografia de

coluna (PE) forneceu o produto (7 g, produção: 95%).

2-(3-bromo-2-((*terc*-butildimetilsililóxi)metil)fenil)-2-hidroxietil(metil)carbamato de *terc*-butila (12-4)

[00283] A uma solução de *terc*-butil((2,6-dibromobenzil)óxi) dimetilsilano (2,5 g, 6,57 mmols) em dietil éter (30 mL) foi adicionado *n*-butil-lítio (462 mg, 7,22 mmols) a -78°C. A reação foi agitada a -78°C durante 1 h. Metil(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butila (1,25 g, 7,22 mmols) foi adicionado à mistura. A reação foi agitada a -78°C durante 3 h. Na conclusão, NH_4Cl aquoso (8 mL) foi adicionado para extinguir a reação a -78°C. Em seguida, a mistura foi extraída com acetato de etila (3×50 mL) e o orgânico combinado secado e filtrado. A mistura foi concentrada para fornecer o produto bruto 4 g como um óleo amarelo que foi adequado para uso sem outra purificação. ESI: *m/z*=496 [M+23]+

***Terc*-Butil(2,6-dibromobenzilóxi)dimetilsilano (12-5)**

[00284] Ao 2-(3-bromo-2-((*terc*-butildimetilsililóxi)metil)fenil)-2-hidroxietil (metil)carbamato de *terc*-butila (6,5 g,13,6 mmols) e carbonato de sódio (2,88 g, 27,2 mmols), ácido piridin-3-ilborônico (2 g, 16,3mmols) e [1,1'-Bis(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaládio(II) (995 mg, 1,36 mmols) foi adicionado alueno (60 mL) e H_2O (13,6 mL). A mistura de reação foi aquecida para 90°C e agitada durante 16 h. Na conclusão, a reação foi resfriada e filtrada. O filtrado foi concentrado para fornecer um resíduo que foi purificado por cromatografia de coluna (PE: acetato de etila = 4:1) para fornecer (2-hidróxi-2-(2-(hidroximetil)-3-(piridin-3-il)fenil)etil)(metil)carbamato de *terc*-butila (5,8 g, produção de 88%) como um óleo amarelo. ESI: *m/z*= 473 [M+H]+.

Cloreto de 2-hidróxi-2-(2-(hidroximetil)-3-(piridin-3-il)fenil)-N-metiletanamínio (12-6)

[00285] A uma solução de (2-(2-(((*terc*-butildimetilsilil)óxi)metil)-3-(piridin-3-il)fenil)-2-hidroxietil)(metil)carbamato de *terc*-butila (400 mg,

846 µmol) em acetato de etila (10 mL) foi adicionado HCl/1,4-dioxano (304 mg, 8,45 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h, em seguida concentrada para fornecer o produto bruto (200 mg) as sólido amarelo que foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação. MS: (ESI: *m/z*=259 [M+H]+.

2-hidróxi-2-(2-(hidroximetil)-3-(piridin-3-il)fenil)etil(metil)carbamato de *terc*-butila (12-7)

[00286] A uma solução de 1-(2-(hidroximetil)-3-(piridin-3-il)fenil)-2-(metilamino)etanol (3 g, 11,6 mmol, bruto) em diclorometano (50 mL) foram adicionados trietilamina (3,52 g, 34,8 mmols) e dicarbonato de di-*terc*-butila (3,03 g, 13,9 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h. A reação foi lavada com água (3× 30 mL), e as camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi filtrada e concentrada para secura. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna (DCM: MeOH=20:1) para fornecer (2-hidróxi-2-(2-(hidroximetil)-3-(piridin-3-il)fenil)etil) (metil)carbamato de *terc*-butila (3,3 g, produção de 79%) como um sólido amarelo. ESI: m/z=359 [M+H]+.

metil((4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil) carbamato de *terc*-butila (12-8)

[00287] A uma solução de (2-hidróxi-2-(2-(hidroximetil)-3-(piridin-3-il)fenil)etil)(metil)carbamato de *terc*-butila (1,79 g, 5 mmols) em tetra-hidrofurano (20 mL) a -78°C foi adicionado n-butil-lítio (2,5 M, 2,19 mL, 5,50 mmols) gota a gota durante um período de 5 min a -78°C. A reação foi agitada a -78°C durante 30 min. Uma solução cloreto de tosila (1,04 g, 5,50 mmols) em tetra-hidrofurano (20 mL) foi adicionada gota a gota durante um período de 5 min a -78°C. A reação foi agitada a -78°C durante 30 min. Outro equivalente de n-butil-lítio (2,5 M, 2,19 mL, 5,50 mmols) foi adicionado gota a gota durante um período de 5 mins a -78°C. A reação foi agitada a 25°C durante 16 h. Na conclusão, a

reação foi cuidadosamente extinta com água (80 mL) a 0°C, e extraída com acetato de etila (3×100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio anidroso, e concentradas em vácuo. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna de sílica (eluído com metanol:diclorometano de 1/100 a 1/20) para fornecer o produto bruto, que foi purificado por cromatografia reversa em sílica-gel (eluído com acetonitrila em água de 0% a 60%, 0,1% de NH_4OH em água) para fornecer metil((4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila como um óleo amarelo (250 mg, produção: 14,7%), MS ESI: m/z=341 [M+H]+.

Metil((4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (12-9) e metil((4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (12-10)

[00288] *terc*-butilmetil((4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il) metil)carbamato racêmico (300 mg, 881 μmol) foi carregado para uma coluna quiral ((AD-H 4,6*250mm 5um) Fase móvel:MeOH (0,2% de Metanol-Amônia)) e separado para fornecer metil((4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de *(R)-terc*-butila (110 mg) e *(S)*- metil((4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (100 mg, produção de 70%) como um óleo amarelo.

Sal de cloridrato de *(R)-N*-Metil-1-(4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina (Composto 33)

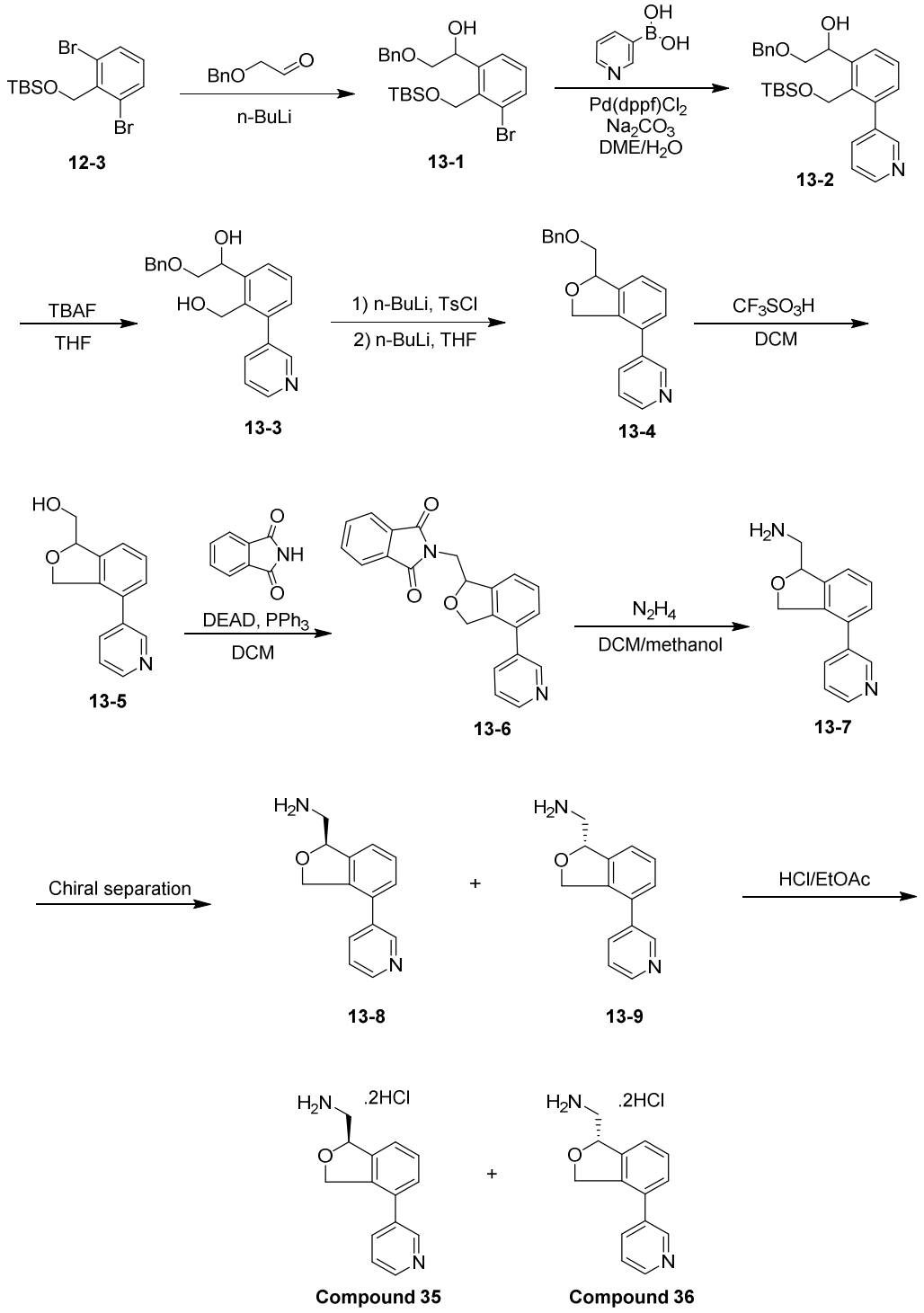
[00289] A uma solução de metil((4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de *(R)-terc*-butila (140 mg, 411 μmol) em acetato de etila (10 mL) foi adicionado HCl/EA (88,5 mg, 2,46 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 mins. Na conclusão, a mistura foi concentrada para fornecer um sólido que foi triturado com éter para fornecer o produto desejado (114 mg) como um sólido amarelo. (produção: 99%) ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d4): δ 9,07 (s, 1 H), 8,91 (d, *J*=5,2Hz, 1 H), 8,79-8,77 (m, 1 H), 8,23-

8,20 (m, 1 H), 7,67-7,59 (m, 3H), 5,64-5,62 (d, *J*=8 Hz, 1H), 5,44-5,04 (m, 1 H), 5,35-5,33(m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 1 H), 2,81 (s,3H).

Sal de cloridrato de *(S)-N*-Metil-1-(4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroiso-benzofuran-1-il)metanamina (Composto 34)

[00290] A uma solução de metil((4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisoben-zofuran-1-il)metil)carbamato de *(S)-terc*-butila (140 mg, 411 µmol) em acetato de etila (10 mL) foi adicionado HCl/EA (88,5 mg, 2,46 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. Na conclusão, a mistura foi concentrada para fornecer um sólido que foi triturado com éter para fornecer o produto desejado (114 mg) como um sólido amarelo. (produção: 97%) ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d4): δ 9,07 (s, 1 H), 8,92 (d, J=6 Hz, 1 H), 8,80-8,77 (m, 1 H), 8,24-8,20 (m, 1 H), 7,67-7,58 (m, 3H), 5,64-5,62 (d, J=8 Hz, 1H), 5,44-5,04 (m, 1 H), 5,36-5,32(m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,35-3,30 (m, 1 H), 2,81 (s,3H).

Esquema 13



legenda: metanol-separação quiral-composto

Síntese de Composto 35 e Composto 36

2-(Benzilóxi)-1-(3-bromo-2-(((*terc*-butildimetilsilil)óxi)metil) fenil) etanol (13-1)

[00300] A uma solução de *terc*-butil((2,6-dibromobenzil)óxi)

dimetilsilano (preparado como descrito anteriormente no Esquema 12) (9 g, 23,6 mmols) em dietil éter (100 mL) a -78°C foi adicionado n-butil-lítio (2,5 M, 9,44 mL, 23,6 mmols) gota a gota durante um período de 5 min. A reação foi agitada a -78°C durante 30 min. Uma solução de 2-(benziloxi)acetaldeído (3,88 g, 25,9 mmols) em dietil éter (5 mL) foi adicionada gota a gota durante um período de 5 min a -78°C. A reação foi agitada a -78°C durante 6 h. Na conclusão, a reação foi cuidadosamente extinta com água a 0°C, e extraída com acetato de etila (3×100 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre sulfato de sódio anidroso, e concentrados em vácuo para secura. A purificação por cromatografia de coluna de sílica (eluído de éter de petróleo para éter de petróleo/acetato de etila=5/1) forneceu 2-(benziloxi)-1-(3-bromo-2-(((*terc*-butildimetilsilil) óxi)metil)fenil) etanol como um sólido branco (5,8 g, produção: 54,7%), EM (ESI): m/z=473 [M+Na]+.

2-(Benziloxi)-1-(2-(((*terc*-butildimetilsilil)óxi)metil)-3-(piridin-3-il)fenil)etanol (13-2)

[00301] A uma solução de 2-(benziloxi)-1-(3-bromo-2-(((*terc*-butil-dimetilsilil)óxi)metil)fenil)etanol (6,6 g, 14,6 mmols) em 1, 2-dimetoxietano/água=5/1 (180 mL) foram adicionados carbonato de sódio (3,09 g, 29,2 mmols), ácido piridin-3-ilborônico (2,69 g, 21,9 mmols) e complexo de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paládio(II) dicloridrato-diclorometano (596 mg, 730 μmol). A reação foi agitada a 80°C durante 16 h. Na conclusão, a reação foi filtrada através de celite e extraída com acetato de etila (3×100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secado sobre sulfato de sódio anidroso, e concentrada para secura em vácuo. A purificação por cromatografia de coluna de sílica (eluído de éter de petróleo para éter de petróleo/acetato de etila=2/1) para fornecer 2-(benziloxi)-1-(2-(((*terc*-butildimetilsilil)óxi)metil)-3-(piridin-3-il)fenil)etanol como um óleo amarelo (5,4 g, produção: 82,3%), EM (ESI)= m/z 450 [M+H]+.

2-(Benzilóxi)-1-(2-(hidroximetil)-3-(piridin-3-il)fenil)etanol (13-3)

[00302] A uma solução de 2-(benzilóxi)-1-(2-(((*terc*-butildimetilsilil) óxi)metil)-3-(piridin-3-il)fenil)etanol (5,4 g, 12,0 mmols) em tetra-hidrofurano (50 mL) foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio (3,13 g, 12,0 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Na conclusão, a reação foi concentrada para fornecer um resíduo que foi diluído com acetato de etila (200 mL), neutralizado com solução de bicarbonato de sódio saturado, lavado com salmoura (4×50 mL), secado sobre sulfato de sódio anidroso e concentrado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluído com diclorometano/metanol de 1000/1 a 40/1) para fornecer 2-(benzilóxi)-1-(2-(hidroximetil)-3-(piridin-3-il)fenil)etanol como um sólido amarelo (3 g, produção: 74,6%), EM (ESI): *m/z*=336 [M+H]+.

2-(Benzilóxi)-1-(2-(hidroximetil)-3-(piridin-3-il)fenil)etanol (13-4)

[00303] A uma solução de 2-(benzilóxi)-1-(2-(hidroximetil)-3-(piridin-3-il)fenil)etanol (2,6 g, 7,75 mmols) em tetra-hidrofurano (40 mL) a -78°C foi adicionado n-butil-lítio (3,46 mL, 2,5 M, 8,52 mmols) gota a gota durante um período de 5 min. A reação foi agitada a -78°C durante 30 min. Uma solução de cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonila(1,62 g, 8,52 mmols) em tetra-hidrofurano (10 mL) foi adicionado gota a gota durante um período de 5 mins. A reação foi agitada a -78°C durante 1 h. Mais n-butil-lítio (3,71 mL, 2,5 M, 9,29 mmols) foi adicionado gota a gota durante um período de 5 mins. A reação foi agitada a 0°C durante 3 h. Na conclusão, a reação foi extinta com água (150 mL) a 0°C, extraída com acetato de etila (3×150 mL), secada sobre sulfato de sódio anidroso e concentrada para secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluído com diclorometano/metanol de 100/1 a 30/1) para fornecer 3-(1-((benzilóxi)metil)-1,3-di-hidroisobenzofuran-4-il)piridina como um óleo amarelo (1,1 g, produção: 44,8%), EM (ESI): *m/z*=318 [M+H]+.

(4-(Piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanol (13-5)

[00304] A uma solução de 3-(1-((benzilóxi)metil)-1,3-di-hidroisobenzofuran-4-il)piridina (1,1 g, 3,46 mmols) em diclorometano (50 mL) a 0°C foi adicionado ácido trifluorometanossulfônico (2,77 g, 20,7 mmols). A reação foi agitada a 0°C durante 1 h. Na conclusão, a reação foi neutralizada com solução de bicarbonato de sódio saturado, extraída com diclorometano (3×100 mL) e secada sobre sulfato de sódio anidroso. Filtragem forneceu um resíduo que foi purificado por Prep-TLC (eluído com diclorometano/metanol=20/1) para fornecer (4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanol como um óleo amarelo (550 mg, produção: 69,9%), EM (ESI): *m/z*=228 [M+H]+.

2-((4-(Piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (13-6)

[00305] A uma solução de (4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanol (450 mg, 1,98 mmols) em diclorometano (25 mL) sobatmosfera de nitrogênio foram adicionados isoindolina-1,3-diona (407 mg, 2,77 mmols), trifenilfosfina (776 mg, 2,96 mmols) e azodicarboxilato de dietila (515 mg, 2,96 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio durante 3 h. Na conclusão, a reação foi diluída com água (50 mL), extraída com diclorometano (3×50 mL) e secada sobre sulfato de sódio anidroso. A concentração em vácuo forneceu um resíduo que foi recristalizado com metanol para fornecer 2-((4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona como um sólido branco (460 mg, produção: 65%), EM (ESI): *m/z*=357 [M+H]+.

4-(Piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina (13-7)

[00306] A uma solução de 2-((4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil) isoindolina-1,3-diona (760 mg, 2,13 mmols) em diclorometano/metanol =1/1 (100 mL) foi adicionado hidrato de hidrazina (80%, 662 mg, 10,6 mmols). A mistura de reação foi aquecida para

60°C e agitada durante 16 h. Na conclusão, a mistura de reação foi resfriada para rt e o precipitado branco que se formou foi filtrado e lavado com diclorometano (100 mL). O filtrado foi concentrado em vácuo, re-dissolvido em diclorometano (200 mL) e filtrado novamenten e o filtrado foi concentrado em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia reversa em sílica-gel (eluído com acetonitrila em água de 0% a 20%, 0,1% de hidróxido de amônio em água) para fornecer (4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina como um óleo amarelo (200 mg, produção: 41,5%), EM (ESI): *m/z*=227 [M+H]+.

(*R*)-(4-(Piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina (13-8) e (S)-(4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina (13-9)

[00307] (4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina (200 mg, 883 μmol) foi carregado para uma coluna de HPLC quiral (Cossolvente: MeOH (0,2% de Metanol-Amônia); Coluna: AD-H (4,6*250mm, 5um)) e separado para fornecer *(R)*-(4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina como um óleo amarelo (95 mg, produção: 47,7%), ee: 95% e (S)-(4-(piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina como um óleo amarelo (95 mg, produção: 47,7%), ee: 96%.

Cloridrato de (*R*)-(4-(Piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il) metanamina (Composto 35)

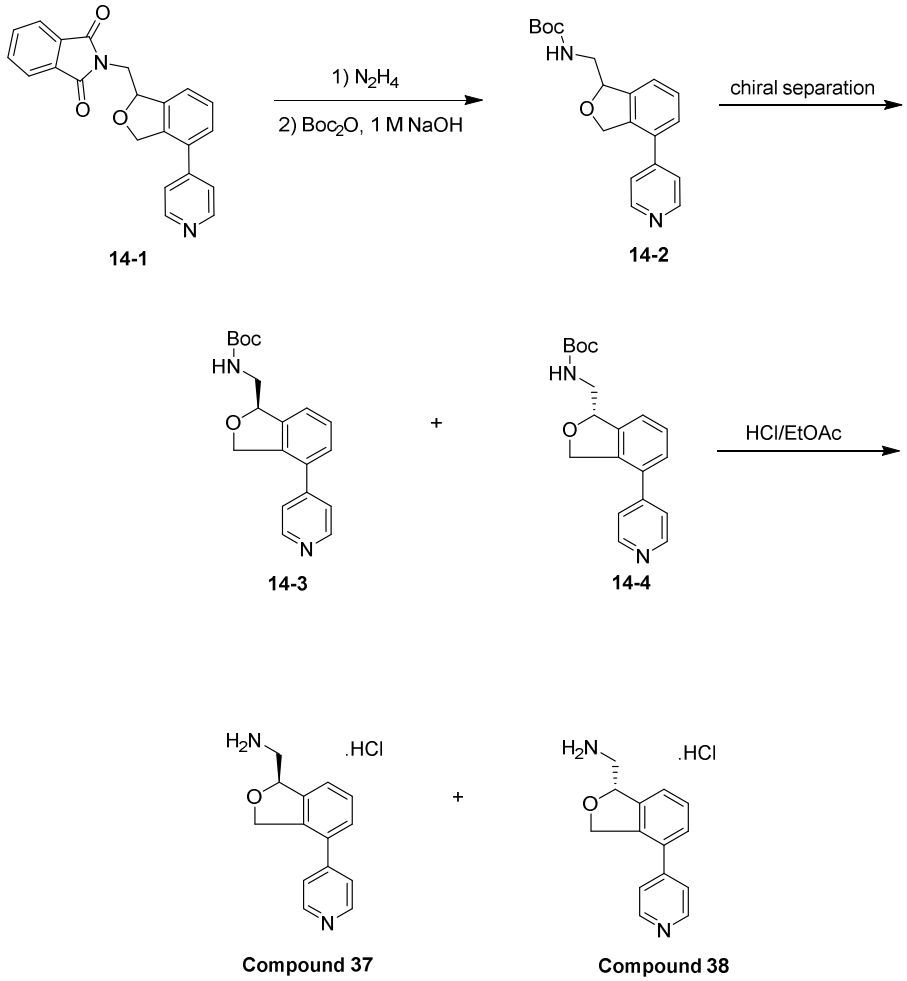
[00308] (R)-(4-(Piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina (95 mg, 419 μmol) foi dissolvida em acetato de etila (10 mL). HCl a 3 M/acetato de etila (2 mL) foi adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 min. Na conclusão, a reação foi concentrada em vácuo para fornecer um resíduo que foi lavado com (éter de petróleo/acetato de etila=50/1, 50 mL) para fornecer o produto desejado como um sólido branco (76 mg, produção: 59,4%), EM (ESI):

m/z=227 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD): δ 9,70 (s, 1 H), 8,91-8,93 (d, J=4,2 Hz, 1 H), 8,77-8,79 (m, 1 H), 8,20-8,24 (m, 1 H), 7,58-7,67 (m, 3 H), 5,57-5,59 (m, 1 H), 5,31-5,43 (m, 2 H), 3,52-3,56 (dd, J1=4,0 Hz, J2=13,6 Hz, 1 H), 3,22-3,27 (m, 1 H).

Cloridrato de (*S*)-(4-(Piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il) metanamina (Composto 36)

[00309] (*S*)-(4-(Piridin-3-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il) metanamina (95 mg, 419 μmol) foi dissolvida em acetato de etila (10 mL). 3M HCl/acetato de etila (2 mL) foi adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 min. Na conclusão, a reação foi concentrada em vácuo para fornecer um resíduo que foi lavado com (éter de petróleo/acetato de etila=50/1, 50 mL) para fornecer o produto desejado como um sólido branco (76 mg, produção: 61,2%), EM (ESI): *m/z*=227 [M+H]+. ^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD): δ 8,86-8,87 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,74-8,76 (dd, J1=5,2 Hz, J2=1,2 Hz, 1 H), 8,37-8,40 (m, 1 H), 7,88-7,91 (m, 1 H), 7,56-7,61 (m, 3 H), 5,55-5,57 (m, 1 H), 5,28-5,38 (m, 2 H), 3,49-3,54 (m, 1 H), 3,21-3,27 (m, 1 H).

Esquema 14



legenda: separação quiral-composto

Síntese de Composto 37 e Composto 38

(4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metilcarbamato de *terc*-butila (14-2)

[00310] A uma solução de 2-((4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil) isoindolina-1,3-diona (14-1) (1,26 g, 3,53 mmols) (preparada usando o procedimento descrito no Esquema 13 substituindo ácido piridin-4-ilborônico por ácido piridin-3-ilborônico) em DCM/EtOH=1/1 (100 mL) foi adicionado diazeno (1,13 g, 35,3 mmols). A reação foi agitada a 80°C durante 16 h. Em seguida, a mistura de reação foi resfriada para rt e o precipitado branco que se formou foi filtrado. O precipitado foi lavado com diclorometano (100 mL) e o filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi diluído com THF (50 mL) e

água (50 mL), e NaOH a 4 M (1,76 mL, 4 M, 7,06 mmols) e dicarbonato de di-tertbutila (1,54 g, 7,06 mmols) foram adicionados. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Na conclusão, a mistura foi extraída com acetato de etila (3×50 mL), secada sobre sulfato de sódio anidroso e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluído de éter de petróleo to éter de petróleo/acetato de etila=5/1) para fornecer (4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metilcarbamato de *terc*-butila como um óleo amarelo, 600 mg, Produção: 52,1%, EM (ESI) *m/z*=327 [M+H]+.

(4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metilcarbamato de *(R)-terc*-butila (14-3) e (4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metilcarbamato de *(S)-terc*-butila (14-4)

[00311] ((4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila racêmico (540 mg, 1,65 mmols) foi carregado para uma coluna quiral ((Coluna: AD-H (250*4,6mm 5um); Fase móvel: MeOH(0,2% de Metanol-Amônia)) e separado para fornecer ((4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de *(R)-terc*-butila como um óleo amarelo (250 mg, produção: 46,4%, 100% de ee) e ((4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de *(S)-terc*-butila como um óleo amarelo (250 mg, produção: 46,4%, 99% de ee).

[00312] **rel-(*R*)-(4-(Piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il) metanamina sal de cloridrato de (Composto 37)**

[00313] A uma solução de ((4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de *(R)-terc*-butila (250 mg, 765 μmol) em acetato de etila (10 mL) foi adicionado HCl a 3 M/acetato de etila (10,1 mL, 3 M, 30,5 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Em seguida, ela foi concentrada em vácuo para fornecer um resíduo que foi lavado com acetato de etila (50 mL) para fornecer um sólido amarelo (88% de pureza). A purificação por cromatografia

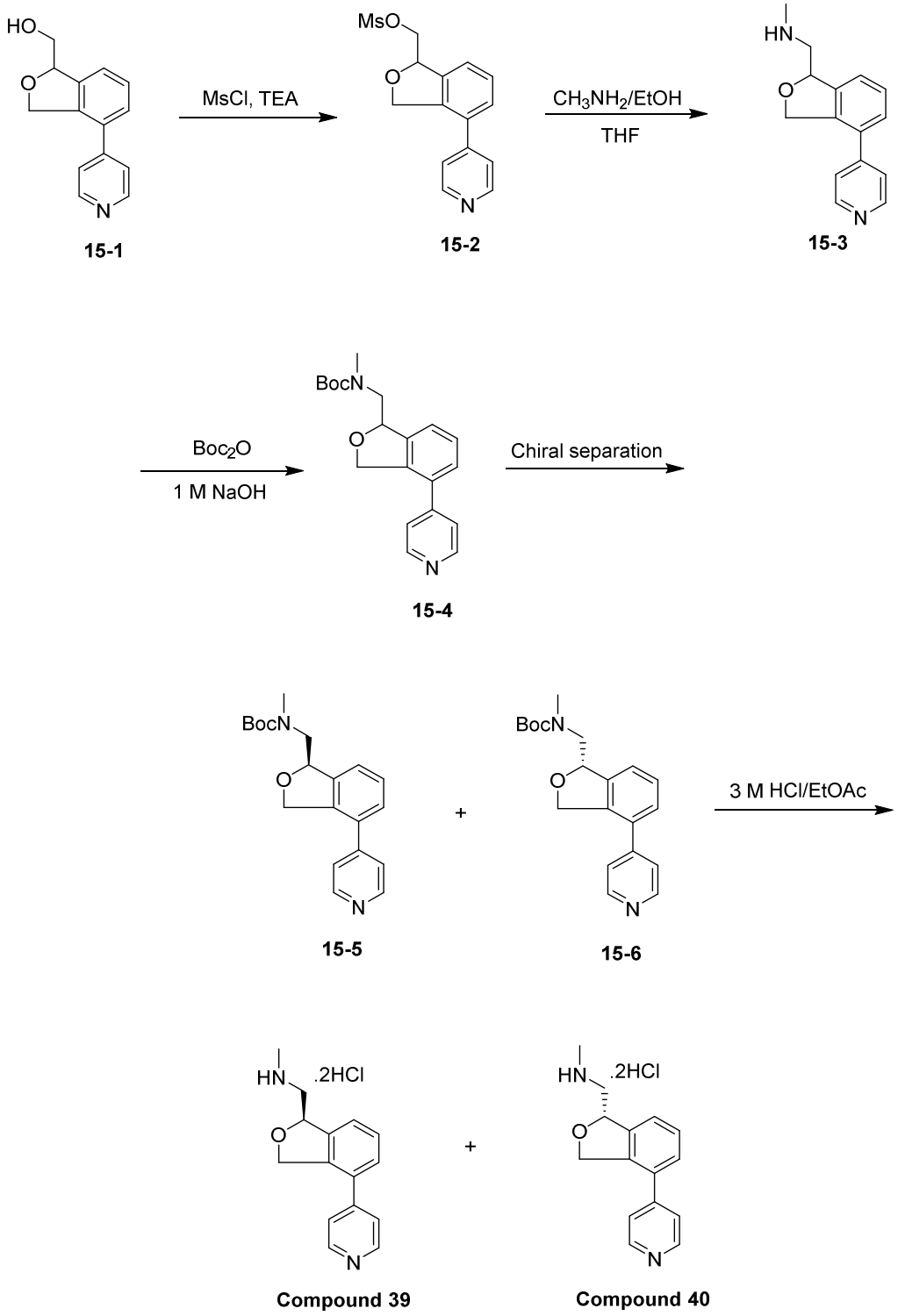
reversa em sílica-gel (eluído com acetonitrila em água de 0% a 40%, 0,1% de hidróxido de amônio em água) forneceu o produto desejado como um óleo amarelo que foi re-dissolvido em acetato de etila (10 mL). HCl a 3 M/acetato de etila (0,5 mL) foi adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 min. A reação foi concentrada em vácuo para fornecer um resíduo que foi lavado com acetato de etila (10 mL) para fornecer o produto desejado como um sólido amarelo (120 mg, 99% de pureza, produção:52,6%), EM (ESI)=m/z 227 [M+H]+, 100% de ee, ^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD): δ 8,98 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,25 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,81-7,78 (m, 1 H), 7,69-7,65 (m, 2 H), 5,60-5,58 (m, 1 H), 5,50-5,39 (m, 2 H), 3,57-3,53 (m, 1 H), 3,29-3,24 (m, 1 H).

sal de cloridrato de rel-(*S*)-(4-(Piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina (Composto 38)

[00314] A uma solução de ((4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de *(S)-terc*-butila (250 mg, 765 μmol) em acetato de etila (10 mL) foi adicionado HCl a 3 M/acetato de etila (10,1 mL, 3 M, 30,5 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. A reação foi concentrada em vácuo para fornecer um sólido amarelo. A purificação por cromatografia de fase reversa (eluído com acetonitrila em água de 0% a 40%, 0,1% de hidróxido de amônio em água) forneceu o produto desejado que foi dissolvido em acetato de etila (10 mL). HCl a 3 M/acetato de etila (0,5 mL) foi adicionado, e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 min. A reação foi concentrada em vácuo para fornecer um resíduo que foi lavado com éter de petróleo/acetato de etila (50/1, 10 mL) para fornecer o produto desejado como um sólido amarelo (46 mg, 99% de pureza, produção: 19,9%), EM (ESI)=*m/z* 227 [M+H]+, 100% de ee, ^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD): ^{1}H RMN δ 8,96 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,26 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,82-7,79 (m, 1 H), 7,69-7,66 (m, 2 H), 5,61-5,59 (m, 1 H),

5,52-5,39 (m, 2 H), 3,58-3,54 (m, 1 H), 3,30-3,25 (m, 1 H).

Esquema 15



legenda: separação quiral-composto

Síntese de Composto 39 e Composto 40

Metanossulfonato de (4-(Piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-

il)metila (15-2)

[00315] A uma solução de (4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanol (15-1) (preparado usando o procedimento descrito no Esquema 13 substituindo ácido piridin-4-ilborônico por ácido piridin-3-ilborônico) (500 mg, 2,20 mmols) em diclorometano (100 mL) a 0°C foram adicionadas trietilamina (667mg, 6,60 mmols) e uma solução de cloreto de metanossulfonila (50,4 mg, 440 µmol) em diclorometano (3 mL). A reação foi agitada a 0°C durante 3 h. Na conclusão, a reação foi extinta a 0°C adicionando água cuidadosamente, extraída com diclorometano (3×50 mL) e secada sobre sulfato de sódio anidroso. A concentração em vácuo forneceu metanossulfonato de (4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metila como um óleo amarelo (1,1 g, 58% de pureza, produção: 95%), EM(ESI) *m/z*= 306 [M+H]+.

***N*-Metil-1-(4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina (15-3)**

[00316] A uma solução de sulfonato de (4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil metano (1,1 g, 87% de pureza, 2,08 mmols) em tetra-hidrofurano (20 mL) foram adicionados 22% de álcool metilamina (20 mL). A mistura de reação foi aquecida para 75°C e agitada durante 16 h. Na conclusão, a reação foi concentrada para fornecer um resíduo que foi diluído com acetato de etila (100 mL), lavado com salmoura (1×10 mL), secado por sulfato de sódio anidroso e concentrado. O produto bruto foi purificado por prep-TLC (eluído com diclorometano/metanol=10/1) para fornecer N-metil-1-(4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina como um óleo amarelo (400 mg, 73% de pureza, produção: 58,5%), EM (ESI) *m/z*= 241 [M+H]+.

Metil((4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil) carbamato de *N-terc*-butila (15-4)

[00317] A uma solução de N-metil-1-(4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina (440 mg, 73 % de pureza, 1,33 mmols)

em tetra-hidrofurano (20 mL) foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio (2,66 mL, 1 M, 2,66 mmols) e dicarbonato de di-*terc*-butila (106 mg, 2,66 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Na conclusão, a reação foi concentrada para fornecer um resíduo que foi diluído com acetato de etila (100 mL), lavado com salmoura (1×20 mL), secado sobre sulfato de sódio anidroso e concentrado. O produto bruto foi purificado por Prep-TLC (eluído com éter de petróleo/acetato de etila=5/3) para fornecer metil((4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila como um óleo amarelo (400 mg, produção: 88,4%), EM (ESI)=*m/z* 341 [M+H]+.

Metil((4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de *(R)-terc*-butila (15-5) e metil((4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de*(S)-terc*-butila (15-6)

[00318] metil((4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil) carbamato de *terc*-butila racêmico (400 mg, 1,17 mmols) foi carregado para uma coluna quiral (Coluna: AY-H(250*4,6mm 5um); Fase móvel: MeOH(0,2% de Metanol-Amônia)) e separado para fornecer ((4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de *(R)-terc*-butilmetila como um óleo amarelo (170 mg, produção: 42,7%, 100% de ee) e *(S)-terc*-butilmetil((4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzo furan-1-il)metil)carbamato como um óleo amarelo (175 mg, produção: 43,9%, 99% de ee).

Sal de cloridrato de *(R)-N*-Metil-1-(4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina (Composto 39)

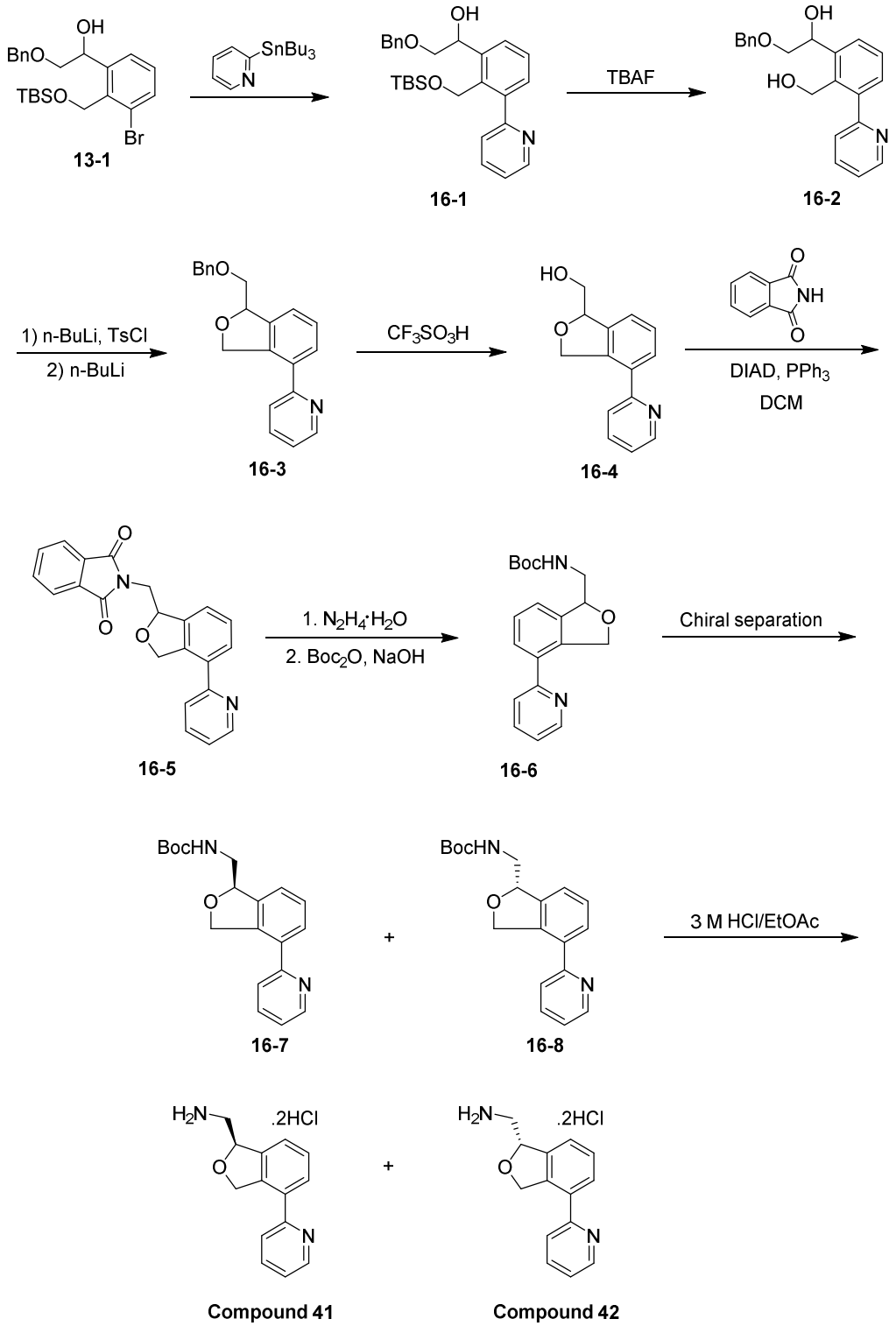
[00319] A uma solução de metil((4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de rel-(*R)-terc*-butila (170 mg, 499 μmol) em acetato de etila (20 mL) foi adicionado HCl a 3 M/acetato de etila (6,63 mL, 3 M, 19,9 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, a reação foi concentrada em vácuo para fornecer um resíduo que foi lavado com (éter de petróleo/acetato

de etila=50/1, 50 mL) para fornecer o produto desejado como um sólido amarelo (150 mg, 98% de pureza, produção: 94,8%), EM (ESI): *m/z*241 [M+H]+, 100% de ee, ^{1}H RMN δ 8,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 8,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 7,81-7,79 (m, 1 H), 7,68-7,65 (m, 2 H), 5,65-5,63 (m, 1 H), 5,52-5,40 (m, 2 H), 3,65-3,61 (m, 1 H), 3,37-3,32 (m, 1 H), 2,81 (s, 3 H).

Sal de cloridrato de *(S)-N*-Metil-1-(4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroiso-benzofuran-1-il)metanamina (Composto 40)

[00320] A uma solução de metil((4-(piridin-4-il)-1,3-di-hidroisobenzo-furan-1-il)metil)carbamato de rel-*(S)-terc*-butila (170 mg, 499 µmol) em acetato de etila (20 mL) foi adicionado HCl a 3 M/acetato de etila (726 mg, 6,63 mL, 3 M, 19,9 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, a reação foi concentrada em vácuo para fornecer um resíduo que foi lavado com (éter de petró-leo/acetato de etila=50/1, 50 mL) para fornecer o produto desejado como um sólido amarelo (152 mg, 99% de pureza, produção: 95,4%), EM (ESI): m/z 241 [M+H]+, 100% de ee, ^{1}H RMN δ 8,96 (d, *J*= 6,8 Hz, 1 H), 8,26 (d, *J*= 6,8 Hz, 1 H), 7,82-7,78 (m, 1 H), 7,67-7,66 (m, 2 H), 5,66-5,64 (m, 1 H), 5,53-5,40 (m, 2 H), 3,65-3,61 (m, 1 H), 3,38-3,32 (m, 1 H), 2,82 (s, 3 H).

Esquema 16



legenda: separação quiral-composto

Síntese de Composto 41 e Composto 42

2-(Benzilóxi)-1-(2-(((*terc*-butildimetilsilil)óxi)metil)-3-(piridin-2-il) fenil)etanol (16-1)

[00321] A uma solução de 2-(benzilóxi)-1-(3-bromo-2-(((*terc*-butildimetilsilil)óxi)metil)fenil)etanol (preparado como descrito anteriormente no Esquema 13) (4,5 g, 9,96 mmols) em 1,4-dioxano (50 mL) foram adicionados cloreto de lítio (843 mg, 19,9 mmols), 2-(tributilestanil) piridina (5,48 g, 14,9 mmols) e tetracis(trifenilfosfano) paládio (575 mg, 498 μmol). A reação foi agitada a 110°C sob atmosfera de nitrogênio durante 48 h. Na conclusão, a reação foi filtrada através de celite e concentrada em vácuo para fornecer secura. O resíduo foi diluído com água (100 mL), extraído com acetato de etila (3 × 100 mL), secado sobre sulfato de sódio anidroso e concentrado em vácuo para secura. O resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluído de éter de petróleo to éter de petróleo/acetato de etila = 1/1) para fornecer 2-(benzilóxi)-1-(2-(((*terc*-butildimetilsilil)óxi)metil)-3-(piridin-2-il)fenil)etanol como um óleo amarelo, 3,5 g, Produção: 78,2%, EM (ESI): *m/z* 450 [M + H]+.

2-(Benzilóxi)-1-(2-(hidroximetil)-3-(piridin-2-il)fenil)etanol (16-2)

[00322] A uma solução de 2-(benzilóxi)-1-(2-(((*terc*-butildimetilsilil) óxi)metil)-3-(piridin-2-il)fenil)etanol (5,4 g, 12,0 mmols) em tetrahidrofurano (50 mL) foi adicionado fluoreto de tetrabutilamônio (3,13 g, 12,0 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Na conclusão, a reação foi concentrada para fornecer um resíduo que foi diluído com acetato de etila (200 mL), neutralizado com solução de bicarbonato de sódio saturado, lavado com salmoura (4×50 mL) e secado sobre sulfato de sódio anidroso. Filtragem e concentração para secura forneceu o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluído com diclorometano/metanol de 1000/1 a 40/1) para fornecer 2-(benzilóxi)-1-(2-(hidroximetil)-3-(piridin-2-il)fenil)etanol como um óleo amarelo, 3 g, Produção: 74,6%, EM (ESI): *m/z* 336 [M + H]+.

2-(Benzilóxi)-1-(2-(hidroximetil)-3-(piridin-2-il)fenil)etanol (16-3)

[00323] A uma solução de 2-(benzilóxi)-1-(2-(hidroximetil)-3-(piridin-2-il)fenil)etanol (2,6 g, 7,75 mmols) em tetra-hidrofurano (40 mL) a -78°C foi adicionado *n*-butil-lítio (3,46 mL, 2,5 M, 8,52 mmols) gota a gota durante um período de 5 min. A reação foi agitada a -78°C durante 30 min. Uma solução de cloreto de 4-metilbenzeno-1-sulfonila (1,62 g, 8,52 mmols) em tetra-hidrofurano (10 mL) foi adicionada gota a gota durante um período de 5 min. A reação foi agitada a -78°C durante 1 h. Um equivalente adicional de *n*-butil-lítio (3,71 mL, 2,5 M, 9,29 mmols) foi adicionado gota a gota durante um período de 5 min. A reação foi agitada a 0°C durante 3 h. Na conclusão, a reação foi extinta com água (150 mL) a 0°C, extraída com acetato de etila (3×150 mL), seca-da sobre sulfato de sódio anidroso e concentrada para secura em vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluído com diclorometano/metanol de 1000/1 a 30/1) para fornecer 2-(1-((benzilóxi)metil)-1,3-di-hidroisobenzofuran-4-il)piridina como um óleo amarelo (1,1 g, Produção: 44,8%, EM (ESI): *m/z* 318 [M + H]+.

(4-(Piridin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanol (16-4)

[00324] A uma solução de 2-(1-((benzilóxi)metil)-1,3-di-hidroisobenzofuran-4-il)piridina (2,2 g, 6,93 mmols) em diclorometano (25 mL) a 0°C foi adicionado ácido trifluorometanossulfônico (2,31 g, 15,4 mmols) gota a gota. A reação foi agitada a 0°C durante 1 h. Na conclusão, a reação foi neutralizada com solução de bicarbonato de sódio saturado, extraída com diclorometano (3 × 100 mL), secada so-bre sulfato de sódio anidroso e concentrada para secura. A purificação por Prep-TLC (eluído com diclorometano/metanol = 20/1) forneceu (4-(piridin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanol como um óleo ama-relo, 1 g, Produção: 63,6%, EM (ESI): *m/z* 228 [M + H]+.

2-((4-(Piridin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (16-5)

[00325] A uma solução de (4-(piridin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-

1-il)metanol (900 mg, 3,96 mmols) em diclorometano (50 mL) a 0°C foram adicionados isoindolina-1,3-diona (698 mg, 4,75 mmols), trifenil-fosfina (1,34 g, 5,14 mmols) e azodicarboxilato de (E)-di-isopropila (1,19 g, 5,93 mmols). A reação foi agitada em temperaura ambiente sob atmosfera de nitrogênio por 6 h. Na conclusão, a reação foi diluída com água (50 mL), extraída com diclorometano (3 × 50 mL), secada sobre sulfato de sódio anidroso e concentrada para secura em vácuo. O resíduo foi recristalizado com metanol para fornecer 2-((4-(piridin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona como um sólido amarelo, 1 g, Produção: 70,9%, EM (ESI): *m/z* 357 [M + H]+.

4-(Piridin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina (16-6)

[00326] A uma solução de 2-((4-(piridin-2-il)-1,3-di-hidroiso-benzofuran-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (1,26 g, 3,53 mmols) em DCM/EtOH = 1/1 (100 mL) foi adicionado diazeno (1,13 g, 35,3 mmols). A reação foi agitada a 80°C durante 16 h. Na conclusão, a mistura de reação foi resfriada para rt e o precipitado branco que se formou foi filtrado. O precipitado foi lavado com diclorometano (100 mL) e o filtrado foi concentrado em vácuo. O precipitado foi redis-solvido em THF (50 mL) e água (50 mL). NaOH a 4 M (1,76 mL, 4 M, 7,06 mmols) e dicarbonato de di-*terc*-butila (1,54 g, 7,06 mmols) foram adicionados, e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Na conclusão, a mistura foi extraída com acetato de etila (3 × 50 mL), secada sobre sulfato de sódio anidroso e concentrada para secu-ra. O produto bruto foi purificado por cromatografia em sílica-gel (eluído de éter de petróleo para éter de petróleo/acetato de etila=5/1) para fornecer ((4-(piridin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)car-bamato de *terc*-butila como um óleo amarelo, 600 mg, Produção: 52,1%, EM (ESI): *m/z* 327 [M+H]+.

((4-(piridin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de rel-*(R)*-*terc*-butila (16-7) e ((4-(piridin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzo-

furan-1-il)metil)carbamato de rel-*(S)-terc*-butila (16-8)

[00327] ((4-(piridin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil) carbamato de *terc*-butila racêmico (450 mg, 1,37 mmols) foi carregado para uma coluna quiral (SFC-80 (Thar, Waters), coluna: OJ 20 × 250mm, 10um (Daicel), temperatura da coluna: 35 ºC, fase móvel: CO2/ MeOH(0,2% de Metanol-Amônia)= 90/10, taxa de fluxo: 70 g/min, pressão de retorno: 100 bar, comprimento de onda de detecção: 254 nm, tempo de ciclo: 4,0 min) e separado para fornecer ((4-(piridin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de rel-*(R)-terc*-butila como um óleo amarelo, 190 mg, Produção: 42,2%, tempo de retenção: 3,63 min, 100% de ee, P1 e ((4-(piridin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de rel-*(S)-terc*-butila como um óleo amarelo, 150 mg, Produção: 33,3%, tempo de retenção: 4,33 min, 100% de ee, P2.

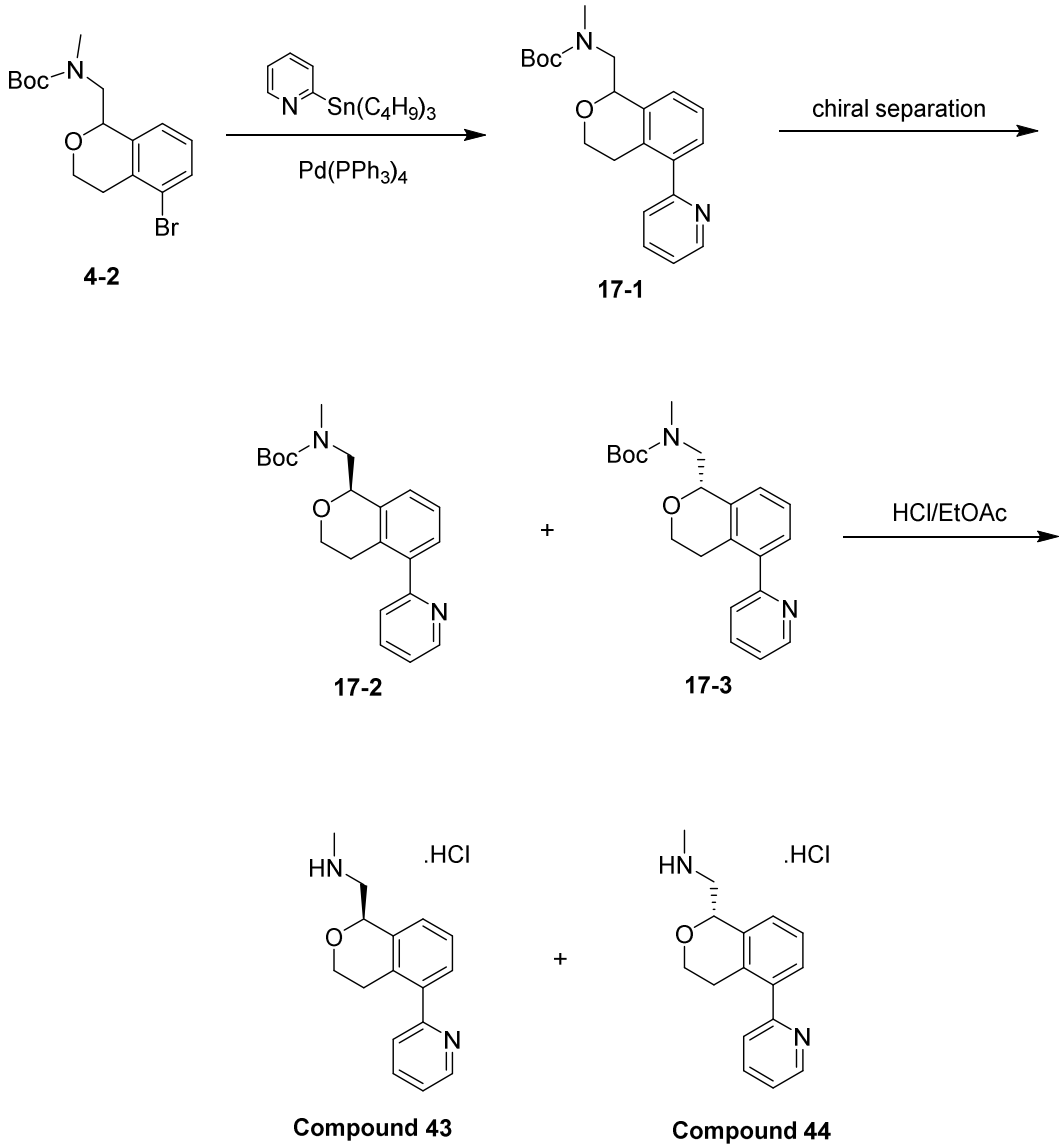
(*R*)-(4-(Piridin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina (Composto 41)

[00328] A uma solução de ((4-(piridin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila (190 mg, 582 µmol) em acetato de etila (5 mL) foi adicionado HCl a 3 M/EtOAc (5,8 mL, 3 M, 17,4 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, a reação foi concentrada em vácuo para fornecer um resíduo que foi lavado com acetato de etila (50 mL) para fornecer o produto desejado como um sólido branco, 70 mg, Produção: 58,3%, EM (ESI): *m/z* 227 [M+H]+, tempo de retenção: 17,491 min, 100% de ee. ^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD): δ 8,92-9,94 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 8.69-8,72 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,22-8,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,08-8,11 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,80-7,82 (m, 1 H), 7,69-7,72 (m, 2 H), 5,60-5,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,36-5,50 (m, 2 H), 3,55-3,58 (m, 1 H), 3,23-3,29 (m, 1 H).

(*S*)-(4-(Piridin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metanamina (Composto 42)

[00329] A uma solução de ((4-(piridin-2-il)-1,3-di-hidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila (150 mg, 459 μmol) em acetato de etila (5 mL) foi adicionado HCl a 3 M/EtOAc (4,56 mL, 3 M, 13,7 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Na conclusão, a reação foi concentrada em vácuo para fornecer um resíduo que foi lavado com acetato de etila (50 mL) para fornecer o produto desejado como um sólido amarelo, 80 mg, Produção: 58,3%, EM (ESI): *m/z* 227 [M + H]+, tempo de retenção: 25,176 min, 99% de ee. ^{1}H RMN (400 MHz,CD_3OD): δ 8,92-9,94 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 8.69-8,72 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,22-8,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,08-8,11 (t, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,80-7,82 (m, 1 H), 7,69-7,72 (m, 2 H), 5,60-5,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,36-5,50 (m, 2 H), 3,55-3,58 (m, 1 H), 3,23-3,29 (m, 1 H).

Esquema 17



legenda: separação quiral-composto

Síntese de Composto 43 e Composto 44

Metil((5-(piridin-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (17-1)

[00330] A uma solução de ((5-bromoisocroman-1-il)metil)(metil) carbamato de *terc*-butila (4-2) (preparado como descrito anteriormente no Esquema 4) (1 g, 2,80 mmols) em tolueno (5 mL) foi adicionado 2-(tributilestanil)piridina (1,23 g, 3,35 mmols) e tetracis(trifenilfosfano) paládio (323 mg, 280 µmol) e carbonato de sódio (593 mg, 5,60 mmols). A reação foi agitada a 110 ºC durante 2 h. Na conclusão, água

(5 mL) foi adicionada a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil separatório. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi lavada com EtOAc (2 x 50 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida (éter de petróleo/ EtOAc 20:1 a 10:1 a 5:1) para fornecer metil((5-(piridin-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (1 g, pureza:97%, Produção: 91,7 %) como um óleo incolor. EM (ESI): *m/z* 355 [M + H]+.

Metil((5-(piridin-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (17-2) e metil((5-(piridin-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (17-3)

[00331] metil((5-(piridin-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (800 mg, 2,24 mmols) foi carregado para uma coluna quiral (SFC repetida usando AY-90 (4,6 × 250 mm 5um), cossolvente: n-Hexano (0,1% de DEA):EtOH(0,1% de DEA) = 90:10, temperatura de coluna: 40 ºC. Taxa de fluxo: 1,0 mL/min. comprimento de onda de detecção: 214 nm e tempo de ciclo: 22 min.) e separado em seus enantiômeros metil((5-(piridin-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila e metil((5-(piridin-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila. Cada cada enantiômero foi concentrado para secura em vácuo. EM (ESI): *m/z* 355 [M + H]+, 17-2: pureza: 98%, 200 mg de óleo incolor, produção: 50,1%; 17-3: pureza: 98%, 200 mg de óleo incolor, produção: 50,6%.

Cal de cloridrato de rel-(*R*)-*N*-Metil-1-(5-(piridin-2-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 43)

[00332] Uma mistura de metil((5-(piridin-2-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de (*R*)-*terc*-butila (200 mg, 564 µmol) em TFA/DCM(1/2) (5 mL) foi agitada durante a noite em rt. Na conclusão, a mistura de reação foi concentrada em vácuo para fornecer um resíduo, que foi sus-

penso em solução de $NaHCO_3$ aquoso e extraído com DCM (20 mL × 2). As camadas orgânicas combinadas foram secadas e concentradas em vácuo para fornecer o produto desejado como sua base livre (135 mg, pureza: 100%, produção: 94,4%) como um óleo incolor. EM (ESI): *m/z* 255 [M + H]+. rel-(*R*)-*N*-Metil-1-(5-(piridin-2-il)isocroman-1-il)metanamina (135 mg, 530 µmol) foi re-dissolvido em 3N HCl/EtOAc (2 mL) e agitada em r.t. durante 15 mins. Na conclusão, a mistura foi evaporada em vácuo para fornecer o produto bruto que foi purificado por recristalização (com EtOAc) e secado em vácuo para fornecer o produto desejado (125 mg, pureza: 100%, ee%: 98%, produção: 72,1%) como um sólido branco. EM (ESI): *m/z* 255 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4): δ 8,97 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,25-8,18(m, 2H), 7,60-7,57(m, 3H), 5,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,87-3,71 (m, 2H), 3,44-3,33 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H)), 2,83 (s, 3H), 2,65-2,61 (m, 1H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-*N*-Metil-1-(5-(piridin-2-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 44)

[00333] Uma mistura de metil((5-(piridin-2-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de (*S*)-*terc*-butila (200 mg, 564 µmol) em TFA/DCM(1/2) (5 mL) foi agitada em r.t. durante a noite. A mistura foi concentrada em vácuo para fornecer um resíduo, que foi suspenso em solução de Na-HCO_3 saturado aquoso e extraído com DCM (20 mL × 2). As camadas orgânicas combinadas foram secadas e concentradas em vácuo para fornecer o produto desejado como sua base livre (137 mg, pureza: 98%, produção:95,8%) como um óleo incolor. EM (ESI): m/z 255 [M + H]+. rel-(*S*)-*N*-metil-1-(5-(piridin-2-il)isocroman-1-il)metanamina (135 mg, 530 µmol) foi redissolvido em 3N HCl/EtOAc (2 mL) e agitada em temperatura ambiente durante 15 mins. Na conclusão, a mistura foi evaporada para secura em vácuo e triturada com EtOAc) para fornecer o produto desejado como seu sal de cloridrato. (129 mg, pureza:

100%, ee%: 98%, produção: 74,4%) como um sólido branco. EM (ESI): m/z 255 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4): δ 8,97 (S, 1H), 8,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,26-8,17(m, 2H), 7,61-7,57(m, 3H), 5,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,87-3,72 (m, 2H), 3,45-3,33 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H)), 2,84 (s, 3H), 2,65-2,62 (m, 1H).

Síntese de cloridrato de rel-(*R*)-(5-(piridin-2-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 45) e cloridrato de rel-(*S*)-(5-(piridin-2-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 46)

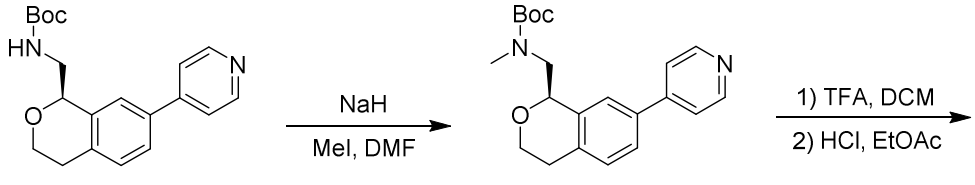
[00334] Os compostos título foram sintetizados usando o procedimento descrito no Esquema 17, substituindo ((5-bromoisocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (7-2, preparado como descrito na Esquema 7) por ((5-bromoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butila. Cloridrato de rel-(*R*)-(5-(Piridin-2-il)isocroman-1-il)metanamina foi obtido como um sólido branco (95 mg, pureza: 100%, ee%: 100%, produção: 73%). EM (ESI): m/z 241 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4): δ 8,97 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,80-8,74 (m, 1H), 8,25-8,16(m, 2H), 7,62-7,57(m, 3H), 5,21-5,19 (m, 1H), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,11-3,05 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H). Cloridrato de rel-(*S*)-(5-(piridin-2-il)isocroman-1-il)metanamina foi obtido como um sólido branco (95 mg, pureza: 98%, ee%: 100%, produção: 71,6%). EM (ESI): m/z 241 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4): δ 8,95 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,78-8,73 (m, 1H), 8,24-8,15(m, 2H), 7,59-7,54(m, 3H), 5,19-5,16 (m, 1H), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 1H).

Síntese de cloridrato de (R)-(7-(piridin-4-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 47) e cloridrato de (S)-(7-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 48)

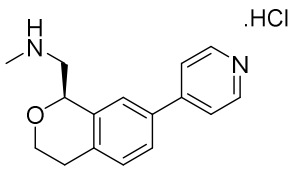
[00335] Os compostos título foram sintetizados usando o procedimento descrito no Esquema 6, substituindo ácido piridin-4-ilborônico

por ácido piridin-3-ilborônico, e substituindo (7-bromoisocroman-1-il) metilcarbamato de *terc*-butila por (6-bromoisocroman-1-il) metilcarbamato de *terc*-butila. Cloridrato de (*R*)-(7-(Piridin-4-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 47) foi obtido como um sólido branco. EM(ESI): m/z 241[M + H]+, pureza: 100%, tempo de retenção: 3,67 min, ee%: 100%, 240 mg de sólido *esbranquiçado* obtidos, produção: 92,6%. ^{1}H-RMN(400 MHz,CD_3OD): δ 8,89 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 8,46 (d, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 5,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 4,31~4,26 (m, 1 H), 3,95~3,89 (m, 1 H), 3,76 (d, *J* = 11,6 Hz, 1 H), 3,38 (m, 1 H), 3,18~3,10 (m, 1 H), 2,93~2,89 (m, 1 H). Cloridrato de (*S*)-(7-(Piridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 48) foi obtido como um sólido branco EM(ESI): m/z 241 [M + H]+, pureza: 100%, tempo de retenção: 3,17 min, valor ee: 100%, 80 mg de sólido branco obtidos, produção: 30,8%. ^{1}H-RMN(400 MHz,CD_3OD): δ 8,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 8,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 5,17 (d *J* = 6,8 Hz, 1 H), 4,31~4,26 (m, 1 H), 3,95~3,89 (m, 1 H), 3,77~3,74 (m, 1 H), 3,39 (m, 1 H), 3,18~3,10 (m, 1 H), 2,94~2,89 (m, 1 H).

Esquema 18



18-1 **18-2**



Compound 49

legenda: composto

Síntese de cloridrato de (*R*)-*N*-Metil-1-(7-(piridin-4-il)isocroman-1-

il)metanamina (Composto 49)

Metil((7-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (18-2)

[00336] A uma solução de ((7-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila (18-1) (preparada usando o procedimento no Esquema 6, substituindo ácido piridin-4-ilborônico por ácido piridin-3-ilborônico, e substituindo (7-bromoisocroman-1-il)metilcarbamato de *terc*-butila por (6-bromoisocroman-1-il)metilcarbamato de *terc*-butila.) (400 mg, 1,17 mmols) em DMF (10 mL) foi adicionado NaH (60% em óleo) (56,1 mg, 2,34 mmols) e MeI (332 mg, 2,34 mmols) a 0 ºC. A mistura foi agitada nesta temperatura durante 3 h. Na conclusão, a reação foi extinta no excesso de água, extraído com éter (50 mL × 2), secada e concentrada para secura em vácuo. A purificação por TLC prep eluída com PE:EtOAc = 3 : 1 forneceu o produto desejado. EM(ESI): *m/z* 355 [M + H]+, pureza: 100%, 260 mg de óleo amarelo obtidos, produção: 62,8%.

Cloridrato de (*R*)-*N*-Metil-1-(7-(piridin-4-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 49)

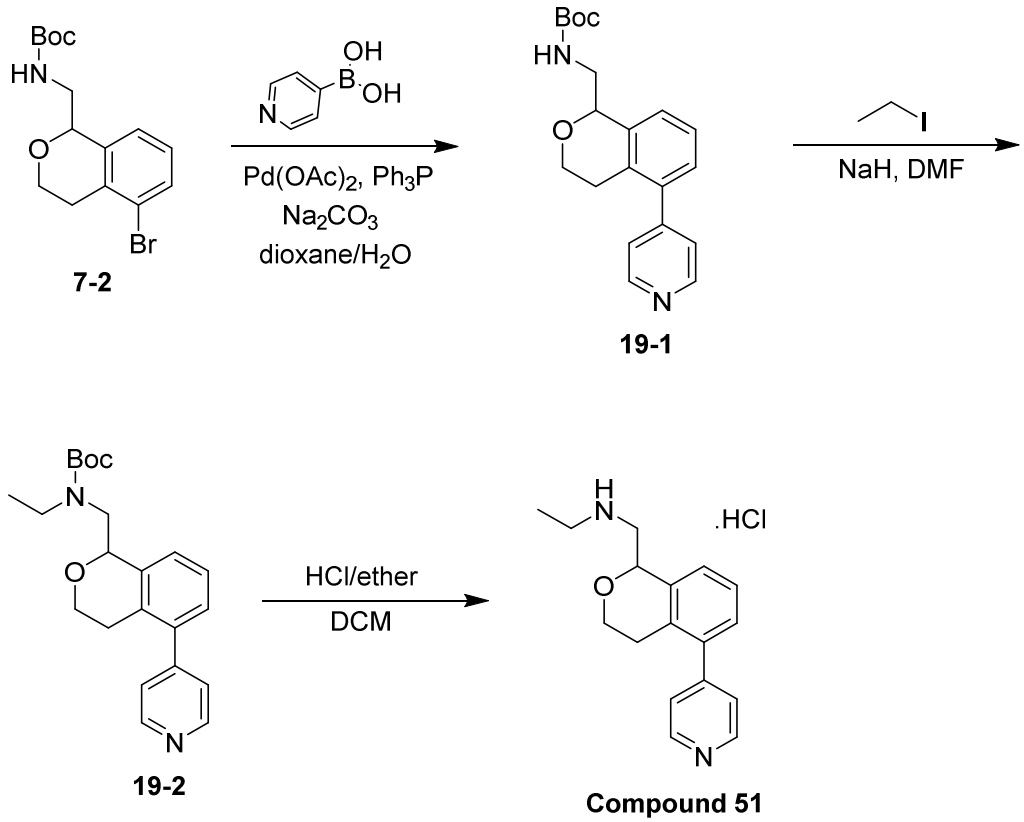
[00337] A uma solução de metil((7-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila (260 mg, 733 µmol) em DCM (6 mL) foi adicionado TFA (500 mg, 4,39 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Na conclusão, a reação foi concentrada em vácuo e dividida entre NaOH aquoso a 10% e DCM (50 mL × 3). Os orgânicos combinados foram secados e evaporados sob pressão reduzida para produzir a base livre. A base livre foi redissolvida em EtOAc (3 mL) e HCl a 3N/EtOAc (0,3 mL, 786 µmol) foi adicionado a 0 oC. A reação foi agitada durante 15 mins. Na conclusão, a mistura foi concentrada em vácuo, triturada com EtOAc (20 mL) e secada em vácuo para fornecer o produto desejado. EM(ESI): *m/z* 255 [M + H]+, valor ee: 100%, tempo de retenção: 19,44 min, pureza:

100%, 120 mg de sólido branco obtidos, produção: 93,7%. ^{1}H-RMN(400 MHz,CD_3OD): δ 8,90 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 8,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 5,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,32~4,27 (m, 1 H), 3,96~3,84 (m, 2 H), 3,49~3,43 (m, 1 H), 3,18~3,10 (m, 1 H), 2,94 (m, 1 H), 2,83 (s, 3 H).

Síntese de cloridrato de (*S*)-*N*-Metil-1-(7-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 50)

[00338] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 18, substituindo ((7-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila por ((7-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila. O composto do título foi obtido como um sólido branco, EM(ESI): *m/z* 241 [M + H]+, pureza: 100%, tempo de retenção: 3,17 min, valor ee: 100%, 80 mg de sólido branco obtidos, produção: 30,8%. ^{1}H RMN(400 MHz,CD_3OD): δ 8,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 8,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 5,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 4,31~4,26 (m, 1 H), 3,95~3,89 (m, 1 H), 3,77~3,74 (m, 1 H), 3,39 (m, 1 H), 3,18~3,10 (m, 1 H), 2,94~2,89 (m, 1 H).

Esquema 19



legenda: dioxano-éter-composto

Síntese de *N*-((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)etanamina (Composto 51)

((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (19-1)

[00339] A uma solução de ((5-bromoisocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (2 g, 5,84 mmols) (preparada como descrito na Esquema 7) em dioxano/H_2O (20 mL/15 mL) foram adicionados ácido piridin-4-ilborônico (860 mg, 7,00 mmols), diacetoxipaládio (131 mg, 584 µmol), trifenilfosfina (153 mg, 584 µmol) e Na_2CO_3 (1,53 g, 14,5 mmols). A reação foi agitada a 80°C durante 16 h sob N_2. Água (20 mL) foi adicionada a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil separatório. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 50 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna

rápida com uma eluição de gradiente de hex (90%) e EtOAc (10%) para hex (55%) e EtOAc (45%) para fornecer ((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (1,20 g, 3,52 mmols) como um óleo amarelo que foi adequado para uso sem outra purificação.

Etil((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (19-2)

[00340] A uma solução de ((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (250 mg, 734 µmol) em DMF (3 mL) foi adicionado hidreto de sódio (58,3 mg, 1,46 mmols) lentamente a 0°C. A reação foi agitada a 0°C durante 30 min. Iodoetano (114 mg, 734 µmol) foi adicionado e a reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. NH_4Cl saturado, aquoso (10 mL) e EtOAc (20 mL) foram adicionados a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil separatório. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (2 x 20 mL). Os orgânios combinados foram lavados com H_2O e salmoura, secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida com uma eluição isocrática de hex (85%) e EtOAc (15%) para hex (60%) e EtOAc (40%) para fornecer etil((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (170 mg, 461 µmol) como um vidro amarelo.

Sal de cloridrato de *N*-((5-(Piridin-4-il)isocroman-1-il)metil) etanamina (Composto 51)

[00341] Uma solução de etil((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de *terc*-butila (170 mg, 461 µmol) em DCM (1 mL) e HCl-Et2O (5 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. A mistura de reação foi concentrada. O sólido resultante foi lavado com Et2O (10 mL) e secado em vácuo para fornecer sal de HCl de *N*-((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)etanamina (108 mg, 405 µmol) como um sólido *esbranquiçado*. EM(ESI): *m/z* 269[M+1]+. ^{1}H RMN (300 MHz, d6-

DMSO) δ: 9,45 (brs, 1H), 8,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 8,32 (brs, 1H), 8,03 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Cloridrato de *N*-Metil-1-(5-(tiazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 52)

[00342] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 8, substituindo 5-bromotiazol por 4-bromo-piridina, e omitindo a etapa de separação quiral. A desproteção do intermediário protegido por Boc forneceu o material bruto que foi triturado com acetato de etila para fornecer o composto desejado (270 mg, pureza: 98%, produção: 71,6%). EM (ESI): *m/z* 247 [M + H]+, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 9,22 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,39 -7,31 (m, 3H), 5,14 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,05- 4,02 (m, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,53-3,50 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 1H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,62 (s, 3H).

Sal de cloridrato de *N*-Metil-1-(5-(pirimidin-4-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 53)

[00343] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 8, substituindo 4-cloropirimidina por 4-bromopiridina, e omitindo a etapa de separação quiral. A desproteção do intermediário protegido por Boc forneceu o material bruto que foi triturado com acetato de etila para fornecer o composto desejado (120 mg, pureza: 100 %, produção: 60,6%) como um sólido vermelho claro. EM (ESI): *m/z* 255 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4): δ 9,59 (s, 1H), 9,18 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,74-7,73 (m, 1H), 7,56 - 7,54 (m, 2H), 5,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,23- 4,20 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 3,34-3,32 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,82 (s, 3H).

Sal de cloridrato de *N*-Metil-1-(5-(piridazin-4-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 54)

[00344] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 8, substituindo 4-bromopiridazina por 4-bromopiridina, e omitindo a etapa de separação quiral. A desproteção do intermediário protegido por Boc forneceu o material bruto que foi triturado com acetato de etila para fornecer o composto desejado (170 mg, pureza: 97 %, produção: 55,0%) como um sólido vermelho claro. EM (ESI): *m/z* 255 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4): δ 9,73 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 9,67 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8.63-8.61 (m, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 3H), 5,27- 5,24 (m, 1H), 4,24- 4,19 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,75-2,69 (m, 1H).

Sal de cloridrato de *N*-Metil-1-(5-(piridazin-4-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 55)

[00345] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 8, substituindo 3-cloropiridazina por 4-bromopiridina, e omitindo a etapa de separação quiral. A desproteção do intermediário protegido por Boc forneceu o material bruto que foi triturado com acetato de etila para fornecer o composto desejado (170 mg, pureza: 100%, produção: 50,3%) como um sólido vermelho claro. EM (ESI): *m/z* 255 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4): δ 9,66 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8.65-8.62 (m, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 3H), 5,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,23- 4,20 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,73-3,70 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,83-2,75 (m, 4H).

Sal de cloridrato de *N*-Metil-1-(5-(pirazin-2-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 56)

[00346] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 8, substituindo 2-cloropirazina por 4-bromopiridina, e omitindo a etapa de separação quiral. A desproteção do intermediário protegido por Boc forneceu o material bruto que foi

triturado com acetato de etila para fornecer o composto desejado (95 mg, pureza: 97%, produção: 49,9%) como um sólido vermelho claro. EM (ESI): m/z 255 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4): δ 8,98 (s, 2H), 8,78 (s, 1H), 7,55 -7,48 (m, 3H), 5,24 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,77-2,73 (m, 1H).

Cloridrato de 7-(Pirimidin-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 57)

[00347] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 11, substituindo 4-cloropirimidina por 4-bromopiridina, e omitindo a etapa de separação quiral. A desproteção do intermediário protegido por Boc forneceu o material bruto que foi triturado com acetato de etila para fornecer o composto desejado (100 mg, pureza: 100 %, produção: 72,7%) como um sólido branco. EM (ESI): *m/z* 242 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4): δ 9,49 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,31- 4,26 (m, 1H), 3,96- 3,90 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 2H), 2,95-2,91 (m, 1H).

Sal de cloridrato de *N*-Metil-1-(7-(pirimidin-4-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 58)

[00348] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 19, substituindo iodeto de metila por iodeto de etila, e substituindo ((7-(pirimidin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila por ((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila. Trituração com acetato de etila forneceu o composto desejado (140 mg, pureza: 95 %, produção: 63,4%) como um sólido branco. EM (ESI): *m/z* 255 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4): δ 9,40 (s, 1H), 9,00 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,41-8,39 (m, 1H), 8,24-8,23 (m, 2H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,22 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,31- 4,27 (m,

1H), 3,96- 3,91 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,14-3,12 (m, 1H), 2,94-2,90(m, 2H), 2,82 (s, 3H).

Sal de cloridrato de (5-(Tiazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 59)

[00349] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 11, substituindo 5-bromotiazol por 5-bromo-pirimidina, e omitindo a etapa de separação quiral. A desproteção do intermediário protegido por Boc forneceu o material bruto que foi triturado com acetato de etila para fornecer o produto desejado (274 mg, Produção de = 84%). EM (ESI): *m/z* 247 [M + H]+, ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4): δ 9,99 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,50 -7,40 (m, 3H), 5,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,24- 4,21 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,77 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H).

Sal de cloridrato de (5-(Pirimidin-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 60)

[00350] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 11, substituindo 4-cloropirimidina por 5-bromopirimidina, e omitindo a etapa de separação quiral. A desproteção do intermediário protegido por Boc forneceu o material bruto que foi triturado com acetato de etila para fornecer o produto desejado (207 mg, produção: 63%) como um sólido laranja. EM (ESI): *m/z* 242 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4): δ 9,54 (s, 1H), 9,13 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,54 - 7,52 (m, 2H), 5,19- 5,17 (m, 1H), 4,22- 4,17 (m, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 1H).

Sal de cloridrato de (5-(Piridazin-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 61)

[00351] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 11, substituindo 4-bromopiridazina por 5-bromopirimidina, e omitindo a etapa de separação quiral. A des-

proteção do intermediário protegido por Boc forneceu o material bruto que foi triturado com acetato de etila para fornecer o produto desejado (457 mg, produção: 63%) como um sólido branco acinzentado. EM (ESI): *m/z* 242 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4): δ 9,76 (s, 1H), 9,69 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8.68-8.67 (m, 1H), 7,56 -7,51 (m, 3H), 5,20- 5,19 (m, 1H), 4,23- 4,18 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,31-3,28 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H).

Sal de cloridrato de (5-(Piridazin-3-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 62)

[00352] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 11, substituindo 3-cloropiridazina por 5-bromopirimidina, e omitindo a etapa de separação quiral. A desproteção do intermediário protegido por Boc forneceu o material bruto que foi triturado com acetato de etila para fornecer o produto desejado (266 mg, produção: 70,5%) como um sólido vermelho claro. EM (ESI): *m/z* 242 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4): δ 9,68-9,66 (m, 1H), 8,79-8,77 (m, 1H), 8.66-8.62 (m, 1H), 7,65 -7,62 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 2H), 5,22- 5,19 (m, 1H), 4,23- 4,18 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,66-3,62 (m, 1H), 3,34-3,28 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,79-2,74 (m, 1H).

Sal de cloridrato de (5-(Pirazin-2-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 63)

[00353] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 11, substituindo 2-cloropirazina por 5-bromopirimidina, e omitindo a etapa de separação quiral. A desproteção do intermediário protegido por Boc forneceu o material bruto que foi triturado com acetato de etila para fornecer o produto desejado (240 mg, produção: 68,9%) como um sólido vermelho claro. EM (ESI): *m/z* 242 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4): δ 8,93-8,91 (m, 2H), 8,74 (s, 1H), 7,52 -7,43 (m, 3H), 5,17- 5,15 (m, 1H), 4,20- 4,15 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,18-3,10 (m,

1H), 2,75-2,71 (m, 1H).

Sal de cloridrato de (5-(Isoxazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 64)

[00354] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 11, substituindo 4-bromoisoxazol por 5-bromopirimidina, e omitindo a etapa de separação quiral. A desproteção do intermediário protegido por Boc forneceu o material bruto que foi triturado com acetato de etila para fornecer o produto desejado (106 mg, produção: 42,4%) como um sólido laranja. EM (ESI): *m/z* 242 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4): δ 8,92 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,43 -7,26 (m, 3H), 5,12- 5,10 (m, 1H), 4,25- 4,20 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,77-2,71 (m, 1H).

Sal de cloridrato de 1-(5-(Isoxazol-4-il)isocroman-1-il)-*N*-metil-metanamina (Composto 65)

[00355] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 11, substituindo 4-bromoisoxazol or 4-bromopiridina, e omitindo a etapa de separação quiral. A desproteção do intermediário protegido por Boc forneceu o material bruto que foi triturado com acetato de etila para fornecer o produto desejado (106 mg, produção: 42,4%) como um sólido laranja. EM (ESI): *m/z* 242 [M + H]+. ^{1}H RMN (400 MHz, D2O): δ 8.68 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,30 -7,24 (m, 2H), 7,14 -7,12 (m, 1H), 5,13- 5,10 (m, 1H), 4,05- 3,99 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,49-3,35 (m, 2H), 2,85-2,77 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,65-2,58 (m, 1H).

Sal de cloridrato de rel-(R)-(5-(Tiazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 70)

[00356] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 9, substituindo 5-bromotiazol por 4-bromopiridina. (322 mg, Produção: 40%). EM (ESI): *m/z* 247 [M + H]$^+$. ^{1}H

RMN (400 MHz, Metanol-d_4): δ 10,68 (s, 1H), 8,47 (s, 1H),7,54 -7,46 (m, 3H), 5,18-5,15 (m, 1H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,31-3,26 (m, 1H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,83-2,77 (m, 1H).

Sal de cloridrato de rel-(S)-(5-(Tiazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 71)

[00357] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 9, substituindo 5-bromotiazol por 4-bromopiridina. (509 mg, Produção: 63%). EM (ESI): *m/z* 247 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4): δ 10,68-10,65 (m, 1H), 8,46-8,45 (m, 1H),7,54 -7,46 (m, 3H), 5,17-5,15 (m, 1H), 4,26- 4,21 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 1H).

[00358] **rel-*terc*-butila (*R*)-metil((5-(tiazol-5-il)isocroman-1-il) metil) carbamato de**

[00359] A uma solução de hidreto de sódio (138 mg, 5,76 mmols) em DMF (30 mL) foi adicionado ((5-(tiazol-5-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila (preparada como mostrado no Esquema 9 substituindo 5-bromotiazol por 4-bromopiridina) (1 g, 2,88 mmols) a 0°C. A solução foi agitada a 0°C durante 1h. Iodometano (817 mg, 5,76 mmols) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3h. Água (90 mL) e EA (20 mL) foi adicionada a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil separatório. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi lavada com EtOAc (2 x 30 mL). Os orgânios combinados foram lavados com salmoura (2 x 50 mL), secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O bruto foi purificado por HPLC prep para fornecer o composto desejado (0,9 g, pureza: 100%, Produção: 87%) como um óleo amarelo. EM (ESI): *m/z* 261 $[M -100+H]^+$.

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-*N*-Metil-1-(5-(tiazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 68)

[00360] Uma solução de metil((5-(tiazol-5-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila (1 g, 2,77 mmols) em HCl a 3 M/EtOAc (30 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 12 h. A mistura foi concentrada em vácuo para fornecer o produto bruto, lavada com EtOAc (30 mL), e secado em vácuo para produzir o produto desejado (587 mg, Produção: 70%). EM (ESI): *m/z* 261 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4): δ 10,12 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,54 -7,45 (m, 3H), 5,25-5,22 (m, 1H), 4,27- 4,22 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,82 -2,77 (m, 4H).

(*S*)-metil((5-(tiazol-5-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de rel-*terc*-butila

[00361] A uma solução de hidreto de sódio (138 mg, 5,76 mmols) em DMF (30 mL) foi adicionado ((5-(tiazol-5-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila (1 g, 2,88 mmols) a 0°C. Em seguida a solução foi agitada a 0°C durante 1h. Iodometano (817 mg, 5,76 mmols) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Água (90 mL) e acetato de etila (20 mL) foi adicionada a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil separatório. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (2 x 30 mL). Os orgânios combinados foram lavados com NaCl aquoso saturado (2 x 50 mL), secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O bruto foi purificado por HPLC prep para fornecer o composto desejado (0,9 g, pureza: 100%, Produção: 87%) como um óleo amarelo. EM (ESI): *m/z* 261 $[M -100+H]^+$.

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-*N*-Metil-1-(5-(tiazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 69)

[00362] A uma solução de metil((5-(tiazol-5-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila (1,3 g, 3,60 mmols) em HCl a 3 M/EtOAc (30 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 12 h. A

mistura foi concentrada em vácuo para fornecer o material bruto, lavada com EtOAc (30 mL), e secada em vácuo para produzir o produto desejado (712 mg, Produção: 67%). EM(ESI): *m/z* 261 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4): δ 10,61 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,53 -7,46 (m, 3H), 5,24-5,21 (m, 1H), 4,27- 4,22 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,82 -2,77 (m, 4H).

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-(5-(Isoxazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 86)

[00363] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 9, substituindo 4-bromoisoxazol por 4-bromopiridina. (353 mg, Produção: 73%) como um sólido amarelo claro. EM (ESI): *m/z* 231 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4): δ 8,92 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,44 -7,26 (m, 3H), 5,12- 5,09 (m, 1H), 4,25- 4,20 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-(5-(Isoxazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 87)

[00364] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 9, substituindo 4-bromoisoxazol por 4-bromopiridina. (340 mg, Produção: 68%) como um sólido amarelo claro. EM (ESI): *m/z* 231$[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): δ 8,92 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,44 -7,26 (m, 3H), 5,12- 5,09 (m, 1H), 4,25- 4,20 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H).

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-1-(5-(Isoxazol-4-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina (Composto 84)

[00365] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 8, substituindo 4-bromoisoxazol por 4-bromopiridina. (252 mg, Produção: 68%) como um sólido laranja claro.

EM (ESI): *m/z* 245 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4): δ 8,93 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,44 -7,27 (m, 3H), 5,19- 5,17 (m, 1H), 4,26- 4,21 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,77-2,72 (m, 1H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-1-(5-(Isoxazol-4-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina (Composto 85)

[00366] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 8, substituindo 4-bromoisoxazol por 4-bromopiridina. (305 mg, Produção: 73%) como um sólido laranja claro. EM (ESI): *m/z* 245 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4): δ 8,93 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,44 -7,27 (m, 3H), 5,20- 5,17 (m, 1H), 4,26- 4,21 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,79-2,72 (m, 1H).

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-(5-(Piridazin-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 78)

[00367] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 9, substituindo 4-bromopiridazina por 4-bromopiridina. (733 mg, Produção: 99%) como um sólido marrom claro. EM (ESI): *m/z* 242 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): δ 9,76 (s, 1H), 9,70 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8.68-8.66 (m, 1H), 7,56 -7,53 (m, 3H), 5,21- 5,18 (m, 1H), 4,24- 4,19 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,75-2,71 (m, 1H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-(5-(Piridazin-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 79)

[00368] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 9, substituindo 4-bromopiridazina por 4-bromopiridina. (679 mg, Produção: 90%) como um sólido marrom claro. EM (ESI): *m/z* 242 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): δ 9,77 (s, 1H), 9,71 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,70-8.66 (m, 1H), 7,60 -7,57 (m, 3H), 5,22- 5,19 (m, 1H), 4,24- 4,19 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,66-3,62

(m, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 2,75-2,71 (m, 1H).

(R)-Metil((5-(piridazin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de rel-*terc*-butila

[00369] A uma solução de hidreto de sódio (143 mg, 6,00 mmols) em DMF (40 mL) foi adicionado ((5-(piridazin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila (1,02 g, 3 mmols) em DMF (10 mL) a 0°C. Em seguida a solução foi agitada a 0°C durante 1h. Iodometano (425 mg, 3,00 mmols) foi adicionado a 0°C. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Água (60 mL) foi adicionada a um vaso de reação, acetato de etila (50 mL) foi adicionado, a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil de separação. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (2 x 50 mL). Os orgânios combinados foram lavados com NaCl aquoso saturado (2 x 50 mL) e secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por HPLC de fase normal com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e acetato de etila (0%) para éter de petróleo (10%) e acetato de etila (95%) para fornecer metil((5-(piridazin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila (950 mg, 2,67 mmol, Produção: 89%) como um óleo marrom. EM(ESI): *m/z* 356 $[M + H]^+$.

Sal de cloridrato de rel-(R)-N-Metil-1-(5-(piridazin-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 76)

[00370] A uma solução de metil((5-(piridazin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila (0,95 g, 2,66 mmols) em HCl a 3 M/acetato de etila (30 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 12 h. A mistura foi concentrada em vácuo para fornecer o bruto, lavada com acetato de etila (30 mL), secada em vácuo para produzir o produto desejado (611 mg, Produção: 69%) como um sólido marrom claro. EM (ESI): *m/z* 256 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 9,76 (s, 1H), 9,69 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8.68-8.66 (m, 1H), 7,60 -7,54 (m,

3H), 5,28- 5,26 (m, 1H), 4,24- 4,19 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,72 (dd, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,75-2,71 (m, 1H).

(*S*)-Metil((5-(piridazin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de rel-*terc*-butila

[00371] A uma solução de hidreto de sódio (143 mg, 6,00 mmols) em DMF (40 mL) foi adicionado ((5-(piridazin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila (1,02 g, 3 mmols) em DMF (10 mL) a 0°C. Em seguida a solução foi agitada a 0°C durante 1h. Iodometano (425 mg, 3,00 mmols) em DMF (2 mL) foi adicionado a 0°C. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Água (60 mL) foi adicionada a um vaso de reação, acetato de etila (50 mL) foi adicionado, a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil de separação. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (2 x 50 mL). Os orgânios combinados foram lavados com NaCl aquoso saturado (2 x 50 mL) e secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por HPLC de fase normal com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e acetato de etila (0%) para éter de petróleo (10%) e acetato de etila (95%) para fornecer metil((5-(piridazin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila (940 mg, 2,64 mmol, Produção: 88%) como um óleo marrom. EM (ESI): *m/z* 356 $[M + H]^+$.

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-N-Metil-1-(5-(piridazin-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 77)

[00372] A uma solução de metil((5-(piridazin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila (0,95 g, 2,66 mmols) em HCl a 3 M/acetato de etila (30 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 12 h. A mistura foi concentrada em vácuo para fornecer o bruto, lavada com acetato de etila (30 mL), secada em vácuo para produzir o

produto desejado (584 mg, Produção: 66%) como um sólido marrom claro. EM (ESI): *m/z* 256 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 9,76 (s, 1H), 9,69 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8.68-8.66 (m, 1H), 7,60 -7,54 (m, 3H), 5,28- 5,26 (m, 1H), 4,24- 4,19 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,72 (dd, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,75-2,71 (m, 1H).

rel-(*R*)-*N*-Metil-1-(5-(pirazina-2-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 80)

[00373] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 8, substituindo 2-cloropirazina por 4-bromopiridina. (730 mg, 2,85 mmols) (Pureza: 100%, Produção: 75%) como um sólido branco. EM (ESI): *m/z* 256 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 9,08-9,04 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 7,58 -7,48 (m, 3H), 5,26 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,22- 4,17 (m, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,80-2,74 (m, 1H).

rel-(*S*)-*N*-Metil-1-(5-(pirazina-2-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 81)

[00374] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 8, substituindo 2-cloropirazina por 4-bromopiridina. (700 mg, pureza: 100%, Produção: 94%) como um sólido branco. EM (ESI): *m/z* 256 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 9,07-9,03 (m, 2H), 8,82 (s, 1H), 7,57 -7,49 (m, 3H), 5,26 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,22- 4,17 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,71-3,68 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,82-2,75 (m, 1H).

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-(5-(Pirazin-2-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 82)

[00375] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 9, substituindo 2-cloropirazina por 4-bromopiridina. (1,14 mg, Produção: 90%) como um sólido branco. EM (ESI): *m/z* 242 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 9,05-9,03

(m, 2H), 8,82 (s, 1H), 7,57-7,46 (m, 3H), 5,19- 5,16 (m, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,79-2,73 (m, 1H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-(5-(Pirazin-2-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 83)

[00376] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 9, substituindo 2-cloropirazina por 4-bromopiridina. (1,1 g, Produção: 92%) como um sólido branco. EM (ESI): *m/z* 242 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-*d*4): *δ* 9,08-9,05 (m, 2H), 8,83 (s, 1H), 7,57 -7,47 (m, 3H), 5,19- 5,17 (m, 1H), 4,21- 4,16 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,61-3,61 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 1H), 3,17-3,15 (m, 1H), 2,79-2,74 (m, 1H).

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-(5-(Pirimidin-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 74)

[00377] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 9, substituindo 4-cloropirimidina por 4-bromopiridina. (501 mg, Pureza: 100%, Produção: 71%) como um sólido amarelo claro. EM (ESI): *m/z* 242 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 9,55 (s, 1H), 9,15 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 8,21 (d, *J* = 6 Hz,1 H), 7,71-7,69 (m,1 H), 7,56-7,51 (m, 2 H), 5,17 (d, *J* = 11,6 Hz, 1 H), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H),3,61 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3,30-3,27 (m,2H), 2,88 (m, 1 H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-(5-(Pirimidin-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 75)

[00378] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 9, substituindo 4-cloropirimidina por 4-bromopiridina. (459 mg, Produção: 48 %) como um sólido amarelo claro. EM (ESI): *m/z* 241 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 9,55 (s, 1H), 9,15 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 8,21 (d, *J* = 6 Hz,1 H), 7,71-7,69 (m,1 H), 7,56-7,51 (m, 2 H), 5,17 (d, *J* = 11,6 Hz, 1 H), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,83-

3,77 (m, 1H),3,61 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3,30-3,27 (m,2H), 2,88 (d, *J* = 20,4 Hz, 1 H).

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-N-Metil-1-(5-(pirimidin-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 72)

[00379] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 8, substituindo 4-cloropirimidina por 4-bromopiridina. (621 mg, Produção: 61%) como um sólido amarelo claro. EM (ESI): *m/z* 256 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 9,55 (s, 1H), 9,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J* = 13,2 Hz,1 H), 7,71 (s,1 H), 7,55 (d, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 5,25 (d, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,81 (m, 1H),3,69 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 3,40 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 2,82 (s, 3H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-N-Metil-1-(5-(pirimidin-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 73)

[00380] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 8, substituindo 4-cloropirimidina por 4-bromopiridina. (1,07 g, Produção: 87%). EM (ESI): *m/z* 256 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 9,55 (s, 1H), 9,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,22 (d, *J* = 13,2 Hz,1 H), 7,71 (s,1 H), 7,55 (d, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 5,25 (d, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,69 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 3,40 (m, 1H), 3,33-3,27(m, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 2,82 (s, 3H).

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-*N*-Metil-1-(5-(2-metilpiridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 120)

[00381] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 8, substituindo 4-bromo-2-metilpiridina por 4-bromopiridina. (310 mg, Produção: 78%). EM (ESI): *m/z* 269,1 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 8,76 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,22-4,17(m, 1H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,70 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,88 (s, 3H),

2,82 (s, 3H), 2,64 (d, *J* = 12,8Hz, 1H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-*N*-Metil-1-(5-(2-metilpiridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 121)

[00382] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 8, substituindo 4-bromo-2-metilpiridina por 4-bromopiridina. (310 mg, Produção: 84%). EM (ESI): *m/z* 269,1 [M + H]$^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): δ 8,76 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,22-4,17(m, 1H), 3,89-3,77 (m, 1H), 3,70 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,64 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H).

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-(5-(2-Metilpiridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 122)

[00383] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 9, substituindo 4-bromo-2-metilpiridina por 4-bromopiridina. (310 mg, Produção: 58%). EM (ESI): *m/z* 255,1 [M + H]$^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): δ 8,76 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,61 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,29-3,26 (m, 1H), 3,08-3,06 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,64 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-(5-(2-Metilpiridin-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 123)

[00384] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 9, substituindo 4-bromo-2-metilpiridina por 4-bromopiridina. (350 mg, Produção: 17%). EM (ESI): *m/z* 255,1 [M + H]$^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): δ 8,76 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,20-4,17(m, 1H), 3,79-3,76 (m, 1H), 3,61 (d, *J* = 11,2Hz, 1H), 3,29-3,26 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,87 (s, 3H),

2,64 (d, *J* = 16,4Hz, 1H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-(5-(Oxazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 99)

[00385] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 7, substituindo oxazol, acetato de paládio e X-PHOS por ácido piridin-3-ilborônico e $Pd(dppf)_2Cl_2$ respectivamente. Sólido branco (900 mg, Produção: 98%). EM (ESI): *m/z* 231 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4): δ 8,81 (s, 1 H), 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,13 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,25-4,31 (m, 1 H), 3,84-3,90 (m, 1 H), 3,59 (dd, *J* = 2,8/12,8 Hz, 1 H,), 3,27 (dd, *J* = 8,8/13,2 Hz, 1H), 3,11-3,17 (m, 1 H), 2,87 (td, *J* = 3,6/16,8 Hz, 1 H).

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-(5-(Oxazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 98)

[00386] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 7, substituindo oxazol, acetato de paládio e X-PHOS por ácido piridin-3-ilborônico e $Pd(dppf)_2Cl_2$ respectivamente Sólido branco. (900 mg, Produção: 98%). EM (ESI): *m/z* 231 $[M + H]^{+.1}H$ RMN (400 MHz, Metanol-d_4): δ 8,81 (s, 1 H), 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,13 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,25-4,31 (m, 1H), 3,84-3,90 (m, 1H), 3,59 (dd, *J* = 2,8/12,8 Hz, 1H,), 3,27 (dd, *J* = 8,8/13,2 Hz, 1H), 3,11-3,17 (m, 1 H), 2,87 (td, *J* = 3,6/16,8 Hz, 1H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-*N*-Metil-1-(5-(oxazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 97)

[00387] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 4, substituindo oxazol, acetato de paládio e X-PHOS por ácido piridin-3-ilborônico e $Pd(dppf)_2Cl_2$, respectivamente Sólido branco. (800 mg, Produção: 75%). EM (ESI): *m/z* 245 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4): δ 8,43 (s, 1 H), 7,71 (d, *J* = 7,6 Hz,

1H), 7,47 (s, 1 H), 7,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,19 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,26-4,31 (m, 1H), 3,84-3,90 (m, 1H), 3,66 (dd, *J* = 2,8/12,8 Hz, 1H), 3,35-3,40 (m, 1 H), 3,10-3,18 (m, 1 H), 2,86 (td, *J* = 3,6/16,4 Hz, 1H), 2,80 (s, 3 H).

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-*N*-Metil-1-(5-(oxazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 96)

[00388] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 4, substituindo oxazol, acetato de paládio e X-PHOS por ácido piridin-3-ilborônico e $Pd(dppf)_2Cl_2$, respectivamente Sólido branco. (950 mg, Produção: 89%). EM (ESI): *m/z* 245 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ 8,43 (s, 1 H), 7,71 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,19 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,26-4,31 (m, 1H), 3,84-3,90 (m, 1H), 3,66 (dd, *J* = 2,8/12,8 Hz, 1H), 3,35-3,40 (m, 1 H), 3,10-3,18 (m, 1 H), 2,86 (td, *J* = 3,6/16,4 Hz, 1H), 2,80 (s, 3 H).

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-(5-(1H-Imidazol-4-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 112)

[00389] O composto do título foi preparado como mostrado no Esquema 9, substituindo 4-bromo-1H-imidazol por 4-bromopiridina. (450 mg, Produção: 70%) como um sólido branco. EM (ESI): *m/z* 230 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4): δ 9,09 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 - 7,45 (m, 3H), 5,15 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,25- 4,23 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-(5-(1H-Imidazol-4-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 113)

[00390] O composto do título foi preparado como mostrado no Esquema 9, substituindo 4-bromo-1H-imidazol por 4-bromopiridina. (510 mg, pureza: 99%, Produção: 80%) como um sólido branco. EM (ESI): *m/z* 230 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4): δ 9,09 (s, 1H), 7,78

(s, 1H), 7,53 -7,43 (m, 3H), 5,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,26- 4,21 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H).

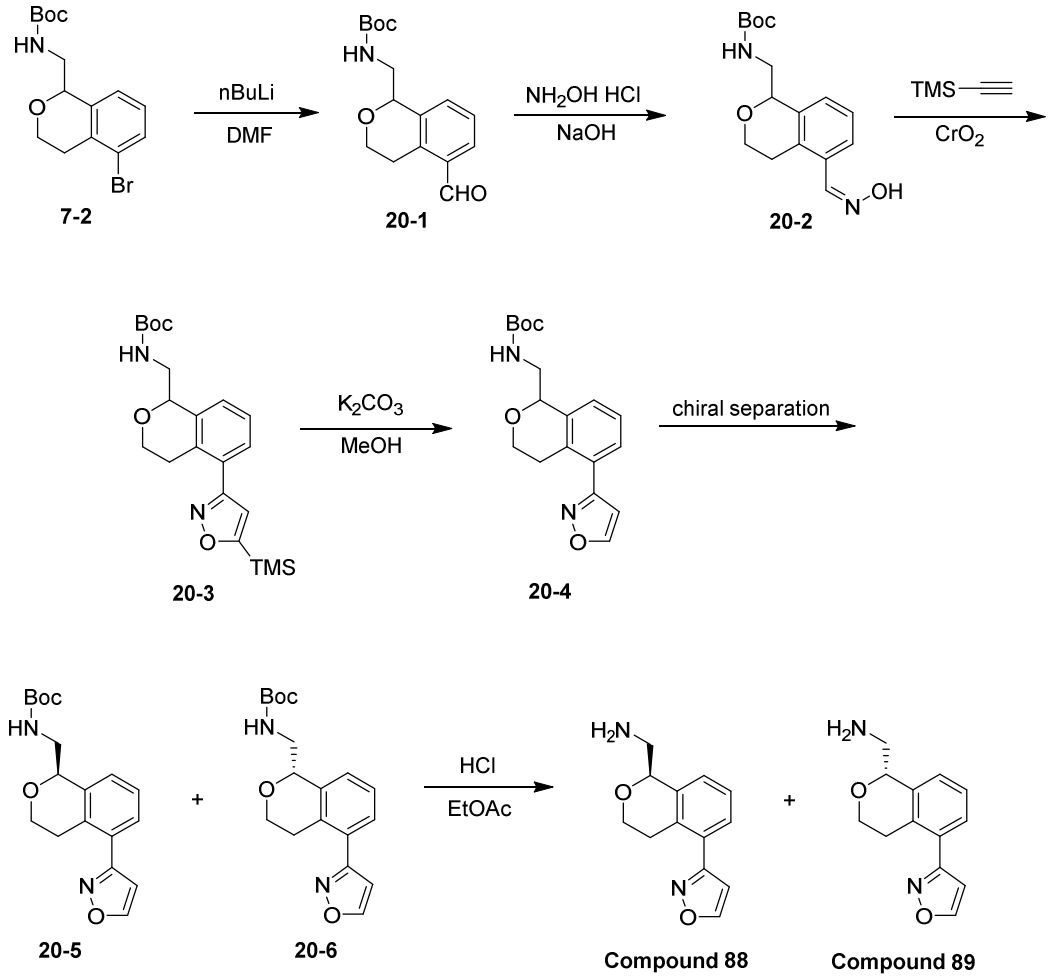
Sal de cloridrato de rel-(*R*)-1-(5-(1H-imidazol-4-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina (Composto 114)

[00391] O composto do título foi preparado como mostrado no Esquema 8, substituindo 4-bromo-1H-imidazol por 4-bromopiridina. (370 mg, pureza: 99%, Produção: 81%) como um sólido branco. EM (ESI): *m/z* 244 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4): δ 9,10 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 -7,46 (m, 3H), 5,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,27- 4,22 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,14-3,07 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 4H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-1-(5-(1H-imidazol-4-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina (Composto 115)

[00392] O composto do título foi preparado como mostrado no Esquema 8, substituindo 4-bromo-1H-imidazol por 4-bromopiridina. Sólido branco (370 mg, pureza: 97%, Produção: 84%). EM (ESI): *m/z* 244 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ 9,10 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,53 -7,45 (m, 3H), 5,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,27- 4,22 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,82-2,75 (m, 4H).

Esquema 20



legenda: separação quiral-composto

Síntese de Composto 88 e Composto 89

((5-formilisocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (20-1)

[00393] A uma solução de ((5-bromoisocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 7-2) (5 g, 12,8 mmols) em tetra-hidrofurano (50 mL) foi adicionado n-butil-lítio (2,04 g, 32,0 mmols) a -78°C, a reação foi agitada a -78°C durante 1 h. DMF (2,80 g, 38,4 mmols) foi adicionada à mistura. A reação foi agitada a -78°C durante 2 h. Na conclusão, a mistura foi extinta com cloreto de amônia aq., diluída com acetato de etila, lavada com salmoura (3 × 50 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer o produto bruto, em seguida, ele foi purificado por cromatografia de coluna (éter de petróleo: acetato de etila = 4:1) para fornecer ((5-

formilisocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila como um óleo amarelo (1,7 g, Produção: 34 %). EM (ESI): *m/z* 314 $[M + Na]^+$.

((5-((hidróxi-imino)metil)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*Z*)-*terc*-butila (20-2)

[00394] A uma solução de ((5-formilisocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (2,3 g, 7,89 mmols) em etanol (40 mL) foram adicionados cloridrato de hidroxilamina (1,48 g, 21,3 mmols) e uma solução de hidróxido de sódio (1,70 g, 42,6 mmols) em água desionizada (3 mL). A reação foi deixada aquecer ao refluxo durante a noite sob uma uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi em seguida preparada com água e extraída com acetato de etila (3 x 100 mL). Os extratos orgânicos secados sobre sulfato de sódio anidroso e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel usando uma mistura de acetato de etila: éter de petróleo (1:4) como eluente. O produto foi secado em vácuo para fornecer ((5-((hidróxi-imino)metil)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*Z*)-*terc*-butila como um óleo amarelo claro (1,9 g, produção: 79%). EM (ESI): *m/z* 329 $[M + Na]^+$.

((5-(5-(trimetilsilil)isoxazol-3-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (20-3)

[00395] A uma solução de ((5-((hidróxi-imino)metil)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*Z*)-*terc*-butila (2 g, 6,52 mmols) em acetonitrila (5 mL) foram adicionados etiniltrimetilsilano (1,91 g, 19,5 mmols) e óxido de cromo (IV) (5,46 g, 65,1 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 80°C e agitada naquela temperatura durante 16 h. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente. Em seguida, ela foi filtrada e lavada com DCM, o filtrado foi concentrado. Em seguida, ele foi diluído com DCM (20 mL), lavado com salmoura (2 x 10 mL). A camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada para fornecer o produto bruto. Em seguida, ele foi purificado com

cromatografia de coluna (éter de petróleo: acetato de etila = 4:1) para fornecer ((5-(5-(trimetilsilil)isoxazol-3-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (1,12 g, Produção: 41%). EM (ESI): *m/z* 303 [M – 100 + H]$^+$, 425 [M + Na]$^+$.

((5-(isoxazol-3-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (20-4)

[00396] A uma solução de ((5-(5-(trimetilsilil)isoxazol-3-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (1,5 g, 3,72 mmols) em metanol (15 mL) foi adicionado carbonato de potássio (102 mg, 744 µmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. O produto foi encontrado: com base em LCMS, e em seguida, água (10 mL) foi adicionada à mistura e a mistura resultante foi extraída três vezes com DCM (20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e evaporadas para secura sob pressão reduzida para fornecer o produto (1 g, Produção: 79%). EM (ESI): *m/z* 231 [M – 100 + H]$^+$.

((5-(isoxazol-3-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (20-5) e ((5-(isoxazol-3-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (20 a 6)

[00397] ((5-(isoxazol-3-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *Terc*-butila (2 g, 6,05 mmols) foi separado duas vezes por coluna: AD 20 × 250 mm, 5 µm (Daicel), fase móvel: CO_2/ Etanol (1% de Metanol-Amônia) = 80/20, taxa de fluxo: 70 g/min, pressão de retorno: 100 bar tempo de ciclo: 7 min, solução de amostra: 2 g dissolvidos em 60 ml de metanol, volume de injeção: 0,5 mL para fornecer ((5-(isoxazol-3-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (300 mg, tempo de retenção 2,26 min, ee 100%, Produção: 15%) e ((5-(isoxazol-3-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (600 mg, tempo de retenção 2,8 min, ee 98,8%, Produção: 30%). Produção Total: 45%.

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-(5-(Isoxazol-3-il)isocroman-1-il)meta-

namina (Composto 88)

[00398] A uma solução de ((5-(isoxazol-3-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de (*R*)-*terc*-butila (290 mg, 877 µmol) em acetato de etila (25 mL) foi adicionado HCl/acetato de etila (638 mg, 17,5 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h. A mistura foi concentrada para fornecer cloridrato de rel-(*R*)-(5-(isoxazol-3-il)isocroman-1-il)metanamina (0,216 g, Produção de 91%) como sólido amarelo EM (ESI): *m/z* 231 $[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 8,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,13- 5,11 (m, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-(5-(Isoxazol-3-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 89)

[00399] A uma solução de ((5-(isoxazol-3-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de (*S*)-*terc*-butila (590 mg, 1,78 mmols) em acetato de etila (50 mL) foi adicionado HCl/acetato de etila (1,29 g, 35,6 mmols). A mistura foi concentrada para fornecer rel-(*S*)-(5-(isoxazol-3-il)isocroman-1-il)metanamina (0,398 g, Produção: 83%) as sólido amarelo. EM (ESI): *m/z* 231$[M+H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 8,79 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,2Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,14- 5,11 (m, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H).

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-1-(5-(Isoxazol-3-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina (Composto 90)

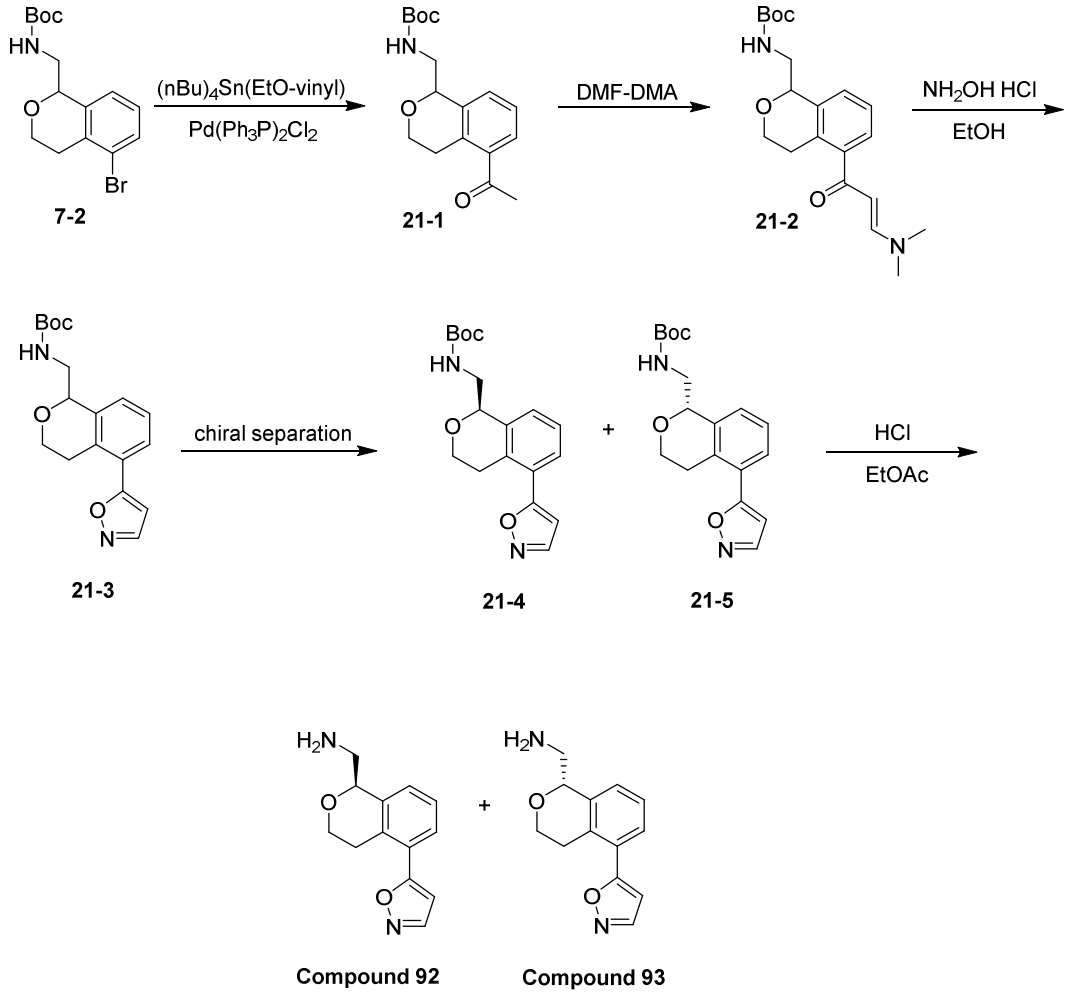
[00400] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 20, substituindo ((5-bromoisocroman-1-il) metil)(metil)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 4-2) por ((5-bromoisocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila. Sólido branco (0,364

g, Produção: 81%). EM (ESI): *m/z* 245 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 8,79 (s,1H), 7,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,21-5,19 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,68-3,65(m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,91-2,88 (m, 1H), 2,80 (s,3H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-1-(5-(Isoxazol-3-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina (Composto 91)

[00401] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 20, substituindo ((5-bromoisocroman-1-il)metil) (metil)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 4-2) por ((5-bromoisocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila. Sólido branco (0,422 g, Produção: 73%). EM (ESI): *m/z* 245 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 8,79 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,20- 5,18 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,68-3,64(m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,80 (s, 3H).

Esquema 21



legenda: separação quiral-composto

Síntese de Composto 92 e Composto 93

((5-acetilisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butila (21-1)

[00402] A uma solução de ((5-bromoisocroman-1-il)metil)(metil) carbamato de *terc*-butila (Intermediário 7-2) (7,58 g, 21,3 mmols) em 1,4-dioxano (100 mL) foram adicionados tributil(1-etoxivinill)estanano (7,7 g, 21,3 mmols) e $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (299 mg, 426 µmol). A mistura de reação foi aquecida para 90°C e agitada naquela temperatura durante 16 h. Após resfriar para temperatura ambiente, a reação foi tratada com acetato de etila (100 mL) e lavada com solução aquosa de ácido cítrico a 15 por cento (2 x 50 mL), H_2O (50 mL) e salmoura (50 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O

resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (acetato de etila: éter de petróleo = 1:5) para fornecer o composto desejado (5,3 g, Produção de 78%). EM (ESI): *m/z* 219 $[M + 1 - 100]^+$

((5-(3-(dimetilamino)acriloil)isocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de (*E*)-*terc*-butila (21-2)

[00403] ((5-acetilisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butila (5,3 g, 16,5 mmol) foi dissolvido em DMF-DMA (60 mL). A mistura de reação foi aquecida para 110°C e agitada naquela temperatura durante 24 h. A mistura de reação foi concentrada para secura, água (150 mL) foi adicionada a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil de separação. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (3 x 100 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia em sílica eluindo com acetato de etila para fornecer o composto do título como óleo marrom (6,0 g, Produção: 82%). EM (ESI): *m*/*z* 375 $[M + H]^+$

((5-(isoxazol-5-il)isocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butila (21-3)

[00404] A uma solução de ((5-(3-(dimetilamino)acriloil)isocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de (*E*)-*terc*-butila (6,0 g, 16,0 mmol) em EtOH (100 mL) foi adicionado cloridrato de hidroxilamina e (2,22 g, 32,0 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 90°C e agitada naquela temperatura durante 16 h. A mistura de reação foi concentrada, $NaHCO_3$ aquoso saturado (150 mL) foi adicionada a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um fenil de separação. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (3 x 100 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em silica, eluindo com acetato de etila : éter

de petróleo = 1:4 para fornecer o composto do título (4,4 g, Produção de 80%). EM (ESI): m/z 353 $[M + Na]^+$

((5-(isoxazol-5-il)isocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila (21-4) e 5-(isoxazol-5-il)isocroman-1-il)metil)(metil) carbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila (((21-5)

[00405] ((5-(isoxazol-5-il)isocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butila (3,2 g, 9,29 mmols) foi separado em seus enantiômeros ((5-(isoxazol-5-il)isocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila e ((5-(isoxazol-5-il)isocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila usando HPLC-AY, ((5-(isoxazol-5-il)isocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de Rel-(*R*)-*terc*-butila (1,5 g, Produção: 47%) foi obtido como sólido branco. ((5-(isoxazol-5-il)isocroman-1-il)metil) (metil)carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila (1,2 g, Produção: 38%) foi obtido como sólido branco. EM (ESI): *m*/*z* 345 $[M + H]^+$

Sal de cloridrato de (*R*)-(5-(Isoxazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 92)

[00406] A uma solução de ((5-(isoxazol-5-il)isocroman-1-il)metil) (metil)carbamato de rel-(R)-terc-butila (1,2 g, 3,48 mmol) em acetato de etila (10 mL) foi adicionado HCl/acetato de etila (11,6 mL, 3,0 M, 34,8 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. Filtrado um sólido branco como o composto do título (0,7 g, Produção de 82%). EM(ESI): *m/z* 245 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 8,51 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,26-5,16 (m, 1H), 4,26-4,23 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H, 3,22-3,15 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,80 (s, 3H).

Sal de cloridrato de (*S*)-(5-(Isoxazol-5-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 93)

[00407] A uma solução de ((5-(isoxazol-5-il)isocroman-1-il)metil) (metil)carbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila (1,5 g, 4,35 mmol) em acetato

de etila (10 mL) foi adicionado HCl/acetato de etila (14,4 mL, 3,0 M, 43,4 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. Filtrado, o sólido branco foi o composto do título (0,9 g, Produção: 85%). EM(ESI): *m/z* 245 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 8,51 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,29-4,24 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,66 (dd, *J* = 3,1/12,9 Hz, 1H), 3,46 -3,36 (m, 1H), 3,25-3,10 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,80 (s, 3H).

(*R*)-1-(5-(Isoxazol-5-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina (Composto 94)

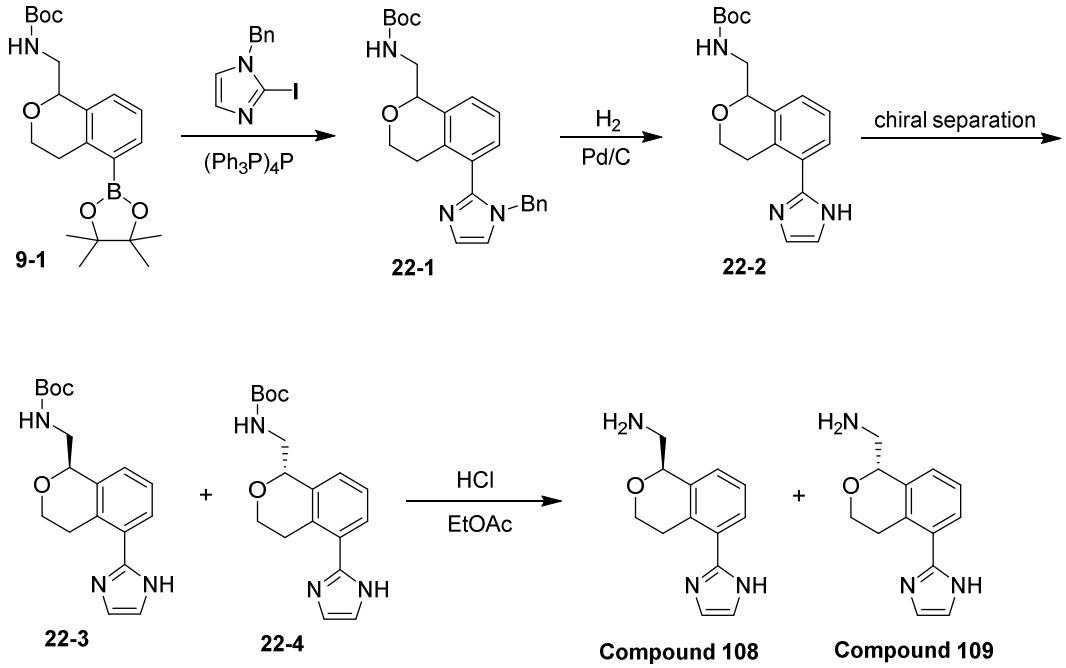
[00408] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 21, substituindo ((5-bromoisocroman-1-il)metil) (metil)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 4-2) por ((5-bromoisocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila. Filtrado, um sólido branco como o composto do título (0,7 g, Produção de 82%). EM(ESI): *m/z* 245 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 8,51 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,26-5,16 (m, 1H), 4,26-4,23 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H, 3,22-3,15 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,80 (s, 3H).

(*S*)-1-(5-(Isoxazol-5-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina (Composto 95)

[00409] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 21, substituindo ((5-bromoisocroman-1-il)metil) (metil)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 4-2) por ((5-bromoisocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila. Filtrado um sólido branco como o composto do título (0,9 g, Produção: 85%). EM(ESI): *m/z* 245 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 8,51 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* =

7,7 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,29-4,24 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,66 (dd, *J* = 3,1/12,9 Hz, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 3,25-3,10 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,80 (s, 3H).

Esquema 22



legenda: separação quiral-composto

Síntese de Composto 108 e Composto 109

((5-(1-benzil-1H-imidazol-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (22-1)

[00410] A uma solução de ((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 9-1) (12 g, 30,8 mmols) em DMF/H_2O (100/25 mL) foram adicionados K_3PO_4 (13,0 g, 61,6 mmols) e $Pd(Ph_3P)_4$ (3,55 g, 3,08 mmols). 1-Benzil-2-iodo-1H-imidazol (8,74 g, 30,8 mmols) foi adicionado, e a mistura de reação foi aquecida para 120°C e agitada naquela temperatura durante 16 h. Água (300 mL) foi adicionada a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil de separação. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (3 x 60 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O resíduo

foi purificado por meio de cromatografia em sílica, eluindo com acetato de etila: hexano = 1:1 ara fornecer o composto do título como sólido branco (7,0 g, Produção: 54%). EM (ESI): *m*/*z* 420 $[M + H]^+$

((5-(1H-imidazol-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (22-2)

[00411] A uma solução de ((5-(1-benzil-1H-imidazol-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (4,5 g, 10,7 mmols) em MeOH (120 mL) foi adicionado Pd/C (4,5 g, 45,0 mol) sob H_2. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. LC-EM mostrou que o composto do título foi de 20%, material de fonte foi de 70%. Adicionado Pd/C (500 mg), a agitação continuou durante três dias. Filtrado, o filtrado foi concentrado para fornecer o composto do título como sólido branco (3,3 g, Produção de 94%), EM (ESI): *m*/*z* 330 $[M + H]^+$

((5-(1H-imidazol-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (22-3) e ((5-(1H-imidazol-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (22-4)

[00412] ((5-(1H-imidazol-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (2,9 g, 8,8 mmols) foi separada em seus enantiômeros, ((5-(1H-imidazol-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila e ((5-(1H-imidazol-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila por SFC-80 (Thar, Waters) usando AD 20 × 250 mm, 10 μm (Daicel) e Fase móvel: CO_2/ Metanol (0,2% de Metanol-Amônia) = 75/25, A taxa de fluxo foi de 80 g/min, pressão de retorno foi de 100 Bar e tempo de ciclo de injeções de pilha foi de 3,5 min. ((5-(1H-imidazol-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (1,2 g, Produção de 42%) foi obtido como sólido branco e ((3*R*,4*R*)-3-etilisocroman-4-il)carbamato de *terc*-butila (0,9 g, Produção: 31%, tempo de retenção 0,86 min) foi obtido como sólido branco. EM (ESI): *m*/*z* 330 $[M + H]^+$

(*R*)-(5-(1H-Imidazol-2-il)isocroman-1-il)metanamina Sal de cloridrato de (Composto 108)

[00413] A uma solução de ((5-(1H-imidazol-2-il)isocroman-1-il) metil)carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila (1,2 g, 3,64 mmols) em acetato de etila/MeOH (20/5 mL) foi adicionado HCl/EA (109 mg, 36,4 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Concentrada para fornecer o composto do título como sólido branco (0,95 g, Produção: 100%), EM (ESI): *m*/*z* 230 $[M + H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 7,74 (s, 2H), 7,67 – 7,50 (m, 3H), 5,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,31 – 4,16 (m, 1H), 3,97 – 3,75 (m, 1H), 3,64 (dd, *J* = 3,0/13,1 Hz, 1H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,18 – 3,04 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 1H).

Sal de cloridrato de (*S*)-(5-(1H-Imidazol-2-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 109)

[00414] A uma solução de ((5-(1H-imidazol-2-il)isocroman-1-il) metil)carbamato de (rel-(*S*)-*terc*-butila 1,0 g, 3,03 mmols) em acetato de etila/MeOH (50 mL) foi adicionado HCl/acetato de etila (15 mL, 3,0 M, 3,01 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. concentrada para fornecer o composto do título como sólido branco (0,68 g, Produção: 98%), EM (ESI): *m*/*z* 230 $[M + H]^+$.

^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 7,74 (s, 2H), 7,60 (dt, *J* = 16,8, 4,4 Hz, 3H), 5,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,30 – 4,17 (m, 1H), 3,96 – 3,80 (m, 1H), 3,64 (dd, *J* = 13,1, 2,9 Hz, 1H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 1H), 2,75-2,69(m, 1H).

Sal de cloridrato de (*R*)-1-(5-(1*H*-Imidazol-2-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina (Composto 110)

[00415] O composto do título foi preparado como mostrado no Esquema 22, substituindo metil((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 8-1) por ((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de *terc*-butila. Sólido branco (0,624 g, Produção: 100%). EM(ESI): *m/z* 244 $[M + H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 7,74 (s, 2H), 7,66-7,49 (m, 3H), 5,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,35-4,19 (m, 1H),

3,93-3,81 (m, 1H), 3,74 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,75-2,70 (m, 1H).

Sal de cloridrato de (*S*)-1-(5-(1*H*-Imidazol-2-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina (Composto 111)

[00416] O composto do título foi preparado como mostrado no Esquema 22, substituindo metil((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 8-1) por ((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de *terc*-butila. Sólido branco (0,577 g, Produção: 100%). EM(ESI): *m/z* 244 $[M + H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 7,74 (s, 2H), 7,66 – 7,53 (m, 3H), 5,24 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,32-4,21 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 1H), 3,72 (dd, *J* = 2,9/12,9 Hz, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,17-3,07 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,75-2,67 (m, 1H).

Sal de cloridrato de (*R*)-(5-(1H-pirazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 116)

[00417] O composto do título foi preparado como mostrado no Esquema 22, substituindo 1-benzil-4-iodo-1H-pirazol por 1-benzil-2-iodo-1*H*-imidazol. (360 mg, 64 %). EM (ESI): *m/z* 230 $[M + H]^+$. Tempo de retenção: 10,21, valor ee 100%, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): *δ* 8,23 (bs, 5 H), 7,94 (s, 2 H), 7,17-7,36 (m, 3 H), 5,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,02-4,06 (m, 1 H), 3,70-3,75 (m, 1 H), 3,39 (dd, *J* = 2,8/9,6 Hz, 1 H), 3,07-3,10 (m, 1 H), 2,89-2,96 (m, 1 H), 2,74-2,79 (m, 1 H).

Sal de cloridrato de (*S*)-(5-(1H-pirazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 117)

[00418] O composto do título foi preparado como mostrado no Esquema 22, substituindo 1-benzil-4-iodo-1H-pirazol por 1-benzil-2-iodo-1*H*-imidazol. (358 mg, Produção: 74%). EM (ESI): *m/z* 230 $[M+H]^+$. Tempo de Retenção: 13,40, valor e.e 100%, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): *δ* 8,20 (bs, 5 H), 7,92 (s, 2 H), 7,16-7,36 (m, 3 H), 5,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,02-4,07 (m, 1 H), 3,69-3,75 (m, 1 H), 3,38-3,43 (m,

1 H), 3,06-3,12 (m, 1 H), 2,89-2,96 (m, 1 H), 2,73-2,79 (m, 1 H).

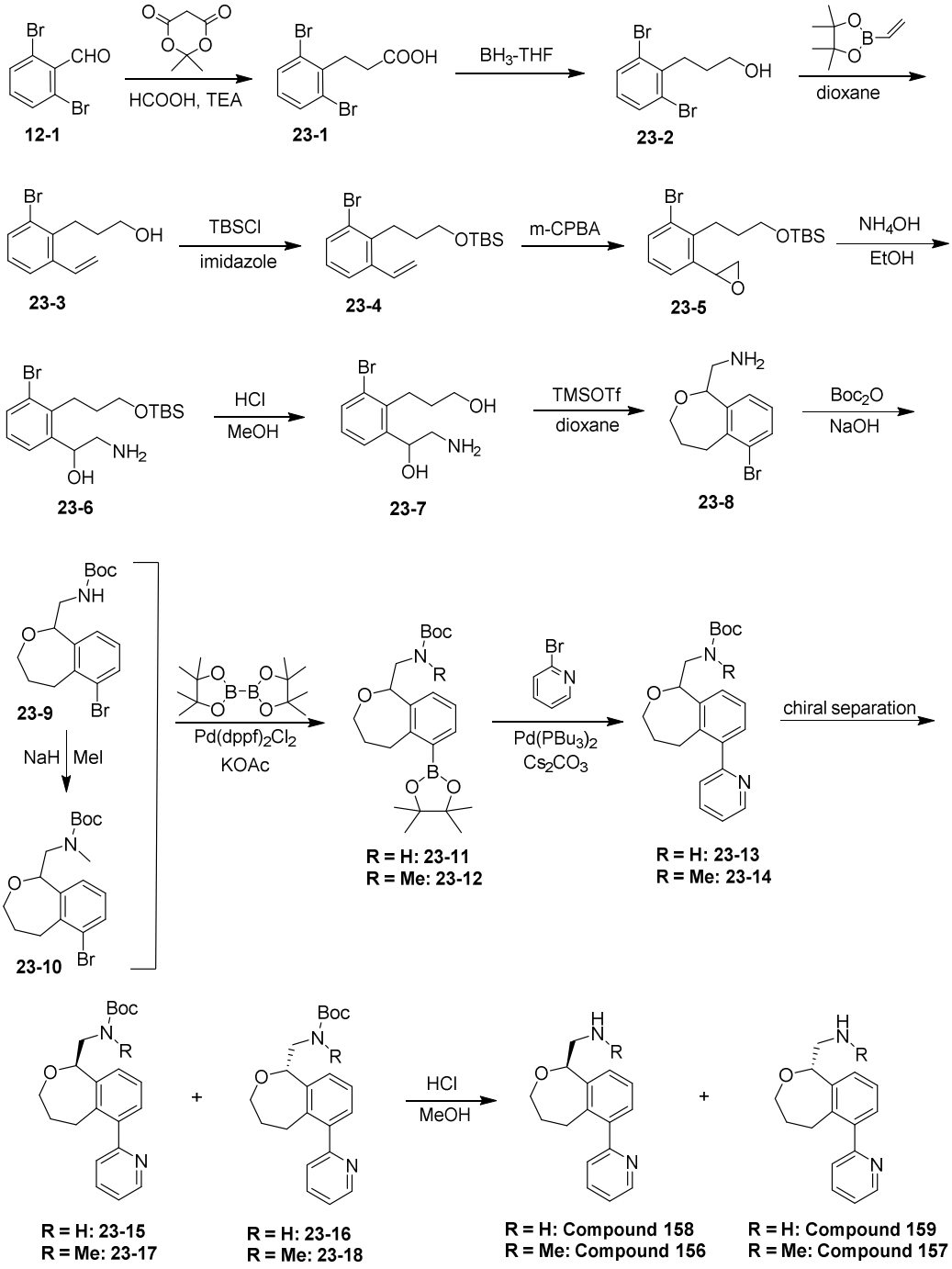
Sal de cloridrato de (*R*)-1-(5-(1H-pirazol-4-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina (Composto 118)

[00419] O composto do título foi preparado como mostrado no Esquema 22, substituindo metil((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 8-1) por ((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de *terc*-butila, e substituindo 1-benzil-4-iodo-1H-pirazol por 1-benzil-2-iodo-1*H*-imidazol. (380 mg, Produção: 59%). EM (ESI): *m/z* 244 $[M + H]^+$. Tempo de retenção: 3,47 min, valor ee 100%, ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4): *δ* 8,41 (s, 2 H), 7,29-7,45 (m, 3 H), 5,18 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,21-4,26 (m, 1 H), 3,80-3,86 (m, 1 H), 3,66 (dd, *J* = 2,4/12,8 Hz, 1 H), 3,33-3,38 (m, 1 H), 3,06-3,14 (m, 1 H), 2,76-2,80 (m, 4 H).

Sal de cloridrato de (*S*)-1-(5-(1H-pirazol-4-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina (Composto 119)

[00420] O composto do título foi preparado como mostrado no Esquema 22, substituindo metil((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (Intermediário 8-1) por ((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de *terc*-butila, e substituindo 1-benzil-4-iodo-1H-pirazol por 1-benzil-2-iodo-1*H*-imidazol. (300 mg, Produção: 55%). EM (ESI): *m/z* 244 $[M + H]^+$. Tempo de retenção: 3,99, e.e value 100%, ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4) *δ* 8,36 (s, 2 H), 7,28-7,45 (m, 3 H), 5,18 (d, *J* =7,2 Hz, 1 H), 4,21-4,26 (m, 1 H), 3,79-3,85 (m, 1 H), 3,65 (dd, *J* = 2,8/12,8 Hz, 1 H), 3,33-3,38 (m, 1 H), 3,06-3,13 (m, 1 H), 2,76-2,80 (m, 4 H).

Esquema 23



legenda: dioxano-imidazol-separação quiral-composto

Síntese de Compostos 156, 157, 158 e 159

Ácido 3-(2,6-dibromofenil)propanoico (23-1)

[00421] A uma solução de ácido fórmico (2 mL) a 5 ºC foi adicionada trietilamina (2,67 g, 26,4 mmols) gota a gota mantendo a temperatura abaixo de 10°C. Subsequentemente, 2,6-dibromobenzaldeído (In-

termediário 12-1) (1,0 g, 3,78 mmols) 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (652 mg, 4,53 mmols) foram adicionados à solução e a mistura foi refluxada durante 4 h. Depois disso, a mistura foi resfriada para uma temperatura ambiente e vertida em água gelada (8 mL). A suspensão resultante foi acidificada por HCl a 5,5M até o pH ≈ 1 e armazenada em um refrigerador durante a noite. Os cristais precipitados foram filtrados com sucção, lavados com água (3 × 4 mL) para fornecer ácido 3-(2,6-dibromofenil)propanoico (854 mg, 2,55 mmols) como um sólido amarelo. EM (ESI): *m/z* 309,1 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4): δ 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,03 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 3,32-3,28 (m, 2 H), 2,55-2,51 (m, 2 H).

3-(2,6-Dibromofenil)propan-1-ol (23-2)

[00422] Ao (tetra-hidro-1H-furan-1-io-1-il)tri-hidroborato (19,4 g, 226 mmols) a 0 ºC foi adicionado ácido 3-(2,6-dibromofenil)propanoico (35 g, 113 mmols) lentamente. Em seguida, a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. A solução de reação foi vertida em gelo água. Acetato de etila (200 mL) foi adicionado à solução. A mistura bifásica resultante foi transferida para um funil de separação. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com NH_4Cl aquoso saturado (2 x 60 mL) e $NaHCO_3$ aquoso saturado (2 x 100 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por crromatografia de coluna rápida com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e acetato de etila (0%) para acetato de etila (30%) e éter de petróleo (70%) para fornecer 3-(2,6-dibromofenil)propan-1-ol (24,5 g, 83,3 mmol, Produção: 74%) como um sólido branco. EM (ESI): *m/z* 277,1 $[M - H_2O + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 6,99 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 3,68 (t, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 3,08-3,05 (m, 2 H), 1,84-1,77 (m, 2 H).

3-(2-Bromo-6-vinillfenil)propan-1-ol (23-3)

[00423] A uma solução de 3-(2,6-dibromofenil)propan-1-ol (20 g, 68,0 mmols) em dioxano (200 mL) e água (100 mL) foram adicionados ortofosfato de potássio (43,3 g, 204 mmols), tetracis(trifenilfosfina)paládio (7,85 g, 6,80 mmols) e 4,4,5,5-tetrametil-2-vinill-1,3,2-dioxaborolano (10,4 g, 68,0 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 100 ºC e agitada naquela temperatura durante 5 h. A mistura de reação foi concentrada. Água (100 mL) e acetato de etila (200 mL) foi adicionada a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil separatório. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água (2 x 50 mL) e NaCl aquoso saturado (50 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e acetato de etila (0%) para acetato de etila (30%) e éter de petróleo (70%) para fornecer 3-(2-bromo-6-vinillfenil)propan-1-ol (9,60 g, 39,8 mmol, Produção: 58%) como um óleo amarelo. EM (ESI): nenhuma massa detectada por LC-EM.

(3-(2-bromo-6-vinillfenil)propóxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (23-4)

[00424] A uma solução de 3-(2-bromo-6-vinillfenil)propan-1-ol (15 g, 62,2 mmol) em Diclorometano (200 mL) foram adicionados *terc*-butilclorodimetilsilano (12,1 g, 80,8 mmol), Imidazol (6,35 g, 93,3 mmol) e Trietilamina (8,80 g, 87,0 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2h. NH_4Cl saturado aquoso (50 mL) foi adicionado a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil separatório. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ aquoso saturado (2 x 30 mL) e água (30 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida com uma eluição de

gradiente de éter de petróleo (100%) e acetato de etila (0%) para éter de petróleo (95%) e acetato de etila (5%) para fornecer (3-(2-bromo-6-vinillfenil)propóxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (9,90 g, 27,8 mmol, Produção: 45%) as a colorless oil. EM (ESI): nenhuma massa foi detectada por LC-EM.

(3-(2-Bromo-6-(oxiran-2-il)fenil)propóxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (23-5)

[00425] A uma solução de (3-(2-bromo-6-vinillfenil)propóxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (40 g, 112 mmols) em diclorometano (400 mL) foi adicionado ácido 3-cloroperbenzoico (34,0 g, 168 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. A suspensão foi filtrada. O filtrado foi diluído com DCM e lavado com Na_2SO_3 aquoso, $NaHCO_3$ aquoso saturado, água, e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O óleo resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e acetato de etila (0%) para éter de petróleo (85%) e acetato de etila (15%) para fornecer (3-(2-bromo-6-(oxiran-2-il)fenil)propóxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (22,5 g, pureza: 90 %, Produção: 54%) como um óleo amarelo. EM (ESI): *m*/*z* 372,3 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,40 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 7,11 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 6,96 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,64 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 3,07-3,05 (m, 1 H), 2,92-2,87 (m, 2 H), 2,55-2,53 (m, 1 H), 1,76-1,68 (m, 2 H), 0,84 (s, 9 H), 0,60 (s, 6 H).

2-Amino-1-(3-bromo-2-(3-((*terc*-butildimetilsilil)óxi)propil)fenil)etanol (23-6)

[00426] A uma solução de (3-(2-bromo-6-(oxiran-2-il)fenil)propóxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (17 g, 45,7 mmols) em etanol (100 mL) foi adicionada água de amônia (35 mL). A mistura foi agitada a 65 °C durante 6h. A solução de reação foi concentrada. O óleo resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida com uma eluição de gradiente

de acetato de etila (0%) e éter de petróleo (100%) para acetato de etila (50%) e éter de petróleo (50%) para fornecer 2-amino-1-(3-bromo-2-(3-((*terc*-butildimetilsilil)óxi)propil)fenil)etanol (9,78 g, Produção: 55%) como um óleo amarelo. EM (ESI): *m*/*z* 370 $[M - H_2O + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,50-7,47 (m, 2 H), 7,11-7,07 (m, 1 H), 4,95 (dd, *J* = 3,6 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 3,74-3,69 (m, 2 H), 3,02 (dd, *J* = 3,6 Hz, *J* = 12,8 Hz, 1 H), 2,95-2,83 (m, 2 H), 2,78-2,73 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 1,83-1,76 (m, 2 H), 0,97 (s, 9 H), 0,69 (s, 6 H).

Sal de cloridrato de 3-(2-(2-Amino-1-hidroxietil)-6-bromofenil) propan-1-ol (23-7)

[00427] A uma solução de 2-amino-1-(3-bromo-2-(3-((*terc*-butildimetilsilil)óxi)propil)fenil) etanol (10,3 g, 26,5 mmols) em metanol (75 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio (5,79 g, 159 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi concentrada. O resíduo foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

(6-Bromo-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina (23-8)

[00428] A uma solução de sal de cloridrato de 3-(2-(2-amino-1-hidroxietil)-6-bromofenil)propan-1-ol (9,19 g, 26,4 mmols) em 1,4-dioxano (5 mL) foi adicionado trifluorometanossulfonato de trimetilsilila (35 mL). A mistura de reação foi aquecida para 65 ºC e agitada naquela temperatura durante 24h. A mistura resfriada foi vertida em água gelada. A mistura de reação foi usado diretamente para a etapa seguinte.

((6-bromo-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (23-9)

[00429] À solução da etapa anterior foi adicionado NaOH aquoso a 10N até o pH~10, dicarbonato de di-terc-butila (8,62 g, 39,5 mmols) em acetato de etila (100 mL) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2h. Acetato de etila (75 mL) foi adicionado. Em seguida a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (100

mL) durante 3 vezes. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4, filtrada, e concentrada. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida com uma eluição isocrática de DCM (100%) e MeOH (0%) para DCM (90%) e MeOH (10%) para fornecer ((6-bromo-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (4,8 g, pureza: 96 %, Produção: 49%) como um óleo amarelo. EM (ESI): *m*/*z* 356,1 $[M + H]^+$, ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7,49 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,11(d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,01(t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 4,71-4,69 (m, 1 H), 4,23-4,20 (m, 1 H), 3,85-3,80 (m, 2 H), 3,53-3,48 (m, 1 H), 3,47-3,41 (m, 1 H), 3,11-3,05 (m, 1 H), 1,88-1,75 (m, 2 H), 1,49 (s, 9 H).

((6-bromo-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butila (23-10)

[00430] A uma solução de ((6-bromo-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (11 g, 30,8 mmols) em THF (150 mL) foi adicionado hidreto de sódio (2,76 g, 92,4 mmols). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min, e em seguida iodometano (8,74 g, 61,6 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16h. Água (50 mL) foi adicionada a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil separatório. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi lavada com acetato de etila (2 x 100 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O óleo resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida com uma eluição de gradiente de acetato de etila (0%) e éter de petróleo (100%) para acetato de etila (10%) e éter de petróleo (90%) para fornecer ((6-bromo-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil) (metil) carbamato de *terc*-butila (10,2 g, pureza: 98 %, Produção: 89%) como um óleo amarelo. EM (ESI): *m*/*z* 370 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,50-7,49 (m, 1 H), 7,09-6,98 (m, 2 H), 4,91-4,86 (m, 1

H), 4,13-4,07 (m, 1 H), 3,96-3,64 (m, 2 H), 3,45-3,35 (m, 2 H), 3,13-3,12 (m, 1 H), 2,95 (s, 3 H),1,93 (s, 1 H), 1,67 (s, 1 H) (m, 1 H), 1,41 (s, 9 H).

((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (23-11)

[00431] A uma solução de ((6-bromo-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil)carbamato de terc-butila (2,0 g, 5,61 mmol) em 1,4-dioxano (20 mL) foram adicionados 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,70 g, 6,73 mmol), acetato de potássio (1,64 g, 16,8 mmol) e 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,70 g, 6,73 mmol). A mistura de reação foi aquecida para 90 ºC e agitada naquela temperatura durante 8 h. A mistura de reação foi concentrada para secura, o resíduo foi usado para a etapa seguinte sem outra purificação.

Metil((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (23-12)

[00432] A uma solução de 1-(6-bromo-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*] oxepin-1-il)-N-metila metanamina (2,5 g, 9,25 mmol) em 1,4-dioxano (30 mL) foram adicionados 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (3,50 g, 13,8 mmol), acetato de potássio (2,71 g, 27,7 mmol) e dicloridrato de lambda2-ferro paládio bis(2-(difenilfosfanil) ciclopenta-2,4-dien-1-ida) (676 mg, 925 µmol). A mistura de reação foi aquecida para 95ºC e agitada naquela temperatura durante 4 h. A solução de reação foi concentrada em vácuo para fornecer o produto bruto que foi usado diretamente para etapa seguinte. EM (ESI): *m/z* 318,1 $[M + H]^+$.

((6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil) carbamato de *terc*-butila (23-13)

[00433] A uma solução de ((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metil)carbamato de *terc*-buti-

la (2,08 g, 5,16 mmols) em 1,4-dioxano (20 mL) e água (8 mL) foram adicionados carbonato de césio (5,01 g, 15,4 mmol), Bis(tri-*terc*-butilfosfina)paládio(0) (263 mg, 516 µmol) e 2-bromopiridina (1,05 g, 6,70 mmols). A mistura de reação foi aquecida para e agitada a 90 ºC durante 16 h. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi diluído com acetato de etila (100 mL) e H_2O (50 mL). A fase de água foi extraída com acetato de etila (50 mL) durante 3 vezes. A fase aquosa foi lavada com salmoura, secada sobre Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O óleo resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida com uma eluição de gradiente de DCM (100%) e MeOH (0%) para MeOH (10%) e DCM (90%) para fornecer ((6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (882 mg, pureza: 98%, Produção: 48%) como um óleo amarelo. EM (ESI): *m/z* 355 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4): δ 8,71 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 8,39 (td, J = 2,0/8,0 Hz, 1 H), 7,35-7,33 (m, 1 H), 7,31-7,25 (m, 3 H), 5,07 (s, 1 H), 4,80-4,77 (m, 1 H), 4,24-4,21 (m, 1 H), 3,91-3,84 (m, 2 H), 3,56-3,50 (m, 1 H), 3,16-3,10 (m, 1 H), 2,88-2,81 (m, 1 H), 1,92-1,84 (m, 1 H), 1,77-1,70 (m, 1 H), 1,49 (s, 9 H).

Metil((6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil) carbamato de *terc*-butila (23-14)

[00434] A uma solução de metil((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metil)carbamato de terc-butila (2,81 g, 6,75 mmol) em 1,4-dioxano (30 mL) e água (10 mL) foram adicionados Cs_2CO_3 (6,58 g, 20,2 mmol), 2-bromopiridina (1,59 g, 10,1 mmol) e tetracis(trifenilfosfina)paládio (780 mg, 675 µmol). A mistura de reação foi aquecida para 95 ºC e agitada naquela temperatura durante 16 h. A solução de reação foi concentrada. Acetato de etila (50 mL) e água (40 mL) foram adicionados a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil de separação. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com NaCl

aquoso saturado (20 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentradps em vácuo. O óleo resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida com uma eluição de gradiente de acetato de etila (0%) e éter de petróleo (100%) para acetato de etila (30%) e éter de petróleo (70%) para fornecer metil((6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (1,69 g, Produção: 68%) como um óleo amarelo. EM (ESI): *m*/*z* 369,2 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d_4): δ 8.61 (d, *J* = 4,4 Hz, 2 H), 7,94 (td, *J* = 1,6/7,6 Hz, 1 H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,31-7,23 (m, 3 H), 5,03 (dd, *J* = 4,0/9,2 Hz, 1 H), 4,17-4,09 (m, 1 H), 3,92-3,76 (m, 2 H),3,70-3,57 (m, 1 H), 3,09-3,04 (m, 1 H), 2,98 (s, 3 H), 2,85-2,75 (m, 1 H), 1,86 (s, 1 H), 1,68-1,66 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H).

(6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metilcarbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila (23-15) e (6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metilcarbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila (23-16)

[00435] O (6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metilcarbamato de *terc*-butila racêmico (1,1 g, 3,10 mmols) foi separado em seus enantiômeros (6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metilcarbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila e (6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metilcarbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila por SFC preparativa usando coluna: OD 20 × 250 mm, 10 µm (Daicel) e fase móvel: CO_2/Metanol (0,2% de Metanol-Amônia) = 85/15. A taxa de fluxo foi de 80 g/min, pressão de retorno foi de 100 bar e tempo de ciclo de injeções em pilha foi de 8,0 min. (6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metilcarbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila (420 mg, Produção: 38%, tempo de retenção 1,06 min) como um sólido amarelo e (6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metilcarbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila (410 mg, Produção: 37%, tempo de retenção 1,42 min) como um sólido amarelo.

metil((6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil)carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila (23-17) e metil((6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*] oxepin-1-il)metil)carbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila (23-18)

[00436] O metil((6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila racêmico (1300 mg, 3,52 mmols) foi separado em seus enantiômeros metil((6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil)carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila e metil ((6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil)carbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila por SFC preparativa usando coluna: OZ 20 × 250 mm, 10 µm (Daicel) e fase móvel: CO_2/IPA (0,2% de Metanol-Amônia) = 87/13. A taxa de fluxo foi de 80 g/min, pressão de retorno foi de 100 bar e tempo de ciclo de injeções em pilha foi 8,0 min. metil((6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil)carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila (600 mg, Produção: 45%, tempo de retenção 2,89 min) como um óleo amarelo claro e metil((6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil)carbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila (610 mg, Produção: 47%, tempo de retenção 3,81 min) como um óleo amarelo.

Sal de cloridrato de (*R*)-(6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c] oxepin-1-il)metanamina (Composto 158)

[00437] A uma solução de ((6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil)carbamato de rel-(R)-terc-butila (400 mg, 1,12 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio em metanol (2,24 mL, 6,72 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 hs. A mistura foi concentrada para obter o composto do título (330 mg, pureza: 100%, Produção: 90%) como sólido branco. EM (ESI): *m/z* 255 $[M + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,96 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 8,48-7,39 (m, 4 H), 7,93-7,89 (m, 2 H), 7,43-7,38 (m, 3 H), 5,10-5,08 (m, 1 H), 4,18-4,15 (m, 1 H), 3,99-3,92 (m, 1 H), 3,41-3,33 (m, 2 H), 2,89-2,81 (m, 2 H), 1,72 (s, 2 H).

Sal de cloridrato de (*S*)-(6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c] oxepin-1-il)metanamina (Composto 159)

[00438] A uma solução de ((6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo [*c*] oxepin-1-il)metil)carbamato de rel-(S)-terc-butila (410 mg, 1,17 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio a 3M em metanol (2,34 mL, 7,02 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4h. Em seguida, a mistura de reação foi concentrada para fornecer sal de cloridrato de rel-(*S*)-(6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina (353 mg, pureza: 98%, Produção: 92%) como um sólido branco. EM (ESI): *m/z* 255 $[M + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,89 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 8,47-7,42 (m, 4 H), 7,92-7,90 (m, 2 H), 7,44-7,39 (m, 3 H), 5,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,17-4,15 (m, 1 H), 3,99-3,93 (m, 1 H), 3,41-3,32 (m, 2 H), 2,89-2,80 (m, 2 H), 1,72 (s, 2 H).

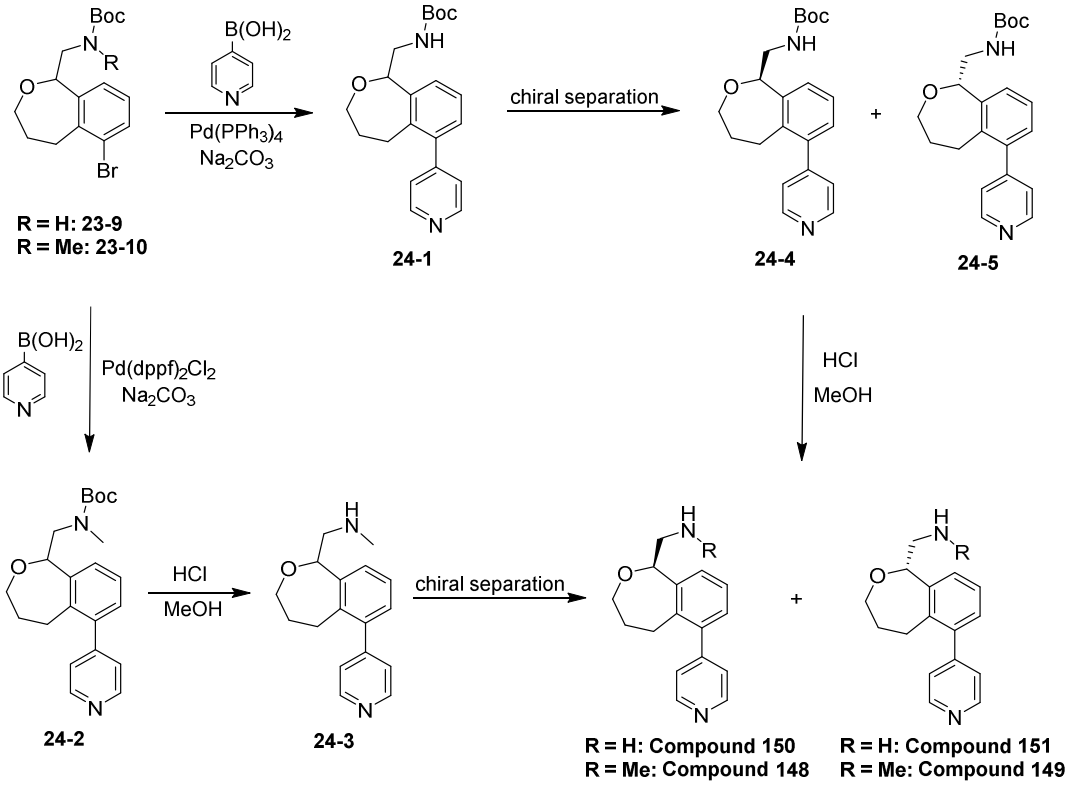
Sal de cloridrato de (*R*)-N-Metil-1-(6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina (Composto 156)

[00439] A uma solução de metil((6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil)carbamato de rel-(R)-terc-butila (590 mg, 1,60 mmol) em metanol (8 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio a 3M em metanol (4,27 mL, 12,8 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. O solvente foi concentrado para obter o sal de cloridrato de rel-(*R*)-*N*-metil-1-(6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metanamina (506 mg, 1,48 mmol, Produção: 93%, tempo de retenção 4,29 min, valor ee 100%) como um sólido branco. EM (ESI): *m*/*z* 269,2 $[M + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,99 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,92 (s, 1 H), 8.64 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46-7,39 (m, 3 H), 5,28 (dd, *J* = 4,0/9,2 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,53-3,52 (m, 2H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,77-2,73 (m, 1H), 2,65 (t, *J* = 5,2 Hz, 3H),1,76-1,71 (m, 2H).

Sal de cloridrato de (*S*)-N-Metil-1-(6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-benzo[c]oxepin-1-il)metanamina (Composto 157)

[00440] A uma solução de metil((6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-benzo[*c*]oxepin-1-il)metil)carbamato de rel-(S)-terc-butila (600 mg, 1,62 mmol) em metanol (8 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio a 3 M em metanol (4,3 mL, 12,9 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. A LC-EM indicou que a reação foi concluída. O solvente foi concentrado para obter o sal de cloridrato de rel-(*S*)-*N*-metil-1-(6-(piridin-2-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina (520 mg, 1,53 mmol, pureza: 99%, Produção: 94%, tempo de retenção 4,89 min, valor ee 100%) como um sólido branco. EM (ESI): *m*/*z* 269,2 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ 8,97 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 8,76 (dt, *J* = 1,2/7,6 Hz, 1H), 8,19 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 8,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55-7,51 (m, 3 H), 5,22 (dd, *J* = 4,0/10 Hz, 1 H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 1 H), 3,73-3,64 (m, 2 H), 3,11-3,04 (m, 1 H), 2,95-2,89 (m, 4 H), 1,91-1,81 (m, 2H).

Esquema 24



Legendas: separação quiral - composto

Síntese de Compostos 148, 149, 150 e 151

((6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (24-1)

[00441] A uma solução de ((6-bromo-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo [c]oxepin-1-il)metil)carbamato de terc-butila (1,5 g, 4,21 mmol) em 1,4-dioxano (15 mL) e água (5 mL) foram adicionados tetracis(trifenilfosfina)paládio (486 mg, 421 µmol), carbonato de sódio (1,33 g, 12,6 mmol) e ácido piridin-4-ilborônico (620 mg, 5,05 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 90 °C e agitada naquela temperatura durante 12 h. A solução de reação foi filtrada. O filtrado foi diluído com acetato de etila (50 mL) e água (50 mL). Acetato de etila (50 mL) foi adicionado a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil de separação. As camadas foram separadas e a fase org/aq foi lavada com água (15 mL) e NaCl aquoso saturado (15 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, fil-

trados e concentrados em vácuo. O óleo resultante foi purificado por HPLC de fase reversa com uma eluição de gradiente em água (95%) e acetonitrila (5%) para água (45%) e acetonitrila (55%) para fornecer ((6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (1,07 g, pureza: 98 %, Produção: 72%) como um óleo amarelo. EM (ESI): *m*/*z* 355,2 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (500 MHz, Metanol-d_4): δ 8,47 (dd, *J* = 1,5/4,5 Hz, 2 H), 7,24 (dd, *J* = 1,5/4,5 Hz, 2 H), 7,2-7,14 (m, 2 H), 7,05-7,03 (m, 1 H), 4,71-4,68 (m, 1 H), 4,09-4,06 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 1 H), 3,61-3,57 (m, 1 H), 3,39-3,35 (m, 1 H), 2,91-2,87 (m, 1 H), 2,77-2,72 (m, 1 H), 1,68-1,66 (m, 1 H), 1,60 a 1,55 (m, 1H), 1,29 (s, 9 H).

Metil((6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (24-2)

[00442] A uma solução de ((6-bromo-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*] oxepin-1-il)metil) (metil)carbamato de terc-butila (2,0 g, 5,40 mmol) em dioxano (30 mL) e água (10 mL) foram adicionados ácido piridin-4-ilborônico (995 mg, 8,10 mmol), carbonato de césio (5,27 g, 16,2 mmol) e paládio bis(2-(difenilfosfanil)ciclopenta-2,4-dien-1-ida)dicloridrato de lambda2-ferro (395 mg, 540 µmol). A mistura de reação foi aquecida para 92 °C e agitada naquela temperatura durante 6 h. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi diluído com acetato de etila (150 mL), água (40 mL) foi adicionada a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil de separação. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com NaCl aquoso saturado (40 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O óleo resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e acetato de etila (0%) para acetato de etila (40%) e éter de petróleo (60%) para fornecer metil((6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil) carba-

mato de terc-butila (1,42 g, pureza: 98%, Produção: 72%) como um óleo amarelo. EM (ESI): *m*/*z* 369,2 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 8.65 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 7,23-7,12 (m, 5 H), 4,95 (s, 1 H), 4,15-3,76 (m, 3 H), 3,55-3,37 (m, 1 H), 3,04-2,96 (m, 4 H), 2,82-2,71 (m, 1 H), 1,89 (s, 1 H), 1,63 (s, 1 H), 1,44 (s, 9 H).

N-Metil-1-(6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina (24-3)

[00443] A uma solução de *terc*-butila metil((6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil)carbamato de (1100 mg, 2,98 mmol) em metanol (10 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio a 3 M em metanol (7,9 mL, 23,8 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 6 h. A solução foi concentrada em vácuo. O resíduo foi dissolvido em 20 mL de água baseada por NaOH a 7N até pH ~9, e extraído por acetato de etila (5 x 60 mL). A fase orgânica foi lavada com NaCl saturado aquoso (25 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo para obter o composto desejado (697 mg, pureza: 99%, Produção: 87%). EM (ESI): *m*/*z* 269,2 $[M+H]^+$.

(6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metilcarbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila (24-4) e (6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metilcarbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila (24-5)

[00444] O (6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il) metilcarbamato de *terc*-butila racêmico (1,1 g, 3,10 mmols) foi separado em seus enantiômeros, (6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo [*c*]oxepin-1-il)metilcarbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila e (6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metilcarbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila por SFC preparativa usando coluna: SC 20 × 250 mm, 10 μm (Daicel) e fase móvel: CO_2/Metanol (0,2% de Metanol-Amônia) = 70/30. A taxa de fluxo foi 80 g/min, pressão de retorno foi de 100 bar e

tempo de ciclo de injeções em pilha foi de 5 min. (6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metilcarbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila (401 mg, Produção: 36%, tempo de retenção 3,01 min) como um sólido amarelo e (6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metilcarbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila (387 mg, Produção: 35%, tempo de retenção 3,77 min) como um sólido amarelo.

Rel-(*R*)-*N*-Metil-1-(6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina (Composto 148) e rel-(*S*)-*N*-metil-1-(6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metanamina (Composto 149)

[00445] A *N*-metil-1-(6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c] oxepin-1-il)metanamina racêmica (697 mg, 2,59 mmols) foi separada em rel-(*R*)-*N*-metil-1-(6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina e rel-(*S*)-*N*-metil-1-(6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo [*c*]oxepin-1-il)metanamina por SFC preparativa usando coluna: OD 20 × 250 mm, 10µm (Daicel) e fase móvel: n-Hex (0,1% de DEA) : EtOH (0,1% de DEA) = 9:1. A taxa de fluxo foi de 80 g/min, pressão de retorno foi de 100 bar e tempo de ciclo de injeções em pilha foi de 14,0 min. rel-(*R*)-*N*-metil-1-(6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metanamina (300 mg, Produção: 43%, tempo de retenção 7,442 min) como um óleo amarelo claro e rel-(*S*)-*N*-metil-1-(6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metanamina (300 mg, Produção: 43%, tempo de retenção 9,033 min) como um óleo amarelo.

Rel-(*R*)-(6-(Piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina (Composto 150)

[00446] A uma mistura de ((6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo [c]oxepin-1-il)metil)carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila (390 mg, 1,10 mmols) em 6 mL de metanol foi adicionada solução de metanol-HCl a 3M, 3 mL. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2h. Em seguida, a mistura foi concentrada para obter o composto desejado (334,4 mg, pureza: 100 %, Produção: 93%) como sólido branco.

EM (ESI): *m/z* 255 $[M + H]^+$, ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,96 (d, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 8,42 (s, 3 H), 7,94 (d, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 7,40-7,35 (m, 2 H), 7,30 (dd, *J* = 1,5/7,0 Hz, 1 H), 5,10 (dd, *J* = 2,5/10,5 Hz, 1 H), 4,17 (dd, *J* = 3,5/9,0 Hz, 1 H), 4,00-3,95 (m, 1 H), 3,40-3,33 (m, 2 H), 2,88-2,87 (m, 2 H), 1,73 (s, 2 H).

Rel-(*S*)-(6-(Piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina (Composto 151)

[00447] A uma mistura de ((6-(piridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo [c] oxepin-1-il)metil)carbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila (377 mg, 1,06 mmols) em 6 mL de metanol foi adicionada solução de metanol-HCl a 3M, 3 mL. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2h. Em seguida, a mistura foi concentrada para obter o composto desejado (330,2 mg, pureza: 100 %, Produção: 96%) como sólido branco. EM (ESI): *m/z* 255 $[M + H]^+$, ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6): δ 8,95 (d, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 8,39 (s, 3 H), 7,92(d, *J* = 5,0 Hz, 2 H), 7,40-7,35 (m, 2 H), 7,30 (dd, *J* = 1,5/7,0 Hz, 1 H), 5,08 (d, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 4,18 (dd, *J* = 3,5/9,0 Hz, 1 H), 4,00-3,94 (m, 1 H), 3,41-3,34 (m, 2 H), 2,88-2,87 (m, 2 H), 1,73 (s, 2 H).

Rel-(*R*)-(6-(Pirimidin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina (Composto 166)

[00448] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 23, substituindo 4-bromopirimidina por 2-bromopiridina. (400 mg, pureza: 100%, Produção: 81%) como sólido branco. EM (ESI): *m/z* 256 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,28 (s, 1 H), 8,89 (d, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 8,35 (s, 3 H), 7,63 (d, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 7,35-7,28 (m, 3 H), 5,06 (dd, *J* = 4,8/10,6 Hz, 1 H), 4,16-4,14 (m, 1 H), 3,98-3,91 (m, 1 H), 3,40-3,29 (m, 2 H), 3,06-3,02 (m, 1 H), 2,87-2,80 (m, 1 H), 1,73-1,72 (m, 2 H).

Rel-(*S*)-(6-(Pirimidin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il) metanamina (Composto 167)

[00449] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 23, substituindo 4-bromopirimidina por 2-bromopiridina. (410 mg, pureza: 100%, Produção: 83%) como sólido branco. EM (ESI): *m/z* 256 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,89 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 8,48 (s, 4 H), 7,63 (dd, *J* = 1,6/5,2 Hz, 1 H), 7,36-7,27 (m, 3 H), 5,06 (dd, *J* = 2,4/10,4 Hz, 1 H), 4,17-4,14 (m, 1 H), 3,97-3,91 (m, 1 H), 3,44-3,30 (m, 2 H), 3,07-3,01 (m, 1 H), 2,87-2,80 (m, 1 H), 1,76-1,66 (m, 2 H).

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-(6-(Tiazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo [c]oxepin-1-il)metanamina (Composto 170)

[00450] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 24, substituindo 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol por ácido piridin-4-ilborônico. Sólido branco (358 mg, pureza: 100%, Produção: 82%). EM (ESI): *m/z* 261,1 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,25 (s, 1 H), 8,38(s, 3 H), 7,87 (s, 1 H), 7,33-7,24 (m, 3 H), 6,87 (m, 3 H), 5,07 (dd, *J* = 2,4/10,6 Hz, 1 H), 4,16 (dd, *J* = 2,4/8,0 Hz, 1 H), 3,95 (td, *J* = 2,8/11,6 Hz, 1 H), 3,40-3,28 (m, 2 H), 3,08-3,03 (m, 1 H), 2,89-2,83 (m, 1 H), 1,77-1,64 (m, 2 H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-(6-(Tiazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo [c]oxepin-1-il)metanamina (Composto 171)

[00451] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 24, substituindo 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol por ácido piridin-4-ilborônico. Sólido branco (358 mg, pureza: 100%, Produção: 84%). EM (ESI): *m/z* 261,1 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,24 (s, 1 H), 9,00 (s, 1H), 8,36 (s, 3 H), 7,87 (s, 1 H), 7,33-7,24 (m, 3 H), 5,06 (dd, *J* = 2,8/10,4 Hz, 1 H), 4,16 (dd, *J* = 2,4/12,0 Hz, 1 H), 3,95 (td, *J* = 2,4/11,6 Hz, 1 H), 3,42-3,28 (m, 2 H), 3,08-3,03 (m, 1 H), 2,89-2,83 (m, 1 H), 1,77-1,65 (m, 2 H).

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-(5-Fenilisocroman-1-il)metanamina (Composto 130)

[00452] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 7, substituindo ácido fenilborônico por ácido piridina-3-il-borônico. Sólido branco. EM (ESI): *m*/*z* 240,2 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): *δ* 8,13 (s, 1 H), 7,48-7,44 (m, 2 H), 7,41-7,28 (m, 5 H), 7,19-7,18 (m, 1 H), 5,05 (d, *J* = 9,6 Hz,1 H), 4,02-3,97 (m, 1 H), 3,71-3,65 (m, 1 H), 3,44-3,43 (m, 1 H), 3,17-3,10 (m, 1 H), 2,81-2,74 (m, 1 H), 2,58-2,51 (m, 1 H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-(5-Fenilisocroman-1-il)metanamina (Composto 131)

[00453] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 7, substituindo ácido fenilborônico por ácido piridina-3-il-borônico. Sólido branco. EM (ESI): *m*/*z* 240,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): *δ* 8,24 (s, 1 H), 7,47-7,44 (m, 2 H), 7,40-7,27 (m, 5 H), 7,19-7,17 (m, 1 H), 5,07 (d, *J* = 8,0 Hz,1 H), 4,01-3,96 (m, 1 H), 3,70-3,65 (m, 1 H), 3,43-3,41 (m, 1 H), 3,13 (bs, 1 H), 2,80-2,73 (m, 1 H), 2,58-2,51 (m, 1 H).

Sal de cloridrato de rel-(R)-N-Metil-1-(5-fenilisocroman-1-il)metanamina (Composto 128)

[00454] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 18, substituindo ((5-fenilisocroman-1-il)metil) carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila por ((7-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila. Sólido branco. EM (ESI): *m*/*z* 254,2 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, metanol-*d4*): *δ* 7,46-7,43 (m, 2 H), 7,39-7,31 (m, 4 H), 7,25-7,20 (m, 2 H), 5,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,16-4,11 (m, 1 H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1 H), 3,40-3,33 (m, 1 H), 2,96-2,88 (m, 1 H), 2,80 (s, 3 H), 2,59-2,53 (m, 1 H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-*N*-Metil-1-(5-fenilisocroman-1-il)metanamina (Composto 129)

[00455] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 18, substituindo ((5-fenilisocroman-1-il)metil) carbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila por ((7-(piridin-4-il)isocroman-1-il) metil)carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila. Sólido branco. EM (ESI): *m*/*z* 254,2 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 9,35 (bs, 1 H), 8,81 (bs, 1H), 7,47-7,44 (m, 2 H), 7,40-7,32 (m, 4 H), 7,26 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 5,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,021-3,97 (m, 1 H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1 H), 3,31-3,23 (m, 1 H), 2,79-2,72 (m, 1 H), 2,61 (t, *J* = 5,2 Hz, 3 H), 2,60-2,53 (m, 1 H).

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-*N*-Metil-1-(6-(tiazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina (Composto 168)

[00456] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 24, substituindo 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol por ácido piridina-4-il-borônico, e substituindo carbonato de césio por carbonato de sódio. Sólido amarelo. EM (ESI): *m*/*z* 275,1 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,60 (s, 1 H), 9,23 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,34-7,27 (m, 2 H), 7,24-7,22 (m, 1 H), 5,19 (dd, *J* = 4,4/9,2 Hz, 1 H), 4,17 (dd, *J* = 2,4/12 Hz, 1 H), 3,97 (td, *J* = 2,8/11,6 Hz, 1 H), 3,55-3,45 (m, 2 H), 3,09-3,04 (m, 1 H), 2,91-2,85 (m, 1 H), 2,65 (t, *J* = 5,6 Hz, 3H), 1,78-1,63 (m, 2H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-*N*-Metil-1-(6-(tiazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina (Composto 169)

[00457] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 24, substituindo 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol por ácido piridina-4-il-borônico, e substituindo carbonato de césio por carbonato de sódio. Sólido amarelo. EM (ESI): *m*/*z* 275,1 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6):): δ 9,60 (s, 1 H), 9,23 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,34-7,27 (m, 2 H), 7,24-7,22 (m, 1 H), 5,19 (dd, *J* = 4,0 Hz, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,17 (dd, *J* = 2,4 /12,0 Hz, 1 H), 3,97 (td, *J* = 3,2 /12,0 Hz, 1 H), 3,53-3,49 (m, 2 H), 3,09-3,04

(m, 1 H), 2,91-2,85 (m, 1 H), 2,65 (t, *J* = 5,2 Hz, 3 H), 1,79-1,62 (m, 2H).

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-*N*-Metil-1-(6-(pirimidin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina (Composto 164)

[00458] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 24, substituindo 4-cloropirimidina por 4-bromopiridina. Sólido amarelo. EM (ESI): *m*/*z* 270,1 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,77 (s, 1 H), 9,31 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,92 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 7,66 (dd, *J* = 1,2/5,2 Hz, 1 H) 7,37-7,33 (m, 2 H), 7,30-7,27 (m, 1 H), 5,24 (dd, *J* = 4,0 /9,6 Hz, 1 H), 4,16 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,02-3,95 (m, 1 H), 3,55-3,47 (m, 2 H), 3,08-3,04 (m, 1 H), 2,90-2,84 (m, 1 H), 2,65 (t, *J* = 4,2 Hz, 3 H), 1,75-1,74 (m, 2H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-*N*-Metil-1-(6-(pirimidin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina (Composto 165)

[00459] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 24, substituindo 4-cloropirimidina por 4-bromopiridina. Sóliso amarelo. EM (ESI): *m*/*z* 270,1 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,66 (s, 1 H), 9,30 (d, *J* = 1,2 Hz, 1 H), 8,91 (d, *J* = 4,2 Hz, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 7,65 (dd, *J* = 1,2 /4,6 Hz, 1 H) 7,37-7,33 (m, 2 H), 7,29-7,27 (m, 1 H), 5,22 (dd, *J* = 4,0 /9,2 Hz, 1 H), 4,18-4,15 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 1 H), 3,55-3,47 (m, 2 H), 3,08-3,04 (m, 1 H), 2,91-2,84 (m, 1 H), 2,65 (t, *J* = 4,2 Hz, 3 H), 1,75-1,74 (m, 2H).

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-*N*-((5-(Piridin-4-il)isocroman-1-il)metil) etanamina (Composto 66)

[00460] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 19, substituindo ((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de rel-(*R*)-*terc*-butila por ((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (+/-)-*terc*-butila. Sólido branco. EM (ESI): *m*/*z* 269,2 $[M+H]^+$, H-RMN: ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 9,49 (s, 1 H), 8,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 8,85 (s, 1 H), 8,08 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 7,50-

7,46 (m, 2 H), 7,39-7,37 (m, 1 H), 5,28 (d, *J* = 9,2 Hz,1 H), 4,05-4,00 (m, 1 H), 3,75-3,69 (m, 1 H), 3,58-3,53 (m, 1 H), 3,28-3,21 (m, 1 H), 3,06-3,01 (m, 2 H), 2,89-2,83 (m, 1 H), 2,70-2,64 (m, 1 H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-*N*-((5-(Piridin-4-il)isocroman-1-il) metil)etanamina (Composto 67)

[00461] O composto do título foi preparado usando o procedimento mostrado no Esquema 19, substituindo ((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de rel-(*S*)-*terc*-butila por ((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (+/-)-*terc*-butila. Sólido branco. EM (ESI): *m*/*z* 269,2 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): *δ* 9,56 (s, 1 H), 8,99 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 8,87 (s, 1 H), 8,11 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 7,51-7,46 (m, 2 H), 7,40-7,37 (m, 1 H), 5,29 (d, *J* = 9,2 Hz,1 H), 4,05-3,99 (m, 1 H), 3,75-3,69 (m, 1 H), 3,57-3,52 (m, 1 H), 3,29-3,21 (m, 1 H), 3,06-3,01 (m, 2 H), 2,90-2,83 (m, 1 H), 2,70-2,64 (m, 1 H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H).

Síntese de Composto 105

metil((5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila

[00462] A uma solução de (5-bromoisocroman-1-il)metil(metil) carbamato de (*S*)-*terc*-butila (1,0 g, 2,80 mmols) em tolueno (4 mL) foi adicionado tetra-cis(trifenilfosfano)paládio (485 mg, 420 µmol) e 2-(tributilestanil)oxazol (748 mg, 2,09 mmols) em rt sob atmosfera de N_2. Após agitar em temperatura ambiente 10 min, sob atmosfera de N_2, o frasconete selado foi irradiado no micro-ondas em um Biotage Smith Synthesis a 130 ºC durante 2 h. A mistura resultante foi concentrada e purificado por HPLC de fase normal com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e EtOAc (0%) para éter de petróleo (90%) e EtOAc (10%) para fornecer metil((5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de (*S*)-*terc*-butila (500 mg, Produção: 69%) como um óleo

incolor. EM (ESI): *m/z* 367 $[M + Na]^+$.

Dicloridrato de (*S*)-*N*-metil-1-(5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 105)

[00463] Uma solução de metil((5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de (*S*)-*terc*-butila (480 mg, 1,39 mmols) em HCl a 4M em EtOAc (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. A reação foi monitorada por LCMS. Após concentração, o resíduo foi lavado com EtOAc (2 x 5 mL) para fornecer dicloridrato de (*S*)-*N*-metil-1-(5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metanamina (330 mg, Produção: 97%) um sólido branco. EM (ESI): *m/z* 245 $[M + H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4): δ 8,04 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 1,6/7,6 Hz, 1 H), 7,44-7,37 (m, 3H), 5,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 4,25-4,20 (m, 1 H), 3,85-3,79 (m, 1 H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,37-3,26 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,76 (s, 3H).

Síntese de Composto 126 e Composto 127

Dicloridrato de (*R*)-1-(5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina (Composto 126)

[00464] Uma solução de (5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il) metil(metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (500 mg, 1,3 mmol, 1,0 eq.) em HCl/EA (20 mL, 3 M) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi concentrada para fornecer dicloridrato de (*R*)-1-(5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina (300 mg, Produção: 65%), EM (ESI): *m*/*z* 269 $[M + H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,28 (bs, 3H), 7,75 (bs, 2H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,33-7,31 (m, 1H), 5,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1 H), 3,46-3,45 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 1 H), 2,90-2,82 (m, 1 H), 2,76 (s, 6 H), 2,68-2,62 (m, 1H).

(5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)metil(metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila

[00465] A uma solução de (5-bromoisocroman-1-il)metil(metil) car-

bamato de (*R*)-*terc*-butila (500 mg, 1,4 mmol, 1,0 eq.) em dioxano/H_2O (30 mL, 5:1) foram adicionados ácido 2,6-dimetilpiridin-4-ilborônico (423 mg, 2,8 mmol, 2,0 eq.), K_2CO_3 (580 mg, 4,2 mmol, 3,0 eq.) e $Pd(PPh_3)_4$ (161 mg, 0,14 mmol, 0,1 eq.), em seguida agitada em refluxo durante 0 h, monitorada por LC-EM. A mistura de reação foi concentrada para secura, o resíduo foi purificado por coluna em sílica-gel (P.E:EA = 3:1) para fornecer (5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)metil(metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (500 mg, Produção: 93%), EM (ESI): *m*/*z* 269 $[M -100 + H]^+$.

(5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)metil(metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila

[00466] A uma solução de (5-bromoisocroman-1-il)metil(metil) carbamato de (*S*)-*terc*-butila (500 mg, 1,4 mmol, 1,0 eq.) em dioxano/H_2O (30 mL, 5:1) foram adicionados ácido 2,6-dimetilpiridin-4-ilborônico (423 mg, 2,8 mmol, 2,0 eq.), K_2CO_3 (580 mg, 4,2 mmol, 3,0 eq.) e $Pd(PPh_3)_4$ (161 mg, 0,14 mmol, 0,1 eq.), em seguida agitada em refluxo durante 0 h, monitorada por LC-EM. A mistura de reação foi concentrada ara secura, o resíduo foi purificado por coluna em sílica-gel (P.E:EA = 3:1) para fornecer (5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)metil(metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (500 mg, Produção: 93%), EM (ESI): *m*/*z* 269 $[M -100 + H]^+$.

Dicloridrato de (*S*)-1-(5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina (Composto 127)

[00467] A solução de (5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)metil (metil) carbamato de (*S*)-*terc*-butila (500 mg, 1,3 mmol, 1,0 eq.) em HCl/EA (20 mL, 3 M) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi concentrada para fornecer dicloridrato de (*S*)-1-(5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina (300 mg, Produção: 65%), EM (ESI): *m*/*z* 269 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,28 (bs, 3H), 7,75 (bs, 2H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,33-7,31 (m,

1H), 5,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1 H), 3,46-3,45 (m, 1H), 3,13-3,05 (m, 1 H), 2,90-2,82 (m, 1 H), 2,76 (s, 6 H), 2,68-2,62 (m, 1H).

Síntese de Composto 124 e Composto 125

(5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)metil(metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila

[00468] A uma solução de (*R*)-*terc*-butila (5-bromoisocroman-1-il)metil(metil)carbamato de (500 mg, 1,4 mmol, 1,0 eq.) em dioxano/H_2O (30 mL, 5:1) foram adicionados ácido 2,6-dimetilpiridin-4-ilborônico (423 mg, 2,8 mmol, 2,0 eq.), K_2CO_3 (580 mg, 4,2 mmol, 3,0 eq.) e $Pd(PPh_3)_4$ (161 mg, 0,14 mmol, 0,1 eq.), em seguida agitada em refluxo durante 0 h, monitorada por LC-EM. A mistura foi concentrada, em seguida, a purificação por coluna em sílica-gel (P.E:EA = 3:1) forneceu (5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)metil(metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (500 mg, Produção: 93%), EM (ESI): *m*/*z* 283 $[M -100 + H]^+$.

Dicloridrato de (*R*)-1-(5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina (Composto 124)

[00469] A uma solução de (5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)metil(metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (500 mg, 1,3 mmol, 1,0 eq.) em HCl/EA (20 mL, 3 M) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h, monitorada por LC-EM. A mistura foi concentrada para fornecer dicloridrato de (*R*)-1-(5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina (500 mg, Produção: 98%). EM (ESI): *m*/*z* 283 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43-9,30 (bs, 1 H), 8,97-8,80 (bs, 1 H), 7,77 (bs, 2 H), 7,49-7,44 (m, 2 H), 7,35-7,32 (m, 1 H), 5,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 4,05-3,99 (m, 1 H), 3,75-3,69 (m, 1 H), 3,59-3,53 (m, 1 H), 3,28-3,21 (m, 1 H), 2,90-2,73 (m, 7 H), 2,69-2,61 (m, 4 H).

(5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)metil(metil)carbamato de (S)-*terc*-butila

[00470] A uma solução de (5-bromoisocroman-1-il)metil(metil) carbamato de (*S*)-*terc*-butila (500 mg, 1,4 mmol, 1,0 eq.) em dioxano/H_2O (30 mL, 5:1) foram adicionados ácido 2,6-dimetilpiridin-4-ilborônico (423 mg, 2,8 mmol, 2,0 eq.), K_2CO_3 (580 mg, 4,2 mmol, 3,0 eq.) e $Pd(PPh_3)_4$ (161 mg, 0,14 mmol, 0,1 eq.), em seguida agitada em refluxo durante 0 h, monitorada por LC-EM. A mistura de reação foi concentrada para secura, o resíduo foi purificado por coluna em sílica-gel (P.E:EA = 3:1) para fornecer (5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)metil(metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (500 mg, Produção: 93%), EM (ESI): *m*/*z* 283 $[M -100 + H]^+$.

Dicloridrato de (*S*)-1-(5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina (Composto 125)

[00471] A uma solução de (5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)metil(metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (500 mg, 1,3 mmol, 1,0 eq.) em HCl/EA (20 mL, 3 M) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h, monitorada por LC-EM. A mistura foi concentrada para fornecer dicloridrato de (*S*)-1-(5-(2,6-dimetilpiridin-4-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina (300 mg, Produção: 65%). EM (ESI): *m*/*z* 283 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32-9,17 (bs, 1 H), 8,91-8,76 (bs, 1 H), 7,75 (bs, 2 H), 7,49-7,42 (m, 2 H), 7,35-7,30 (m, 1 H), 5,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 4,05-3,99 (m, 1 H), 3,75-3,69 (m, 1 H), 3,59-3,54 (m, 1 H), 3,28-3,21 (m, 1 H), 2,90-2,73 (m, 7 H), 2,69-2,61 (m, 4 H)

Sal de cloridrato de rel-(*R*)-*N*-((5-(Piridin-4-il)isocroman-1-il)metil) ciclopropanamina (Composto 180)

[00472] A uma solução de rel-(*R*)-(5-(piridin-4-il)isocroman-1-il) metanamina (650 mg, 2,70 mmol) em metanol (3 mL) foram adicionados (1-etoxiciclopropóxi)trimetilsilano (705 mg, 4,05 mmol), ácido ácético (162 mg) e cianoboro-hidreto de sódio (339 mg, 5,40 mmol), 4 peneiras moleculares (0,2 g) subsequenemente, e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h e 50° C durante 6 h.

Após ser resfriado e concentrado sob pressão reduzida, o resíduo foi dividido entre $NaHCO_3$ (aq, saturado) e DCM. A camada aquosa separada foi extraída com DCM e as fases orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4) e concentradaa. A purificação (cromatografia de coluna rápida, 5% de MeOH em DCM) do produto bruto forneceu o composto do título como um sólido amarelo claro (310 mg, 1,11 mmol, Produção de 41%). EM (ESI): *m/z* 281,1 $[M+H]^+$. A uma solução de rel-(*R*)-N-((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)ciclopropanamina (200 mg, 713 µmol) em metanol (3 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio a 3M em metanol (0,71mL, 2,13 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. A mistura foi concentrada e congelada até a secura para obter o sal de cloridrato de rel-(*R*)-N-((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)ciclopropanamina (213 mg, 603 µmol, Produção de 84%) como um óleo amarelo. EM (ESI): *m/z* 281,1 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, metanol-*d4*): δ 8,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 8,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 7,54-7,51 (m, 2 H), 7,47-7,44 (m, 1 H), 5,28 (dd, *J* = 2,0 Hz, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 4,22-4,17 (m, 1 H), 3,84-3,77 (m, 2 H), 3,51-3,45 (m, 1 H), 3,12-3,06 (m, 1 H), 2,91-2,86 (m, 1 H), 2,69-2,65 (m, 1 H), 1,09-0,94 (m, 4 H).

Sal de cloridrato de rel-(*S*)-*N*-((5-(Piridin-4-il)isocroman-1-il)metil) ciclopropanamina (Composto 181)

[00473] A uma solução de rel-(*S*)-(5-(piridin-4-il)isocroman-1-il) metanamina (750 mg, 3,12 mmol) em metanol (2 mL) foram adicionados (1-etoxiciclopropóxi)trimetilsilano (815 mg, 4,68 mmol), ácido acético (3 gotas), cianoboro-hidreto de sódio (392 mg, 6,24 mmol), 4 peneiras moleculares (0,65 g) subsequentemente e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h e 50° C durante 6 h. Após ser resfriado e concentrado sob pressão reduzida, o resíduo foi dividido entre $NaHCO_3$ (aq, saturado) e DCM. A camada aquosa separada foi extraída com DCM e as fases orgânicas com-

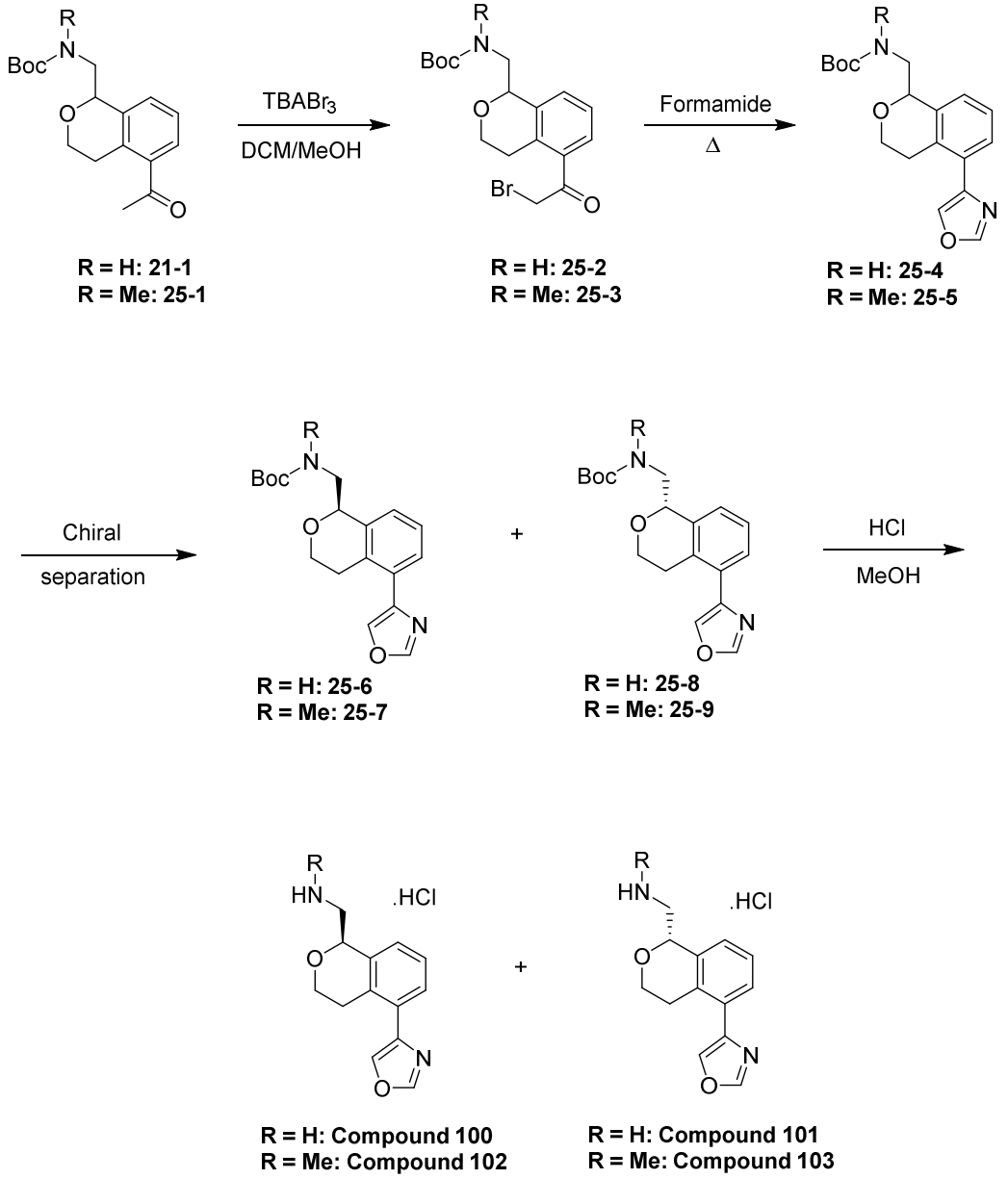
binadas foram secadas (Na_2SO_4) e concentrada. A purificação (cromatografia de coluna rápida, 5% de MeOH em DCM) do produto bruto forneceu o composto do título como um sólido amarelo claro (330 mg, 1,17 mmol, Produção de 38%). EM (ESI): *m/z* 281 $[M+H]^+$. A uma solução de rel-(*S*)-N-((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)ciclopropanamina (220 mg, 784 µmol) em metanol (3 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio a 3 M em metanol (0,78 mL, 2,35 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 min. A mistura foi concentrada e congelada até a secura para fornecer sal de cloridrato de rel-(*S*)-N-((5-(piridin-4-il)isocroman-1-il)metil)ciclopropanamina (223 mg, 631 µmol, Produção de 80%) como um óleo amarelo. EM (ESI): *m/z* 281,1 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, metanol-*d4*): *δ* 8,95 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 8,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 7,54-7,51 (m, 2 H), 7,48-7,44 (m, 1 H), 5,29 (dd, *J* = 2,0 Hz, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 4,22-4,17 (m, 1 H), 3,84-3,77 (m, 2 H), 3,51-3,45 (m, 1 H), 3,14-3,06 (m, 1 H), 2,92-2,86 (m, 1 H), 2,69-2,64 (m, 1 H), 1,09-0,94 (m, 4 H).

Sal de cloridrato de (R)-1-(5-(1H-Imidazol-1-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina (Composto 182)

[00474] A uma solução de ((5-bromoisocroman-1-il)metil)(metil) carbamato de (*R*)-*terc*-butila (900 mg, 2,52 mmols) em NMP (10 mL) em um tubo selado foram adicionados carbonato de césio (821 mg, 2,52 mmols), 1,10-fenantrolina (90,8 mg, 504 µmol), 1H-imidazol (514 mg, 7,56 mmol) e iodeto de cobre(I) (95,9 mg, 504 µmol). A mistura de reação foi aquecida para 110 °C e agitada naquela temperatura durante 24 h. A mistura resfriada foi filtrada. Água (30 mL) e EtOAc (50 mL) foram adicionados ao filtro e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil de separação. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água (15 mL x 2) e solução aquosa de NaCl (15 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O óleo resultante foi purifi-

cado por cromatografia de coluna rápida com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e EtOAc (0%) para EtOAc (65%) e éter de petróleo (35%) para fornecer ((5-(1H-imidazol-1-il)isocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de (R)-terc-butila (735 mg, 2,14 mmol, Produção: 85%) como um óleo amarelo. EM(ESI): *m/z* 344 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 7,59 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 5,05-5,02(m, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,96~3,79 (m, 2H), 3,72-3,66 (m, 1H), 2,99~2,94 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,48-2,44 (m, 1H), 1,49 (s, 9H). A uma solução de ((5-(1H-imidazol-1-il)isocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de (R)-terc-butila (700 mg, 2,03 mmol) em EtOAc (5 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio a 3 M em éter acético (4,03 mL, 12,1 mmol). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. A mistura foi concentrada para fornecer sal de cloridrato de (*R*)-1-(5-(1H-imidazol-1-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina (546 mg, 1,95 mmol, Produção: 96%) como um óleo amarelo. Coluna de HPLC quiral AS-H (250 × 4,6 mm, 5 μm); Fase móvel: n-Hexano (0,1% DEA) :EtOH (0,1% DEA) = 80 : 20; Temp = 40 ºC; Taxa de fluxo = 1,0 mL/min; Tempo de retenção = 5,460 min; valor ee: 100%. EM(ESI): *m/z* 244 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): *δ* 9,65 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,58-7,50 (m, 3H), 5,29 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,51 (s, 3H).

Esquema 25



legenda: formamida-separação quiral-composto

(5-(2-bromoacetil)isocroman-1-il)metilcarbamato de *terc*-butila (25-2)

[00475] A uma solução de ((5-acetilisocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (10,6 g, 32,6 mmol) em diclorometano (160 mL) e metanol (80 mL) foi adicionado tribrometo de tetrabutilamônio (17,2 g, 36,0 mmol) a 0 ºC. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi extraída com diclorometano (1000 mL) e lavada com H_2O (300 mL) e salmoura (300 mL). A camada orgânica foi seca-

da sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O bruto foi adicionado a uma solução de dicarbonato de di-terc-butila em DCM a 0°C. Trietilamina (13,2 g, 130,4 mmols) foi adicionada e a mistura foi agitada durante 12 h. Água foi adicionado e a mistura foi extraída com DCM. A camada orgânica combinada foi lavada com água até a neutralidade, secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (10-20 por cento de acetato de etila/P.E). (5,2 g, Produção: 42%). EM (ESI): *m/z* 407 $[M + Na]^+$.

(5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de *terc*-butila (25-4)

[00476] Uma solução de ((5-(2-bromoacetil)isocroman-1-il)metil) carbamato de *terc*-butila (5,2 g, 13,5 mmols) em formamida (15 mL) foi agitada a 110°C durante 2 h. A mistura foi resfriada para rt e diluída com água. Esta foi extraída com acetato de etila (120 mL x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (10-20 percent acetato de etila/P.E) para fornecer o puro (700 mg, produção de =15 %). EM (ESI): *m/z* 353 $[M + Na]^+$.

(5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de (*R*)-*terc*-butila (25-6) e (5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de (*S*)-*terc*-butila (25-8)

[00477] A mistura racêmica (**25-4)** (700 mg) foi separada por HPLC quiral {Coluna: OJ 20*250mm, 10um (Daicel) e Fase móvel: CO_2/IPA (0,2% de Metanol-Amônia) = 85/15} para fornecer (5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de (*R*)-*terc*-butila (300 mg, Produção: 43%, tempo de retenção 1,84 min, ee: 100%) como um óleo, e (5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de (*S*)-*terc*-butila (300 mg, Produção: 43%, tempo de retenção 1,24 min, ee: 100%) como um óleo.

Sal de HCl de (*R*)-(5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 100)

[00478] A uma solução de (5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il) metilcarbamato de (*R*)-*terc*-butila (300 mg, 0,91 mmols) em 1 mL de metanol foi adicionada solução de HCl a 3 N (3 mL, 9,1 mmols) a 0°C. A reação foi agitada a 0°C durante 3 h. Após evaporação do solvente, o material bruto foi lavado com acetato de etila, e secado em vácuo para fornecer o sal de cloridrato de composto desejado (200 mg, Produção: 73%) como um sólido branco. Coluna de HPLC quiral IG 4,6*100mm, 5 um; Fase móvel: MeOH(0,2% de Metanol-Amônia); Temp = 40,5 ºC; Taxa de fluxo = 0,8 mL/min; Tempo de retenção = 2,73 min; Enantiopureza: 100% de ee. EM (ESI): m/z 231 $[M\text{-}HCl+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): *δ* 8,52 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,20 (bs, 3 H), 7,73 (d, *J* =7,6 Hz, 1 H), 7,37-7,28 (m, 2 H), 5,06 (d, *J* =7,6 Hz, 1 H), 4,13-4,08 (m, 1 H), 3,81-3,75 (m, 1 H), 3,45-3,40 (m, 1 H), 3,17-3,10 (m, 1 H), 3,00-2,96 (m, 1 H), 2,94-2,80 (m, 1 H).

Sal de HCl a (*S*)-(5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 101)

[00479] A uma solução de (*S*)-*terc*-butila (5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metilcarbamato de (300 mg, 0,91 mmols) em 1 mL de metanol foi adicionada solução de HCl a 3 N (3 mL, 9,1 mmols) a 0°C. A reação foi agitada a 0°C durante 3 h. Após evaporação do solvente, o material bruto foi lavado com acetato de etila, e secado em vácuo para fornecer o sal de cloridrato de composto desejado (200 mg, Produção: 73%) como um sólido branco. Coluna de HPLC quiral IG 4,6*100mm, 5 um; Fase móvel: MeOH(0,2% de Metanol-Amônia); Temp = 39,3 ºC; Taxa de fluxo = 0,8 mL/min; Tempo de retenção = 3,44 min; Enantiopureza: 100% de ee. EM (ESI): m/z 231 $[M\text{-}HCl+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): *δ* 8,52 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,21 (bs, 3 H), 7,73 (d, *J* =7,2 Hz, 1 H), 7,37-7,28 (m, 2 H), 5,06 (d, *J* =7,6 Hz, 1 H), 4,13-4,08 (m, 1

H), 3,81-3,75 (m, 1 H), 3,44-3,40 (m, 1 H), 3,17-3,10 (m, 1 H), 3,00-2,94 (m, 1 H), 2,85-2,80 (m, 1 H).

[00480] **(5-acetilisocroman-1-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butila (25-1)**

[00481] A uma solução de ((5-bromoisocroman-1-il)metil) (metil) carbamato de *terc*-butila (15,0 g, 42,0 mmol) em 1,4-dioxano (160 mL) foram adicionados dicloropaládio; bis(trifenilfosfano) (884 mg, 1,26 µmol) e tributil(1-etoxivinill)estanano (16,7 g, 46,2 mmol) foi agitada a 90 °C durante a noite. Após resfriar para temperatura ambiente, a reação foi tratada com acetato de etila (400 mL) e lavada com solução aquosa de ácido cítrico a 15 por cento (2 x 200 mL), H_2O (200 mL) e salmoura (200 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (10-20 por cento de acetato de etila/P.E) para fornecer o composto do título (9,6 g, Produção: 72%). EM (ESI): *m/z* 342 $[M + Na]^+$.

(5-(2-bromoacetil)isocroman-1-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butila (25-3)

[00482] A uma solução de ((5-acetilisocroman-1-il)metil)(metil) carbamato de *terc*-butila (6,3 g, 19,7 mmol) em diclorometano (80 mL) e metanol (40 mL) foi adicionado tribrometo de tetrabutilamônio (9,49 g, 19,7 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada em rt durante a noite. A mistura foi extraída com diclorometano (500 mL) e lavada com H_2O (100 mL) e salmoura (100 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 e concentrada em vácuo. O bruto foi adicionado a uma solução de dicarbonato de di-terc-butila e DIPEA (5,09 g, 39,4 mmols) em CH_2Cl_2 a 0°C. A mistura foi agitada durante 12 h. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2. A camada orgânica foi lavada com água até a neutralidade, secada (Na_2SO_4), filtrada, e concentrada em vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-

gel (10-20 por cento acetato de etila/P.E) para fornecer um puro (5,0 g, Produção: 64 %). EM (ESI): *m/z* 420 $[M + Na]^+$

metil((5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butila (25-5)

[00483] Uma solução de ((5-(2-bromoacetil)isocroman-1-il)metil) (metil)carbamato de *terc*-butila (4,6 g, 11,4 mmols) em formamida (10 mL) foi agitada a 110°C durante 2 h. A mistura foi resfriada para rt e diluída com água. A mistura foi extraída com acetato de etila (120 mL x3), e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas sobre sulfato de sódio e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (10-20 por cento de acetato de etila/P.E) para fornecer um puro (1,1 g, produção de =27 %). EM (ESI): *m/z* 367 $[M + Na]^+$.

metil((5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (25-7) e metil((5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (25-9)

[00484] A mistura racêmica **(25-5)** (1,1 g) foi separada por HPLC quiral {Coluna: IC 20*250mm, 10um (Daicel) e Fase móvel: CO_2/IPA CO_2/EtOH (1% de Metanol-Amônia) = 80/20} para fornecer metil((5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (380 mg, Produção: 34%, tempo de retenção 2,21 min, ee: 100%) como um óleo, e metil((5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (350 mg, Produção: 32%, tempo de retenção 3,11min, ee: 100%) como um óleo.

Sal de HCl de (*R*)-N-metil-1-(5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 102)

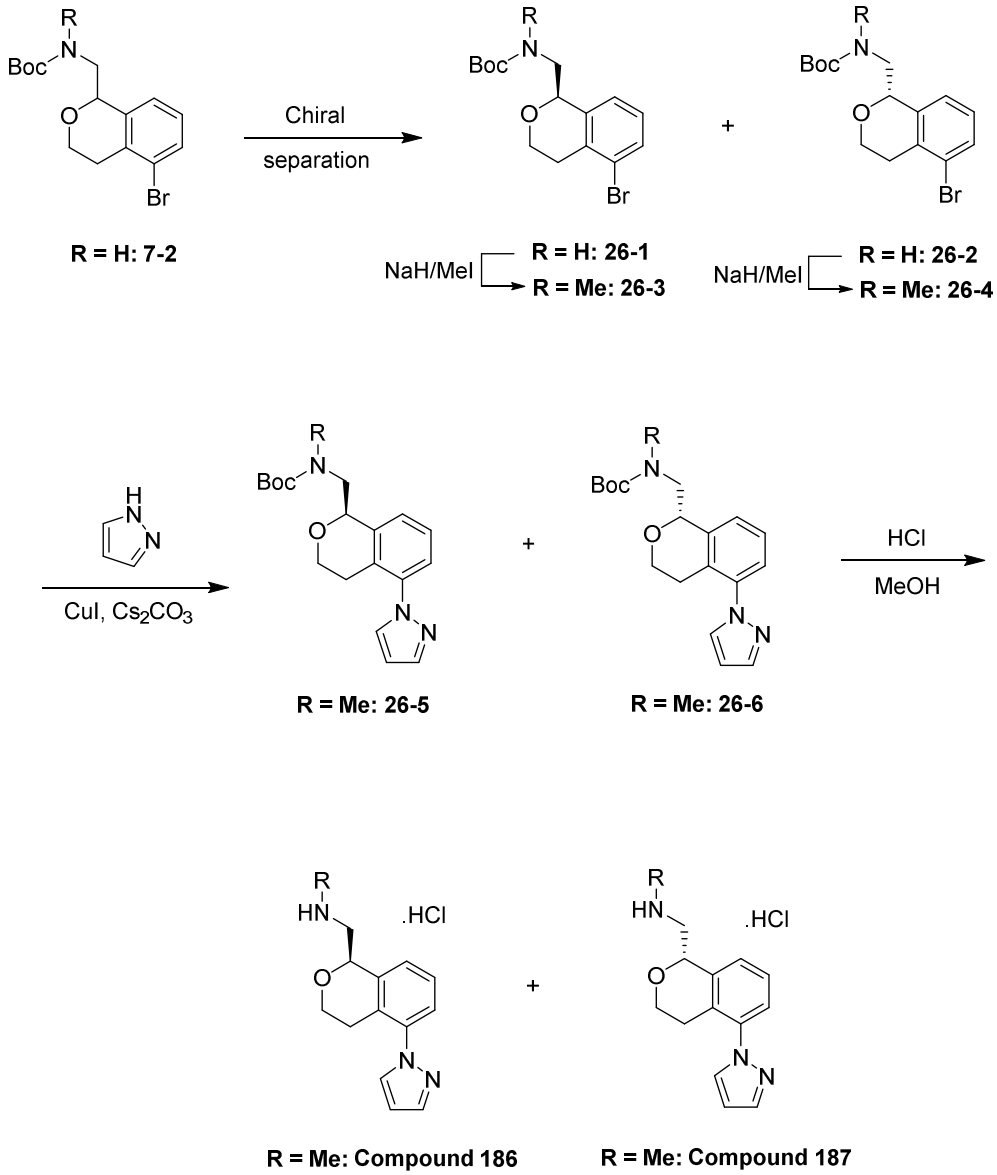
[00485] A uma solução de metil((5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de (*R*)-*terc*-butila (380 mg, 1,1 mmols) em 1 mL de metanol foi adicionada solução de HCl a 3 N (4 mL, 11,0 mmols) a 0°C. A reação foi agitada a 0°C durante 3 h. Após evaporação do solvente, o bru-

to foi lavado com acetato de etila, secado em vácuo para fornecer o sal de cloridrato de composto desejado (300 mg, Produção: 72%) como um sólido branco. Coluna de HPLC quiral AY-H 4,6*100mm, 5 um; Fase móvel: EtOH(1% de Metanol-Amônia); Temp = 40,1 ºC; Taxa de fluxo = 1 mL/min; Tempo de retenção = 1,22 min; Enantiopureza: 100% de ee. EM (ESI): *m/z* 245 $[M-HCl+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): *δ* 9,26 (bs, 1 H), 8,78 (bs, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,73 (d, *J* =7,2 Hz, 1 H), 7,36 (t, *J* =7,6 Hz, 1 H), 7,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 5,18 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 4,08-4,12 (m, 1 H), 3,77-3,83 (m, 1 H), 3,51-3,55 (m, 1 H), 3,23-3,28 (m, 1 H), 2,94-3,01 (m, 1 H), 2,81-2,86 (m, 1 H), 2,61 (t, *J* = 5,2 Hz, 3 H).

Sal de HCl de (*S*)-N-metil-1-(5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 103)

[00486] A uma solução de metil((5-(oxazol-4-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de (*S*)-*terc*-butila (350 mg, 1,0 mmols) em 1 mL de metanol foi adicionada solução de HCl a 3 N (3 mL, 10,6 mmols) a 0°C. A reação foi agitada a 0°C durante 3 h. Após evaporação do solvente, o bruto foi lavado com acetato de etila, secado em vácuo para fornecer o sal de cloridrato de composto desejado (300 mg, Produção: 78%) como um sólido branco. Coluna de HPLC quiral AY-H 4,6*100mm, 5 um; Fase móvel: EtOH(1% de Metanol-Amônia); Temp = 40,1 ºC; Taxa de fluxo = 1 mL/min; Tempo de retenção = 2,40 min; Enantiopureza: 100% de ee. EM (ESI): *m/z* 245 $[M-HCl+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, DMSO): *δ* 9,46 (bs, 1 H), 8,83 (bs, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,33-7,37 (m, 1 H), 7,26 (d, *J* =7,6 Hz, 1 H), 5,21 (d, *J* =9,2 Hz, 1 H), 4,07-4,12 (m, 1 H), 3,76-3,82 (m, 1 H), 3,50-3,55 (m, 1 H), 3,21-3,29 (m, 1 H), 2,93-3,00 (m, 1 H), 2,80-2,86 (m, 1 H), 2,61 (t, *J* = 5,2 Hz, 3 H).

Esquema 26



legenda: separação quiral

(5-bromoisocroman-1-il)metilcarbamato de (*R*)-*terc*-butila (26-1) e (5-bromoisocroman-1-il)metilcarbamato de (*S*)-*terc*-butila (26-2)

[00487] N-[(5-bromo-3,4-di-hidro-1H-2-benzoporan-1-il)metil] carbamato de *terc*-butila bruto (**7-2**) (6000 mg) foi separado em dois picos quirais por {Instrumento: SFC-80 (Thar, Waters) Coluna: AD 20*250mm, 10um (Daicel), Fase móvel: CO_2/EtOH (1% de Metanol-Amônia) = 87/13}para fornecer (5-bromoisocroman-1-il)metilcarbamato de (*R*)-*terc*-butila (2700 mg, Produção de 45%, ee: 100%, tempo de

retenção 1,82 min) como um sólido branco, e (5-bromoisocroman-1-il)metilcarbamato de (*S*)-*terc*-butila (2200 mg, Produção de 36%, ee: 100%, tempo de retenção 2,62 min) foi obtido como um sólido branco.

((5-bromoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (26-3)

[00488] A uma solução de ((5-bromoisocroman-1-il)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (900 mg, 2,62 mmols) em THF (15 mL) a 0 °C foi adicionado hidreto de sódio (156 mg, 5,24 mmols). A mistura foi agitada a r.t por 5 min. Iodometano (1,11 g, 7,86 mmols) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Água (10 mL) e EA (20 mL) foi adicionada a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil separatório. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com NaCl aquoso saturado (15 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) para EtOAc (35%) e éter de petróleo (65%) para fornecer ((5-bromoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (744 mg, 2,09 mmol, 82,6% de produção) como um óleo amarelo. EM (ESI): *m/z* 256 $[M-100]^+$.

((5-bromoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (26-4)

[00489] A uma solução de ((5-bromoisocroman-1-il)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (900 mg, 2,62 mmols) em THF (15 mL) a 0 °C foi adicionado hidreto de sódio (156 mg, 5,24 mmols). A mistura foi agitada a r.t por 5 min. Em seguida, iodometano (1,11 g, 7,86 mmols) foi adicionado. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Água (10 mL) e EA (20 mL) foram adicionados a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil separatório. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com NaCl

aquoso saturado (15 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) para EtOAc (35%) e éter de petróleo (65%) para fornecer ((5-bromoisocroman-1-il) metil)(metil)carbamato de (S)-*terc*-butila (700 mg, 1,96 mmol, 74,8% de produção) como um óleo amarelo.EM (ESI): *m/z* 256 [M-100]+.

(5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il)metil(metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (26-5)

[00490] A uma solução de (*R*)-*terc*-butila ((5-bromoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de (1,3 g, 3,66 mmols) em 1,4-dioxano (20 mL) foram adicionados 1H-pirazol (750 mg, 11,00 mmols), CuI (350 mg, 1,84 mmols), carbonato de césio (2,39 g, 7,32 mmols) e N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (323 mg, 3,67 mmols) em temperatura ambiente sob atmosfera de N2. Em seguida, a mistura foi agitada a 110 ºC durante 2 dias sob atmosfera de N_2. Após resfriar para rt, o resíduo foi filtrado e o filtrado foi concentrado. A mistura resultante foi purificada por cromatografia em sílica-gel com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e EtOAc (0%) para éter de petróleo (80%) e EtOAc (20%) para fornecer ((5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il)metil)(metil) carbamato de (R)-*terc*-butila (600 mg, produção: 48%) como um óleo incolor. EM (ESI): m/z 244, 288, 366 $[M-100+1, M-56+1, M+Na]^+$.

(5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il)metil(metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (26-6)

[00491] A uma solução de (S)-*terc*-butila ((5-bromoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de (900 mg, 2,54 mmols) em 1,4-dioxano (20 mL) foram adicionados 1H-pirazol (518 mg, 7,62 mmols), CuI (241 mg, 1,27 mmols), carbonato de césio (1,66 g, 5,08 mmols) e N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (224 mg, 2,54 mmols) em rt sob atmosfera de N_2. Em seguida, a mistura foi agitada a 110 ºC durante 2 dias sob at-

mosfera de N2. Após resfriar para rt, o resíduo foi filtrado e o filtrado foi concentrado. A mistura resultante foi purificada por cromatografia em sílica-gel com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e EtOAc (0%) para éter de petróleo (80%) e EtOAc (20%) para fornecer ((5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de (S)-*terc*-butila (360 mg, produção: 40%) como um óleo incolor. EM (ESI): m/z 244, 288, 366 $[M-100+1, M-56+1, M+Na]^+$.

(*R*)-1-(5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina (Composto 186)

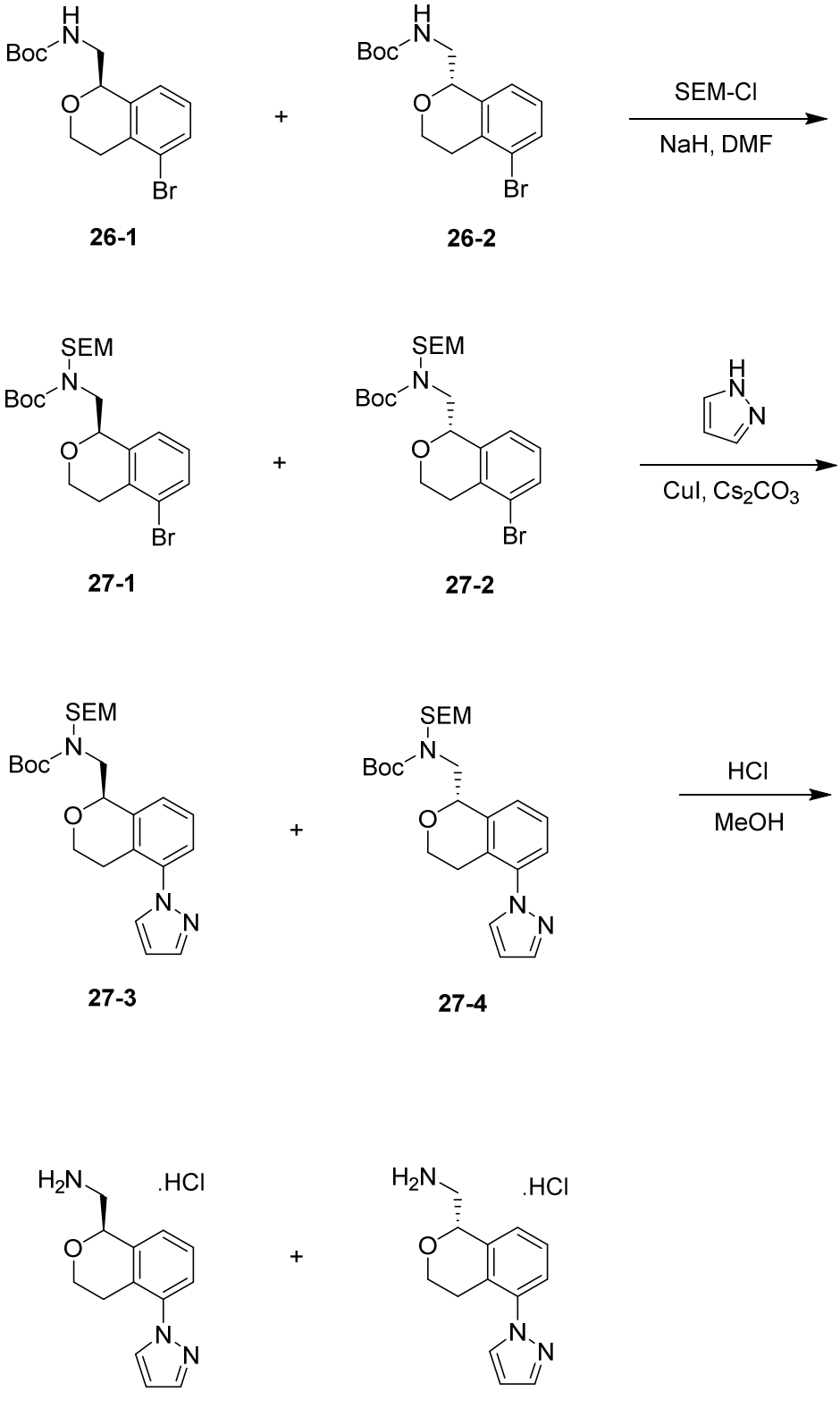
[00492] A uma solução de (5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il)metil (metil) carbamato de (R)-*terc*-butila (600 mg, 1,74 mmols) em EtOAc (20 mL) foi adicionado HCl/EA (4M, 10 mL) a 0°C. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. Na conclusão, o solvente foi removido e o resíduo foi lavado com EtOAc (2 x 10 mL) para fornecer o composto desejado (450 mg, Produção: 82%), sal de cloridrato de como um sólido branco. Coluna de HPLC quiral: AY-H (250 × 4,6 mm, 5 um; Fase móvel: n-Hexano (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA) = 80: 20; Temp = 40 ºC; Taxa de fluxo = 1,0 mL/min; Tempo de retenção = 18.67 min; Enantiopureza: 100% de ee. EM (ESI): m/z 244 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ: 8,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53~7,45 (m, 3H), 6,74 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 5,24~5,22 (m, 1H), 4,22~4,17 (m, 1H), 3,83~3,78 (m, 1H), 3,73~3,70 (m, 1H), 3,42~3,38 (m, 1H), 2,93~2,87 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,48~2,44 (m, 1H).

[00493] **(S)-1-(5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il)-N-metilmetanamina (Composto 187)**

[00494] A uma solução de (5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il)metil (metil) carbamato de (S)-*terc*-butila (**2**) (360 mg, 1,04 mmols) em EtOAc (20 mL) foi adicionado HCl/EA (4M, 10 mL) a 0°C. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. Na conclusão, o solvente foi removido e o resíduo foi lavado com EtOAc (2 x 10 mL) para

fornecer o composto desejado (**2**, 230 mg, produção: 70%), sal de cloridrato como um sólido branco. Coluna de HPLC quiral: AY-H (250 × 4,6 mm, 5 um; Fase móvel: n-Hexano (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA) = 80: 20; Temp = 40 ºC; Taxa de fluxo = 1,0 mL/min; Tempo de retenção = 23,18 min; Enantiopureza: 100% de ee. EM (ESI): m/z 244 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ: 7,95~7,94 (m, 1H), 7,86~7,85 (m, 1H), 7,45~7,35 (m, 3H), 6,59 (m, 1H), 5,16~5,15 (m, 1H), 4,15~4,11 (m, 1H), 3,76~3,71 (m, 1H), 3,65~3,62 (m, 1H), 3,36~3,32 (m, 1H), 2,89~2,82 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,43~2,38 (m, 1H).

Esquema 27



26-1 **26-2**

27-1 **27-2**

27-3 **27-4**

Compound 188 **Compound 189**

legenda:composto

(5-bromoisocroman-1-il)metil((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)carbamato

de (*R*)-*terc*-butila (27-1)

[00495] A uma solução de ((5-bromoisocroman-1-il)metil)carbamato de (R)-*terc*-butila (2,0 g, 5,84 mol) em DMF (20 mL) foi adicionado hidreto de sódio (463 mg, 11,6 mmols) a 0 ºC sob Atmosfera de N_2. Após agitação em temperatura ambiente durante 30 min, SEMCl (1,93 g, 11,6 mmols) foi adicionada a a mistura e agitada em temperatura ambiente durante 2 h. A reação foi monitorada por LCMS. Quando a reação concluiu, H_2O (20 mL) foi adicionado para extinguir a reação. A mistura resultante foi extraído com DCM (2 x 20 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. A mistura resultante foi purificada por HPLC de fase normal com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e EtOAc (0%) para éter de petróleo (90%) e EtOAc (10%) para fornecer (R)-*terc*-butil((5-bromoisocroman-1-il)metil)((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)carbamato (2,20 g, produção: 80%) como um óleo incolor. EM (ESI): m/z 494, 496 $[M + Na]^+$.

(5-bromoisocroman-1-il)metil((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (27-2)

[00496] A uma solução de ((5-bromoisocroman-1-il)metil)carbamato de (S)-*terc*-butila (2,0 g, 5,84 mmols) em DMF (10 mL) foi adicionado hidreto de sódio (580 mg, 14,5 mmols) a 0 ºC. Após agitação em temperatura ambiente durante 30 min, SEMCl (2,41 g, 14,5 mmols) foi adicionado à mistura e agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Água (20 mL) foi adicionada a um vaso de reação e a mistura resultante foi extraída com EtOAc (2 x 20 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. A mistura resultante foi purificada por HPLC de fase normal com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e EtOAc (0%)to éter de petróleo (95%) e EtOAc (5%) para fornecer ((5-bromoisocroman-1-il)metil)((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)carbamato de(S)-

terc-butila (2,30 g, 4,86 mmols) como um óleo incolor. EM (ESI): m/z 494, 496 $[M + Na]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,45-7,42 (m, 1H), 7,24-7,03 (m, 2 H), 5,07-4,97 (m, 2 H), 4,77-4,66 (m, 1 H), 4,11-4,08 (m, 1 H), 3,81-3,65 (m, 2 H), 3,52-3,44 (m, 3 H), 2,82-2,79 (m, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 0,94-0,85 (m, 2 H), 0,60 (s, 9 H).

(5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il)metil((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (27-3)

[00497] A um tubo selado de uma solução de ((5-bromoisocroman-1-il)metil)((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (1,0 g, 2,12 mmols) em 1,4-dioxano (30 mL) foram adicionados 1H-pirazol (432 mg, 6,36 mmols), CuI (200 mg, 1,06 mmols), carbonato de césio (1,38 g, 4,24 mmols) e N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (187 mg, 2,12 mmols) em rt sob atmosfera de N_2. Após agitação em temperatura ambiente durante 10 min sob atmosfera de N_2, o tubo foi aquecido para 110 ºC durante 3 dias. A reação foi monitorada por TLC. Após resfriar para rt, a mistura foi filtrada. O filtrado foi concentrado e purificado por HPLC de fase normal com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e EtOAc (0%) para éter de petróleo (90%) e EtOAc (10%) para fornecer (R)-*terc*-butil((5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il)metil)((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)carbamato (560 mg, produção: 49%) como um óleo incolor. EM (ESI): m/z 482 $[M + Na]^+$.

(5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il)metil((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (27-4)

[00498] A um tubo selado de uma solução de ((5-bromoisocroman-1-il)metil)((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila 1,0 g, 2,12 mmols) em 1,4-dioxano (30 mL) foram adicionados 1H-pirazol (432 mg, 6,36 mmols), CuI (200 mg, 1,06 mmols), carbonato de césio (1,38 g, 4,24 mmols) e N,N'-Dimetil-1,2-etanodiamina (187 mg, 2,12 mmols) em rt sob atmosfera de N_2. Em seguida, a mistura foi agitada a 110 ºC durante 3 dias. Após concentração, a mistura resultante foi pu-

rificada por HPLC de fase normal com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e EtOAc (0%) para éter de petróleo (90%) e EtOAc (10%) para fornecer ((5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il)metil)((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)carbamato de (S)-*terc*-butila (550 mg, produção: 56%) como um óleo incolor. EM (ESI): m/z 482 $[M + Na]^+$.

Sal de cloridrato de (*R*)-(5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 188)

[00499] A uma solução de ((5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il)metil) ((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)carbamato de(*R*)-*terc*-butila (500 mg, 1,08 mmols) em EA (5 mL) foi adicionado HCl a 4N/EA (10 mL) em rt. Em seguida, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. A mistura resultante foi concentrada e o resíduo foi lavado com EA (2 x 10 mL) para fornecer o produto bruto. A purificação por HPLC quiral forneceu um sólido branco (300 mg, Produção: 82%). Coluna de HPLC quiral: AY-H (100 × 4,6 mm, 5 um; Fase móvel: MeOH (0,2% de Metanol-Amônia); Temp = 40 ºC; CO_2 Taxa de fluxo = 3,6 mL/min; Taxa de fluxo de cossolvente = 0,4 mL/min; Cossolvente % 10; Fluxo total: 4; Tempo de retenção = 3,27 min; Enantiopureza: 98% de ee. EM (ESI): m/z 230 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,06-7,90 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 3H), 6,69-6,65 (m, 1H), 5,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,29-3,26 (m, 1H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 1H).

Sal de cloridrato de (S)-(5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 189)

[00500] A uma solução de ((5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il)metil)((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)carbamato de (S)-*terc*-butila (550 mg, 1,20 mmols) em EA (5 mL) foi adicionado HCl a 4N/EA (10 mL) em rt. Em seguida, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. Após concentração, o resíduo foi lavado com EA (2 x 10 mL) para fornecer um sólido branco. (320 mg, produção: 90%). EM (ESI): m/z

230 $[M+H]^+$. (relato de análise quiral: dois picos (1: 19)). O sólido foi purificado por HPLC quiral. {Instrument: SFC-80 (Thar, Waters); Coluna: AY 20*250 mm, 10 um (Daicel); Temperatura de coluna: 35 ºC; Fase móvel: CO_2/MeOH (0,2% de Metanol-Amônia) = 80/20; Taxa de fluxo: 80 g/min; Pressão de retorno: 100 bar; Comprimento de onda de detecção: 214 nm; Tempo de ciclo: 5,0 min; Solução de amostra: 320 mg dissolvido em 16 ml de Metanol; Volume de injeção: 1,0 mL}. 250 mg de amarelo foram obtidos. A uma solução de (S)-(5-(1H-pirazol-1-il)isocroman-1-il)metanamina (250 mg, 1,09 mmols) em EA (5 mL) foi adicionada solução de HCl a 4 M/EA (5 mL). Em seguida, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 min, o solvente foi removido em vácuo e o precipitado foi lavado com EA (2 x 10 mL) para fornecer um sólido branco (222 mg, produção: 67%). Coluna de HPLC quiral: AY-H (100 × 4,6 mm, 5 um; Fase móvel: MeOH (0,2% de Metanol-Amônia); Temp = 40,2 ºC; CO_2 Taxa de fluxo = 3,6 mL/min; Taxa de fluxo de cossolvente = 0,4 mL/min; Cossolvente % 10; Fluxo total: 4; Tempo de retenção = 3,63 min; Enantiopureza: 96% de ee. EM (ESI): m/z 230 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,97-7,80 (m, 2H), 7,48-7,37 (m, 3H), 6,62-6,58 (m, 1H), 5,12 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,19-4,15 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, 1H), 3,31-3,27 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,47-2,44 (m, 1H).

((5-(1H-imidazol-1-il)isocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila

[00501] A uma solução de (5-bromoisocroman-1-il)metilcarbamato de (*R*)-*terc*-butila (900 mg, 2,52 mmols) em NMP (10 mL) em um tubo selado foi adicionado carbonato de césio (821 mg, 2,52 mmols), 1,10-fenantrolina (90,8 mg, 504 µmol), 1H-imidazol (514 mg, 7,56 mmols) e iodeto de cobre (I) (95,9 mg, 504 µmol). A mistura de reação foi aquecida para 110 ºC e agitada naquela temperatura durante 24 h. A mistura resfriada foi filtrada. Água (30 mL) e EA (50 mL) foi adicionada

ao filtro e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil separatório. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água (2 x 15 mL) e NaCl aquoso saturado (15 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) para EtOAc (65%) e éter de petróleo (35%) para fornecer (*R*)-*terc*-butila ((5-(1H-imidazol-1-il)isocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de (735 mg, 2,14 mmol, 85% produção de) como um óleo amarelo.EM(ESI): *m/z* 344 $[M + H]^+$, H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 7,59 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H),7,06 (s, 1H), 5,05-5,02 (m, 1H), 4,06~4,04 (m, 1H), 3,96~3,79 (m, 1H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 1H), 3,01(s, 3H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,48-2,44 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

Sal de cloridrato de (*R*)-1-(5-(1*H*-Imidazol-1-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina (Composto 182)

[00502] A uma solução de ((5-(1H-imidazol-1-il)isocroman-1-il) metil)(metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (700 mg, 2,03 mmol) em EtOAc (5 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio (441 mg, 12,1 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. A mistura foi concentrada para fornecer sal de cloridrato de (*R*)-1-(5-(1H-imidazol-1-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina (546 mg, 1,95 mmol, 96,2 % de produção) como um sólido amarelo. Coluna de HPLC quiral AS-H (250*4,6mm 5um); Fase móvel: n-Hexano(0,1% de DEA):EtOH(0,1% de DEA) = 80:20; Temp = 40 ºC; Taxa de fluxo = 1,0 mL/min; Tempo de retenção =5,460 min; Enantiopureza: 100% de ee. EM (ESI): *m/z* 244 $[M + H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-*d6*): *δ* 9,65 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,58-7,50 (m, 3H), 5,29 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,62-3,57 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 1H), 2,63-2,53 (m,

1H), 2,51 (s, 3H).

((5-(1H-imidazol-1-il)isocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila

[00503] A uma solução de ((5-bromoisocroman-1-il) metil)(metil) carbamato de (*S*)-*terc*-butila (600 mg, 1,68 mmols) em NMP (10 mL) em um tubo selado foram adicionados 1,10-fenantrolina (302 mg, 1,68 mmols), carbonato de césio (1,09 g, 3,36 mmols) e 1H-imidazol (343 mg, 5,04 mmols) e iodeto de cobre (I) (319 mg, 1,68 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 110 °C e agitada naquela temperatura durante 2 dias. A mistura resfriada foi filtrada. Água (20 mL) e acetato de etila (50 mL) foram adicionados ao filtro e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil separatório. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água (2 x 10 mL) e NaCl aquoso saturado (15 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) para EtOAc (65%) e éter de petróleo (35%) para fornecer ((5-(1H-imidazol-1-il)isocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (200 mg, 582 µmol, 34% de produção) como um óleo amarelo. EM(ESI): *m/z* 344 $[M + H]^+$, H RMN (400 MHz, CDCl3): *δ* 7,59 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H),7,06 (s, 1H), 5,06-4,99 (m, 1H), 4,06-4,04 (m, 1H), 3,96-3,78 (m, 2H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,42-3,31 (m, 1H), 3,01(s, 3H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,48-2,44 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

Sal de cloridrato de (*S*)-1-(5-(1*H*-Imidazol-1-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina (Composto 183)

[00504] A uma solução de ((5-(1H-imidazol-1-il)isocroman-1-il)metil) (metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (250 mg, 727 µmol) em acetato de etila (3 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio (132 mg, 3,63 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. A LC-EM

indicou que o composto do título foi formado. A mistura foi concentrada para fornecer (*S*)-1-(5-(1H-imidazol-1-il)isocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina (153 mg, 632 µmol, 87% de produção) como sólido *esbranquiçado*. Coluna de HPLC quiral AS-H (250*4,6mm 5um); Fase móvel: n-Hexano (0,1% de DEA):EtOH(0,1% de DEA) = 80:20; Temp = 40 ºC; Taxa de fluxo = 1,0 mL/min; Tempo de retenção =18,271 min; Enantiopureza: 100% de ee. EM (ESI): *m/z* 244 $[M + H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-*d4*): *δ* 9,26 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 3H), 5,23 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,94-2,82 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,51-2,49 (m, 1H).

((5-(1H-imidazol-1-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila

[00505] A uma solução de ((5-bromoisocroman-1-il)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (400 mg, 1,16 mmols) em NMP (8 mL) foram adicionados 1H-imidazol (236 mg, 3,48 mmols), iodeto de cobre (I) (110 mg, 580 µmol), carbonato de césio (755 mg, 2,32 mmols), e (*S*)-1-((1-benzilpirrolidin-2-il)metil)-2-metil-1H-imidazol (148 mg, 580 µmol). A mistura foi agitada em um tubo selado a 110 ºC durante 48. A mistura resfriada foi filtrada. Água (20 mL) e acetato de etila (20 mL) foram adicionados ao filtrado e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil separatório. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água (2 x 15 mL) e NaCl aquoso saturado (15 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) para EtOAc (65%) e éter de petróleo(35%) para fornecer ((5-(1H-imidazol-1-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (196 mg, 597 µmol) como um óleo amarelo. EM (ESI): *m/z* 330 $[M + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): *δ* 7,59 (s, 1H),7,35-7,31 (m,

2H), 7,21 (s, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 7,06(s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,86(d, *J* = 7,2, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,71-3,65(m, 1H), 3,37-3,31 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 1H), 1,44(s, 9H).

Sal de cloridrato de (*S*)-(5-(1*H*-Imidazol-1-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 185)

[00506] A uma solução de (*S*)-*terc*-butila ((5-(1H-imidazol-1-il) isocroman-1-il)metil)carbamato de (180 mg, 546 µmol) em EtOAc (6 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio (119 mg, 3,27 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h. A mistura foi concentrada para fornecer sal de cloridrato de (*S*)-(5-(1H-imidazol-1-il)isocroman-1-il)metanamina (147 mg, 489 µmol, Produção: 90%) como um sólido amarelo claro. Coluna de HPLC quiral AD-H (100*4,6mm 5um); Cossolvente: MeOH (1%Metanol-Amônia); Taxa de fluxo de CO_2:3,4 ; Taxa de fluxo de cossolvente: 0,6; Cossolvente: 15%; Fluxo total: 4;Temp = 39,3 ºC; Tempo de retenção = 4,23 min; Enantiopureza: 98,7% de ee. EM(ESI): *m/z* 230 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz,MeOD-*d4*): *δ* 9,31 (s, 1H), 7,89-7,60 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 3H), 5,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 1H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,54-2,49 (m, 1H).

((5-(1H-imidazol-1-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (R)-*terc*-butila

[00507] A uma solução de ((5-bromoisocroman-1-il)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (500 mg, 1,46 mmols) em NMP (10 mL) foi adicionado 1H-imidazol (298 mg, 4,38 mmols), (*S*)-1-((1-benzilpirrolidin-2-il) metil)-2-metil-1H-imidazol (186 mg, 730 µmol), carbonato de césio (951 mg, 2,92 mmols) e iodto de cobre (I) (138 mg, 730 µmol). A mistura foi agitada a 110 ºC sob proteção de N_2 durante 48h. A mistura resfriada foi diluída com água (30 mL) e EtOAc (30 mL), e a solução foi filtrada. O filtro foi transferido para um funil separatório. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi lavada com água (2 x 20 mL) e

NaCl aquoso saturado (20 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida com uma eluição isocrática de éter de petróleo (100%) para EtOAc (90%) e éter de petróleo (10%) para fornecer ((5-(1H-imidazol-1-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (99,9 mg, 303 µmol) como uma suspensão amarela. EM (ESI): *m/z* 330 $[M + H]^+$.

Sal de cloridrato de (*R*)-(5-(1*H*-Imidazol-1-il)isocroman-1-il) metanamina (Composto 184)

[00508] A uma solução de ((5-(1H-imidazol-1-il)isocroman-1-il) metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (200 mg, 607 µmol) em EtOAc (6 mL) foi adicionado cloreto de hidrogênio (1,21 mL, 3,64 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 5 h. A mistura foi concentrada para fornecer sal de cloridrato de (*R*)-(5-(1H-imidazol-1-il)isocroman-1-il)metanamina (161 mg, 533 µmol, 87,8%) como um sólido amarelo. Coluna de HPLC quiral AD-H (100*4,6mm 5um); Cossolvente: MeOH(1%Metanol-Amônia); CO_2 Taxa de fluxo:3,4 ; Taxa de fluxo de cossolvente: 0,6; Cossolvente: 15%;Fluxo total: 4; Temp = 41,6 ºC; Tempo de retenção =2,63 min; Enantiopureza: 98.6% de ee. EM(ESI): *m/z* 230 $[M + H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-*d4*): *δ* 9,31-9,30 (m, 1H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 3H), 5,17-5,16 (m, 1H), 4,24-4,21 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,67-3,64 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,54-2,49 (m, 1H).

metil((5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de(*R*)-*terc*-butila

[00509] A um tubo selado de uma solução de oxazol (203 mg, 2,94 mmols) em THF (20 mL) foi adicionado n-butil-lítio (225 mg, 3,52 mmols) a -78°C. Após agitar durante 0,5 h a -78°C, a solução resultante foi tratada com cloreto de zinco (801 mg, 5,88 mmols) e aquecida até rt. ((5-bromoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de (R)-*terc*-

butila (700mg, 1,96 mmols) e Tetracis(trifenilfosfina)paládio (452 mg, 392 µmol) foram adicionados à mistura de reação. O tubo selado foi irradiado no micro-ondas em um Biotage Smith Synthesis a 105 ºC durante 2 h. A reação foi monitorada por LCMS. Após concentração, a mistura resultante foi purificada por HPLC de fase normal com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e EtOAc (0%) para éter de petróleo (90%) e EtOAc (10%) para fornecer (R)-*terc*-butilmetil((5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato (550 mg, 1,59 mmols) como um sólido amarelo. EM (ESI): m/z 245 $[M-100+1]^+$.

Sal de cloridrato de (*R*)-*N*-Metil-1-(5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 104)

[00510] Uma mistura de metil((5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metil) carbamato de (R)-*terc*-butila (530 mg, 1,53 mmols) em HCl/EA (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Após concentração, o resíduo foi lavado com EA (2 x 10 mL) para fornecer (R)-N-metil-1-(5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metanamina (370 mg, 1,51 mmols) como um sólido amarelo. HPLC quiral: OZ-H (250*4,6 mm 5 um); Fase móvel: n-Hexano (0,1% DEA): EtOH (0,1% DEA) = 70: 30; Temperature: 40 ºC; Tempo de retenção = 5,81 min; Enantiopureza: 100% de ee. EM (ESI): m/z 245 $[M + H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,11 (s, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 5,17-5,15 (m, 1H), 4,24-4,18 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,36-3,25 (m, 2H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,75 (s, 3H).

(5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metil((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila

[00511] A um tubo selado de uma solução de oxazol (216 mg, 3,14 mmols) em THF (30 mL) foi adicionado n-butil-lítio (242 mg, 3,78 mmols) a -78°C. Após agitar durante 0,5 h a -78°C, a solução resultante foi tratada com cloreto de zinco (858 mg, 6,30 mmols) e aquecida até rt. (*R*)-*terc*-butil((5-bromoisocroman-1-il)metil)((2-(trimetilsilil)

etóxi)metil)carbamato (1,0 g, 2,10 mmols) e Tetracis(trifenilfosfina) paládio (2,42 g, 2,10 mmols) foram adicionados à mistura de reação. O tubo selado foi irradiado no micro-ondas em um Biotage Smith Synthesis a 105 ºC durante 2 h. A reação foi monitorada por LCMS. Após concentração, a mistura resultante foi purificada por HPLC de fase normal com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e EtOAc (0%) para éter de petróleo (90%) e EtOAc (10%) para fornecer ((5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metil)((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (540 mg, produção: 56%) como um óleo incolor. EM (ESI): *m/z* 483 $[M + Na]^+$.

Sal de cloridrato de (*R*)-(5-(Oxazol-2-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 106)

[00512] A uma solução de ((5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metil)((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (540 mg, 1,17 mmols) em EA (5 mL) foi adicionado HCl a 4N /EA (10 mL) em rt. Em seguida, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. Após concentração, o resíduo foi lavado com EA (2 x 10 mL) para fornecer o produto desejado (300 mg, produção: 85%) como um sólido branco. EM (ESI): *m/z* 231 $[M + H]^+$. A uma solução de (R)-(5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metanamina (300 mg, 1,30 mmols) em DCM (20 mL) foi adicionado dicarbonato de di-terc-butila (567 mg, 2,60 mmols) e solução de NaOH a 2 M em H_2O (1,3 mL) em rt. Em seguida, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Água (10 mL) foi adicionada a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil separatório. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (2 x 15 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. A mistura resultante foi purificada por HPLC de fase normal com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e EtOAc (0%) para éter de petróleo (80%) e EtOAc (20%) para fornecer

((5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (R)-*terc*-butila (200 mg, 605 µmol) como um óleo incolor. EM (ESI): m/z 353 $[M + Na]^+$. A uma solução de ((5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (R)-*terc*-butila (200 mg, 605 µmol) em EtOAc (5 mL) foi adicionado HCl/EA (4M, 5 mL) a 0°C. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. Na conclusão, o solvente foi removido e o resíduo foi lavado com EtOAc (2 x 10 mL) para fornecer o composto desejado (200 mg, produção: 77%), sal de cloridrato como um sólido amarelado. Coluna de HPLC quiral: Enantiopak AD (4,6 × 100 mm, 5 um); Cossolvente: MeOH (0,2% de Metanol-Amônia); Temp = 39,6 ºC; CO_2 Taxa de fluxo = 3 mL/min; Taxa de fluxo de cossolvente: 1; Cossolvente %: 25; Fluxo total: 4; Tempo de retenção = 1,54 min; Enantiopureza: 99% de ee. EM (ESI): m/z 231 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,18-8,15 (m, 1H), 7,94-7,92 (m, 1 H), 7,54-7,47 (m, 3 H), 5,15 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 4,28-4,24 (m, 1 H), 3,88-3,83 (m, 1 H), 3,61-3,58 (m, 1 H), 3,38-3,26 (m, 2 H), 3,21-3,17 (m, 1 H).

(5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metil((2-(trimetilsilil)etóxi) metil) carbamato de (*S*)-*terc*-butila

[00513] A um tubo selado de uma solução de oxazol (261 mg, 3,79 mmols) em THF (20 mL) foi adicionado n-Butil-lítio (291 mg, 4,55 mmols) a -78°C. Após agitar durante 0,5 h a -78°C, a solução resultante foi tratada com cloreto de zinco (1,03 g, 7,58 mmols) e aquecida para rt. ((5-bromoisocroman-1-il)metil)((2-(trimetilsilil)etóxi)metil) carbamato de (*S*)-*terc*-butila (1,2 g, 2,53 mmols) e Tetracis (trifenilfosfina) paládio (583 mg, 505 µmol) foram adicionados à mistura de reação. O tubo selado foi irradiado no micro-ondas em um Biotage Smith Synthesis a 105 ºC durante 2 h. A reação foi monitorada por LCMS. Após concentração, a mistura resultante foi purificada por HPLC de fase normal com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e EtOAc (0%) para éter de petróleo (90%) e EtOAc (10%)

para fornecer ((5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metil)((2-(trimetilsilil)etóxi) metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (700 mg, Produção: 58%) como um óleo incolor. EM (ESI): *m/z* 483 $[M + Na]^+$.

Sal de cloridrato de (*S*)-(5-(Oxazol-2-il)isocroman-1-il)metanamina (Composto 107)

[00514] A uma solução de ((5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metil)((2-(trimetilsilil)etóxi)metil)carbamato de(S)-*terc*-butila (680 mg, 1,47 mmols) em EA (5 mL) foi adicionado HCl/EA (10 mL) em rt. Em seguida, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Após a concentração, o resíduo foi lavado com EA (2 x 10 mL). O sólido obtido foi dissolvido em H_2O (20 mL) e ajustado para pH = 10 com solução de NaOH a 2N. A mistura foi extraída com DCM (10 x 20 mL). As frações orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4, filtradas e concentradas para fornecer o produto desejado como óleo amarelo (280 mg, Produção: 80%). EM (ESI): m/z 231 $[M+H]^+$. A uma solução de (S)-(5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metanamina (280 mg, 1,21 mmols) em DCM (20 mL) foram adicionados solução de NaOH a 2N (1,21 mL) e dicarbonato de di-terc-butila (528 mg, 2,42 mmols) em rt. Em seguida, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h. Água (10 mL) foi adicionada a um vaso de reação e a mistura bifásica resultante foi transferida para um funil separatório. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (2 x 15 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. A mistura resultante foi purificada por HPLC de fase normal com uma eluição de gradiente de éter de petróleo (100%) e EtOAc (0%) para éter de petróleo (80%) e EtOAc (20%) para fornecer ((5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (S)-*terc*-butila (250 mg, Produção: 63%) como um óleo incolor. EM (ESI): m/z 353 $[M + Na]^+$. A uma solução de ((5-(oxazol-2-il)isocroman-1-il)metil)carbamato de (S)-*terc*-butila (250 mg, 756 µmol) em EtOAc (5

mL) foi adicionado HCl/EA (4M, 5 mL) a 0°C. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. Na conclusão, o solvente foi removido e o resíduo foi lavado com EtOAc (2 x 10 mL) para fornecer o composto desejado (160 mg, produção: 70%) sal de cloridrato como um sólido amarelado. Coluna de HPLC quiral: AY-H (4,6 × 100 mm, 5 um); Cossolvente: MeOH (0,2% de Metanol-Amônia); Temp = 40 ºC; CO_2 Taxa de fluxo = 3,6 mL/min; Taxa de fluxo de cossolvente: 0,4; Cossolvente %: 10; Fluxo total: 4; Tempo de retenção = 4,24 min; Enantiopureza: 100% de ee. EM (ESI): m/z 231 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,19-8,15 (m, 1H), 7,94-7,92 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 3H), 5,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 1H), 3,38-3,25 (m, 2H), 3,21-3,16 (m, 1H).

Sal de dicloridrato de (*R*)-(6-(2-metilpiridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina (Composto 198)

[00515] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 23, substituindo 4-bromo-2-metilpiridina por 2-bromopiridina. Sólido branco (310 mg, produção de = 88%). (ESI): *m*/*z* 269 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): *δ* 8,77 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,46-7,34 (m, 3H),5,05 (dd, *J* = 2,8/10,4 Hz, 1H), 4,33 (d, *J* = 9,6Hz, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,61-3,49 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,90 a 1,85 (m, 2H).

Sal de dicloridrato de (*S*)-(6-(2-metilpiridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina (Composto 199)

[00516] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 23, substituindo 4-bromo-2-metilpiridina por 2-bromopiridina. Sólido branco (270 mg, Produção de = 94%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): *δ* 8,77 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H),7,46-7,34 (m, 3H), 5,05 (dd, *J* = 2,8/10,4 Hz, 1H,), 4,33 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 3,61-3,49 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,90 a 1,85 (m, 2H). (ESI): *m*/*z* 269 $[M + H]^+$

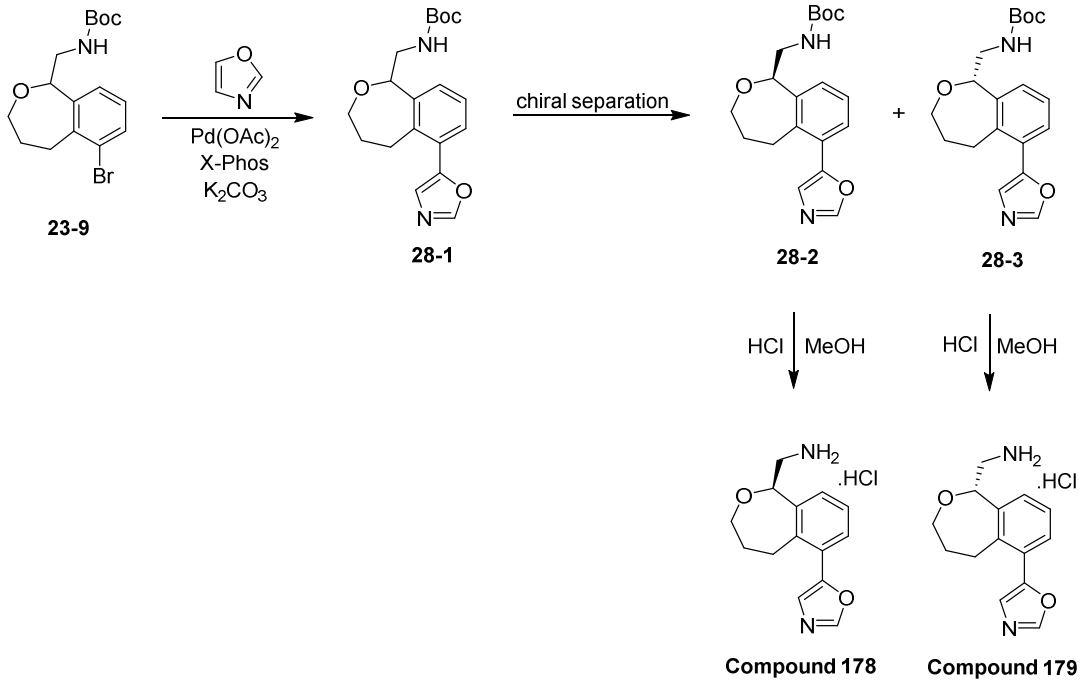
Sal de dicloridrato de (*R*)-*N*-metil-1-(6-(2-metilpiridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina (Composto 196)

[00517] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 23, substituindo 4-bromo-2-metilpiridina por 2-bromopiridina. Sólido branco. (208 mg, produção de = 78 %). EM(ESI): *m/z* 245 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): *δ* 8,86-8,81 (m, 1 H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 2H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,59-3,45 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,09-3,04 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H). Coluna de HPLC quiral: AY-H 100 × 4,6 mm 5 um; Cossolvente: EtOH (1% de Metanol-Amônia); CO_2 Taxa de fluxo: 3,6; Taxa de fluxo de cossolvente: 0,4; Cossolvente %: 10; Temperatura de coluna: 40°C; Tempo de retenção = 10,43 min; Enantiopureza: 100% de ee.

Sal de dicloridrato de (*S*)-*N*-metil-1-(6-(2-metilpiridin-4-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metanamina (Composto 197)

[00518] O composto do título foi preparado usando o procedimento descrito no Esquema 23, substituindo 4-bromo-2-metilpiridina por 2-bromopiridina. Sólido branco (201 mg, produção de = 75,0 %). EM(ESI): *m/z* 245 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): *δ* 8,81-8.62 (m, 1 H), 7,52-7,31 (m, 4 H), 5,06-5,04 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,59-3,45 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,09-3,04 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 2H). Coluna de HPLC quiral: AY-H 100 × 4,6 mm 5 um; Cossolvente: EtOH (1% de Metanol-Amônia); CO_2 Taxa de fluxo: 3,6; Taxa de fluxo de cossolvente: 0,4; Cossolvente %: 10; Temperatura de coluna: 40°C; Tempo de retenção = 8,14 min; Enantiopureza: 96 % de ee.

Esquema 28



legenda: separação quiral-composto

N-{[6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil}carbamato de *terc*-butila (28-1)

[00519] A uma solução de N-[(6-bromo-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzo-xepin-1-il)metil]carbamato de *terc*-butila (6,0 g, 16,9 mmols) em DMA (60 mL) foram adicionados 1,3-oxazol (1,75 g, 25,4 mmols), K_2CO_3 (7,0 g, 50,7 mmols) e $Pd(OAc)_2$ (759 mg, 3,38 mmols), X-Phos (3,21 g, 6,76 mmols) sob N_2. A mistura foi agitada a 120°C durante 5 h. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente. Água (200 mL) foi adicionada a um vaso de reação e a mistura resultante foi extraída com EtOAc (3 × 120 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida (P.E/EA = 3/1) para fornecer N-{[6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzo-xepin-1-il]metil}carbamato de *terc*-butila (3,4 g, 9,88 mmols) como um óleo amarelo (Produção: 58%). EM(ESI) m/z: 245 $[M\text{-Boc}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97 (s, 1 H), 7,39-7,37 (m, 1 H), 7,25-7,24 (m, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 5,06 (bs, 1 H), 4,77-4,74 (m, 1 H), 4,25-4,21 (m, 1 H),

4,15-4,10 (m, 2 H), 3,51-3,45 (m, 1 H), 3,25-3,19 (m, 1 H), 2,97-2,90 (m, 1 H), 1,93-1,76 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H).

Preparação de (6-(oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metilcarbamato de (R)-*terc*-butila (28-2) e (6-(oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metilcarbamato de (S)-*terc*-butila (28-3)

[00520] N-{[6-(1,3-Oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil}carbamato de *terc*-butila (3,2 g, 9,29 mmols) foi quiralmente separado usando coluna: RRWHELK 20 × 250 mm, 10 um (Daicel) e Fase móvel: CO_2/IPA (0,2 % de Metanol-Amônia) = 70/30 para fornecer (6-(oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metilcarbamato de (*R*)-*terc*-butila (1,3 g) como um óleo amarelo. Coluna de HPLC quiral: (R,R)-Whelk-O1 4,6 × 100 mm 5 um; Cossolvente: IPA (0,1% de DEA); CO_2 Taxa de fluxo: 2,8; Taxa de fluxo de cossolvente: 1,2; Cossolvente %: 30; Temperatura de coluna: 40°C; Tempo de retenção = 1,2 min; Enantiopureza: 99% de ee; e (6-(oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metilcarbamato de (*S*)-*terc*-butila (1,3 g) como um óleo amarelo. Coluna quiral: (R,R)-Whelk-O1 4,6 × 100mm 5um; Cossolvente: IPA(0,1% de DEA); CO_2 Taxa de fluxo: 2,8; Taxa de fluxo de cossolvente: 1,2; Cossolvente %: 30; Temperatura de coluna: 40°C; Tempo de retenção = 1,46 min; Enantiopureza: 96% de ee.

Preparação de 1-[(1R)-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metanamina (sal de HCl) (Composto 178)

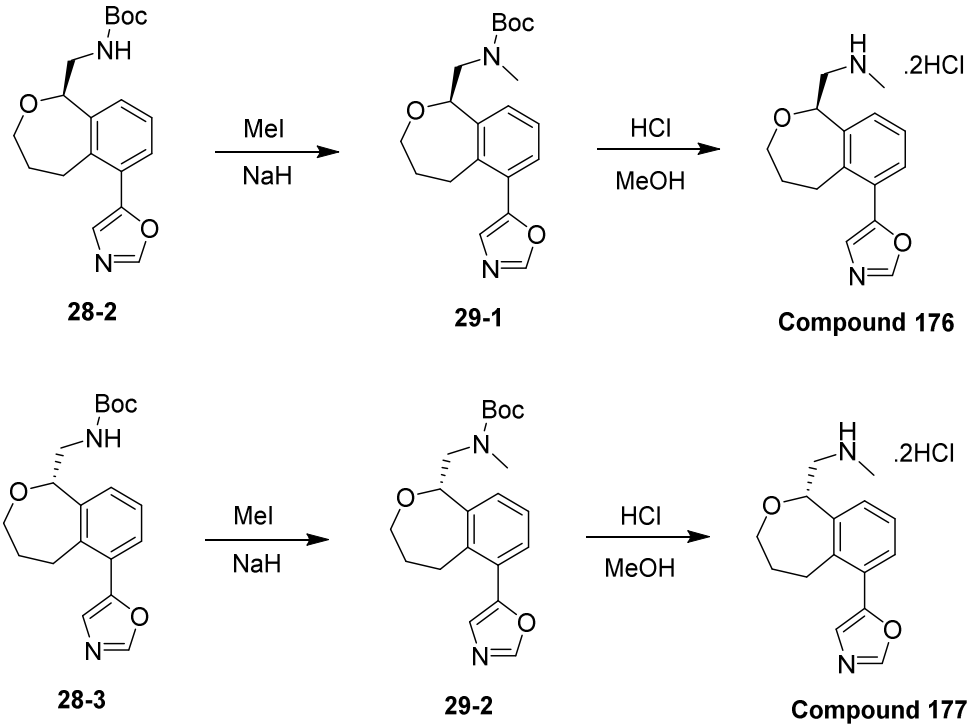
[00521] Uma solução de *N*-{[(1R)-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil}carbamato de *terc*-butila (330 mg, 958 µmol) em HCl a 3 M/MeOH (15 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi adicionado EA/MeOH(5/1) (8 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 10 min em seguida filtrada. O sólido foi

coletado e secado em vácuo para fornecer 1-[(1R)-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metanamina (sal de HCl) (208 mg, 740 µmol) como um sólido branco. (Produção = 78 %). EM(ESI): *m/z* 245 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): *δ* 8,86-8,81 (m, 1 H), 7,53-7,51 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 2H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,59-3,45 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,09-3,04 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H). Coluna de HPLC quiral: AY-H 100 × 4,6 mm 5 um; Cossolvente: EtOH (1% de Metanol-Amônia); CO_2 Taxa de fluxo: 3,6; Taxa de fluxo de cossolvente: 0,4; Cossolvente %: 10; Temperatura de coluna: 40°C; Tempo de retenção = 10,43 min; Enantiopureza: 100% de ee.

Preparação de 1-[(1S)-6-(1,3-Oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metanamina (sal de HCl) (Composto 179)

[00522] Uma solução de *N*-{[(1S)-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil}carbamato de *terc*-butila (330 mg, 958 µmol) em HCl a 3 M/MeOH (15 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 3 h. A mistura foi concentrada em vácuo e o resíduo foi adicionado EA/MeOH(5/1) (8 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 10 min, em seguida filtrada. O sólido foi coletado e secado em vácuo para fornecer 1-[(1S)-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metanamina (201 mg, 715 µmol) como um sólido branco (produção: 75,0 %). EM(ESI): *m/z* 245 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): *δ* 8,81-8.62 (m, 1 H), 7,52-7,31 (m, 4 H), 5,06-5,04 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,59-3,45 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 1H), 3,09-3,04 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 2H). Coluna de HPLC quiral: AY-H 100 × 4,6 mm 5 um; Cossolvente: EtOH (1% de Metanol-Amônia); CO_2 Taxa de fluxo: 3,6; Taxa de fluxo de cossolvente: 0,4; Cossolvente %: 10; Temperatura de coluna: 40°C; Tempo de retenção = 8,14 min; Enantiopureza: 96 % de ee.

Esquema 29



legenda: composto

Preparação de N-metil-N-{[(1R)-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil}carbamato de *terc*-butila (29-1)

[00523] A uma solução de *N*-{[(1R)-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil}carbamato de *terc*-butila (900 mg, 2,61 mmols) em DMF (8 mL) foram adicionados hidreto de sódio (311 mg, 7,83 mmols) e iodometano (1,84 g, 13,0 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Água (30 mL) foi adicionada a um vaso de reação lentamente e a mistura foi extraída com Et_2O (3 × 20 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida (P.E/EA = 4/1) para fornecer *N*-metil-*N*-{[(1R)-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil}carbamato de *terc*-butila (750 mg, 2,09 mmols) como um óleo amarelo (Produção = 80%). EM (ESI): *m/z* 259 $[M\text{-}Boc]^+$.

Preparação de N-metil-N-{[(1S)-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil}carbamato de *terc*-butila (29-2)

[00524] A uma solução de *N*-{[(1S)-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil}carbamato de *terc*-butila (900 mg, 2,61 mmols) em DMF (8 mL) foram adicionados hidreto de sódio (311 mg, 7,83 mmols) e iodometano (1,11 g, 7,83 mmols). A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Água (30 mL) foi adicionada a um vaso de reação lentamente e a mistura foi extraída com Et_2O (3 × 20 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida (P.E/EA = 4/1) para fornecer *N*-metil-*N*-{[(1S)-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil}carbamato de *terc*-butila (700 mg, 1,95 mmols) como um óleo amarelo (Produção: 75%). EM (ESI): *m/z* 259 $[M\text{-Boc}]^+$.

Preparação de metil({[(1R)-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil})amina (sal de HCl) (Composto 176)

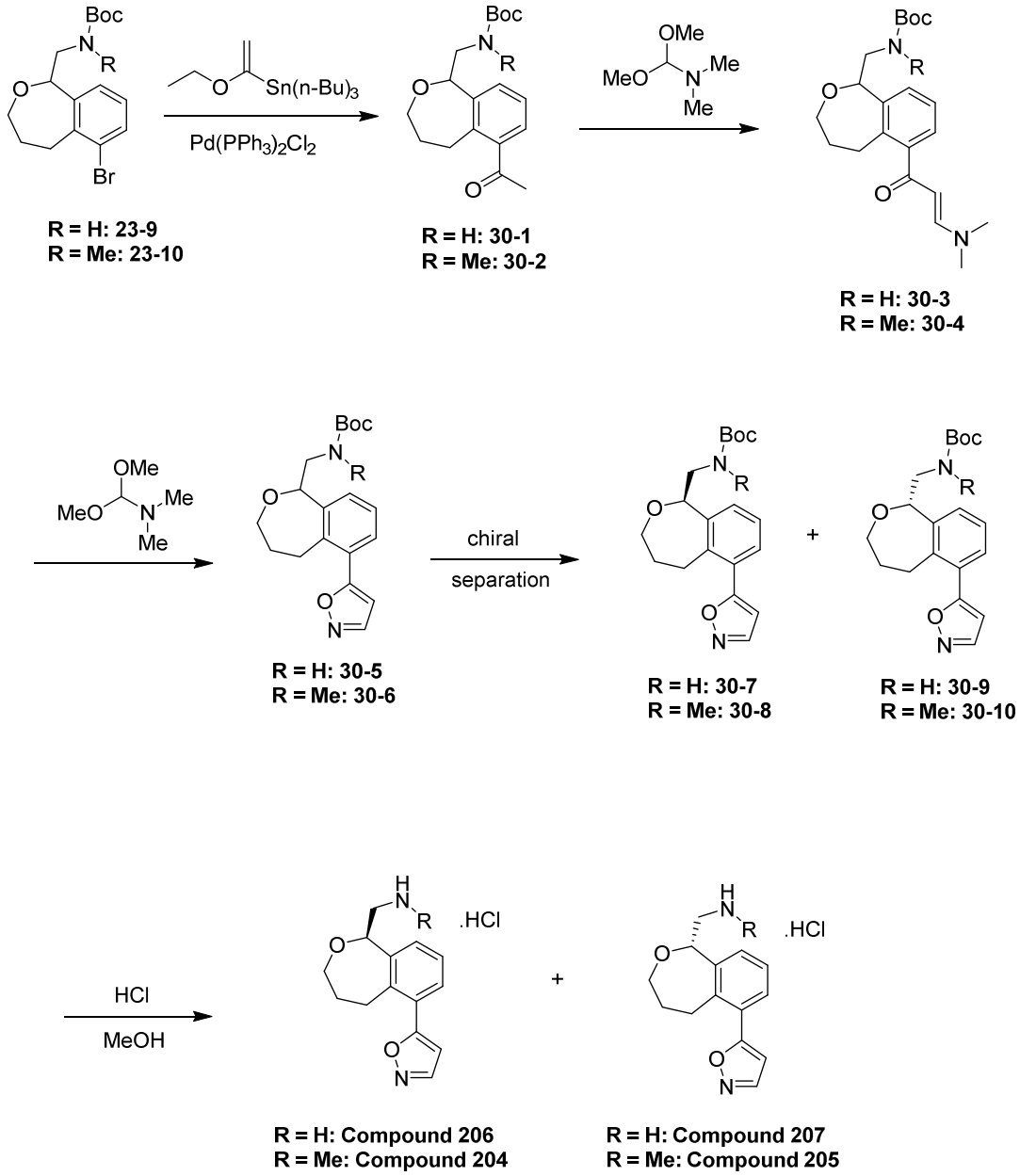
[00525] Uma solução de *N*-metil-*N*-{[(1R)-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil}carbamato de *terc*-butila (750 mg, 2,09 mmols) em HCl a 3 M/MeOH (30 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Em seguida, a mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi adicionado EA (10 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 min em seguida filtrada. O sólido foi coletado e secado em vácuo para fornecer metil({[(1R)-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil})amina (sal de HCl) (592 mg, 2,00 mmols) como um sólido branco (produção: 96,1 %). EM(ESI): *m/z* 259 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,54-8,51 (m, 1 H), 7,52-7,50 (m, 1 H), 7,39-7,30 (m, 3H), 5,15-5,12 (m, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,90 a 1,87 (m, 2 H). Coluna de HPLC quiral: AY-H 100 × 4,6 mm 5 um; Cossolvente: EtOH (1% de Metanol-Amônia); CO_2 Taxa de fluxo: 3,6; Taxa de fluxo de cossolvente: 0,4; Cossolvente %: 10; Temperatura de coluna: 40°C; Tempo de retenção = 4,98 min;

Enantiopureza: 99 % de ee.

Preparação de rel-metil({[(1S)-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil})amina (sal de HCl) (Composto 177)

[00526] Uma solução de *N*-metil-*N*-{[(1S)-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil}carbamato de *terc*-butila (700 mg, 1,95 mmols) em HCl a 3 M/MeOH (30 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Em seguida, a mistura foi concentrada em vácuo. O resíduo foi adicionado EA (10 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 min, em seguida filtrada. O sólido foi coletado e secado em vácuo para fornecer metil({[(1S)-6-(1,3-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil})amina (sal de HCl) (550 mg, 1,86 mmols) como um sólido branco (Produção = 96%). EM(ESI): *m/z* 259 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 8,58-8,56 (m, 1 H), 7,52-7,32 (m, 4 H), 5,15-5,13 (m, 1 H), 4,34-4,31 (m, 1 H), 4,01-3,99 (m, 1 H), 3,66-3,62 (m, 2H), 3,30-3,27 (m, 1 H), 3,09-2,87 (m, 4H), 1,90 a 1,89 (m, 2 H). Coluna de HPLC quiral: AY-H 100 × 4,6 mm 5 um; Cossolvente: EtOH (1% de Metanol-Amônia); CO_2 Taxa de fluxo: 3,6; Taxa de fluxo de cossolvente: 0,4; Cossolvente %: 10; Temperatura de coluna: 40,1°C; Tempo de retenção = 3,48 min; Enantiopureza: 99 % de ee.

Esquema 30



legenda: separação quiral-composto

Preparação de N-[(6-acetil-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il) metil]carbamato (30-1)

[00527] A uma solução de *N*-[(6-bromo-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzo-xepin-1-il)metil]carbamato de *terc*-butila (6,0 g, 16,8 mmols) em 1,4-dixona (70 mL) foram adicionados tributil(1-etoxietenil)estanano (9,10 g, 25,2 mmols) e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2,35 g, 3,36 mmols) sob N_2. A mistura foi agitada a 90°C durante 4 h. Em seguida, a mistura de reação foi

resfriada para rt, HCl a 1M (aq) (50,6 mL, 50,6 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida $NaHCO_3$ (sat. aq) foi adicionada para ajustar o pH para 8. A mistura foi extraída com EA (3 × 50 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida (P.E/EA = 4/1) para fornecer *N*-[(6-acetil-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il)metil]carbamato de *terc*-butila (1,80 g, 5,63 mmols) como um óleo amarelo (Produção = 34 %). EM(ESI): *m/z* 220 $[M\text{-}Boc]^+$.

Preparação de N-({6-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il}metil)carbamato de *terc*-butila (30-3)

[00528] Uma solução de *N*-[(6-acetil-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il)metil]carbamato de *terc*-butila (1,8 g, 5,63 mmols) em DMF-DMA (30 mL) foi agitada a 110°C durante 24 h. A mistura foi concentrada para secura para fornecer N-({6-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il}metil)carbamato de *terc*-butila bruto (2,5 g) como um óleo marrom. EM(ESI): *m/z* 375 $[M + H]^+$.

Preparação de N-{[6-(1,2-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil}carbamato de *terc*-butila (30-5)

[00529] A uma solução de N-({6-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il}metil)carbamato de *terc*-butila bruto (2,5 g) em EtOH (30 mL) foi adicionado HCl a NH_2OH (578 mg, 8,39 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 85°C e agitada naquela temperatura durante 2 h. Após resfriar, $NaHCO_3$ aquoso saturado (20 mL) foi adicionado a um vaso de reação e a mistura resultante foi concentrada em vácuo para remover EtOH. O resíduo foi extraído com DCM (3 × 20 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida (P.E/EA =

3/1) para fornecer *N*-{[6-(1,2-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil}carbamato de *terc*-butila (1,40 g, 4,06 mmols) como um óleo amarelo (Produção = 73%, 2 etapas). EM(ESI): *m/z* 245 $[M\text{-}Boc]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,33 (s, 1 H), 7,40-7,38 (m, 1 H), 7,28-7,25 (m, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 5,07 (bs, 1 H), 4,77-4,75 (m, 1 H), 4,25-4,22 (m, 1 H), 3,89-3,84 (m, 2 H), 3,52-3,45 (m, 1 H), 3,22-3,17 (m, 1 H), 2,94-2,89 (m, 1 H), 1,93-1,77 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H).

Preparação de (6-(isoxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metilcarbamato de (R)-*terc*-butila (30-7) e (6-(isoxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metilcarbamato de (S)-*terc*-butila (30-9)

[00530] *N*-{[6-(1,2-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil}carbamato de *terc*-butila (1,4 g, 4,06 mmols) foi separado por coluna quiral: OD 20 × 250 mm, 10 um (Daicel), fase móvel: CO_2/ MEOH(0,2% de Metanol-Amônia) = 80/20 para fornecer (6-(isoxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metilcarbamato de (*R*)-*terc*-butila (550 mg) como um óleo amarelo. Coluna de HPLC quiral: EnantioPak OD 4,6 × 100 mm 5 um; Cossolvente: MeOH (0,2% de Metanol-Amônia); CO_2 Taxa de fluxo: 3,6; Taxa de fluxo de cossolvente: 0,4; Cossolvente %: 10; Temperatura de coluna: 40°C; Tempo de retenção = 1,51 min; Enantiopureza: 100 % de ee; e (6-(isoxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metilcarbamato de (*S*)-*terc*-butila (550 mg) como um óleo amarelo. Coluna de HPLC quiral: EnantioPak OD 4,6 × 100 mm 5 um; Cossolvente: MeOH (0,2% de Metanol-Amônia); CO_2 Taxa de fluxo: 3,6; Taxa de fluxo de cossolvente: 0,4; Cossolvente %: 10; Temperatura de coluna: 40,1°C; Tempo de retenção = 2,38 min; Enantiopureza: 98 % de ee.

Preparação de 1-[(1R)-6-(1,2-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metanamina (sal de HCl) (Composto 206)

[00531] Uma solução de (6-(isoxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo

[c]oxepin-1-il)metilcarbamato de (*R*)-*terc*-butila (550 mg, 1,59 mmols) em HCl a 3 M/MeOH (30 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi concentrada em vácuo. EA (8 mL) foi adicionado ao resíduo e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 min. A mistura foi filtrada. O sólido foi coletado e secado em vácuo para fornecer 1-[(1*R*)-6-(1,2-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metanamina (sal de HCl) (368 mg, 1,31 mmols) como um sólido branco (Produção = 82%). EM(ESI): *m/z* 245 $[M + H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,50-7,48 (m, 1 H), 7,40-7,33 (m, 2 H), 6,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 5,05-5,02 (m, 1 H), 4,35-4,30 (m, 1 H), 4,02-3,95 (m, 1 H), 3,59-3,55 (m, 1 H), 3,52-3,46 (m, 1 H), 3,26-3,20 (m, 1 H), 3,06-2,99 (m, 1 H), 1,92-1,86 (m, 2 H). Coluna de HPLC quiral: AY-H 100 × 4,6 mm 5 um; Cossolvente: EtOH (1% de Metanol-Amônia); CO_2 Taxa de fluxo: 3,2; Taxa de fluxo de cossolvente: 0,8; Cossolvente %: 20; Temperatura de coluna: 40°C; Tempo de retenção = 4,4 min; Enantiopureza: 100% de ee.

Preparação de 1-[(1S)-6-(1,2-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metanamina (sal de HCl) (Composto 207)

[00532] Uma solução de (6-(isoxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo [c] oxepin-1-il)metilcarbamato de (*S*)-*terc*-butila (550 mg, 1,59 mmols) em HCl a 3 M/MeOH (30 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. A mistura foi concentrada em vácuo. EA (8 mL) foi adicionada ao resíduo e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 min. A mistura foi filtrada. O sólido foi coletado e secado em vácuo para fornecer 1-[(1*S*)-6-(1,2-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metanamina (sal de HCl) (283 mg, 1,00 mmols) como um sólido branco (Produção = 63%). EM(ESI): *m/z* 245 $[M + H]^+$. ^1H RMN (CD_3OD, 400 MHz): δ 8,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 6,56 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,05-5,02 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H),

3,26-3,20 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 2H). Coluna de HPLC quiral: AY-H 100 × 4,6 mm 5 um; Cossolvente: EtOH (1% de Metanol-Amônia); CO_2 Taxa de fluxo: 3,2; Taxa de fluxo de cossolvente: 0,8; Cossolvente %: 20; Temperatura de coluna: 40°C; Tempo de retenção = 2,66 min; Enantiopureza: 100% de ee.

Preparação de (6-acetil-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metil (metil)carbamato de *terc*-butila (30-2)

[00533] A uma solução de *N*-[(6-bromo-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il)metil]-N-metilcarbamato de *terc*-butila (4,1 g, 11,1 mmols) em 1,4-dioxano (50 mL) foram adicionados tributil(1-etoxietenil) estannano (6,05 g, 16,7 mmols) e $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,56 g, 2,22 mmols) sob N_2. A mistura foi agitada a 90°C durante 4 h. Em seguida, a mistura de reação foi resfriada para rt, HCl a 1M (aq) (33,3 mL, 33,3 mmols) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 h. Em seguida, $NaHCO_3$ (saturado aquoso) foi adicionada para ajustar o pH para 8. A mistura foi extraída com EA (3 × 40 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida (PE/EA = 4/1) para fornecer (6-acetil-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butila (2,2 g, 6,61 mmols) como um óleo amarelo (produção: 59,4 %). EM(ESI): *m/z* 234 $[M\text{-}Boc]^+$.

Preparação de N-({6-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il}metil)-N-metilcarbamato (30-4)

[00534] Uma solução de (6-acetil-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butila (1,97 g, 5,92 mmols) em DMF-DMA (20 mL) foi agitada a 110°C durante 24 h. A mistura foi concentrada para secura para fornecer N-({6-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il}metil)-N-metilcarbamato de *terc*-butila bruto (2,5 g) como um óleo marrom. EM(ESI): *m/z* 389 [M +

H]$^+$.

Preparação de *N*-metil-N-{[6-(1,2-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil}carbamato de *terc*-butila (30-6)

[00535] A uma solução de *N*-({6-[(2E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il}metil)-N-metilcarbamato de *terc*-butila bruto (2,5 g) em EtOH (30 mL) foi adicionado HCl de NH_2OH (612 mg, 8,87 mmols). A mistura de reação foi aquecida para 85°C e agitada naquela temperatura durante 2 h. Em seguida, a mistura foi resfriada para rt. $NaHCO_3$ aquoso saturado (15 mL) foi adicionado a um vaso de reação e a mistura resultante foi concentrada em vácuo. O resíduo foi extraído com DCM (3 × 15 mL). Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 anidroso, filtrados e concentrados em vácuo. O sólido resultante foi purificado por cromatografia de coluna rápida (PE/EA = 4/1) para fornecer *N*-metil-N-{[6-(1,2-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil}carbamato de *terc*-butila (1,80 g, 5,02 mmols) como um óleo amarelo (Produção = 85%). EM(ESI): *m/z* 259 [M-Boc]$^+$.

Preparação de (6-(isoxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metil(metil)carbamato de (R)-*terc*-butila (30-8) e (6-(isoxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[c]oxepin-1-il)metil(metil)carbamato de (S)-*terc*-butila (30-10)

[00536] N-metil-N-{[6-(1,2-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil}carbamato de *terc*-butila (1,8 g, 5,02 mmols) foi separado por coluna quiral: OD 20 × 250 mm, 10 um (Daicel), fase móvel: CO_2/MEOH(0,2% de Metanol-Amônia) = 80/20 para fornecer (6-(isoxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil(metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (700 mg) como um óleo amarelo. Coluna de HPLC quiral: EnantioPak OD 4,6 × 100 mm 5 um; Cossolvente: MeOH (0,2% de Metanol-Amônia); CO_2 Taxa de fluxo: 3,6; Taxa de fluxo de cossolvente: 0,4; Cossolvente %: 10; Temperatura de coluna: 39,9°C;

Tempo de retenção = 1,12 min; Enantiopureza: 99 % de ee; e (6-(isoxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo[*c*]oxepin-1-il)metil(metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (700 mg) como um óleo amarelo. Coluna de HPLC quiral: EnantioPak OD 4,6 × 100 mm 5 um; Cossolvente: MeOH (0,2% de Metanol-Amônia); CO_2 Taxa de fluxo: 3,6; Taxa de fluxo de cossolvente: 0,4; Cossolvente %: 10; Temperatura de coluna: 40°C; Tempo de retenção = 1,63 min; Enantiopureza: 99 % de ee.

Preparação de metil({[(1R)-6-(1,2-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil})amina (sal de HCl) (Composto 200)

[00537] Uma solução de (6-(isoxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo [c] oxepin-1-il)metil(metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butila (700 mg, 1,95 mmols) em HCl a 3 M/MeOH (30 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Em seguida, a mistura foi concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionado EA (10 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 min, em seguida filtrada. O sólido foi coletado e secado em vácuo para fornecer metil({[(1*R*)-6-(1,2-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil})amina (sal de HCl) (443 mg, 1,50 mmols) como um sólido branco (Produção = 77%). EM(ESI): *m/z* 259 $[M + H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 6,50 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 2H). Coluna de HPLC quiral: OD-H (4,6 × 100 × 5 um); Cossolvente: MeOH (0,2% de Metanol-Amônia); CO_2 Taxa de fluxo: 3,4; Taxa de fluxo de cossolvente: 0,6; Cossolvente %: 15; Temperatura de coluna: 40,3°C; Tempo de retenção = 1,81 min; Enantiopureza: 97 % de ee.

Preparação de metil({[(1S)-6-(1,2-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil})amina (sal de HCl) (Composto 201)

[00538] Uma solução de (6-(isoxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidrobenzo [c]oxepin-1-il)metil(metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butila (700 mg, 1,95

mmols) em HCl a 3 M/MeOH (30 mL) foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Em seguida, a mistura foi concentrada em vácuo. Ao resíduo foi adicionado EA (10 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 min em seguida filtrada. O sólido foi coletado e secado em vácuo para fornecer metil({[(1*S*)-6-(1,2-oxazol-5-il)-1,3,4,5-tetra-hidro-2-benzoxepin-1-il]metil})amina (sal de HCl) (400 mg, 1,35 mmols) como um sólido branco. EM(ESI): *m/z* 259 $[M + H]^+$. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD): *δ* 6,50 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,50-7,48 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 2H), 6,56 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,26-3,20 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 1,92-1,86 (m, 2H). Coluna de HPLC quiral: OD-H (4,6 × 100 × 5 um); Cossolvente: MeOH (0,2% de Metanol-Amônia); CO_2 Taxa de fluxo: 3,4; Taxa de fluxo de cossolvente: 0,6; Cossolvente %: 15; Temperatura de coluna: 37°C; Tempo de retenção = 3,56 min; Enantiopureza: 99 % de ee.

[00539] Os compostos 132-147 podem ser preparados usando o procedimento descrito no Esquema 12, substituindo o ácido arilborônico apropriado por ácido piridina-3-borônico. Os Compostos 152-155, 160 a 163, 172-175 podem ser preparados usando o procedimento descrito no Esquema 23, substituindo um brometo de arila apropriado por 2-bromopiridina. Compostos 190 a 193 podem ser preparados usando o procedimento mostrado no Esquema 26, substituindo 1,3,4-triazol por pirazol. Compostos 194 e 195 podem ser preparados usando o procedimento descrito no Esquema 7, substituindo ácido piridinin-4-borônico por ácido piridina-3-borônico, e substituindo N,N-dimetil-2,2-dimetoxietanamina por 2,2-dimetoxietanamina.

Ensaios Biológicos

Ensaio de Eletrochoque Máximo de Camundongo (MES)

[00540] O teste de eletrochoque máximo de camundongo (MES) é um modelo para crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas e

fornece uma indicação da capacidade de um composto de impedir a propagação de convulsão quando todos os circuitos neuronais no cérebro estão maximamente ativos. Estas crises convulsivas são altamente reproduzíveis e consistentes eletrofisiologicamente com as crises convulsivas humanas. Para todos os testes MES, 60 Hz de corrente alternada (50mA em camundongos e 150mA em ratos) foram liberados por 0,2 s por eletrodos da córnea que foram iniciados com uma solução eletrolítica contendo um agente anestésico (0,5% de tetracaína HCl). Um animal foi considerado "protegido" das convulsões induzidas por MES após a abolição do componente extensor tônico dos membros posteriores da convulsão. O rastreamento inicial da atividade anticonvulsivante no MES foi realizado com N = 4 camundongos CF-1 machos/dose/ponto no tempo. As doses padrão e os pontos de tempo foram 3 e 30 mg/kg a 0,25 e 0,5 h após a administração. A quantificação do ED50 foi realizada no momento do efeito de pico (TPE). Para determinar o TPE, grupos de N = 4 camundongos foram tratados com o composto experimental sob 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 e 4,0 horas antes do teste MES, ou com base em estudos prévios. Para quantificação do ED50, grupos de camundongos N = 8 foram testados com várias doses do composto investigativo até pelo menos dois pontos, podendo ser claramente estabelecido entre os limites de 100% de proteção ou toxicidade e 0% de proteção (isto é, pelo menos 4 doses de teste). Os dados para cada condição foram apresentados como N/F, onde N = número de animais protegidos e F = número de animais testados. O ED50, intervalo de confiança de 95%, a inclinação da linha de regressão e o S.E.M. do declive foram calculados pela análise Probit. Testes em ratos foram inicialmente com N = 4 ratos Sprague-Dawley machos/dose/ponto no tempo. A dose padrão e os pontos de tempo foram de 30 mg/kg e 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 e 4,0 horas. A quantificação do ED50 foi conduzida da mesma forma descrita para os ca-

mundongos acima.

Número de animais protegidos	BIN
4/4	A
¾	B
2/4	C
¼	D
0/4	E

Composto No.	Proteção contra convulsão em 3 mg/kg	Proteção contra convulsão em 30 mg/kg
8	B	B
12	D	C
16	D	B
17	B	A
18	D	B
19	B	B
34	B	A
36	C	C
38	B	A
39	E	C
40	C	C
44	E	A
47	E	B
67	E	A
69	B	A
71	B	C
73	E	B
77	C	C
81	D	3/3 animais testados
85	D	C
89	E	C
91	D	A
95	C	A
96	B	2/2 animais testados
103	E	D
119	D	C
121	B	A
123	E	B
131	D	A
149	C	A
168	D	A

Modelo de Convulsão Psicomotora 6Hz de Epilepsia Parcial

[00541] O modelo de convulsão psicomotora 6 Hz 44 mA de epilepsia é descrito em M. E. Barton, *et al.,* Epilepsy Research, 47, (2001), pp 217-227, e fornece um ensaio de análise comportamental de murino ara convulsões límbicas resistentes à terapia. No modelo 6 Hz,

os compostos fornecidos aqui foram analisados quanto à sua capacidade de bloquear as convulsões psicomotoras induzidas por estímulo de baixa frequência (6 Hz), longa duração (3 seg) liberado através de eletrodos córneos. Acredita-se que estas convulsões modelem convulsões parciais observadas em humanos. O teste 6 Hz empregado em um método idêntico àquele descrito para o MES. Os camundongos foram desafiados com a corrente de 44 mA (2 vezes a CC97: corrente de convulsão em 97% dos camundongos testados) durante 3 segundos administrados por eletrodos da córnea para provocar uma convulsão psicomotora. Normalmente, a convulsão era caracterizada por um choque inicial momentâneo, seguido imediatamente pelo clonus da mandíbula, clonus do membro anterior, espasmos das vibrissas e cauda de Straub com duração de pelo menos 1 segundo. Os animais que não exibem estes comportamentos foram considerados "protegidos". Foi realizado uma análise qualitativa inicial da atividade anticonvulsivante no modelo de apreensão de 6 Hz 44 mA com N = 4 camundongos CF-1 machos/dose/ponto no tempo. As doses e os pontos de tempo predefinidos foram 30, 100 e 300 mg/kg às 0,5 e 2 horas após a administração. As doses e/ou pontos de tempo foram ajustados se suportados por outros dados de teste. A quantificação do ED50 foi realizada no momento do efeito de pico (TPE). Para determinar o TPE, os camundongos foram tratados com o composto investigativo em 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 e 4,0 horas antes da estimulação elétrica, ou com base nos momentos de estudos anteriores. Grupos de camundongos N = 8 foram testados com várias doses do composto investigativo até que pelo menos dois pontos possam ser claramente estabelecidos entre os limites de 100% de proteção ou toxicidade e 0% de proteção (isto é, pelo menos 4 doses de teste). Os dados para cada condição foram apresentados como N/F, onde N = número de animais protegidos e F = número de animais testados. O ED50, intervalo de confiança de

95%, a inclinação da linha de regressão e o S.E.M. da inclinação foram calculados por análise Probit. Os dados obtidos neste modelo foram consistentes com o MES na identificação de propriedades antiepilepsia de compostos fornecidos aqui.

Modelo de Camundongo de Epilepsia do Lobo Mesiotemporal (MTLE)

[00542] O modelo de camundongo de MTLE recapitula a maioria das características observadas em pacientes humanos com epilepsia do lobo temporal (TLE) e é descrito em Duveau, V., *et al*, *CNS Neuroscience & Therapeutics* **2016**, *22*, 497-506. O camundongo de MTLE é caracterizada por um evento neurotóxico inicial, uma injeção intra-hipocampal unilateral de ácido cainico (KA) no hipocampo dorsal, que induz o estado epiléptico não convulsivo com duração de várias horas. Este evento inicial é seguido por uma fase latente. Quatro semanas após a injeção de KA, as descargas espontâneas paroxísticas recorrentes do hipocampo (HPD) são registradas apenas no hipocampo epilético e permanecem estáveis e estereotipadas por toda a vida do animal. Essas HPDs ocorrem espontaneamente cerca de 30 a 60 vezes por hora, quando os animais estão em estado de vigília silenciosa, geralmente duram 15 a 20 segundos e estão associados à paradas comportamentais e/ou automatismos motores leves.

[00543] Camundongos C57/Bl6 machos adultos foram tratados com cainato injetado estereotaxicamente (1 nmol em 50 nL) e implantados com 1 eletrodo bipolar no hipocampo direito, e em seguida permitiram se recuperar por quatro semanas antes da avaliação do composto investigativo na triagem protocolo. O uso de um tamanho de grupo de 15 camundongos MTLE por dose de composto investigativo, ou curvas de resposta à dose do composto, foi normalmente avaliado durante um período de duas semanas, usando um protocolo de dosagem quadrada em latim. Os animais foram usados como seus próprios controles. Registros digitais de EEG foram realizados em animais em movimento

livre durante 60 180 minutos de injeção pré-composta (período de referência). Uma injeção simulada (veículo) foi administrada e o EEG foi regristrado durante 20 minutos. Após este período de observação, todos os animais receberam administração do veículo ou do artigo de teste, e o EEG foi registrado durante 4 horas após a injeção. Qualquer efeito acompanhante no comportamento animal foi observado. Os dados do EEG foram apresentados e analisados como o número bruto e a duração das descargas paroxísticas do hipocampo (HPDs) durante todo o período de 6 horas para cada camundongo MTLE. A análise dos dados incluiu o número e a duração das HPDs e foi apresentada em *bins* de 15 minutos.

Ensaio neurofarmacológico (SmartCube™)

[00544] A fim de demonstrar a utilidade dos compostos fornecidos para tratar doenças e distúrbios neurológicos e psiquiátricos, compostos exemplares foram avaliados usando a tela neuro-farmacológica descrita em S.L. Roberds *et al., Front. Neurosci.* 9 de setembro de 2011; 5: 103 (doi: 10.3389/fnins.2011,00103) ("*Roberds*"). Como reportado em Roberds, visto que as doenças psiquiátricas geralmente resultam de distúrbios da comunicação célula-célula ou dos circuitos, sistemas intactos são úteis na detecção de melhorias nos parâmetros relevantes para a doença. Estes pontos de extremidade são tipicamente de natureza comportamental, exigindo frequentemente observação e interpretação humana. Para facilitar o teste de múltiplos compostos quanto aos efeitos comportamentais relevantes para doenças psiquiátricas, a PsychoGenics, Inc. (Tarrytown, NY, "PGI") desenvolveu o SmartCube™, um sistema automatizado no qual comportamentos de camundongos tratados com os compostos são capturados por vídeo digital e analisados com algoritmos de computador. (D. Brunner *et al., Drug Discov. Today* 2002, 7: S107-S112). PGI Analytical Systems usa dados do SmartCube™ para comparar a assinatura

comportamental de um composto de teste com um banco de dados de assinaturas comportamentais obtidas, usando um grande conjunto de diversos compostos de referência. (A composição do banco de dados, bem como a validação do método é descrito mais detalhadamente em *Roberds*). Desse modo, os efeitos neurofarmacológicos de um composto teste podem ser previstos por similaridade com as principais classes de compostos, tais omo antipsicóticos, ansiolíticos e antidepressivos.

[00545] O sistema SmartCube™ produz uma assinatura de atividade indicando a probabilidade de que a atividade do composto de teste na dose administrada corresponda a uma determinada classe de agentes coletivos da neurofarma. (Veja, por exemplo, Roberds, Figuras 2 e 3). O composto teste é comparado simultaneamente com várias classes de agentes; desse modo, é gerada uma probabilidade separada para cada efeito comportamental avaliado (por exemplo, atividade ansiolítica, atividade analgésica, etc.). Na tabela abaixo, estas probabilidades são reportadas para cada efeito comportamental avaliado como segue:

LOQ ≤	+	< 5%
5% ≤	++	< 25 %
25% ≤	+++	< 50 %
50% ≤	++++	

onde LOQ é o limite de quantificação.

[00546] Os compostos fornecidos foram dissolvidos em uma mistura de Pharmasolve™ (N-metil-2-pirrolidona), polietileno glicol e propileno glicol, e foram injetados i.p. 15 min. Antes do teste comportamental. Para cada composto, injeções foram administradas em 3 doses diferentes. Para cada efeito comportamental avaliado, são apresentados os resultados para a(s) dose(s) mais eficaz(s). Na tabela abaixo, DP: antidepressivo; AX: ansiolítico; DP: hipnótico sedativo; PS: antipsicótico; MS: estabilizante de humor; AD: TDAH; CE: potencial-

izador cognitivo; AG: analgésico; ONU: atividade não caracterizada do SNC.

[00547] A potência de muitos dos compostos na tabela também foi determinada no sistema SmartCube™. Os compostos teste foram examinados rotineiramente em níveis de dose de 0,3, 1, 3 10 e 30 mg por kg (mpk), embora o intervalo de doses tenha aumentado ou diminuído, se necessário, para obter uma curva de resposta à dose completa. A dose mínima eficaz (MED) de um composto é uma medida a artir da potência dos compostos. A MED foi definida como a dose (em mpk) com 50% ou mais de atividade total no SmartCube. As potências dos compostos são mostradas na tabela abaixo, valores de potência em *bin* mpk da seguinte maneira:

Faixa de mpk de MED	*BIN*
≤ 3 mpk	A
> 3 to 10 mpk	B
>10 a ≤30 mpk	C
>30 mpk	D

Composto No.	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	UN	MED
1	++	++	+	++	+	+	++	+	++	C
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
3	++	++	+	++	++	+	++	++	++	B
4	++	++	+	+++	+	+	+	+	++	B
5	++++	++	+	++	+	+	+	++	+	B
6	+++	++	+	++	+	+	++	++	+	C
7	+++	++	+	+	+	++	+	+	+	C
8	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	A
9	++	++	+	++	+	+	+	++	+	C
10	++	+	+	+	+	+	+	+++	+	C
11	++++	+	+	+	+	+	+	++	+	C
12	++++	+	++	++	+	+	+	+	+	C
13	++++	+	+++	++	+	+	++	++	+	B
14	++++	++	+	+	+	+	+	++	++	B
15	+++	++	+	++	++	++	+	++	+	C
16	++++	++	+	+	+	+	++	+	+	A
17	++++	+	++	+	+	++	+	+	++	A
18	++++	+	+	+	+	+	+	+	+	C
19	++	++	+	+	+	+	++	++	+	D
20	++++	++	+	+	+	++	+	++	++++	A
21	++	++	+	+	+	+	++	++	+	C
22	++	++	+	+	+	+	++	++	+++	C
23	++++	++	+	+	+	++	+	++	+	C

Composto No.	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	UN	MED
24	+	++	+	+	+	+	+	+	++	D
25	++	++	++	++	++	+	+++	++	+	C
26	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
27	++	++	+	++	+	+	+	+	+	D
28	+++	++	+	++	+	++	++	++	++	B
29	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
30	++++	++	+	+	+	++	++	++	+	B
31	++	++	+	+	+	+	+	+	+	D
32	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
33	++++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
34	++++	++	+	+	++	+	+	+	+	A
35	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	B
36	++++	+	+	+	+	++	++	+	+	A
37	+++	++	+	+	+	++	+	++	+	C
38	++++	+++	++	+	+	++	+	++	++	A
39	++++	++	++	+	+	++	+	+	+	A
40	++++	++	+	+	+	++	++	++++	+	A
41	++	++	++	+	+	+	++	+	++++	C
42	++	++	+	+	+	+	++	+++	++	C
43	++	++	+	+	+	+	+	+	+++	C
44	++++	++	+	+	+	+	+	++	+	A
45	++	++	+	+	+	+	+	++	+++	C
46	++	++	+	+	+	+	+	+	++++	C
47	++++	++	+	++	+	+	+	+	+	B
48	+	++	+++	++	+	+	++	+	+++	B
49	++	++	+	++	+	+	++	++	++++	A
50	++	++	+	+	+	+	++	+	++++	B
51	++++	+	++	++	+	+	+	+	+	B
52	++++	+	+	+	+	+	+	+	++	B
53	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	B
54	++++	+	+	+	+	+	++	+	+	B
55	+++	++	+	+	+	+	++	++	+	C
56	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	B
57	++	+	++	++	+	+	++	+	+++	C
58	+	++	+	+	+	+	+	+	++++	C
59	++++	++	+++	+	+	++	+	++	++	A
60	++++	++	+	+	+	+	+	++	+	B
61	++	++	+	+	+	+	+	+	++++	C
62	++	++	+	+	+	+	+	+	+	D
63	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	B
64	++++	+	+	+	+	+	+	+	++	B
65	++++	+	++	++	+	++	++	+	++	B
66	++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
67	++++	+	+	+	+	+	+	+	++	A
68	++++	++	+	+	+	++	+	+	++	B
69	++++	++	++	+	+	+	+	+	+	A
70	++++	++	+	+	+	++	+	+	+++	B
71	++	++	++	+	+	+++	+	+	++++	A
72	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
73	++++	++	+	+	+	+	+	+	+	B

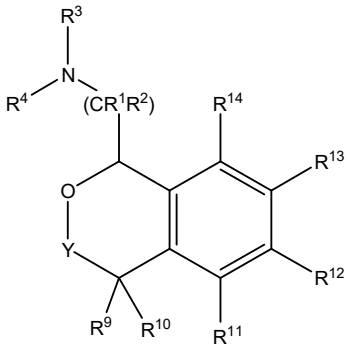
Composto No.	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	UN	MED
74	++	+	+	+	+	+	+	+	+	D
75	++++	++	+	+	+	+	+	+	++	B
76	+	++	+	+	+	+	+	++	+	B
77	++++	++	+	+	+	+	+	+	+	A
78	+	++	+	+	+	+	+	+	+	B
79	++	+	+	+	+	+	+	+	+	B
80	+	++	+	+	+	+	+	+	+	B
81	++++	++	+	+	+	++	+	+	+++	A
82	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
83	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	B
84	++	++	+	+	+	++	++	+	++	B
85	++++	++	+	+	+	++	+	+	++	A
86	++	++	+	++	+	+	++	+	+++	B
87	++++	++++	+	+	+	++	+	+	+	A
88	++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
89	++++	+++	+	++	+	++	+	++	++	A
90	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
91	++++	++	++	+	+	++++	+	+	+++	A
92	++	++	++	+	+	++	+	+	+++	A
93	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
94	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
95	++++	++	++	+	+	++++	+	+	++	A
96	++++	+++	++++	+	+	++	+	+	+	A
97	++	++	++++	++	+	+	+	++	++	A
98	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	A
99	+	++	++	+	+	+	++	++	+++	A
100	+	++	+	+	+	+	+	+	++++	B
101	++	++	+	+	+	++	+	+	++	B
102	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
103	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	A
104	++	++	+	+	+	+	+	+	+	D
105	++++	+	+	+	+	+	+	+	++	B
106	++	+++	+	+	+	+	++	+	+	C
107	+++	+	+	+	+	+	+	+	+	C
108	++	++	++	++	+	+	+	++	+++	C
109	++	++	+	+	+	+	+	+	+	D
110	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
111	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
112	++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
113	++	++	+	+++	+	+	+	++	+++	B
114	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
115	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
116	++++	++	+	++	+	+	+	+	++	B
117	++	++	++	++	+	+	+	+	++	B
118	++	++	+++	+	+	+	+	++	++	C
119	++++	++	++	+	+	++	+	+	+	A
120	++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
121	++++	++	++	+	+	++	+	+	+	A
122	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
123	++++	++	+	+	+	++	+	+	+	A

Composto No.	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	UN	MED
124	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
125	++++	+	+	+	+	+	+	+	++++	A
126	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
127	++	+	+	+	+	+	+	+	+	C
128	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
129	++++	+	++	+	+	+	++	+	+	B
130	++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
131	++++	++	+	+	+	+	+	+	++	A
148	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
149	++++	++	+	+	+	++	+	+	++	A
150	++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
151	++++	++	+	+	+	+	+	+	+	B
156	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
157	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
158	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
159	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
164	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
165	++	+	+	+	+	+	+	+	+	C
166	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
167	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
168	++++	++	++	+	+	++	+	+	++	A
169	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
170	++	++	++	+	+	+	+	+	+++	B
171	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C
180	++	++	+	+	+	+	+	+	++++	B
181	++++	+	+	+	+	++	+	+	++	A
182	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
183	++++	+	+	+	+	+	+	+	++	B
184	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
185	++	++	+	+	+	+	+	+	+	C
186	+	++	+	+	+	+	+	+	+	C
187	++++	+	+	+	+	++	+	+	+	B
188	+	++	+	+	+	++	+	+	++++	C
189	++	++	+	+	+	++	+	+	++++	C

[00548] Pode-se constatar: no exame, que espécies e gêneros adicionais não estão atualmente excluídos das reivindicações para composições farmacêuticas e compostos químicos que não são patenteáveis para os inventores neste pedido. Em tal caso, a exclusão subsequente de espécies e gêneros nas reivindicações das requerentes deve ser considerada artefatos de processo de patente e não refletem o conceito dos inventores ou a descrição de sua invenção. A invenção, em um aspecto de uma composição, são todos os compostos de fórmula I, exceto aqueles que estão na posse do público.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de que é de fórmula I



I

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,

em que:

Y é escolhido de ligação direta, -C(R^5R^6)- e -C(R^5R^6)C(R^7R^8)-;

R^1, R^2, R^3 e R^4 são escolhidos independentemente de H e (C_1-C_8)hidrocarboneto alifático, em que o (C_1-C_8)hidrocarboneto alifático é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, hidroxila, (C_1-C_6)alcóxi, amino, (C_1-C_6)alquilamino e di(C_1-C_6)alquilamino;

ou, considerados juntos, R^1 e R^2 formam (C_3-C_6)cicloalquila;

R^5 e R^6 são escolhidos independentemente de H, halogênio, (C_1-C_6)alquila e (C_1-C_6)haloalquila;

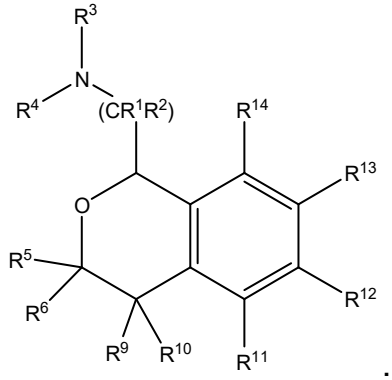
R^7, R^8, R^9 e R^{10} são escolhidos independentemente de H, halogênio, (C_1-C_6)alquila, (C_1-C_6)haloalquila e (C_1-C_6)alcóxi;

R^{11}, R^{12}, R^{13}, e R^{14} são escolhidos independentemente de H, halogênio, (C_1-C_8)hidrocarbila, ciano, (C_1-C_6)haloalquila, aminocarbonila, (C_1-C_6)alquilaminocarbonila, di(C_1-C_6)alquilaminocarbonila, (C_1-C_6)acila, (C_1-C_6)alcóxi, (C_1-C_6)haloalcóxi, hidroxi(C_1-C_6)alquila, carbóxi, (C_1-C_6)alcoxicarbonila, acetóxi, nitro, amino, (C_1-C_6)alquilamino, di(C_1-C_6)alquilamino, aminossulfonila, fenóxi, benzilóxi, benzila, arila, alquilarila, heteroarila, e alquil-heteroarila;

em que um ou mais de R^{11}, R^{12}, R^{13}, e R^{14} são fenóxi, benziloxi, benzila, arila, alquilarila, heteroarila ou alquil-heteroarila;

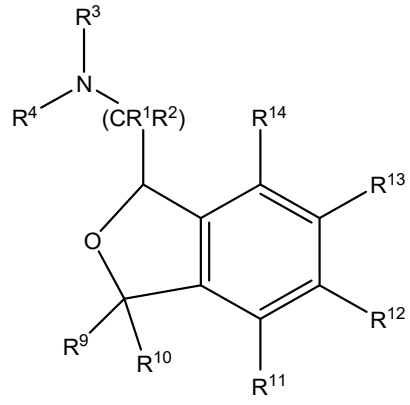
em que o referido fenóxi, benziloxi, benzila, arila, alquilarila, heteroarila e alquil-heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de halogênio, (C_1-C_4)alquila, ciano, (C_1-C_4)haloalquila, (C_1-C_4)alcóxi, aminocarbonila, (C_1-C_6) alquilaminocarbonila, di(C_1-C_6)alquilaminocarbonila, (C_1-C_4)acila, (C_1-C_4)haloalcóxi, hidroxi(C_1-C_4)alquila, carbóxi, (C_1-C_4)alcoxicarbonila, acetóxi, nitro, amino, (C_1-C_4)alquilamino, e di(C_1-C_4)alquilamino.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é de fórmula



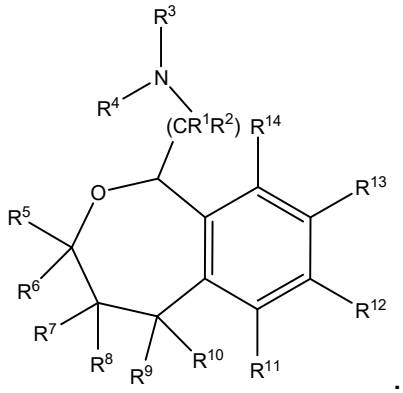
.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é de fórmula



.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é de fórmula



.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^1 é hidrogênio e R^2 é hidrogênio ou metila.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 são ambos hidrogênio.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^3 é hidrogênio e R^4 é hidrogênio, metila ou etila.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^4 são ambos hidrogênio.

9. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^5 e R^6 são ambos hidrogênio.

10. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R^5, R^6, R^7, e R^8 são hidrogênio.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^9 e R^{10} são escolhidos independentemente de H, flúor, e metila.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que R^9 é escolhido de H, flúor, e metila e R^{10} é H.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que um de R^{11}, R^{12}, R^{13}, e R^{14} é opcionalmente substituído: benzila, arila ou heteroarila; e os três restantes são H.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracteri-

zado pelo fato de que R^{11} é opcionalmente substituído: benzila, arila ou heteroarila.

15. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R^{12} é opcionalmente substituído: benzila, arila ou heteroarila.

16. Composto de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que R^{13} é opcionalmente substituído: benzila, arila ou heteroarila.

17. Composto de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que R^{14} é opcionalmente substituído: benzila, arila ou heteroarila.

18. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 17, caracterizado pelo fato de que a referida benzila, arila ou heteroarila é não substituída.

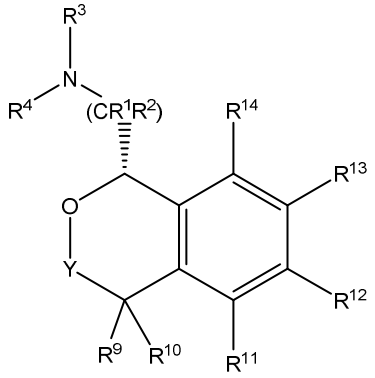
19. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 17, caracterizado pelo fato de que a referida arila opcionalmente substituída é fenila, e a referida heteroarila opcionalmente substituída é heteroarila contendo nitrogênio.

20. Composto de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a heteroarila contedo nitrogênio é selecionada de piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, pirazol, imidazol e pirrol.

21. Composto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a referida heteroarila contendo nitrogênio é piridina.

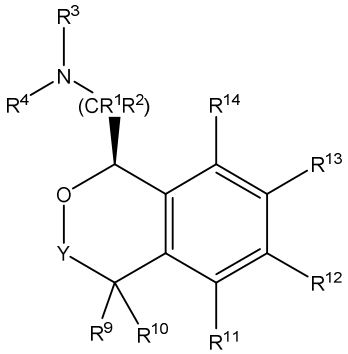
22. Composto de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a referida piridina está na posição R^{11}, R^{12} ou R^{13}.

23. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é de fórmula **Ia**:



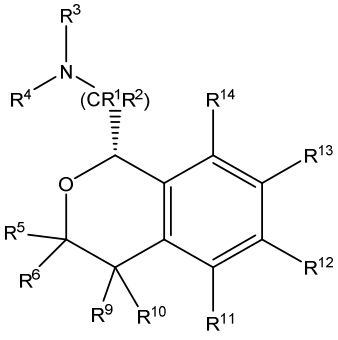
Ia.

24. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é de fórmula **Ib**:



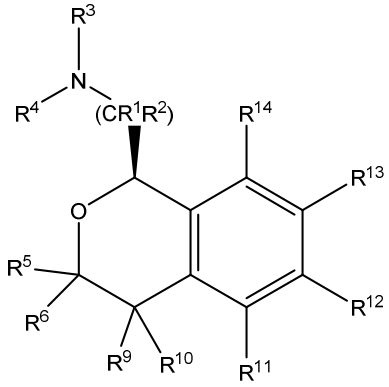
Ib.

25 Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que é de fórmula **IIa**:



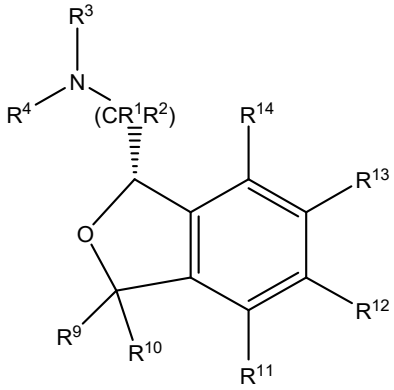
IIa.

26. Composto de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que é de fórmula **IIb:**



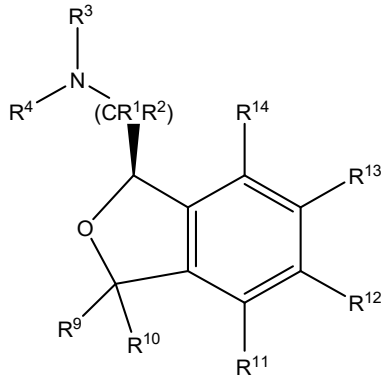
IIb.

27. Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que é de fórmula **IIIa**:



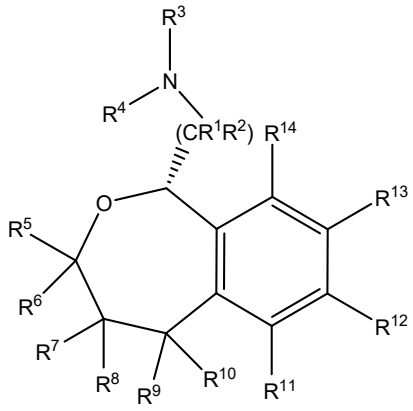
IIIa.

28. Composto de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que é de fórmula **IIIb**:



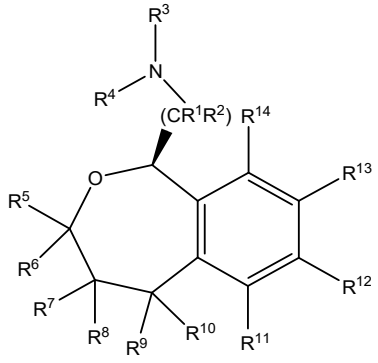
IIIb.

29. Composto de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que é de fórmula **IVa**:



IVa.

30. Composto de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que é de fórmula **IVb**:



IVb.

31. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 23 a 30, caracterizado pelo fato de que R^1 é hidrogênio; R^2 é hidrogênio ou metila; R^3 é hidrogênio; R^4 é hidrogênio ou metila; R^5 é hidrogênio, quando presentes; e R^6 é hidrogênio, quando presente.

32. Composto de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que R^7 e R^8, quando presentes, são hidrogênio; e R^9 e R^{10} são cada qual independentemente hidrogênio, flúor, ou metila.

33. Composto de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que todos de R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} são hidrogênio, e R^4 é hidrogênio ou metila.

34. Composto de acordo com a reivindicação 33, caracteri-

zado pelo fato de que todos de R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10} e R^4 são hidrogênio; R^4 é hidrogênio ou metila; e um de R^{11}, R^{12}, ou R^{13} é piridina, e os dois restantes são H.

35. Composto de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que R^{11} é piridina.

36. Composto de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que R^{12} é piridina.

37. Composto de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que R^{12} é 3-piridinila.

38. Composto de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que R^{13} é piridina.

39. Composto de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que R^{13} é 3-piridinila ou 4-piridinila.

40. Composto de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que todos de R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} são hidrogênio, e R^4 é hidrogênio ou metila.

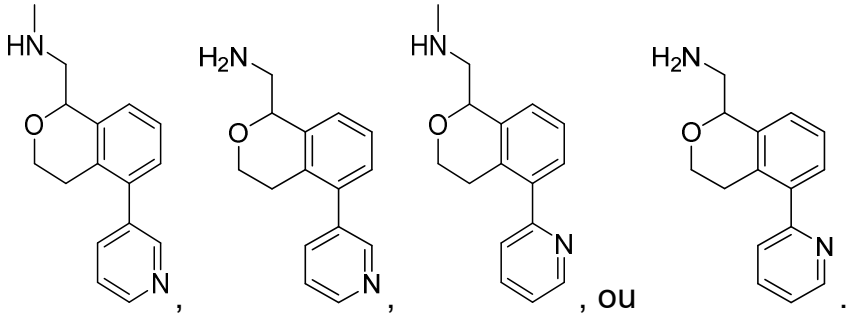
41. Composto de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pelo fato de que um de R^{11}, R^{12}, ou R^{13} é piridina, e os três restantes são H.

42. Composto de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que todos de R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} são hidrogênio; e R^4 é hidrogênio ou metila.

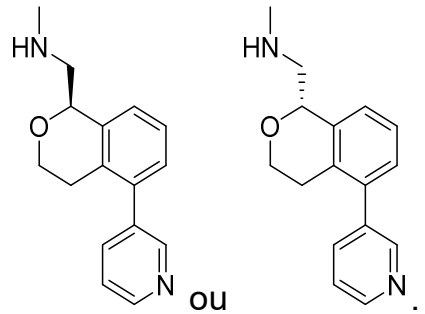
43. Composto de acordo com a reivindicação 42, caracterizado pelo fato de que R^4 é hidrogênio

44. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que todos de R^1, R^2, R^3, R^5, R^6, R^7, R^8, $R^{9,}$ R^{10}, R^{12}, R^{13} e R^{14} são hidrogênio; R^4 é hidrogênio ou metila; e R^{11} é 3-piridinila ou 4-piridinila.

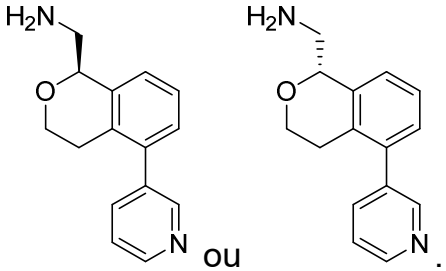
45. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que que o composto é:



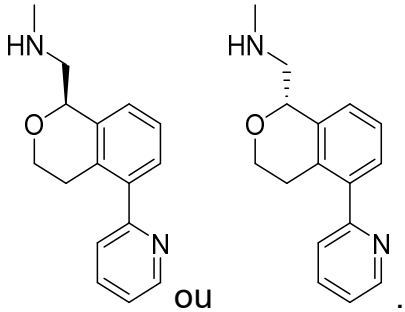
46. Composto de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que o composto é:



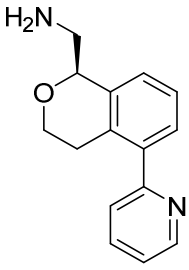
47. Composto de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que o composto é:

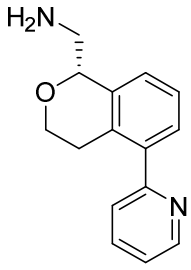


48. Composto de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que o composto é:



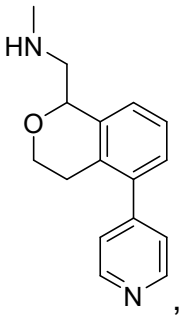
49. Composto de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que o composto é:

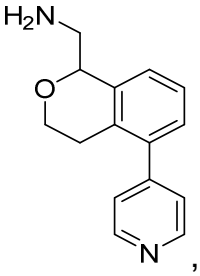


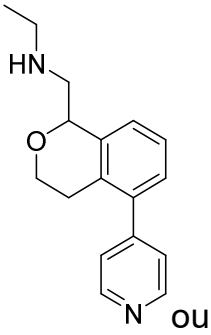
ou


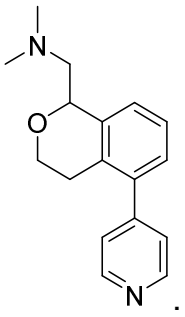
.

50. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é:



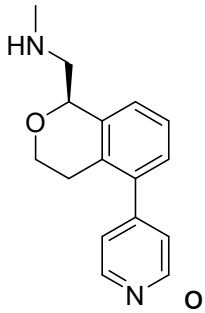
,


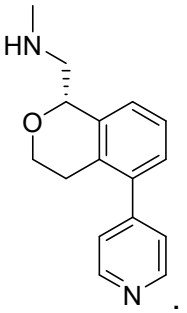
,


ou


.

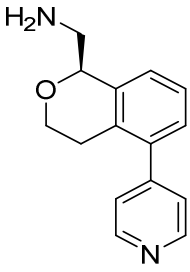
51. Composto de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que o composto é:

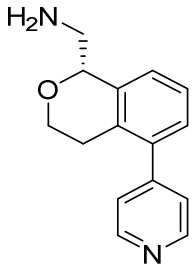


ou


.

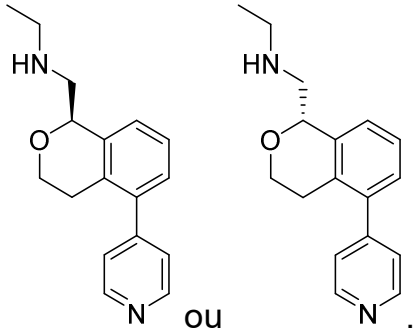
52. Composto de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que o composto é:



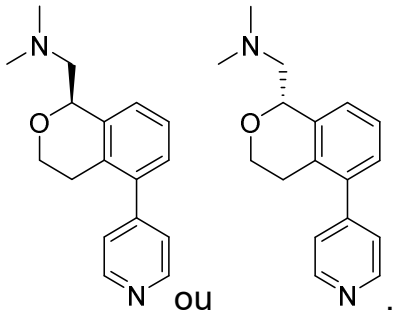
ou


.

53. Composto de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que o composto é:



54. Composto de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que o composto é:



55. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado da tabela A, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

56. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto é selecionado da tabela B, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

57. Composição, caracterizada pelo fato de compreender o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 56 e um portador, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável.

58. Método para o tratamento de um distúrbio neurológico ou psiquiátrico em um indivíduo, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao referido indivíduo uma quantidade eficaz do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 56.

59. Método de acordo com a reivindicação 58, caracterizado pelo fato de que o distúrbio neurológico ou psiquiátrico é depressão, transtorno bipolar, dor, esquizofrenia, transtorno obsessivo-compulsivo, vício, distúrbio social, transtorno do déficit de atenção

com hiperatividade, um transtorno de ansiedade, um distúrbio de movimento, epilepsia, autismo ou comprometimentos cognitivos.

60. Método de acordo com a reivindicação 59, caracterizado pelo fato de que o distúrbio neurológico ou psiquiátrico é depressão.

61. Método de acordo com a reivindicação 60, caracterizado pelo fato de que a depressão é depressão resistente ao tratamento (TRD), transtorno depressivo maior (TDM), depressão unipolar, depressão bipolar

ou depressão associada com outra doença ou distúrbio.

62. Método de acordo com a reivindicação 59, caracterizado pelo fato de que o distúrbio neurológico ou psiquiátrico é epilepsia.

63. Método para o tratamento de um distúrbio neurológico ou psiquiátrico em um indivíduo, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao referido indivíduo uma quantidade eficaz do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 45 a 49.

64. Método de acordo com a reivindicação 63, caracterizado pelo fato de que o distúrbio neurológico ou psiquiátrico é epilepsia.

65. Método para o tratamento de um distúrbio neurológico ou psiquiátrico em um indivíduo, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao referido indivíduo uma quantidade eficaz do composto como definido em qualquer uma das reivindicações 50 a 54.

66. Método de acordo com a reivindicação 65, caracterizado pelo fato de que o distúrbio neurológico ou psiquiátrico é epilepsia.

67. Método para o tratamento de sintomas neuropsiquiátricos e comportamentais em um distúrbio neurológico em um indivíduo, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao referido indivíduo uma quantidade eficaz do composto como definido em

qualquer uma das reivindicações 1 a 56.

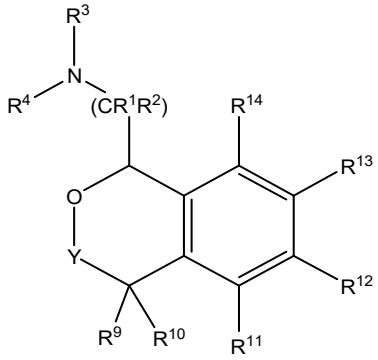
68. Método de acordo com a reivindicação 67, caracterizado pelo fato de que o referido distúrbio neurológico é selecionado de doença de Alzheimer e doença de Parkinson.

69. Processo de preparação caracterizado pelo fato de ser de um composto de fórmula I, como definido na reivindicação 1.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTOS DE ISOCROMANO E USOS DOS MESMOS".**

Compostos de fórmula I são descritos



I,

como são as composições farmacêuticas contendo tais compostos. São também descritos métodos de tratamento de doenças ou distúrbios neurológicos ou psiquiátricos em um indivíduo em necessidade.