



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

(21) PI 0719155-3 A2



* B R P I 0 7 1 9 1 5 5 A 2 *

(22) Data de Depósito: 25/09/2007
(43) Data da Publicação: 04/02/2014
(RPI 2248)

(51) Int.Cl.:
C07D 401/14
C07D 413/14
A61K 31/42
A61P 25/22
A61P 23/00

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA, USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODOS PARA A INIBIÇÃO DE RELAXAMENTO DO ESFÍNCTER ESOFÁGICO INFERIOR TRANSITÓRIOS E PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO, DA DOR, DA ANSIEDADE E DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL.

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 05/10/2006 US 60/828325

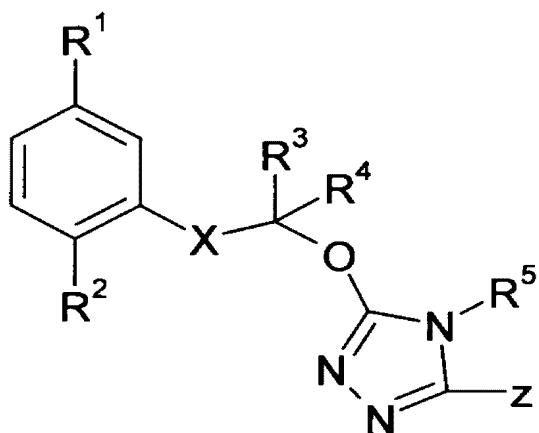
(73) Titular(es): Astrazeneca AB

(72) Inventor(es): Abdelmalik Slassi, Louise Edwards, Methvin Isaac, Peter Dove, Tao Xin, Tomislav Stefanac

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007002784 de 25/09/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/041075de
10/04/2008



“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODOS PARA A INIBIÇÃO DE RELAXAMENTOS DO ESFÍNCTER ESOFÁGICO INFERIOR TRANSITÓRIOS E PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DA DOENÇA DO REFLUXO 5 GASTROESOFÁGICO, DA DOR, DA ANSIEDADE E DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL”

Campo da invenção

A presente invenção está direcionada aos novos compostos, seu uso em terapia e composições farmacêuticas que compreendem os ditos 10 novos compostos.

Fundamentos da invenção

Glutamato é o neurotransmissor excitatório principal no sistema nervoso central de mamífero (CNS). O glutamato produz seus efeitos sobre os neurônios centrais pela ligação aos receptores de superfície celular e 15 deste modo ativando-os. Estes receptores foram divididos em duas classes principais, os receptores de glutamato ionotrópicos e metabotrópicos, com base nas características estruturais das proteínas receptoras, os meios pelos quais os receptores transduzem sinais na célula e perfis farmacológicas.

Os receptores de glutamato metabotrópicos (mGluRs) são 20 receptores ligados à proteína G que ativam uma variedade de sistemas mensageiros secundários intracelulares a seguir da ligação de glutamato. A ativação de mGluRs em neurônios de mamífero intactos evoca uma ou mais das seguintes respostas: ativação de fosfolipase C; aumentos na hidrólise fosfoinositídeo (PI); liberação de cálcio intracelular; ativação da fosfolipase 25 D; ativação ou inibição da adenil ciclase; aumentos ou diminuições na formação do monofosfato de adenosina cíclica (cAMP); ativação de guanilila ciclase; aumentos na formação de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP); ativação da fosfolipase A2; aumentos na liberação do ácido araquidônico; e aumentos ou diminuições na atividade de canais iônicos ativados por

voltagem e ligando. Schoepp et al., Trends Pharmacol. Sci. 14: 13 (1993), Schoepp, Neurochem. Int. 24: 439 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34: 1 (1995), Bordi e Ugolini, Prog. Neurobiol. 59: 55 (1999).

A clonagem molecular identificou oito subtipos de mGluR 5 distintos, chamados de mGluR1 até mGluR8. Nakanishi, Neuron 13: 1031 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34: 1 (1995), Knopfel et al., J. Med. Chem. 38: 1417 (1995). Outra diversidade de receptor ocorre por intermédio da expressão de formas alternativamente unidas de certos subtipos de mGluR. Pin et al., PNAS 89: 10331 (1992), Minakami et al., BBRC 199: 1136 (1994), 10 Joly et al., Neurosci. 15: 3970 (1995).

Os subtipos de receptor de glutamato metabotrópico podem ser subdivididos nos três grupos, mGluRs do Grupo I, Grupo II e Grupo III, com base na homologia de sequência de aminoácido, os sistemas de mensageiro secundários utilizados pelos receptores e nas suas características farmacológicas. O mGluR do Grupo I compreende mGluR1, mGluR5 e suas variantes alternativamente unidas. A ligação de agonistas a estes receptores resulta na ativação da fosfolipase C e a mobilização subsequente do cálcio intracelular.

Distúrbios neurológicos, psiquiátricos e dor

Tentativas na elucidação dos papéis fisiológicos dos mGluRs 20 do Grupo I sugerem que a ativação destes receptores evoca a excitação neuronal. Vários estudos têm demonstrado que os agonistas de mGluR Grupo I pode produzir a excitação pós sináptica na aplicação aos neurônios no hipocampo, córtex cerebral, cerebelo e tálamo, assim como outras regiões do 25 CNS. Evidências indicam que esta excitação é devido à ativação direta de mGluRs pós sinápticas, mas também foi sugerido que a ativação de mGluRs pré sinápticos ocorre, resultando na liberação de neurotransmissor aumentada. Baskys, Trends Pharmacol. Sci. 15: 92 (1992), Schoepp, Neurochem. Int. 24: 439 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34: 1 (1995), Watkins et al.,

Trends Pharmacol. Sci. 15: 33 (1994).

Os receptores de glutamato metabotrópicos foram implicados em vários processos normais no CNS de mamífero. A ativação de mGluRs tem sido mostrada ser requerida para a indução da potenciação de longa duração hipocampica e depressão de longa duração cerebelar. Bashir et al., Nature 363: 347 (1993), Bortolotto et al., Nature 368: 740 (1994), Aiba et al., Cell 79: 365 (1994), Aiba et al., Cell 79: 377 (1994). Um papel para a ativação de mGluR na nocicepção e analgesia também foi demonstrado, Meller et al., Neuroreport 4: 879 (1993), Bordi e Ugolini, Brain Res. 871: 223 (1999). Além disso, a ativação de mGluR foi sugerido desempenhar um papel modulador em uma variedade de outros processos normais incluindo a transmissão sináptica, desenvolvimento neuronal, morte neuronal apoptótica, plasticidade sináptica, aprendizado espacial, memória olfativa, controle central de atividade cardíaca, acordado, controle motor e controle do reflexo vestibulo-ocular. Nakanishi, Neuron 13: 1031 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34: 1, Knopfel et al., J. Med. Chem. 38: 1417 (1995).

Além disso, os receptores de glutamato metabotrópico do Grupo I e mGluR5 em particular, foi sugerido desempenhar papéis em uma variedade de processos patofisiológico e distúrbios que afetam o CNS. Estes incluem acidente vascular cerebral, trauma de cabeça, lesões anóxicas e isquêmicas, hipoglicemia, epilepsia, distúrbios neurodegenerativos tais como doença de Alzheimer e dor. Schoepp et al., Trends Pharmacol. Sci. 14: 13 (1993), Cunningham et al., Life Sci. 54: 135 (1994), Hollman et al., Ann. Rev. Neurosci. 17: 31 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34: 1 (1995), Knopfel et al., J Med. Chem. 38: 1417 (1995), Spooren et al., Trends Pharmacol. Sci. 22: 331 (2001), Gasparini et al. Curr. Opin. Pharmacol. 2: 43 (2002), Neugebauer Pain 98: 1 (2002). Muito da patologia nestas condições é considerada ser devido à excitação induzida pelo glutamato em excesso de neurônios do CNS. Porque os mGluRs do Grupo 1 parecem aumentar a

excitação neuronal mediada pelo glutamato por intermédio de mecanismos pós sinápticos e liberação de glutamato pré sináptica realçada, a sua ativação provavelmente contribui para a patologia. Consequentemente, antagonistas seletivos de receptores de mGluR do Grupo I podem ser terapeuticamente 5 benéficos, especificamente como agentes neuroprotetores, analgésicos ou anticonvulsivos.

Avanços recentes na elucidação dos papéis neurofisiológicos de receptores de glutamato metabotrópicos no geral e do Grupo I em particular, têm estabelecido estes receptores como alvos medicamentosos 10 promissores na terapia de distúrbios neurológicos e psiquiátricos agudos e crônicos e distúrbios de dor crônicos e agudos.

Distúrbios Gastrointestinais

O esfíncter esofágico inferior (LES) é propenso a relaxar intermitentemente. Como uma consequência, o fluído do estômago pode 15 passar para o esôfago visto que a barreira mecânica é temporariamente perdida em tais momentos, um evento em seguida aludido como “refluxo”.

A doença do refluxo gastroesofágico (GERD) é a doença do trato gastrointestinal superior mais prevalente. A farmacoterapia corrente 20 almeja reduzir a secreção de ácido gástrico, ou neutralizar o ácido no esôfago. O mecanismo principal por detrás do refluxo tem sido considerado depender de um esfíncter esofágico inferior hipotônico. Entretanto, por exemplo, Holloway & Dent 1990 Gastroenterol. Clin. N Amer. 19, pp. 517-535, tem mostrado que a maioria dos episódios de refluxo ocorre durante os 25 relaxamentos do esfíncter esofágico inferior transitórios (TLESRs), isto é, relaxamentos não deflagrados pela deglutição. Também foi mostrado que a secreção de ácido gástrico usualmente é normal em pacientes com GERD.

Os novos compostos de acordo com a presente invenção são assumidos serem úteis para a inibição de relaxamentos do esfíncter esofágico inferior transitórios (TLESRs) e assim para o tratamento de distúrbio de

refluxo gastroesofágico (GERD).

É bem conhecido que certos compostos podem causar efeitos indesejáveis na repolarização cardíaca no ser humano, observada como uma prolongação do intervalo QT nos eletrocardiogramas (ECG). Em 5 circunstâncias extremas, esta prolongação induzida por medicamento do intervalo QT pode levar a um tipo de arritmia cardíaca chamada Torsades de Pointes (TdP; Vandenberg et al. hERG channels: friend and foe. Trends Pharmacol Sci 2001; 22: 240-246), levando por fim à fibrilação ventricular e à morte súbita. O evento primário nesta síndrome é a inibição do componente 10 rápido da corrente de potássio de retificação demorada (IKr) por estes compostos. Os compostos ligam-se às subunidades alfa que formam a abertura das proteínas de canal que carregam esta corrente – subunidades que 15 são codificadas pelo gene relacionado com éter a-go-go (hERG). Visto que IKr desempenha um papel na repolarização do potencial de ação cardíaca, a sua inibição retarda a repolarização e isto é manifestado como uma prolongação do intervalo QT. Embora a prolongação do intervalo QT não seja 20 um problema de segurança por si, o mesmo carrega um risco de efeitos adversos cardiovasculares e em uma porcentagem pequena de pessoas a mesma pode levar à TdP e degeneração em fibrilação ventricular.

No geral, os compostos da presente invenção têm atividade baixa contra o canal de potássio codificado pelo hERG. A este respeito, a atividade baixa contra hERG in vitro é indicativa de atividade baixa in vivo.

Também é desejável para os medicamentos possuírem boa estabilidade metabólica de modo a realçar a eficácia medicamentosa. A 25 estabilidade contra o metabolismo microssômico humano in vitro é indicativo de estabilidade voltada para o metabolismo in vivo.

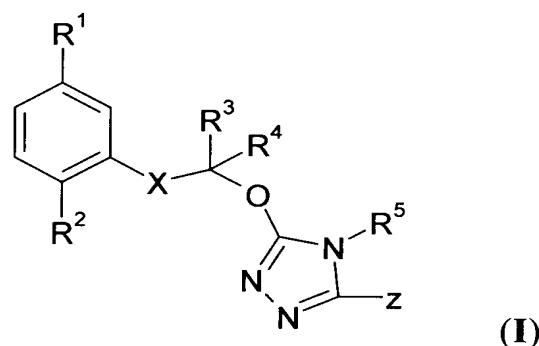
Por causa da sua significância fisiológica e fisiopatológica, existe uma necessidade quanto a novos agonistas de mGluR potentes e antagonistas que demonstrem uma seletividade alta para os subtipos de

mGluR, particularmente o subtipo de receptor do Grupo I, mais particularmente o mGluR5.

O objetivo da presente invenção é fornecer compostos que exibam uma atividade nos receptores de glutamato metabotróficos (mGluRs), especialmente no receptor de mGluR5. Em particular, os compostos de acordo com a presente invenção são de ação predominantemente periférica, isto é, têm uma capacidade limitada de passar pela barreira hematoencefálica.

Sumário da Invenção

A presente invenção diz respeito a um composto da fórmula I:



10

em que

R¹ é selecionado do grupo que consiste de metila, halogênio e ciano;

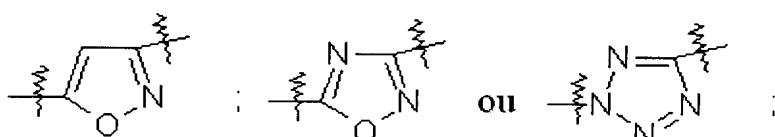
R² é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e flúor;

R³ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e alquila C₁-C₃;

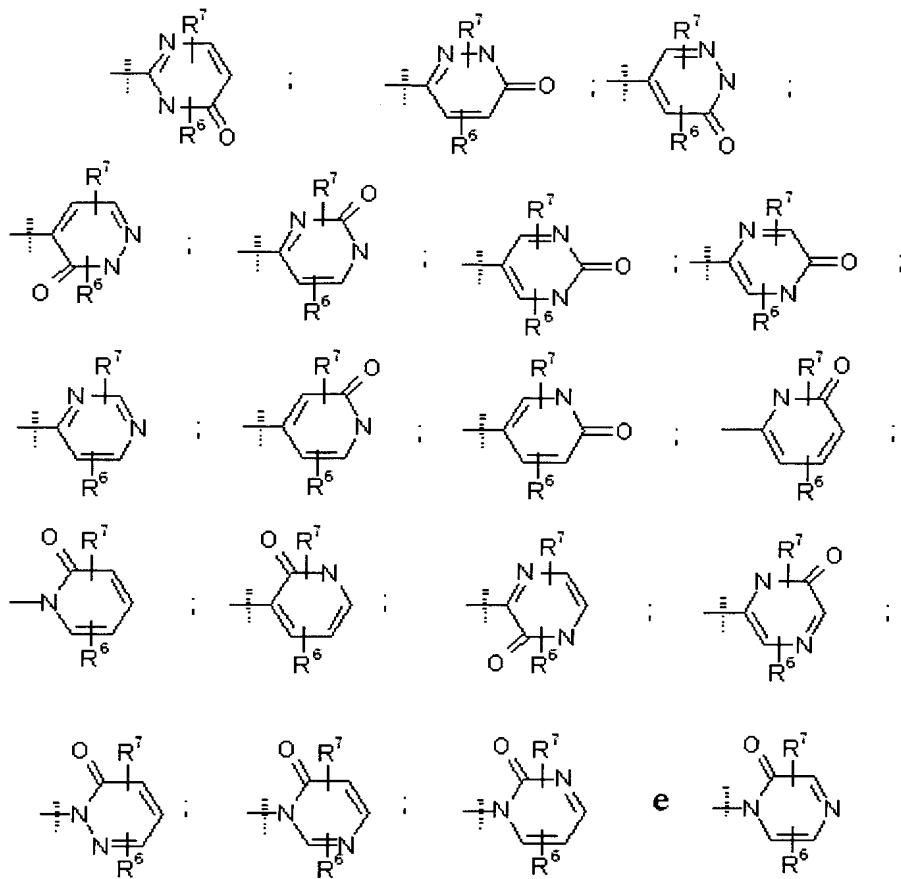
R⁴ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e alquila C₁-C₃;

15 R⁵ é selecionado do grupo que consiste de alquila C₁-C₃ e ciclopropila;

X é selecionado do grupo que consiste de:



e Z é selecionado do grupo que consiste de:



em que

R⁶ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C₁-C₃, haloalquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, haloalcóxi C₁-C₃ e halogênio;

R⁷ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C₁-C₃, haloalquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, haloalcóxi C₁-C₃ e halogênio;

assim como sais, hidratos, isoformas, tautômeros e/ou enanciômeros deste farmaceuticamente aceitáveis.

Um outro objetivo da invenção é fornecer uma composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com a fórmula I junto com um carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitáveis.

Ainda um outro objetivo da invenção é um método para o tratamento ou prevenção de distúrbios neurológicos e psiquiátricos associados com a disfunção de glutamato em um animal em necessidade de tal tratamento. O método compreende a etapa de administrar ao animal uma

quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I ou uma composição farmacêutica deste. Preferivelmente, o animal é um mamífero; mais preferivelmente um ser humano.

Ainda um outro objetivo da invenção é o uso de um composto de acordo com a fórmula I, ou um sal ou solvato deste farmaceuticamente aceitáveis, para a fabricação de um medicamento para o tratamento de qualquer uma das condições aqui debatidas.

Um outro objetivo da invenção fornece um composto da fórmula I, ou um sal ou solvato deste farmaceuticamente aceitáveis, para o uso em terapia.

A invenção adicionalmente fornece processos para a preparação de compostos da fórmula I. Os processos gerais e específicos são debatidos em mais detalhes abaixo.

DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente invenção está fundamentada na descoberta de compostos que exibem a atividade como produtos farmacêuticos, em particular como moduladores de receptores de glutamato metabotrópicos. Mais particularmente, os compostos da presente invenção exibem atividade como potenciadores do receptor de mGluR5 e são úteis em terapia, em particular para o tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos associados com a disfunção de glutamato.

Definições

A menos que de outro modo especificado dentro deste relatório descritivo, a nomenclatura usada neste relatório descritivo no geral segue os exemplos e regras estabelecidas da Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F e H, Pergamon Press, Oxford, 1979, que é aqui incorporada por referência quanto aos seus nomes de estrutura química exemplares e regras de nomeação de estruturas químicas. Opcionalmente, um nome de um composto pode ser gerado usando um programa de nomeação

química: ACD/ChemSketch, Versão 5.09 e 9.04.

O termo “alquila” como aqui usado significa um radical de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada tendo de um a seis átomos de carbono e inclui metila, etila, propila, isopropila, t-butila e outros.

5 O termo “cicloalquila” como aqui usado significa um grupo cíclico (que pode ser insaturado) tendo de três a sete átomos de carbono e inclui ciclopropila, cicloexila, cicloexenila e outros.

O termo “alcóxi” como aqui usado significa um radical alcóxi de cadeia reta ou ramificada tendo de um a seis átomos de carbono e inclui 10 metóxi, etóxi, propilóxi, isopropilóxi, t-butóxi e outros.

O termo “halo” como aqui usado significa halogênio e inclui flúor, cloro, bromo, iodo e outros, tanto na forma radioativa quanto na não radiativa.

O termo “arila” como aqui usado significa um grupo aromático 15 tendo de cinco a doze átomos e inclui fenila, naftila e outros.

O termo “heteroarila” significa um grupo aromático que inclui pelo menos um heteroátomo selecionado do grupo que consiste de N, S e O e inclui grupos e inclui piridila, indolila, furila, benzofurila, tienila, benzotienila, quinolila, oxazolila e outros.

20 O termo “sal farmaceuticamente aceitável” significa um sal de adição de ácido ou um sal de adição de base que é compatível com o tratamento de pacientes.

Um “sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável” é qualquer sal de adição de ácido não tóxico orgânico ou inorgânico dos 25 compostos básicos representados pela fórmula I ou qualquer um de seus intermediários. Os ácidos inorgânicos ilustrativos que formam sais adequados incluem ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico e fosfórico e sais de metal ácido tais como monoidrogeno ortofosfato de sódio e hidrogeno sulfato de potássio. Ácidos orgânicos ilustrativos que formam sais adequados incluem os

ácidos mono-, di- e tricarboxílicos. Ilustrativo de tais ácidos são, por exemplo, ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malônico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzóico, hidroxibenzóico, fenilacético, cinâmico, salicílico, 5 2-fenoxibenzóico, p-toluenossulfônico e outros ácidos sulfônicos tais como ácido metano-sulfônico e ácido 2-hidroxietanossulfônico. Os sais de mono ou di-ácido podem ser formados e tais sais podem existir em uma forma hidratada, solvatada ou substancialmente anidra. No geral, o sal de adição de ácidos destes compostos são mais solúveis em água e em vários solventes 10 orgânicos hidrofóbicos e no geral demonstram pontos de fusão mais altos em comparação com suas formas de base livre. Os critérios de solução para o sal apropriado será conhecido por uma pessoa habilitada na técnica. Outros sais não farmaceuticamente aceitáveis por exemplo, oxalatos podem ser usados por exemplo na isolação de compostos da fórmula I para o uso de laboratório, 15 ou para a conversão subsequente para um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável.

Um “sal de adição de base farmaceuticamente aceitável” é qualquer sal de adição de base não tóxico orgânico ou inorgânico dos compostos ácidos representados pela fórmula I ou qualquer um de seus 20 intermediários. Bases inorgânicas ilustrativas que formam sais adequados incluem lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio ou hidróxidos de bário. Bases orgânicas ilustrativas que formam sais adequados incluem aminas orgânicas, alifáticas, alicíclicas ou aromáticas tais como metilamina, trimetila amina e picolina ou amônia. A seleção do sal apropriado pode ser importante de modo 25 que uma funcionalidade de éster, se alguma, em qualquer parte na molécula não é hidrolisada. Os critérios de solução para o sal apropriado serão conhecidos por uma pessoa habilitada na técnica.

O termo “solvato” significa um composto da fórmula I ou o sal farmaceuticamente aceitável de um composto da fórmula I em que as

moléculas de um solvente adequado incorporadas em um retículo cristalino. Um solvente adequado é fisiologicamente tolerável na dosagem administrada como o solvato. Os exemplos de solventes adequados são etanol, água e outros. Quando água é o solvente, a molécula é aludida como um hidrato.

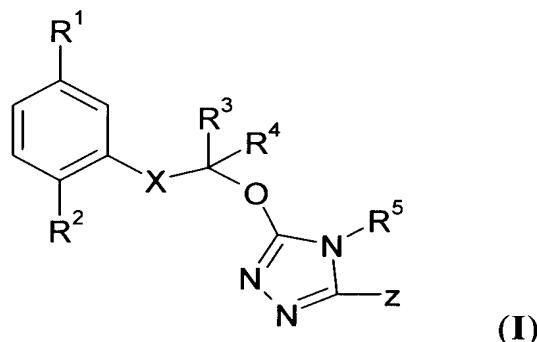
5 Os termos “tratar” ou “tratando” significam aliviar sintomas, eliminar a causa dos sintomas em uma base temporária ou permanente, ou prevenir ou retardar o aparecimento de sintomas do distúrbio ou condição mencionados.

10 O termo “quantidade terapeuticamente eficaz” significa uma quantidade do composto que é eficaz no tratamento do distúrbio ou condição mencionados.

15 O termo “carreador farmaceuticamente aceitável” significa um solvente, dispersante, excipiente, adjuvante não tóxico ou outro material que é misturado com o ingrediente ativo de modo a permitir a formação de uma composição farmacêutica, isto é, uma forma de dosagem capaz de administração ao paciente. Um exemplo de um tal carreador é um óleo farmaceuticamente aceitável tipicamente usado para a administração parenteral.

Compostos

20 Os compostos da invenção correspondem no geral a fórmula I:



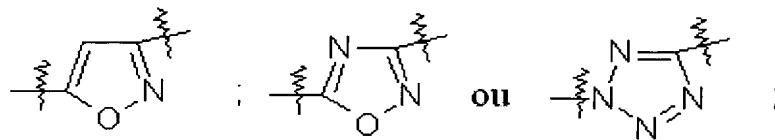
em que

R¹ é selecionado do grupo que consiste de metila, halogênio e ciano;

R² é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e flúor;

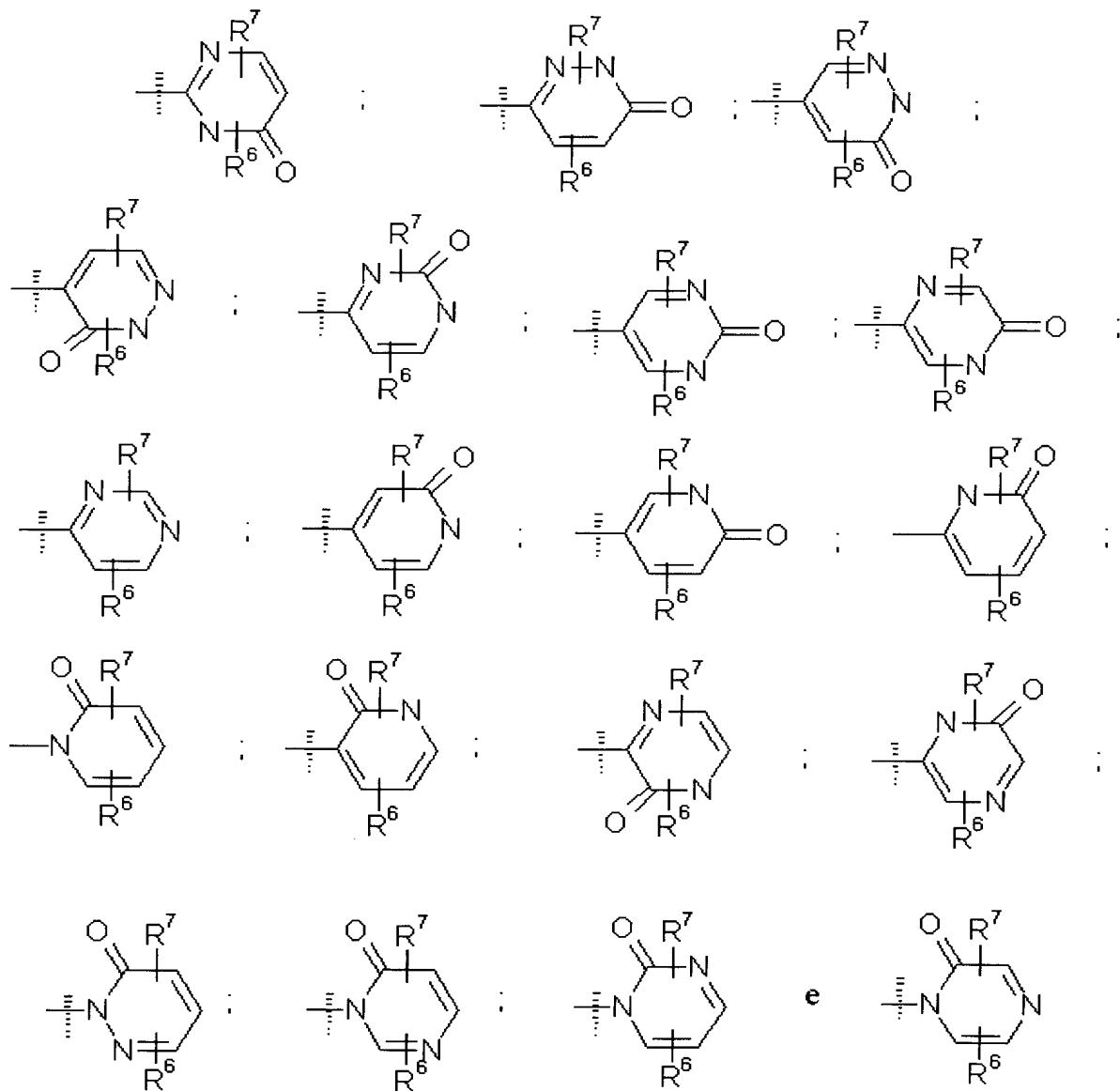
R^3 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e alquila C₁-C₃;
 R^4 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e alquila C₁-C₃;
 R^5 é selecionado do grupo que consiste de alquila C₁-C₃ e ciclopropila;

X é selecionado do grupo que consiste de:



5

e Z é selecionado do grupo que consiste de:



em que

R^6 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila

C_1-C_3 , haloalquila C_1-C_3 , alcóxi C_1-C_3 , haloalcóxi C_1-C_3 e halogênio;

R^7 é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C_1-C_3 , haloalquila C_1-C_3 , alcóxi C_1-C_3 , haloalcóxi C_1-C_3 e halogênio;

assim como sais, hidratos, isoformas, tautômeros e/ou
5 enanciômeros deste farmaceuticamente aceitáveis.

Em formas de realização particulares R^1 é selecionado do grupo que consiste de cloro, ciano e metila.

Em uma outra forma de realização, R^2 é hidrogênio.

Em uma outra forma de realização, R^3 é metila.

10 Em uma outra forma de realização, R^3 é alquila C_1-C_3 e R^4 é hidrogênio.

Em uma outra forma de realização, R^3 é alquila C_1-C_3 e R^4 é alquila C_1-C_3 .

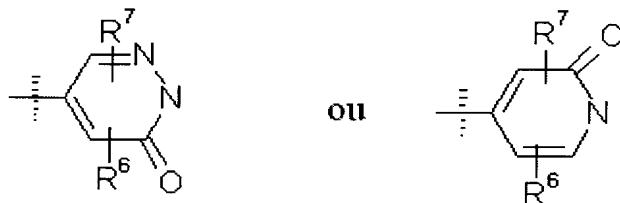
Em uma outra forma de realização, R^4 é H.

15 Em uma outra forma de realização, R^5 é alquila C_1-C_3 . Em uma outra forma de realização, R^5 é metila.

Em uma outra forma de realização, R^6 é metila. Em uma outra forma de realização, R^6 é hidrogênio.

20 Em uma outra forma de realização, R^7 é hidrogênio. Em uma outra forma de realização, R^7 é alquila C_1-C_3 .

Em uma outra forma de realização, Z é



Na fórmula I acima, X pode estar presente em qualquer uma das duas orientações possíveis.

Uma outra forma de realização é uma composição
25 farmacêutica que compreende como ingrediente ativo uma quantidade

terapeuticamente eficaz do composto de acordo com a fórmula I, em associação com um ou mais diluentes, excipientes e/ou carreadores inertes farmaceuticamente aceitáveis.

Outras formas de realização, como descrito em mais detalhes 5 abaixo, diz respeito a um composto de acordo com a fórmula I para o uso em terapia, no tratamento de distúrbios mediados por mGluR5, na fabricação de um medicamento para o tratamento de distúrbios mediados por mGluR5.

Ainda outras formas de realização dizem respeito a um método de tratamento de distúrbios mediados por mGluR5, que compreendem 10 administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz do composto de acordo com a fórmula I.

Em uma outra forma de realização, é fornecido um método para inibir a ativação dos receptores de mGluR5, que compreendem tratar 15 uma célula contendo o dito receptor com uma quantidade eficaz do composto de acordo com a fórmula I.

Os compostos da presente invenção são úteis em terapia, em particular para o tratamento de distúrbios neurológicos, psiquiátricos, de dor e gastrointestinais.

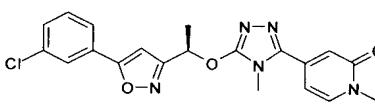
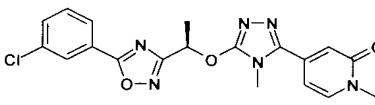
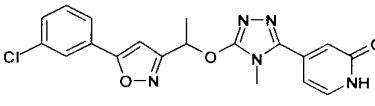
Será também entendido por aqueles de habilidade na técnica 20 que certos compostos da presente invenção podem existir nas formas solvatadas, por exemplo hidratadas, assim como não solvatadas. Será ainda entendido que a presente invenção abrange todas as tais formas solvatadas dos compostos da fórmula I.

Dentro do escopo da invenção também estão os sais dos 25 compostos da fórmula I. No geral, os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da presente invenção são obtidos usando procedimentos padrão bem conhecidos na técnica, por exemplo, reagindo-se um composto suficientemente básico, por exemplo um alquil amina com ácido adequado, por exemplo, HCl, ácido acético ou um ácido metanossulfônico para produzir

um sal com um ânion fisiologicamente aceitável. Também é possível fabricar um metal alcalino correspondente (tal como sódio, potássio, ou lítio) ou um sal de metal alcalino terroso (tal como um cálcio) tratando-se um composto da presente invenção tendo um próton adequadamente ácido, tal como um ácido carboxílico ou um fenol, com um equivalente de um metal alcalino ou hidróxido ou alcóxido de metal alcalino terroso (tal como o etóxido ou metóxido), ou amina orgânica adequadamente básica (tal como colina ou meglumina) em um meio aquoso, seguido pelas técnicas de purificação convencionais. Adicionalmente, sais de amônio quaternário podem ser preparados pela adição de agentes de alquilação, por exemplo, as aminas neutras.

Em uma forma de realização da presente invenção, o composto da fórmula I pode ser convertido a um sal ou solvato deste farmaceuticamente aceitáveis, particularmente, um sal de adição de ácido tal como um cloridreto, bromidreto, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartarato, citrato, metanossulfonato ou p-toluenossulfonato.

Os exemplos específicos da presente invenção incluem os compostos de 36.1 a 38.7, ilustrados na seguinte tabela, seus sais, hidratos, solvatos, isômeros ópticos e combinações destes farmaceuticamente aceitáveis:

Exemplo N°	Estrutura	Nome
36,1		4-(5-{(1R)-1-[5-(3-Chlorophenyl)-isoxazol-3-il]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-methylpyridin-2(1H)-one
36,2		4-(5-{(1R)-1-[5-(3-Chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-il]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-methylpyridin-2(1H)-one
37,1		4-(5-{1-[5-(3-Chlorophenyl)-isoxazol-3-il]ethoxy}-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-il)pyridin-2(1H)-one

37,2		4-(5-{[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]metóxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2(1H)-ona
37,3		4-(5-{(1R)-1-[5-(3-Chlorofenil)-isoxazol-3-il]etóxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2(1H)-ona
38,1		4-(5-{(1R)-1-[5-(3-Chlorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etóxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2(1H)-ona
38,2		4-(5-{(1R)-1-[2-(3-Chlorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etóxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2(1H)-ona
38,3		5-(5-{(1R)-1-[2-(3-Chlorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etóxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridazin-3-(2H)-ona
38,4		5-[5-{(1R)-1-[5-(3-Chlorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etóxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]pyridazin-3-(2H)-ona
38,5		5-(5-{(1R)-1-[5-(3-Chlorofenil)-isoxazol-3-il]etóxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)pyridazin-3-(2H)-ona
38,6		5-(4-Metil-5-{(1R)-1-[2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol-5-il]etóxi}-4H-1,2,4-triazol-3-il)pyridazin-3-(2H)-ona
38,7		5-(4-Metil-5-{(1R)-1-[5-(3-metilfenil)isoxazol-3-il]etóxi}-4H-1,2,4-triazol-3-il)pyridazin-3-(2H)-ona

Composição Farmacêutica

Os compostos da presente invenção podem ser formulados em composições farmacêuticas convencionais que compreendem um composto da fórmula I, ou um sal ou solvato deste farmaceuticamente aceitáveis, em associação com um carreador ou excipiente farmaceuticamente aceitáveis. Os carreadores farmaceuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. As preparações da forma sólida incluem, mas não são limitadas a, pós, tabletes, grânulos dispersáveis, cápsulas, comprimidos e supositórios.

Um carreador sólido pode ser uma ou mais substâncias, que também podem atuar como diluentes, agentes flavorizantes, solubilizadores, lubrificantes, agentes de suspensão, ligadores, ou agente desintegrante de tablete. Um carreador sólido também pode ser um material de encapsulação.

5 Em pós, o carreador é um sólido finamente dividido, que está em uma mistura com o composto da invenção finamente dividido, ou o componente ativo. Em tabletes, o componente ativo é misturado com o carreador tendo as propriedades de ligação necessárias em preparações adequadas e compactados na forma e tamanho desejados.

10 Para preparar composições de supositório, uma cera de baixa fusão tal como uma mistura de glicerídeos de ácido graxo e manteiga de cacau é primeiro fundida e o ingrediente ativo é dispersado neste ponto, por exemplo, pela agitação. A mistura homogênea fundida é depois vertida em moldes de tamanho conveniente e deixada esfriar e solidificar.

15 Os carreadores adequados incluem, mas não são limitados a, magnésio carbonato, magnésio estearato, talco, lactose, açúcar, pectina, dextrina, amido, tragacanto, metil celulose, carboxilmetyl celulose sódica, cera de baixa fusão e manteiga de cacau e outros.

O termo composição também é intencionado a incluir a formulação do componente ativo com material de encapsulação como um carreador fornecendo uma cápsula em que o componente ativo (com ou sem outros carreadores) é circundado por um carreador que está assim em associação com o mesmo. Similarmente, comprimidos são incluídos.

20 Os tabletes, pós, comprimidos e cápsulas podem ser usados como formas de dosagem sólida adequadas para administração oral.

As composições da forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões. Por exemplo, água estéril ou soluções de propileno glicol aquosas dos componentes ativos podem ser preparações líquidas adequadas para a administração parenteral. As composições líquidas também

podem ser formuladas em solução em solução de polietileno glicol aquosa.

As soluções aquosas para a administração oral podem ser preparadas pela dissolução do componente ativo em água e adição de corantes, agentes flavorizantes, estabilizadores e agentes de espessamento adequados como desejado. As suspensões aquosas para o uso oral podem ser fabricadas pela dispersão do componente finamente dividido em água junto com um material viscoso tal como gomas sintéticas naturais, resinas, metil celulose, carboxilmetyl celulose sódica e outro agentes de suspensão conhecidos na técnica da formulação farmacêutica. As composições exemplares intencionadas para o uso oral podem conter um ou mais agentes de coloração, adoçantes, flavorizantes e/ou conservantes.

Dependendo do modo de administração, a composição farmacêutica incluirá de cerca de 0,05 % em peso (porcento em peso) a cerca de 99 % em peso, ou de cerca de 0,10 % em peso a 50 % em peso, de um composto da invenção, toda a porcentagem em peso sendo com base no peso total da composição.

Uma quantidade terapeuticamente eficaz para a prática da presente invenção pode ser determinada por uma pessoa de habilidade comum na técnica usando critério conhecido incluindo a idade, peso e resposta do paciente individual e interpretado dentro do contexto da doença que está sendo tratada ou está sendo prevenida.

Uso medicinal

Os compostos de acordo com a presente invenção são úteis no tratamento de condições associadas com atividade excitante de mGluR5 e para inibir o dano neuronal causados pela atividade excitante de mGluR5. Os compostos podem ser usados para produzir um efeito inibidor de mGluR5 em mamíferos, incluindo o ser humano.

Os receptores de mGluR do grupo I incluindo mGluR5 são altamente expressados nos sistema nervoso central e periférico e em outros

tecidos. Assim, é esperado que os compostos da invenção sejam bem apropriados para o tratamento distúrbios mediado por mGluR5 tais como distúrbios neurológicos e psiquiátricos agudos e crônicos, distúrbios gastrointestinais e distúrbios de dor crônicos e agudos.

5 A invenção diz respeito aos compostos da fórmula I, como mais acima definido, para o uso em terapia.

A invenção diz respeito aos compostos da fórmula I, como mais acima definido, para o uso no tratamento de distúrbios mediados por mGluR5.

10 A invenção diz respeito aos compostos da fórmula I, como mais acima definido, para o uso no tratamento de doença de Alzheimer, demência senil, demência induzida pela AIDS, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, Coréia de Huntington, enxaqueca, epilepsia, esquizofrenia, depressão, ansiedade, ansiedade aguda, distúrbios oftalmológicos tais como retinopatias, retinopatias diabéticas, glaucoma, 15 distúrbios neuropáticos auditivos tais como zumbido no ouvido, quimioterapia incluindo neuropatias, neuralgia pós-herpética e neuralgia trigeminal, tolerância, dependência, Síndrome do X Frágil, autismo, retardo mental, esquizofrenia e Síndrome de Down.

20 A invenção diz respeito aos compostos da fórmula I, como definido acima, para o uso no tratamento de dor relacionada com a enxaqueca, dor inflamatória, distúrbios de dor neuropática tais como neuropatias diabéticas, artrites e doenças reumatóides, dor lombar baixa, dor pós operatória e dor associada com várias condições incluindo câncer, angina, 25 cólica renal ou biliar, menstruação, enxaqueca e gota.

A invenção diz respeito aos compostos da fórmula I como mais acima definido, para o uso no tratamento de acidente vascular cerebral, trauma de cabeça, lesões anóxicas e isquêmicas, hipoglicemia, doenças cardiovasculares e epilepsia.

A presente invenção também diz respeito ao uso de um composto da fórmula I como mais acima definido, na fabricação de um medicamento para o tratamento distúrbios mediados pelo receptor de mGluR do Grupo I e qualquer distúrbio listado acima.

5 Uma forma de realização da invenção diz respeito ao uso de um composto de acordo com a fórmula I no tratamento de distúrbios gastrointestinais.

Uma outra forma de realização da invenção diz respeito ao uso de um composto de fórmula I para a fabricação de um medicamento para 10 inibição dos relaxamentos do esfíncter esofágico inferior transitórios, para o tratamento de GERD, para a prevenção do refluxo gastroesofágico, para o tratamento da regurgitação, para o tratamento de asma, para o tratamento de laringite, para o tratamento de doença pulmonar, para o tratamento da insuficiência para prosperar, para o tratamento da síndrome do intestino 15 irritável (IBS) e para o tratamento da dispepsia funcional (FD).

Uma outra forma de realização da presente invenção diz respeito ao uso de um composto da fórmula I para o tratamento de bexiga superativa ou incontinência urinária.

A expressão “TLESR”, relaxamentos do esfíncter esofágico 20 inferior transitórios, é aqui definido de acordo com Mittal, R. K, Holloway, R. H., Penagini, R., Blackshaw, L. A., Dent, J., 1995; Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 109, pp. 601-610.

A expressão “refluxo” é aqui definida como fluído do estômago que é capaz de passar para o esôfago, visto que a barreira mecânica 25 é temporariamente perdida em tais momentos.

A expressão “GERD”, doença do refluxo gastroesofágico, é aqui definida de acordo com van Heerwarden, MA., Smout A. J. P. M, 2000; Diagnosis of reflux diase. Bailliere's Clin. Gastroenterol. 14, pp. 759-774.

Os compostos da fórmula I acima são úteis para o tratamento

ou prevenção da obesidade ou sobrepeso, (por exemplo, promoção da perda de peso e manutenção da perda de peso), prevenção ou reversão do ganho de peso (por exemplo, rebote, induzido por medicação ou subsequente à cessação do ato de fumar), para a modulação do apetite e/ou saciedade, distúrbios do ato de comer (por exemplo, compulsão por comida, anorexia, bulimia e compulsividade) e ânsias (por medicamentos, tabaco, álcool, quaisquer macronutrientes apetitosos ou itens alimentícios não essenciais).

A invenção também fornece um método de tratar distúrbios mediados por mGluR5 e qualquer distúrbio listado acima, em um paciente que sofre de, ou em risco da dita condição, que compreende administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I, como mais acima definido.

A dose requerida para o tratamento terapêutico ou preventivo de um distúrbio particular necessariamente será variado dependendo do hospedeiro tratado, da via de administração e da severidade da doença que é tratada.

No contexto do presente relatório descritivo, os termos “terapia” e “tratamento” incluem prevenção ou profilaxia, a menos que existam indicações específicas ao contrário. Os termos “terapêutico” e “terapeuticamente” devem ser interpretados consequentemente.

Neste relatório descritivo, a menos que de outro modo estabelecido, os termos “antagonista” e “inibidor” devem significar um composto que por qualquer meios, parcial ou completamente, bloqueia o caminho da transdução levando à produção de uma resposta pelo ligando.

O termo “distúrbio”, a menos que de outro modo estabelecido, significa qualquer condição e doença associadas com a atividade do receptor de glutamato metabotrópico.

Uso Não medicinal

Além do seu uso na medicina terapêutica, os compostos da

fórmula I, assim como os sais e hidratos de tais compostos, são úteis como ferramentas farmacológicas no desenvolvimento e padronização de sistemas de teste in vitro e in vivo para a avaliação dos efeitos de inibidores da atividade relacionada com mGluR em animais de laboratório tais como gatos, 5 cães, coelhos, macacos, ratos e camundongos, como parte da pesquisa quanto a novos agentes terapêuticos.

Métodos de Preparação

Um outro aspecto da presente invenção fornece processos para preparar compostos da fórmula I, ou sais ou hidratos destes. Processos para a 10 preparação dos compostos na presente invenção são aqui descritos.

Por toda a seguinte descrição de tais processos deve ser entendido que, onde apropriado, grupos de proteção adequados serão adicionados a e subsequentemente removidos dos vários reagentes e intermediários em uma maneira que será facilmente entendida por uma pessoa 15 habilitada na técnica da síntese orgânica. Procedimentos convencionais para usar tais grupos de proteção assim como exemplos de grupos de proteção adequados são descritos, por exemplo, em “Protective Groups in Organic Synthesis”, T. W. Green, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, Nova Iorque, (1999). Também deve ser entendido que uma transformação de um grupo ou 20 substituinte em um outro grupo ou substituinte pela manipulação química pode ser conduzida em qualquer intermediário ou produto final no caminho sintético na direção do produto final, em que o tipo possível de transformação é limitada apenas pela incompatibilidade inerente de outras funcionalidades carregadas pela molécula neste estágio às condições ou reagentes utilizados 25 na transformação. Tais incompatibilidades inerentes e caminhos para contorná-los pela realização de transformações e etapas sintéticas apropriadas em uma ordem adequada, serão facilmente entendidos por uma pessoa habilitada na técnica da síntese orgânica. Os exemplos de transformações são dadas abaixo e deve ser entendido que as transformações descritas não são

limitadas apenas aos grupos ou substituintes genéricos para os quais as transformações são exemplificadas. Referências e descrições em outras transformações adequadas são dadas no “Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations” R. C. Larock, 5 VHC Publishers, Inc. (1989). Referências e descrições de outras reações adequadas são descritas nos livros texto da química orgânica, por exemplo, “Advanced Organic Chemistry”, March, 4^a ed. McGraw Hill (1992) ou, “Organic Synthesis”, Smith, McGraw Hill, (1994). As técnicas para a purificação de intermediários e produtos finais incluem por exemplo, a 10 cromatografia de fase direta e reversa em coluna ou placa rotativa, recristalização, destilação e extração de líquido-líquido ou sólido-líquido, que serão facilmente entendidas pela pessoa habilitada na técnica. As definições de substituintes e grupos são como na fórmula I exceto onde diferentemente definido. O termo “temperatura ambiente” deve significar, a menos que de 15 outro modo especificado, uma temperatura entre 16 e 25° C.

O termo “refluxo” deve significar, a menos que de outro modo estabelecido, em referência a um solvente utilizado uma temperatura no ou acima do ponto de ebulição do solvente mencionado.

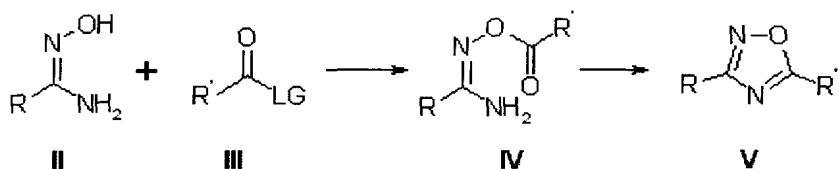
Abreviações

20	Atm	Atmosfera
	aq.	Aquoso
	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila
	Boc	terc-butoxicarbonila
	CDI	N,N'-Carbonildiimidazol
25	DCC	N,N-Dicicloexilcarbodiimida
	DCM	Diclorometano
	DBU	Diaza(1,3)biciclo[5,4,0]undecano
	DEA	N,N-Diisopropil etilamina
	DIBAL-H	Hidreto de diisobutilalumínio

	DIC	N,N'-Diisopropilcarbodiimida
	DMAP	N,N-Dimetila-4-aminopiridina
	DMF	Dimetilformamida
	DMSO	Sulfóxido de dimetila
5	DPPF	Difenilfosfinoferroceno
	EDC	Icloridreto de N-[3-(Dimetilamino)propil]-N'-etil-carbodiimida
	EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	Et ₂ O	Éter dietílico
10	EtOAc	Acetato de etila
	EtOH	Etanol
	EtI	Iodoetano
	Et	Etila
	Fmoc	9-fluorenilmetiloxicarbonila
15	H	hora(s)
	HetAr	Heteroarila
	HOBT	N-Hidroxibenzotriazol
	HBTU	hexafluorofosfato de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurônio
20	HPLC	Cromatografia líquida de alto desempenho
	LAH	Alumino hidreto de lítio
	LCMS	Espectro de massa de HPLC
	MCPBA	ácido m-Cloroperbenzóico
	MeCN	Acetonitrila
25	MeOH	Metanol
	Min	Minutos
	MeI	Iodometano
	MeMgCl	Cloreto de metil magnésio
	Me	Metila

	n-BuLi	1-Butil-lítio
	NaOAc	Acetato de sódio
	RMN	Ressonância magnética nuclear
	NMP	N-Metil pirrolidinona
5	NBuLi	1-Butil lítio
	o.n.	Durante a noite
	RT	Temperatura ambiente
	TEA	Trietilamina
	THF	Tetraidrofurano
10	NBu	butila normal
	Oms	Mesilato ou éster metano sulfonato
	Ots	Tosilato, tolueno sulfonato ou éster de 4-metilbenzeno sulfonato
	PCC	Clorocromato de piridínio
15	PPTS	p-toluenossulfonato de piridínio
	TBAF	Fluoreto de tetrabutilamônio
	TLC	Cromatografia de camada fina
	PTsOH	ácido p-toluenossulfônico
	SPE	Extração de fase sólida (usualmente contendo gel de sílica para mini-cromatografia)
20	sat.	saturado

Síntese geral dos compostos de 1,2,4-oxadiazol da fórmula I



LG = Grupo de Partida

R = grupo(s) dos precursores do intermediário

25 R = grupos como definidos na fórmula I

Esquema 1

Um composto da fórmula I, em que X é um 1,2,4-oxadiazol (V) pode ser preparado através da ciclização de um composto da fórmula IV, que por sua vez pode ser formado a partir de um composto ativado adequado da fórmula III com um composto da fórmula II.

Os compostos da fórmula II podem ser preparados a partir de uma nitrila adequada, O composto da fórmula III pode ser ativado nas seguintes vias não limitantes: i) como o cloreto ácido formado a partir do ácido usando um reagente adequado tal como cloreto de oxalila ou cloreto de tienila; ii) como um anidrido ou mistura de anidrido formado a partir do tratamento com um reagente tal como cloroformiato de alquila; iii) usando métodos tradicionais para ativar ácidos nas reações ligadas de amida tais como EDCI com HOBt ou sais de urônio como HBTU; iv) como um éster alquílico quando a hidroxiamidina é desprotonada usando uma base forte como terc-butóxido de sódio ou hidreto de sódio em um solvente tal como etanol ou tolueno em temperaturas elevadas (50 a 110° C).

Esta transformação de compostos H e III em compostos do tipo V pode ser realizada com duas etapas consequentes por meio de um intermediário isolado do tipo IV, como descrito acima, ou a ciclização do intermediário formado in situ pode ocorrer espontaneamente durante a formação do éster. A formação do éster IV pode ser realizado usando um solvente aprótico apropriado tal como diclorometano, tetraidrofurano, N,N-dimetilformamida ou tolueno, com opcionalmente uma base orgânica apropriada tal como trietilamina, diisopropiletilamina e outros ou uma base inorgânica tal como bicarbonato de sódio ou carbonato de potássio. A ciclização dos compostos da fórmula IV para formar um oxadiazol pode ser realizada no éster bruto com evaporação e substituição do solvente com um solvente de ebulação mais alta tal como DMF ou com extração aquosa para fornecer um material semi-purificado ou com material purificado pelos métodos cromatográficos padrão. A ciclização pode ser realizada pelo

aquecimento convencional ou pela irradiação de microonda (100 - 180° C), em um solvente adequado tal como piridina ou N,N-dimetilformamida ou usando método de temperatura mais baixa utilizando reagentes como fluoreto de tetrabutilâmônio em tetraidrofurano ou por qualquer outro método da literatura conhecida adequado.

Outros exemplos das reações descritas acima podem ser encontrados em Poulain et al., Tetrahedron Lett., 2001, 42, 1495-98, Ganglott et al., Tetrahedron Lett., 2001, 42, 1441-43 e Mathvink et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 1869-74, que são aqui incorporados como referências.

10 Síntese de Nitrilas e Ácidos para o uso na preparação dos compostos da fórmula I

As aril nitrilas são disponíveis por uma variedade de métodos incluindo cianação de um haleto ou triflato de arila sob catalisador de paládio ou níquel usando uma fonte de cianeto apropriada tal como cianeto de zinco em um solvente apropriado tal como N,N-dimetil-formamida. O ácido correspondente é disponível a partir da nitrila pela hidrólise sob condições ácidas ou básicas em um solvente apropriado tal como álcoois adequados. Os ácidos de arila também estão disponíveis a partir de uma variedade de outras fontes, incluindo a troca do lítio por iodo ou bromo seguido pelo aprisionamento com CO₂ para dar diretamente o ácido.

Os ácidos carboxílicos podem ser convertidos nas amidas primárias usando qualquer método compatível para ativar o ácido, incluindo por meio de cloreto ácido ou mistura de anidrido, seguido pelo aprisionamento com qualquer fonte de amônia, incluindo cloreto de amônio na presença de uma base adequada, hidróxido de amônio, amônia metanólica ou amônia em um solvente aprótico tal como dioxano. Esta amida intermediária pode ser convertida na nitrila usando uma variedade de reagentes de desidratação tais como cloreto de oxalila ou cloreto de tienila. Esta sequência de reação para converter um ácido em uma nitrila também

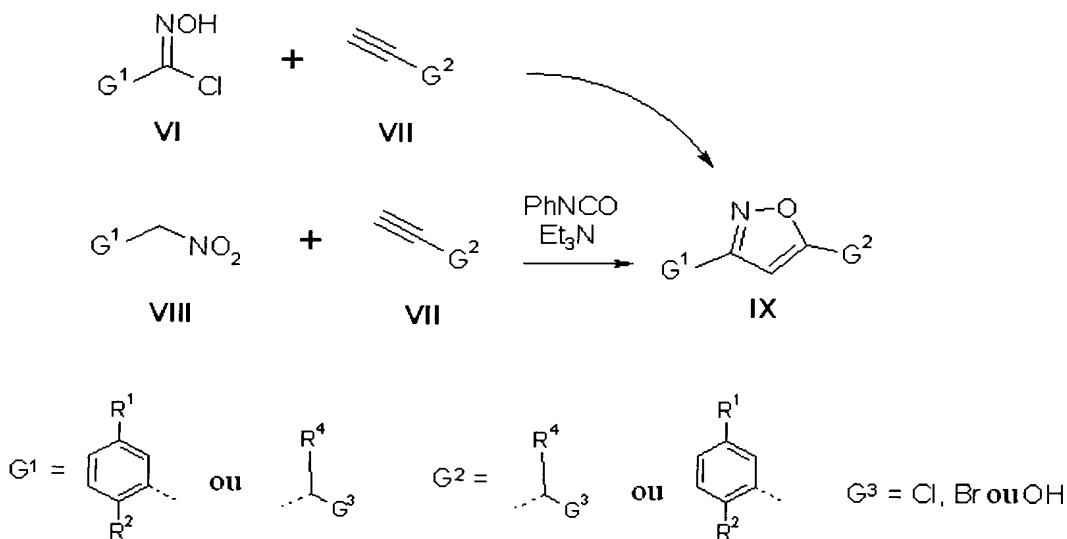
pode ser aplicada aos ácidos não aromáticos, incluindo derivados de aminoácidos protegidos adequados. Um grupo de proteção adequado para uma amina, em um aminoácido ou em uma posição remota de qualquer outro material de partida ácido, pode ser qualquer grupo que remove a basicidade e nucleofilicidade da funcionalidade amina, incluindo tal grupo de proteção de carbamato como Boc.

Alguns ácidos são mais facilmente preparados levando vantagem em relação aos análogos comercialmente disponíveis. Por exemplo, ácido 6-metilpiridina-4carboxílico é preparado pela descoloração de ácido 2-cloro-6-metilpiridina-4-carboxílico. Certos tipos de fluoro-benzonitrilas substituídas e ácidos benzóicos são disponíveis a partir de bromo-difluorobenzeno por meio de deslocação de um grupo flúor com um nucleófilo adequado tal como imidazol na presença de uma base tal como carbonato de potássio em um solvente compatível tal como N,N-dimetilformamida em temperaturas elevadas (80 - 120° C) por períodos prolongados de tempo. O grupo bromo subsequentemente pode ser elaborado no ácido ou nitrila como acima.

Ácidos benzóicos 1,3-dissubstituídos e 1,3,5-trissubstituídos e benzonitrilas podem ser preparados tirando-se vantagem de derivados de ácido isoftálico substituídos facilmente disponíveis. A monoidrólise do diéster permite a reação seletiva do ácido com uma variedade de reagentes, mais tipicamente agentes ativação agentes tais como cloreto de tienila, cloreto de oxalila ou cloroformiato de isobutila e outros. Do ácido ativado, vários produtos são disponíveis. Além da amida primária usada para formar a nitrila pela desidratação como mencionado acima, a redução para o análogo de hidroximetila pode ser realizada na mistura de anidrido ou cloreto ácido usando uma variedade de agentes de redução tais como boroidreto de sódio em um solvente compatível tal como tetraidrofurano. O derivado de hidroximetila pode ser ainda reduzido ao análogo de metila usando

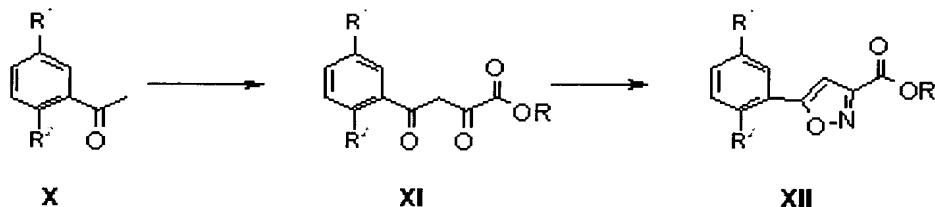
hidrogenação catalítica com uma fonte apropriada do catalisador tal como paládio em carbono em um solvente apropriado tal como etanol. O grupo hidroximetila também pode ser usado em qualquer reação adequada para álcoois benzílicos tais como acilação, alquilação, transformação para halogênio e outros. Os ácidos halometilbenzóicos deste tipo também podem ser obtidos a partir da bromação de derivados de metila quando não comercialmente disponíveis. Os éteres obtidos pela alquilação do derivado de hidroximetilas também podem ser obtidos a partir dos derivados de benzoato de halometilarila pela reação com o álcool apropriado usando uma base apropriada tal como carbonato de potássio ou hidróxido de sódio em um solvente apropriado tal como tetraidrofurano ou o álcool. Quando outros substituintes estão presentes, também podem ser utilizados em reações de transformação padrão. O tratamento de anilinas com ácido e nitrito de sódio podem produzir um sal de diazônio, que pode ser transformado em um haleto tal como fluoreto usando ácido tetrafluorobórico. Os fenóis reagem na presença de uma base adequada tal como carbonato de potássio com agentes de alquilação para formar éteres aromáticos.

Formação do precursor de isoxazol dos compostos da fórmula I



Esquema 2

porção de um intermediário ou grupo(s) como definido(s) pela fórmula I podem ser preparados por uma cicloadição 1,3-bipolar entre os compostos das fórmulas VI e VII sob condições básicas usando uma base adequada tal como bicarbonato de sódio ou trietilamina em temperaturas adequadas (0° C - 100° C) em solventes tais como tolueno. A síntese dos compostos do tipo VI foi previamente descrita na literatura, por exemplo, Kim, Jae Nyoung; Ryu, Eung K; J. Org. Chem. 1992, 57, 6649-50. A cicloadição de 1,3-dipolar com acetilenos do tipo VII também pode ser efetuada usando nitrometanos substituídos do tipo VIII por meio de ativação com um reagente eletrofilico tal como PhNCO na presença de uma base tal como trietilamina em temperaturas elevadas (50 - 100° C). Li, C-S.; Lacasse, E.; Tetrahedron Lett. 2002 43; 3565 - 3568. Alguns compostos do tipo VII são comercialmente disponíveis, ou podem ser sintetizados pelos métodos padrão como conhecidos por uma pessoa habilitada na técnica.



15

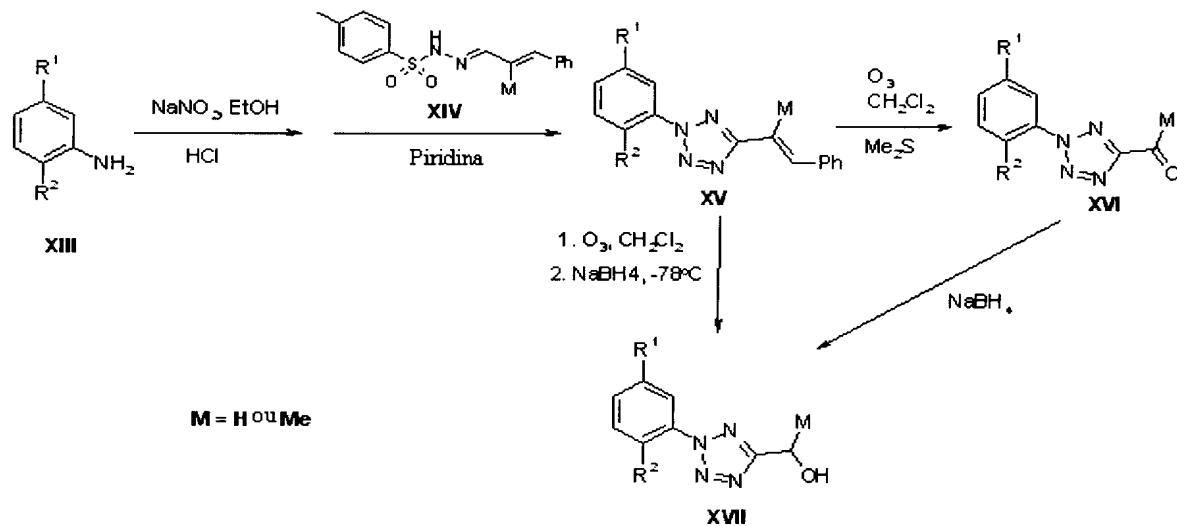
Esquema 3

Alternativamente, os compostos da fórmula I, que são disponíveis a partir de uma condensação de Claisen de uma metil cetona X e um éster usando condições básicas (ver Esquema 3) usando tais bases como hidreto de sódio ou terc-butóxido de potássio, podem produzir os compostos da fórmula XI por meio de condensação e ciclização subsequente usando hidroxilamina, por exemplo na forma de sal de ácido clorídrico, em temperaturas elevadas (60 - 120° C) para produzir intermediário XII.

É entendido que para ambos os métodos, as transformações do grupo funcional subsequentes dos intermediários tais como IX e XII podem ser necessários. No caso de um grupo éster como em XII, estas

transformações podem incluir, mas não são limitadas a cada um dos três procedimentos seguintes: a) A redução completa usando um agente de redução adequado tal como LAH em solventes tais como THF. b) A redução parcial usando um agente de redução seletiva adequado tal como DIBAL 5 seguido pela adição de um reagente de alquilmetal. c) A adição de um reagente de alquilmetal tal como um haleto de alquil magnésio em solventes tais como tolueno ou THF, seguida pela redução com por exemplo boroidreto de sódio em metanol.

Formação dos precursores de tetrazol dos compostos da fórmula I

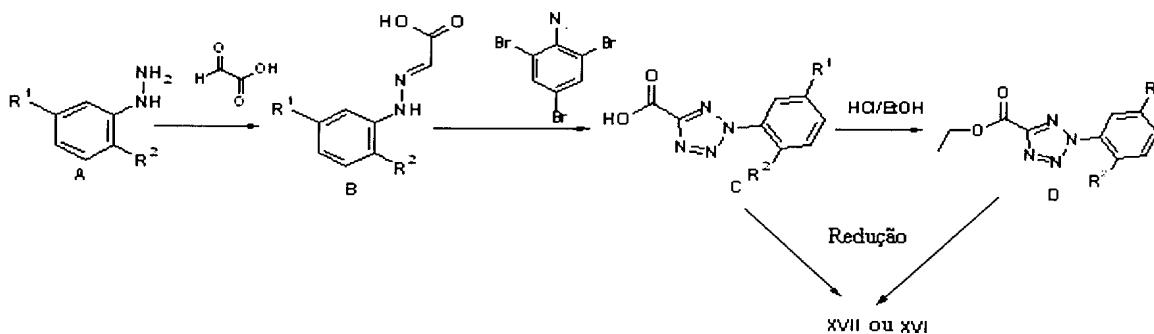


10

Esquema 4

Os compostos da fórmula I em que X é tetrazol, como nos intermediários XVI ($M = H$ ou Me) são preparados através da condensação entre arilsulfonilidrazonas XIV com sais de diazônio derivados de anilinas XIII (Esquema 4). O intermediário de tetrazol XV, obtido através do sal de diazônio do XIII e as arilsulfonilidrazonas de cinamaldeídos ($M = H$ ou Me) podem ser clivadas para fornecer um aldeído ($M = H$) ou cetona ($M = Me$) XV diretamente em um processo de uma etapa usando um reagente tal como ozona ou por meio de diol usando um reagente de diidroxilação tal como tetróxido de ósmio seguido pela clivagem subsequente usando um reagente tal como acetato de chumbo (IV). [J. Med. Chem. 2000, 43, 953 - 970].

A olefina também pode ser convertida em uma etapa ao álcool por meio de ozonólise seguida pela redução com um agente de redução tal como boroidreto de sódio. Os aldeídos XV ($M = H$) podem ser reduzidos aos álcoois primários da fórmula XVII ($M = H$) usando agentes de redução bem conhecidos tais como boroidreto de sódio ou lítio, em um solvente tal como metanol, THF ou DMF nas temperaturas entre 0 - 80° C. Álcoois secundários em que M não é H também podem ser formados a partir de aldeídos da fórmula XVI ($M = H$) por meio de reações de adição de um reagente organometálico, por exemplo reagentes de Grignard (por exemplo, MeMgX), em um solvente tal como THF nas temperaturas entre -78° C a 80° C e são tipicamente realizados entre 0° C e temperatura ambiente.

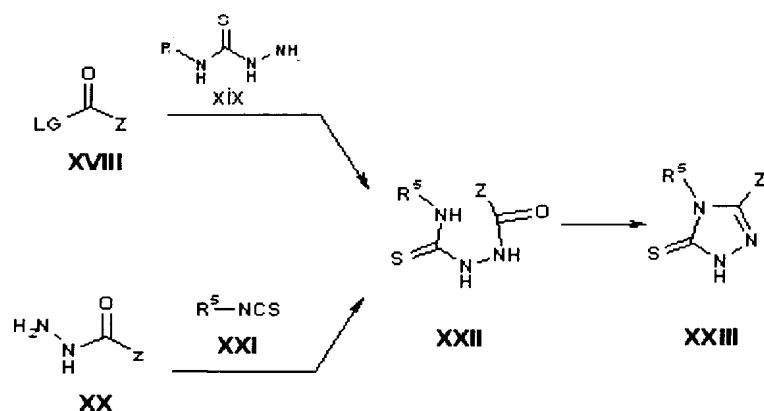


Esquema 5

Alternativamente, os compostos da fórmula I em que X é tetrazol, como nos intermediários XVI ($M = H$) são preparados através da condensação entre arilidrazinas A com ácido glioxálico (Esquema 5). O intermediário B, obtido submetendo-se à cicloadição com azido 2,4,6-tribromobenzeno para montar o núcleo de tetrazol para dar o intermediário C do ácido carboxílico. O ácido C pode ser reduzido diretamente com BH_3 ou $\text{NaBH}_4/\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ou transformado para o derivado de éster D antes da redução com NaBH_4 para fornecer álcoois da fórmula XVII ($M = H$). A redução parcial de D com por exemplo Dibal-H pode fornecer aldeídos que podem ser facilmente transformados em álcoois da fórmula XVII ($M = H$ ou Me). [J. Med. Chem. 1978, 21, 1254; Heterocycles 1995, 40, 583].

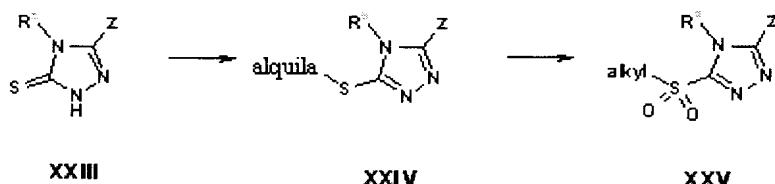
Preparação do Intermediário Triazol Sulfona

Os compostos da fórmula XXIII contendo o anel de diidro[1,2,4]triazol-3-tiona podem ser preparados pela N-acilação inicial de um 4-alquiltiosemicarbazida da fórmula XIX usando qualquer agente de acilação adequado da fórmula XVIII em um solvente adequado, por exemplo piridina DMF, DCM, THF, ou acetonitrila em uma temperatura de -20 a 100° C. Um agente de acilação pré formado tal como um haleto ácido ou éster pode ser utilizado, ou um ácido pode ser ativado in situ pelo tratamento com reagentes de ativação padrão tal como DCC, DIC, EDCI ou HBTU, com ou sem a presença de co-reagentes tais como HOEt ou DMAP. A formação do intermediário acíclico XXII é seguido pelo fechamento do anel alcalino espontaneamente sob as condições de acilação, ou pelo aquecimento de 50 a 150° C em piridina ou em solventes aquosos na presença de uma base, tal como NaOH, NaHCO₃ ou Na₂CO₃, com ou sem co-solventes tais como dioxano, THF, MeOH, EtOH ou DMF. O intermediário acíclico da fórmula XXII também pode ser formado pelo tratamento de uma acil hidrazida da fórmula XX com um isotiocianato adequado da fórmula XXI em um solvente adequado, por exemplo 2-propanol, DCM, THF ou semelhantes nas temperaturas na faixa de -20 a 120° C.



Os compostos da fórmula XXIII podem ser depois convertidos às sulfonas da fórmula XXV pela alquilação inicial do átomo de enxofre para

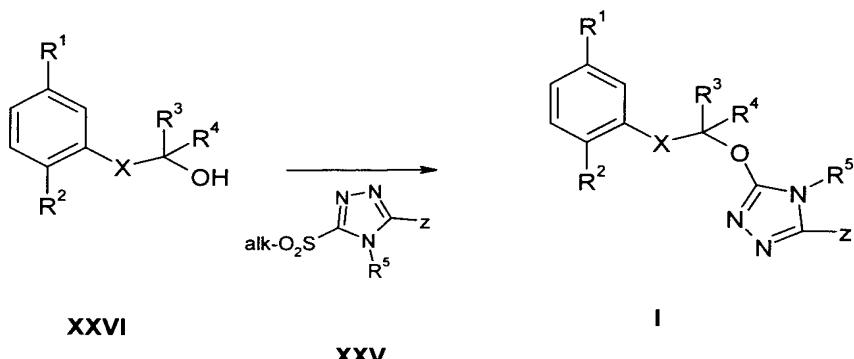
formar intermediários da fórmula XXIV usando halogenos de alquila primários tais como Mel e EtI (alquila é Me e Et respectivamente) em MeOH, EtOH, THF, acetona ou semelhantes de -30 a 100° C, seguidos pela oxidação dos intermediários XXIV usando por exemplo KMnO₄ em misturas de água e ácido acético, ou MCPBA em DCM, de -20 a 120° C, ou pelo uso de qualquer outro oxidante tal como OXONE®.



Esquema 7

Ligaçāo do Álcool às Sulfonas

Os compostos da fórmula I (em que X como esboçado na fórmula I é tetrazol, oxadiazol ou isoxazol) podem ser preparados pela formação de ligação através da substituição nucleofílica de um grupo de partida tal como alq-SO₂ dos compostos da fórmula XXV por um nucleófilo de álcool ou alcóxido sob condições básicas. A base usada pode incluir bases hidrídicas fortes, por exemplo, NaH ou bases mais brandas, tais como Cs₂CO₃, nas temperaturas de 0 a 80° C em solventes apróticos polares tais como DMF ou acetonitrila. Outros grupos de partida adequados podem incluir halogênios, tais como cloro ou bromo.



Esquema 8

Nos casos onde Z contém um grupo de proteção adequado tal

como benzila, metila, t-Butila ou trialquilsililetoximetila, várias condições de desproteção incluem, hidrogenação sob condições catalisadas por metal, condições de clivagem ácidas ou mediadas por ácido de Lewis (por exemplo, HBr/ácido acético ou cloreto de dialquilalumínio tal como Me_2AlCl) ou condições nucleofílicas (por exemplo, $\text{Et}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SH.HCl}$, NaOtBu, DMF, refluxo) podem ser usadas para obter os compostos da fórmula I.

As formas de realização da presente invenção serão agora ilustradas pelos seguintes exemplos não limitantes.

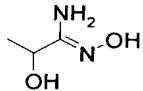
Métodos gerais

Todos os materiais de partida são comercialmente disponíveis ou descritos antes na literatura. Os espectros de ^1H e ^{13}C RMN foram registrados em um de um espetrômetro Bruker 300 a 300 MHz Bruker, DPX400 a 400 MHz ou Varian +400 a 100 MHz, usando TMS ou o sinal de solvente residual como referência. As medições de RMN foram feitas na escala delta (δ). Os espectros de massa foram registrados em um QTOF Global Micromass ou um Waters LCMS consistindo de um espetrômetro de massa Alliance 2795 (LC) e um quadripolar único ZQ. O espetrômetro de massa foi equipado com uma fonte de íon de eletropulverização operado em um modo de íon positivo ou negativo. A voltagem de pulverização de íon foi ± 3 kV e o espetrômetro de massa foi escaneado de m/z 100 a 700 com um tempo de varredura de 0,8 s. Coluna: X-Terra MS, Waters, C8, 2,1 x 50 mm, 3,5 μm e a temperatura da coluna foi ajustado a 40° C. Um gradiente linear foi aplicado, conduzido de 0 % a 100 % de acetonitrila em 4 minutos, Vazão 0,3 ml/min. Fase móvel: acetonitrila / 10 mM de acetato de amônio em 5 % de acetonitrila em Água MilliQ. A cromatografia preparativa foi conduzida em uma HPLC autopreparativa Gilson com um detector de arranjo de diodo. Coluna: XTerra MS C8, 19 x 300 mm, 7 μm . Gradiente com acetonitrila / 0,1 M de acetato de amônio em 5 % de acetonitrila em Água MilliQ, no geral conduzida de 20 % a 60 % de acetonitrila, em 13 mM. Vazão: 20 ml / minuto

prep-LC deflagrada por MS foi conduzido em um sistema LC-MS de autopurificação Waters com um detector de série de diodo e um detector de massa ZQ. Coluna: XTerra MS C8, 19 x 100 mm, 5 µm. Gradiente com acetonitrila / 0,1 M de acetato de amônio em 5 % de acetonitrila em Água MilliQ, conduzida de 0 % a 100 % de acetonitrila, em 10 minutos Vazão: 20 ml / minuto. Em alguns casos a purificação por um cromatotron foi realizada em folhas de vidro revestidas com gel de sílica / gesso rotativas (Merck, 60 PF-254 com sulfato de cálcio), com camada de revestimento de 2 mm usando um cromatotron TC Research 7924T. Alternativamente, as Colunas de Extração Chem Elut (Varian, cat #1219-8002) e Mega BE-SI (Bond Elut Sílica) Coluna SPE (Varian, cat # 12256018; 12256026; 12256034) foram usadas durante a purificação dos produtos.

O aquecimento de microonda foi realizado em uma cavidade de microonda de modo único Smith Synthesizer produzindo irradiação contínua a 2450 MHz (Personal Chemistry AB, Uppsala, Suécia).

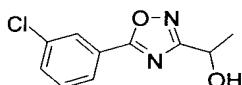
Exemplo 1: N',2-diidroxipropanimidamida



Cloridreto de hidroxilamina, 44 g (0,64 mol) e 25,5 g (0,64 mol) hidróxido de sódio foram dissolvidos em etanol (500 ml) na temperatura ambiente e agitados por 3 horas. Depois da filtração, 8,1 g (0,11 mol) 2-hidroxipropanonitrila foram adicionados ao filtrado, seguido pela agitação por 4 horas. Depois da concentração até a secura o composto do subtítulo foi obtido que foi diretamente usado na etapa seguinte.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,88 (s, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 4,00 (q, 1 H), 1,19 (d, 3 H).

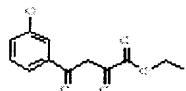
Exemplo 2: 1-[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etanol



O composto do título do Exemplo 1 (6,45 g) foi esfriado em um banho de gelo com 23,5 ml de DEA em THF (200 ml). A esta pasta fluida 21,94 g de cloreto de 3-clorobenzoíla foram adicionados. A mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 2 horas. A adição de Et₂O (200 ml), a lavagem com NH₄Cl sat. aq. e re-extração da camada aquosa deram depois de combinação e concentração das camadas orgânicas seguidas pela secagem a vácuo 27,24 g, que foram diretamente usados na etapa seguinte. O material foi dissolvido em etanol (250 ml) e submetido a refluxo por 1 hora, seguido pela adição de 14,0 g (170 mmol) de acetato de sódio em água (40 ml). Depois submetendo a refluxo durante a noite, esfriando até a temperatura ambiente e a adição de água (250 ml) a mistura foi concentrada a vácuo a cerca de metade do seu volume, resultando em um precipitado que foi separado por filtração e a partir de EtOAc / heptano para produzir 6,45 g (25 %) do composto do título.

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,47 (t, 1 H), 5,04 - 5,14 (m, 1 H), 2,51 (d, 1 H), 1,67 (d, 3 H).

Exemplo 3.1: Éster etílico do ácido 4-(3-cloro-fenil)-2,4-dioxo-butírico



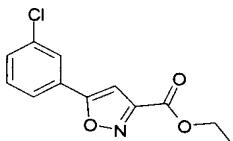
Hidreto de sódio (dispersão em óleo a 60 %, 1,24 g, 31,1 mmol) foi adicionado em porções a uma solução de 3-cloroacetofenona (4,0 g, 26 mmol) e oxalato de dietila (4,54 g, 31,1 mmol) em DMF (32 ml) a 0° C. A mistura agitada na temperatura ambiente por 1 hora e foi depois aquecida a 80° C por meia hora. Depois de esfriar, a mistura foi tratada com HCl 3 M e depois diluída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água (três vezes) e salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo resultante foi depois purificado pela cromatografia de coluna cintilante em sílica usando de 0 a 10 % de acetato de etila em hexanos para produzir o composto do título (4,43 g, 67 %, sólido amarelo). ¹H RMN

(300 MHz, CDCl₃) δ 15,12 (br s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,39 (m, 2H), 1,41 (m, 3H).

Os exemplos abaixo foram preparados de acordo com o procedimento acima:

Exemplo	Estrutura	Nome	Rendimento
3,2		Éster metílico do ácido 2,4-dioxo-4-m-tolil-butírico	81 % 6,61 g de Sólido amarelo
¹ H RMN		(300 MHz, CDCl ₃) δ 15,12 (br s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,46 (s, 3H)	
3,3		Éster etílico do ácido 4-(3-iodofenil)-2,4-dioxo-butírico	71 % 24,2 g de Sólido amarelo
¹ H RMN		(300 MHz, CDCl ₃) δ 15,01 (amplo s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 3,98 (s, 3H).	

Exemplo 4.1: Éster etílico do ácido 5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-carboxílico



5 Uma solução do composto do título do Exemplo 3,1 (3,00 g, 11,8 mmol) e cloridreto de hidroxilamina (2,46 g, 35,4 mmol) em metanol (60 ml) foi aquecida a 80° C por 4 horas. Depois de esfriar, a mistura foi filtrada e lavada com metanol frio para produzir o composto do título em mistura com análogo de éster metílico (2,0 g, 71 %, sólido branco).

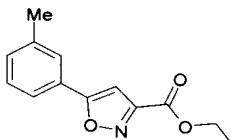
10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 4,03 (s, 3H).

Os exemplos abaixo foram preparados de acordo com o procedimento acima:

Exemplo	Estrutura	Nome	Rendimento
4,2		Éster metílico do ácido 5-m-tolil-isoxazol-3-carboxílico	100 % 6,51 g de sólido branco
RMN		(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,63 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,43 (s, 3H)	

4,3		Éster etílico do ácido 5-(3-iodo-fenil)-isoxazol-3-carboxílico	72 % 24,1 g de sólido marrom
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,18 (m, 1H), 7,82 (t, 2H), 7,26 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,03 (s, 3H).		

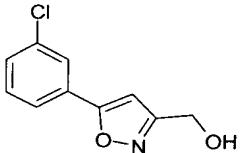
Exemplo 4.4: Síntese alternativa de éster etílico do ácido 5-(3-metila-fenil)-isoxazol-3-carboxílico



A uma solução do composto do título do Exemplo 4.3 (3,0 g, 8,7 mmol) em THF (50 ml) foi adicionado Pd (PPh₃)₂Cl₂ (614 mg, 0,87 mmol) e depois Me₂Zn (4,8 ml, solução 2 M em tolueno, 9,6 mmol) e a mistura foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas. A mistura concentrada sob vácuo, diluída com CH₂Cl₂ e HCl (7,2 ml de HCl 3 M em 20 ml de água). A mistura foi extraída com CH₂Cl₂, secada em Na₂SO₄ (anidro) e o solvente removido. O resíduo resultante foi depois purificado pela cromatografia de coluna cintilante usando de 1 a 9 % de acetato de etila em hexano para produzir o composto do título (1,27 g, 63 %, sólido branco).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,48 (q, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,46 (t, 3H),

Exemplo 5.1: [5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-metanol



Alumino hidreto de lítio (320 mg, 8,4 mmol) foi lentamente adicionado a uma solução da mistura obtida no Exemplo 4.1 (2,0 g, 8,4 mmol) em THF (100 ml) na temperatura ambiente. Depois de 1 hora, a mistura de reação foi resfriada bruscamente com água e depois extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada. O resíduo resultante

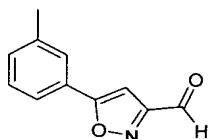
foi depois purificado pela cromatografia de coluna cintilante usando de 15 a 40 % de acetato de etila em hexano para produzir o composto do título (1,32 g, 75 %, sólido amarelo).

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,84 (d, 2H), 2,23 (t, 1H).

O Exemplo abaixo foi preparado de acordo com o procedimento acima:

Exemplo	Estrutura	Nome	Rendimento
5,2		(5-m-Tolil-isoxazol-3-il)-metanol	92 % 0,96 g de óleo amarelo
^1H RMN		(300 MHz, CDCl_3) δ 7,78 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,08 (br, 1H).	

Exemplo 5.3: 5-m-Tolil-isoxazol-3-carbaldeído



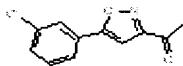
Ao produto bruto do composto do título do Exemplo 5.2 (960 mg, 5 mmol) em CH_2Cl_2 foi adicionado PCC (1,6 g, 7,6 mmol e a reação foi deixada agitar na temperatura ambiente durante a noite. A reação foi filtrada e o filtrado foi absorvido em sílica. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna (5 a 8 % de EtOAc / hexanos) para produzir o produto puro como um sólido branco (739 mg, 77 %).

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,20 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 2,45 (s, 3H).

O Exemplo abaixo foi preparado de acordo com o procedimento acima:

Exemplo	Estrutura	Nome	Rendimento
5,4		5-(3-Chloro-fenil)-isoxazol-3-carbaldeído	49 %; 0,80 g de Sólido branco
^1H RMN		(300 MHz, CDCl_3) δ 10,21 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 6,94 (s, 1H).	

Exemplo 6.1: 1-[5-(3-Chloro-fenil)-isoxazol-3-il]-etanona



Em um frasco de tampa rosqueada equipado com barra agitadora foi adicionado iodeto de metil magnésio (3 M em éter dietílico) (0,79 ml, 2,38 mmol), tolueno (1 ml), tetraidrofurano (0,39 ml, 4,77 mmol) e trietilamina (1 ml, 7,15 mmol). A solução foi esfriada a 0° C e a mesma é adicionada solução do composto do título do Exemplo 4.1 (300 mg, 1,19 mmol) em tolueno (5 ml). A mistura resultante foi agitada a 0° C por 5 horas. A mistura de reação foi resfriada bruscamente com ácido clorídrico 1 M (aquoso, 6,5 ml, 6,5 mmol), diluída com tolueno (35 ml), sequencialmente lavada com água (50 ml), bicarbonato de sódio saturado (aquoso, 30 ml), água (50 ml) e salmoura (30 ml). A fase orgânica foi concentrada, a vácuo. O resíduo isolado foi dissolvido em metanol (8 ml) e hidróxido de potássio a 20 % (aquoso, 1 ml). A mistura foi agitada a 45° C por 30 minutos. Neste ponto a mistura foi concentrada, a vácuo. O resíduo isolado foi dissolvido em tolueno (60 ml), sequencialmente lavado com água (50 ml), bicarbonato de sódio saturado (aquoso, 50 ml) e água (50 ml). A fase orgânica foi concentrada, a vácuo. O resíduo bruto foi purificado em gel de sílica usando 2 % de acetato de etila em hexanos para isolar o composto do título como um sólido branco (156 mg, 60 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 2,69 (s, 3H).

Exemplo 7.1: 1-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-etanol

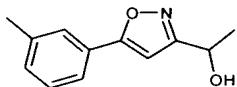


Em um frasco de tampa rosqueada equipado com barra agitadora é adicionado o composto do título do Exemplo 6.1 (100 mg, 0,45 mmol), boroidreto de sódio (34 mg, 0,90 mmol) e metanol (3 ml). A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas. A reação foi resfriada bruscamente com água (30 ml) e salmoura (30 ml), extraída com

diclorometano (3 vezes 30 ml). A fase orgânica combinada foi secada (sulfato de sódio), filtrada e concentrada, a vácuo para isolar o composto do título como um sólido branco (110 mg).

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,69 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 5,07 (q, 1H), 3,45 (bs, 1H), 1,58 (d, 3H).

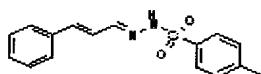
Exemplo 8.1: 1-[5-(3-Metil-fenil)-isoxazol-3-il]etanol



O composto do título do Exemplo 5.3 (739 mg, 3,9 mmol) foi dissolvido em THF (20 ml) sob Argônio e foi imerso em gelo. brometo de metil magnésio (solução 1 M / éter dietílico 6,6 ml, 19,7 mmol) foi adicionado às gotas enquanto a reação foi esfriada em gelo. Depois de quinze minutos a 0° C, o banho de gelo foi removido e a reação foi deixada agitar na temperatura ambiente por duas horas. NH_4Cl aquoso (saturado) foi adicionado até extinguir a reação e um trabalho aquoso foi feito extraíndo com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna (3 % de MeOH / DCM) para produzir o composto do título como um óleo claro (818 mg, 100 %).

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,60 (s, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 5,10 (dq, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,28 (d, 1H, OH), 1,60 (d, 3 H).

Exemplo 9.1: Cinamaldeído tosil hidrazina

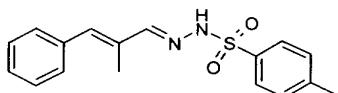


Cinamaldeído (8,80 g, 66,6 mmol) foi adicionado à p-tolueno sulfonamida (12,44 g, 66,79 mmol) em etanol (70 ml). A reação imediatamente mudou para sólido e o etanol (20 ml) foi novamente adicionado. A reação foi deixada agitar na temperatura ambiente por uma hora e foi depois filtrada. O sólido foi lavado com metanol e secado pela

pressão reduzida para produzir o composto do título como um sólido branco (17,5 g, 87 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,34 (m, 6H), 6,83 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

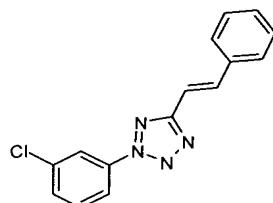
5 Exemplo 9.2: 2-Metil Cinamaldeído tosil hidrazina



2-Metil-3-fenilacrilaldeído (15,0 g, 103 mmol) foi adicionado à p-tolueno sulfonamida (19,2 g, 103 mmol) em etanol (70 ml). A reação imediatamente mudou para sólido e etanol (20 ml) foi novamente adicionado. A reação foi deixada agitar na temperatura ambiente por 8 horas e foi depois filtrada. O sólido foi lavado com metanol e secado pela pressão reduzida para produzir o composto do título como um sólido branco (30,94 g, 96 %).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) 8 7,80 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,26 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

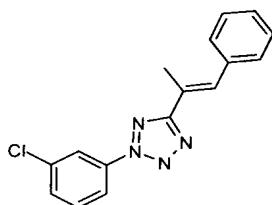
Exemplo 10.1: 3-(3-Cloro-fenil)-5-estiril-2H-tetrazol



15 Uma solução aquosa (5 ml) de nitrato de sódio (540,9 mg, 7,839 mmol) foi adicionada a uma solução de 3-cloroanilina em água (7 ml), ácido clorídrico concentrado (3 ml) e etanol (7 ml) por meio de um funil de gotejamento. A reação foi deixada agitar a 0° C por dez minutos. Esta solução foi vertida em um funil de gotejamento e o gelo foi adicionado. Esta foi adicionada às gotas a uma solução do produto obtido no Exemplo 9.1 (2,3 g, 7,7 mmol) em piridina (20 ml). Esta foi deixada agitar durante a noite. Um trabalho aquoso foi feito extraindo com DCM três vezes. As camadas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em sulfato de sódio,

filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna (20 % de EtOAc /hexanos) para produzir o composto do título como um sólido púrpura claro (433 mg, 19 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,21 (m, 1H), 8,09 (dt, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,49 (m, 5H), 7,24 (d, 1H).

5 Exemplo 10.2: 2-(3-Clorofenil)-5-[(E)-1-Metil-2-fenilvinil]-2H-tetrazol



Uma solução aquosa (5 ml) de nitrato de sódio (654 mg, 9,5 mmol) foi adicionada a uma solução de 3-cloroanilina (0,92 ml, 8,7 mmol) em água (10 ml), ácido clorídrico concentrado (11,9 ml) e etanol (7 ml) por meio de um funil de gotejamento. A reação foi deixada agitar a 0° C por dez minutos. Esta solução foi vertida em um funil de gotejamento e o gelo foi adicionado. Esta foi adicionada às gotas a uma solução do produto do título do Exemplo 9.2 (2,5g, 7,9 mmol) em piridina (10 ml). Esta foi deixada agitar a 0° C por 1,5 hora. A mistura foi extraída com diclorometano três vezes. As camadas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna (20 % de EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título como um sólido vermelho (736 mg, 28 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,23 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,55 - 7,30 (m, 7H), 2,50 (d, 3H).

20 Exemplo 11: Procedimento geral para Ozonólise dos intermediários de Fenil tetrazol seguido pela Redução de Aldeído/Cetona com Boroidreto de sódio

Os fenil tetrazóis do Exemplos 9.1 ou 10.1 foram dissolvidos em diclorometano e esfriados a -78° C. A ozona foi borbulhada através da solução por um período de 10 a 30 minutos. O progresso da reação foi checado usando um sistema de solvente TLC a 10 % de EtOAc:Hexano. Uma

vez a reação pareceu completa, boroidreto de sódio (70 mg / mmol tetrazol) e MeOH (~5 ml / mmol) foram adicionados à solução. A solução foi deixada equilibrar de volta para a temperatura ambiente e deixada durante a noite. Água (5 ml) e cloreto de amônio saturado (5 ml) foram adicionados à solução.

- 5 A mistura foi concentrada sob pressão baixa e um trabalho aquoso foi realizado usando DCM, água e salmoura. Sulfato de sódio anidro foi usado para secar a solução. Uma coluna cintilante saturada foi conduzida usando um sistema de solvente de gradiente a 10 % a 35 % de EtOAc:hexanos. As amostras foram submetidas a análise de RMN. A seguinte tabela representa 10 todas as reações realizadas.

Os exemplos abaixo foram preparados de acordo com o procedimento acima:

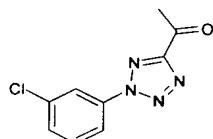
Exemplo	Estrutura	Nome	Rendimento
11,1		1-[2-(3-Chloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etanol	60 % 1,01 g de Pó laranja
¹ H RMN		(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,18 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,51 (br, 2H), 5,32 (br, 1H), 2,70 (br, 1H), 1,78 (d, 3H)	
11,2		2-(3-Chloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il-metanol	31 % 460 mg de Sólido laranja
¹ H RMN		(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,19 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 5,08 (d, 2H), 2,37 (t, 1H)	

Preparação do Exemplo 11.1 do Exemplo 14.1:

- O composto do título do Exemplo 14.1 (75,6 mg, 0,362 mmol) foi dissolvido em THF (2 ml) sob Argônio e foi imerso em gelo. Brometo de 15 metil magnésio (solução 1 M / éter butílico 0,51 ml, 0,51 mmol) foi adicionado às gotas enquanto a reação foi esfriada em gelo. Depois de 15 minutos a 0° C, o banho de gelo foi removido e a reação foi deixada agitar na temperatura ambiente por duas horas. Ácido clorídrico (1 M) foi adicionado até extinguir a reação e um trabalho aquoso foi feito extraíndo com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 20

salmoura, secadas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna (3 % de MeOH / DCM) para produzir o composto do título como um óleo claro (62,4 mg, 77 %).

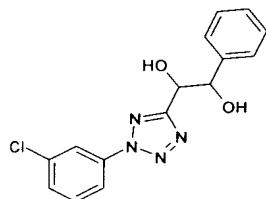
Exemplo 12.1: 1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-



O composto do título do Exemplo 10.1 (1,50 g, 5,06 mmol) foi dissolvido em diclorometano (79 ml) e a ozona foi borbulhada através da solução por um período de 15 minutos. A solução virou de laranja para uma cor laranja escura. A conclusão da reação foi checada usando um sistema de solvente TLC a 10 % de EtOAc:hexanos. O oxigênio foi borbulhado através da solução por um adicional de 5 minutos para remover qualquer excesso de ozona remanescente. Sulfeto de dimetila (5 ml) foi adicionado à solução e a mistura foi deixada equilibrar até a temperatura ambiente. O solvente foi removido sob vácuo e uma substância marrom oleosa permaneceu. Uma coluna cintilante de 3 cm foi preparada contendo ~15 cm de sílica e ~3 cm de areia. A coluna foi conduzida usando um sistema de solvente a 5 % de EtOAc:hexanos. As frações eluídas contendo o produto foram coletadas e concentradas sob pressão baixa. Cromatografia de coluna cintilante (sílica, 5 % de EtOAc:hexanos) rendeu 893 mg (79,4 % rendimento) do composto do título.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 2,85 (s, 3H).

Exemplo 13.1: 1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-2-fenil-etano-1,2-diol

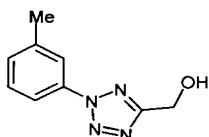


O composto do título do Exemplo 9.1 (127 mg, 0,446 mmol)

foi pesado em um frasco e ácido cítrico (171 mg, 0,892 mmol) foi adicionado seguido por uma mistura 1:1 de t-butanol e água (3 ml). Óxido hidratado de osmato de potássio (0,3 mg) foi adicionado seguido por 4-metil morfolino N-óxido (em 1,5 ml de água) e a reação foi deixada agitar durante a noite. A reação foi filtrada e lavada com água e ácido clorídrico 1 M para produzir o composto do título como um sólido bege (95 mg, 68 %).

¹RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,09 (s, 1H), 8,012 (dt, 1 H), 7,58 (m, 2H), 7,25 (m, 5H), 5,15 (s, 2H).

Exemplo 13.2: Síntese de (2-m-Tolil-2H-tetrazol-5-il)-metanol



10 (a) Síntese de ácido (m-tolil-hidrazono)-acético

Cloridreto de 3-metilfenilidrazina (15,9 g, 100 mmol) foi dissolvido em água (450 ml) e etanol (600 ml) com aquecimento a 60° C. Uma solução de ácido glicoxílico (9,21 g, 100 mmol) em água (100 ml) foi adicionado à solução quente usando água (3 x 15 ml) para enxaguar. A mistura de reação foi agitada a 60° C por 45 minutos e depois levemente esfriada e concentrada para remover o etanol. A mistura aquosa foi neutralizada com NaOH e depois água foi adicionada (800 ml). O precipitado foi filtrado, lavado com água (3 x 100 ml), lavado com hexanos (100 ml) e secado para dar o composto do subtítulo como um sólido marrom (12,2 g, 69 %).

b) Síntese de Azido-2,4,6-tribromobenzeno

2,4,6-Tribromoanilina (34,16 g, 103,6 mmol) foi misturada com ácido acético (600 ml) e ácido sulfúrico (130 ml) na temperatura ambiente. A mistura foi agitada para obter uma solução e depois esfriada em um banho de gelo até uma temperatura interna de 10° C. Uma solução de NaNO₂ (7,65 g, 111 mmol) em água (22 ml) foi adicionada às gotas em 30 minutos enquanto se mantinha a temperatura interna da mistura de reação

abaixo de 12° C. A mistura de reação foi deixada agitar por 30 minutos na mesma temperatura. Uma solução de uréia (0,90 g) em água (2 ml) foi adicionada e a mistura agitada por um adicional de 10 minutos. Uma solução de NaN₃ (7,65 g, 118 mmol) em água (22 ml) foi lentamente adicionada e a mistura agitada por um adicional de 1 hora. Água fria (900 ml) foi depois lentamente adicionada em porções e a mistura agitada por 30 minutos. O precipitado foi filtrado, lavado com água, dissolvido em éter dietílico, secado em sulfato de sódio e concentrado para dar o composto do subtítulo como um sólido branco amarelado (34,2 g, 93 %).

10 c) Síntese de éster etílico do ácido 2-m-tolil-2H-tetrazol-5-carboxílico

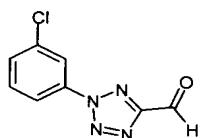
Etanol (270 ml) foi adicionado ao composto adequado 13,2 a) (12,18 g, 68,3 mmol) seguido por NaOEt (3,95 g, 206 mmol) e o composto adequado 13,2 b) (26,8 g, 75,18 mmol). A suspensão resultante foi aquecida a 60° C por 5 horas. A mistura de reação foi vertida em água (800 ml) enquanto quente e o precipitado foi filtrado e lavado com água. O filtrado foi agitado com carvão vegetal, filtrado e depois acidificado até o pH 1 usando HCl concentrado. O precipitado foi filtrado, dissolvido em acetato de etila e separada. A camada orgânica foi lavada uma vez com água, secada em sulfato de sódio e concentrada para dar o produto como um sólido vermelho. O sólido obtido foi misturado com etanol pré tratado (200 ml com 38 ml de cloreto de acetila a 0° C) e a mistura de reação foi aquecida a 85° C por 24 horas e depois concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com água, bicarbonato de sódio saturado aquoso e salmoura. A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi purificado em gel de sílica usando hexanos:acetato de etila (95 : 5) para dar o composto do subtítulo como um óleo vermelho (9,4 g, 59 % em duas etapas).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,59 (q, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,51 (t, 3H).

d) Síntese de (2-m-Tolil-2H-tetrazol-5-il)-metanol

O composto do subtítulo 13,2 c) (9,42 g, 40,6 mmol) foi misturado com metanol (95 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 60° C. Boroidreto de sódio (3,22 g, 85,2 mmol) foi adicionado cuidadosamente em pequenas porções. A mistura de reação foi agitada a 60° C por 30 minutos e depois concentrada. HCl 1 M (100 ml) foi adicionado e a mistura foi depois extraída duas vezes com dicloro-metano. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado em gel de sílica usando 30 % de acetato de etila:hexanos para dar o composto do título como um sólido branco amarelado (6,42 g, 83 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,07 (d, 2H), 2,95 (t, 1H, OH), 2,47 (s, 3H).

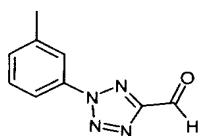
Exemplo 14.1: 2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-carbaldeído



O produto bruto do composto do título do Exemplo 13.1 (50,0 mg, 0,158 mmol) foi pesado em um frasco e tolueno (3 ml) foi adicionado. Carbonato de potássio (47,0 mg, 0,340 mmol) e acetato de chumbo (IV) (70,0 mg, 0,158 mmol) foram adicionados com agitação. A reação foi deixada agitar por 2,5 horas. A reação foi filtrada e acetato de etila foi adicionado ao filtrado e um trabalho aquoso foi feito. A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna (40 % de EtOAc / hexanos) para produzir o produto puro como um sólido branco (22,3 mg, 68 %).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,34 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,14 (m, 1H), 7,58 (d, 2H).

Exemplo 14.2: 2-(3-Chloro-fenil)-2H-tetrazol-5-carbaldeído

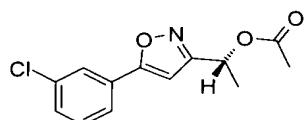


A uma solução de cloreto de oxalila (4,0 ml, 46 mmol) em CH₂Cl₂ (100 ml) a -78° C foi adicionado DMSO (6,5 ml, 92 mmol) às gotas. A mistura foi agitada por 10 minutos depois que o composto do título do Exemplo 13.2 (7,92 mg, 41,6 mmol) em CH₂Cl₂ (30 ml) foi adicionado às gotas. A mistura foi agitada por um adicional de 30 minutos e Et₃N (2,9 ml, 208 mmol) foi adicionado às gotas. A reação foi depois deixada aquecer até a temperatura ambiente. Água (150 ml) foi depois adicionada e a camada orgânica foi lavada com salmoura, secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna (10 a 20 % de EtOAc / hexanos) para produzir o composto do título como um óleo laranja (4,98 g, 64 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,33 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 2,50 (s, 3H).

O Exemplo abaixo foi preparado de acordo com o procedimento acima para a preparação do Exemplo 11.1 do Exemplo 14.1:

Exemplo	Estrutura	Nome	Rendimento
15,1		1-(2-m-Tolil-2H-tetrazol-5-il)-etanol	74 % 4,02 g de óleo amarelo
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 5,32 (dq, 1H), 2,97 (d, 1H, OH), 2,46 (s, 3H), 1,77 (d, 3H)		

15 Exemplo 16.1: acetato de (1R)-1-[5-(3-Clorofenil)isoxazol-3-il]etila



O composto do título do Exemplo 7.1 (106,5 g, 476 mmol) e Novozyme 435® (13 g) são absorvidos sob Ar em tolueno seco (1,5 L). Depois da adição de vinila acetato (66 ml, 716 mmol) a reação foi conduzida na temperatura ambiente durante a noite, seguida pela filtração em terra diatomácea e a lavagem com DCM. O solvente foi evaporado a vácuo e o produto bruto foi submetido à cromatografia de coluna em sílica usando

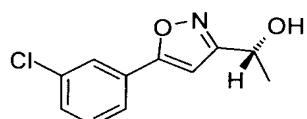
diclorometano/metanol (20:1) para dar o composto do título (50 g, 47 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,76 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,07 (q, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,66 (d, 3H). LC-MS (M⁺ + 1) = 266.

5 Os seguintes compostos foram preparados de uma maneira similar:

Exemplo	Estrutura	Nome	Rendimento
16,2		Acetato de (1R)-1-[5-(3-chlorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etila	7,1 g 49 %
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (t, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 6,07 (q, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,69 (d, 3H),		
16,3		Acetato de (1R)-1-[2-(3-chlorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etila	1,13 g 58 %
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,17 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 6,29 (q, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,79 (d, 3H),		
16,4		(1R)-1-[2-(3-Metilfenil)-2H-tetrazol-5-il]acetato de etila	2,14 g
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,93 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,29 (q, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,76 (d, 3H),		
16,5		Acetato de (1R)-1-[5-(3-metilfenil)isoxazol-3-il]etila	0,464 g
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,60 (s, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 6,07 (q, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,67 (d, 3 H),		

Exemplo 17.1: (1R)-1-[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]etanol



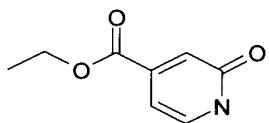
O composto do título do Exemplo 16.1 (56 g, 211 mmol) e

hidróxido de lítio monoidratado (10,6 g, 253 mmol) foram misturados com THF / Água (7/5, 1,2 L) e agitados na temperatura ambiente durante a noite. A redução do volume da mistura a vácuo até cerca da metade, seguida pela diluição com salmoura, extração com éter e depois secagem em MgSO₄ e a concentração a vácuo deu o produto bruto. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna cintilante em sílica usando heptano / EtOAc (7 : 3) para dar o composto do título (40 g, 85 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) 7,73 (m, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 6,57 (s, 1 H), 5,07 (q, 1 H), 2,44 (s, 1 H), 1,59 (d, 3 H).

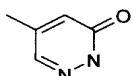
Os seguintes compostos foram preparados de uma maneira similar:

Exemplo	Estrutura	Nome	Rendimento
17,2		(1R)-1-[5-(3-chlorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]- etanol	5,8 g 97 %
¹ H RMN		(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,14 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 5,14 - 5,04 (m, 1H), 2,42 (br, s, 1H), 1,67 (d, 3H)	
17,3		(1R)-1-[2-(3-chlorofenil)-2H-tetrazol-5-il]ethanol	0,95 g 99 %
¹ H RMN		(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,17 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 5,31 (quint, 1H), 2,51 (d, 1H), 1,77 (d, 3H)	
17,4		(1R)-1-[2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol-5-il]ethanol	-1,74 g
¹ H RMN		(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,90 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 5,32 (dq, 1H), 3,77 (d, 1H, OH), 2,44 (s, 3H), 1,76 (d, 3H)	
17,5		(1R)-1-[5-(3-metilfenil)-isoxazol-3-il]ethanol	0,356 g
¹ H RMN		(300 MHz, CDCl ₃) δ 7,60 (s, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 5,10 (dq, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,28 (d, 1H, OH), 1,60 (d, 3 H)	

Exemplo 18.1: Éster etílico do ácido 2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxílico

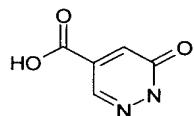
Cloreto de acetila (20 ml) foi adicionado lentamente ao etanol (80 ml) na temperatura ambiente. A solução clara foi agitada por 5 minutos e depois ácido 2-hidróxi-4-piridinacarboxílico (5,0 g, 35,9 mmol) foi adicionado como um sólido. A mistura de reação foi aquecida no refluxo durante a noite. A mistura de reação foi esfriado até a temperatura ambiente e a maioria do etanol foi evaporado. O resíduo foi diluído com clorofórmio e água e a camada aquosa foi neutralizada pela adição cuidadosa de K_2CO_3 . A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída ainda com clorofórmio. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio e concentrada para dar o composto do título (5,74 g, 96 %).

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,39 (q, 2H), 1,4 (t, 3H).

Exemplo 18.2: 5-Metil-2H-piridazin-3-ona

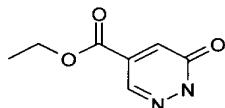
5-Hidróxi-4-metil-5H-furan-2-ona (10,0 g, 87,6 mmol) e hidrato de hidrazina (4,38 g, 87,6 mmol) foram vigorosamente agitados na temperatura ambiente por 1,5 hora em tetraidrofurano. Um sólido começou a precipitar e a reação foi aquecida a 60° C durante a noite. A mistura de reação bruta foi concentrada em gel de sílica e purificada pela cromatografia de coluna (0 a 10 % metanol em 1:1 EtOAc / diclorometano) para dar 7,7 g (80 %) do composto do título.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,38 (br, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 2,25 (s, 3H).

Exemplo 18.3: Ácido 6-oxo-1,6-diidro-piridazina-4-carboxílico

O composto do título do Exemplo 18.2 (0,90 g, 8,17 mmol) foi agitado em ácido sulfúrico concentrado (13 ml) e aquecido a 45° C. Permanganato de potássio (3,6 g, 12,25 mmol) foi adicionado às porções em 5 30 minutos para evitar que se deixe a temperatura subir. A reação foi deixada agitar por mais 30 minutos a 45° C. A reação foi depois esfriada até a temperatura ambiente e o gelo foi adicionado à mistura de reação. O precipitado resultante foi coletado pela filtração a vácuo, a lavagem com água fria e éter dietílico para dar 0,978 g (87 %) do composto do título como um 10 sólido verde claro.

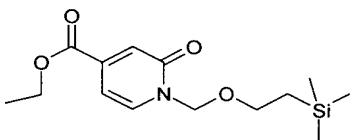
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 13,39 (br, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,22 (s, 1H).

Exemplo 18.4: Éster etílico do ácido 6-oxo-1,6-diidro-piridazina-4-carboxílico

O composto do título do Exemplo 18.3 (1,0 g, 7,13 mmol) foi adicionado a uma solução de etanol (16 ml) e cloreto de acetila (4 ml) e a suspensão resultante foi aquecida a 75° C e agitada durante a noite. A mistura de reação foi concentrada, diluída com água e extraída com diclorometano. A fase orgânica foi secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada para dar o 15 composto do título.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,91 (br, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,43 (q, 2H), 1,40 (t, 3H).

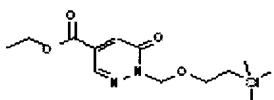
Exemplo 19.1: Éster etílico do ácido 2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etóxi-metil)-1,2-diidro-piridina-4-carboxílico



O composto do título do Exemplo 18.1 (32 g, 191 mmol) e carbonato de potássio (132 g, 957 mmol) foram agitados em dimetilformamida (350 ml) na temperatura ambiente. Diisopropiletilamina (10 ml, 57 mmol) foi adicionada por meio de uma seringa, seguida por cloreto de 5 (trimetilsilil)etoximetila (44,0 ml, 249 mmol). A reação foi agitada na temperatura ambiente e diisopropiletilamina (56,6 ml, 325 mmol) foi adicionada em 5 horas por meio de um funil de adição com pressão equalizada. A reação foi depois agitada durante a noite na temperatura ambiente. quando a análise de TLC mostrou que a reação foi completa a 10 mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada quatro vezes com água e uma vez com salmoura. A fase orgânica foi secada em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O resíduo foi submetido a cromatografia em gel de sílica em acetato de etila de 5 a 40 % em hexanos para purificar o produto desejado (80 %, quantidade traço do produto o-alquilado observado).

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,7 (dd, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,37 (q, 2H), 3,61 (t, 2H), 1,38 (t, 3H), 0,96 (t, 2H), 0,00 (s, 9H).

Exemplo 19.2: Éster etílico do ácido 6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-diidro-piridazina-4-carboxílico

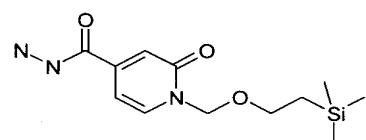


20 O composto do título do Exemplo 18.4 (0,90 g, 5,35 mmol) foi agitado em dimetilformamida (20 ml) e Diisopropil etilamina (1,39 ml, 8,025 mmol) a 0° C e (2-clorometóxi-etyl)-trietyl-silano (1,88 ml, 10,70 mmol) foi adicionado e a reação foi deixada continuar a agitar a 0° C por 2 horas e depois durante a noite na temperatura ambiente A mistura de reação foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura. A fase orgânica foi secada 25

em sulfato de sódio, filtrada e concentrada em gel de sílica. O produto foi purificado pela cromatografia de coluna (0 a 20 % de EtOAc/hexanos) para produzir o composto do título como um óleo claro (0,85 g, 53 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,41 (q, 2H), 3,71 (m, 2H), 1,41 (t, 3H), 0,97 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).

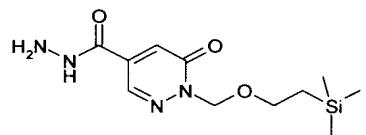
Exemplo 20.1: hidrazida do ácido 2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-diidro-piridina-4-carboxílico



O composto do título do Exemplo 19.1 (9,5 g, 32 mmol) foi agitado em etanol (100 ml) a 78° C. Hidrato de hidrazina (7,8 ml, 159,7 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a 78° C por 3 horas. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada até a secura. O resíduo foi agitado em éter dietílico e filtrado para dar um sólido amarelo (8,5 g, 94 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,5 (bs, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,62 (t, 2H), 2,9 (bs, 2H), 0,95 (t, 2H), 0,00 (s, 9H).

Exemplo 20.2: Hidrazida do ácido 6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-diidro-piridazina-4-carboxílico

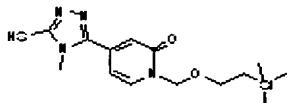


O composto do título do Exemplo 19.2 (0,85 g, 2,8 mmol) foi agitado em etanol. Hidrato de hidrazina (0,720 g, 14,2 mmol) foi adicionado à solução e a reação foi agitada a 50° C por 1 hora. A reação foi concentrada e triturada com metanol e éter dietílico para produzir um precipitado que foi coletado pela filtração a vácuo como o composto do título (0,56 g, 57 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 10,18 (br, 1H), 8,16 (d, 1H),

7,22 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,62 (t, 2H), 0,85 (t, 2H), -0,05 (s, 9H).

Exemplo 21.1: 4-(5-mercaptop-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-{{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}piridin-2(1H)-ona}



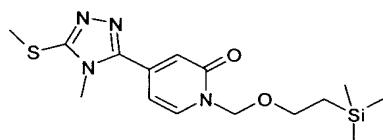
O composto do título do Exemplo 20.1 (19,0 g, 67,0 mmol) foi agitado em metanol (150 ml) e aquecido a 60° C. Isotiocianato de metila (5,04 ml, 73,7 mmol) foi depois adicionado por meio de uma seringa. Depois da agitação por 40 minutos, uma solução em NaOH (2,95 g, 73,7 mmol) em água (30 ml) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada a 60° C durante a noite. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo aquoso foi neutralizado, extraído com clorofórmio e a camada orgânica secada em sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado em gel de sílica usando acetato de etila para dar o produto (24,0 g, 56 %).

¹HRMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,6 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 0,96 (t, 2H), 0,00 (s, 9H).

De uma maneira similar o seguinte composto foi sintetizado:

Exemplo	Estrutura	Nome	Rendimento
21,2		5-(5-Mercapto-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-(2-trimetilsilanil-etoxy-metil)-2H-piridazin-3-ona	86 % 3,14 g
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 11,86 (br, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,76 (m, 5H), 1,00 (m, 2H), 0,01 (s, 9H)		

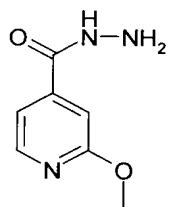
Exemplo 22.1: 4-[4-metil-5-(metiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-{{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}piridin-2(1H)-ona}



O composto do título do Exemplo 21.1 (21,6 g, 63,8 mmol) foi dissolvido em uma solução de NaOH (5,36 g, 134 mmol) em água (134 ml). Quando uma solução clara foi observada, etanol (40 ml) foi adicionado seguido pelo iodometano (6,37 ml, 102 mmol). A mistura de reação foi agitada durante a noite na temperatura ambiente. A mistura de reação foi depois extraída quatro vezes com clorofórmio e a camada orgânica foi secada em sulfato de sódio e concentrada para dar o produto do título (22,0 g, 98 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, 1H), 6,74 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,63 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 0,95 (t, 2H), 0,00 (s, 9H).

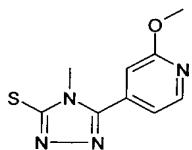
10 Exemplo 23.1: Hidrazida do ácido 2-metóxi-isonicotínico



Éster metílico do ácido 2-metóxi-isonicotínico (23,0 g, 137 mmol) e hidrato de hidrazina (8,95 g, 178 mmol) foram dissolvidos em etanol e agitados a 75° C por 12 horas. A mistura de reação foi concentrada e sólido remanescente foi titulado em hexanos/éter (80:20), filtrado e secado para produzir o composto do título como um sólido (18,4 g, 80 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, 1H), 7,54 (bs, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,99 (s, 3H).

Exemplo 24.1: 5-(2-metóxi-piridin-4-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol

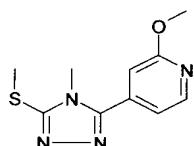


O composto do título do Exemplo 23.1 (18,35 g, 109,8 mmol) e isotiocianato de metila (8,83 g, 120 mmol) foram agitados juntos a 60° C por 30 minutos. Hidróxido de sódio (4,83 g, 120 mmol) em água (32 ml) foi adicionado à mistura de reação e a mesma foi deixada continuar a agitar a 60° C por 12 horas. A mistura de reação foi concentrada e diluída com água. A

mesma foi acidificada até o pH 4 - 5 com HCl 3 M. Um sólido precipitou que foi filtrado, a lavando com porções de água, depois secado para produzir o produto como um sólido bege (21,2 g, 87 %).

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H),
6,99 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,71 (s, 3H).

Exemplo 25.1: 2-Metóxi-4-(4-metil-5-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina



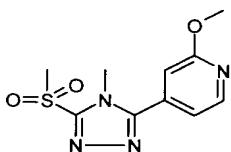
O composto do título do Exemplo 24.1 (21,30 g, 95,83 mmol) foi ajustado agitando em hidróxido de sódio 1 M em um banho de água fria.
10 Iodometano (21,76 g, 153,3 mmol) em etanol (63 ml) foi adicionado à reação. Conforme a reação progrediu, o sólido começou a precipitar. A reação foi deixada agitar na temperatura ambiente por 12 horas. A mistura de reação foi extraída com diclorometano e os extratos orgânicos foram lavados com salmoura, secados e concentrados para produzir o composto do título como
15 um sólido branco (22 g, 97 %).

1 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,32 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H),
7,01 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

De uma maneira similar o seguinte composto foi sintetizado:

Exemplo	Estrutura	Nome	Rendimento
25,2		5-(4-metil-5-metil-sulfanil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-2-(2-trimetil-silanila-etoxyimetyl)-2H-piridazin-3-on	91 % 1,15 g
^1H RMN	(300 MHz, CDCl_3) δ 8,43 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,74 (m, 5H), 2,82 (s, 3H), 0,98 (m, 2H), 0,01 (s, 9H)		

20 Exemplo 26.1: 4-(5-Metanossulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metoxipiridina

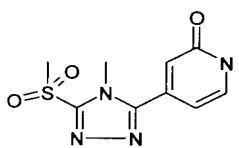


O composto do título do Exemplo 25.1 (21,97 g, 92,97 mmol) foi parcialmente dissolvido em metanol (500 ml) e OXONE® (composto de peroxomonossulfato de potássio, 114,3 g, 186,0 mmol) dissolvido em água (500 ml) foi adicionado lentamente. A mistura de reação agitados por 5 horas.

- 5 A reação foi parcialmente concentrada, vertida em água e extraída com clorofórmio. Os extratos orgânicos foram secados, filtrados e concentrados para produzir o composto do título (22 g, 93 %) como um sólido branco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (dd, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,61 (s, 3H).

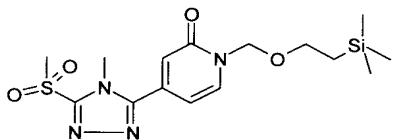
- 10 Exemplo 27.1: 4-(5-Metanossulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona



- O composto do título do Exemplo 26.1 (6,4 g, 23,9 mmol) foi dissolvido em ácido acético (190 ml) e de 20 a 30 % de brometo de hidrogênio em etanol (190 ml) foi adicionado à reação. o mesmo foi deixado agitar a 80° C por 3,5 horas. A reação foi concentrada uma vez, diluída com etanol e mais uma vez concentrada. O etanol foi adicionado mais uma vez e a mistura foi sonificada até que um precipitado formou-se. O sólido foi filtrado e secado sob vácuo para produzir o composto do título (6,77 g, 85 %) como um sólido branco.

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,59 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 6,45 (d, 1H); 6,71 (s, 1H); 7,59 (d, 1H).

- Exemplo 28.1: 4-(5-Metanossulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-piridin-2-ona



Procedimento A

O composto do título do Exemplo 27.1 foi dissolvido em diclorometano a 0° C e 4-(dimetilamino)piridina (29 mg), N,N-diisopropiletilamina (8,8 ml, 50,5 mmol) e cloreto de 2-(trimetilsilil)-etoximetila (7,9 ml, 44,4 mmol) foram adicionados. A reação foi deixada agitar a 0° C por 1 hora e depois aquecida até a temperatura ambiente por 2,5 horas. A diluída com diclorometano, lavada com porções de água, secada filtrada e concentrada. O produto bruto foi purificado pela cromatografia de coluna para produzir o produto (5,15 g, 66 %) como um sólido branco espumoso.

10 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 5,4 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,68 (t, 2H), 3,6 (s, 3H), 0,98 (t, 2H), 0,02 (s, 9H).

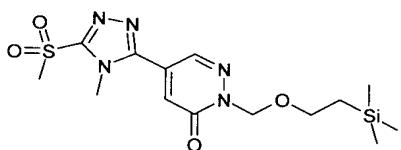
Procedimento B

A uma solução do composto do título do Exemplo 22.1 (22,0 g, 62,4 mmol) em metanol (250 ml) foi adicionada uma solução de OXONE® (76,7 g, 125 mmol) em água (320 ml). O precipitado branco formou-se. A mistura de reação foi agitada na temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação foi depois diluída com água e extraída quatro vezes com clorofórmio. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio e concentrada. O resíduo foi purificado em gel de sílica usando acetato de etila: metanol (100:0 a 90:10) para dar o composto do título como uma espuma branca pegajosa (21,0 g, 87 %).

20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 5,4 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,68 (t, 2H), 3,6 (s, 3H), 0,98 (t, 2H), 0,02 (s, 9H).

Exemplo 28.2: 5-(5-Metanossulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-piridazin-3-on

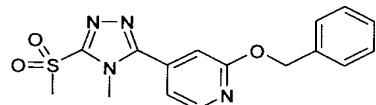
25



Ao composto do título do Exemplo 25.2 (0,22 g, 0,62 mmol) em metanol (2,3 ml) foi adicionado OXONE® (0,766 g, 1,25 mmol) em água (3,1 ml). A reação foi agitada por 5 horas na temperatura ambiente. A mistura de reação foi dividida entre diclorometano e água e a camada aquosa foi extraída com porções de diclorometano. Os extratos orgânicos foram secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O produto foi purificado pela cromatografia de coluna (100 % de EtOAc) para dar o composto do título (0,172 g, 72 %) como um sólido branco.

10 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,43 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,75 (m, 5H), 2,82 (s, 1H) 1,00 (m, 2H), 0,02 (s, 9H).

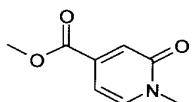
Exemplo 29.1: 2-Benzilóxi-4-(5-metanossulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)- piridina



O composto do título do Exemplo 27.1 (0,95 g, 3,7 mmol) e carbonato de prata (I) (1,23 g, 4,48 mmol) foram combinados um frasco de fundo redondo e purificado com nitrogênio. Tolueno (10 ml) foi adicionado, seguido pelo brometo de benzila (0,53 ml, 4,48 mmol) e a reação foi agitada por 72 horas na temperatura ambiente. Os sais de prata foram depois removidos pela filtração através da terra de diatomácea, que foram depois lavados com diclorometano. O filtrado foi concentrado depois purificado pela cromatografia de coluna em gel de sílica com 0 a 10 % de acetato de etila em diclorometano para dar o composto do título (sólido branco amarelado, 549 mg, 43 %).

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,52 (s, 3H); 3,93 (s, 3H); 5,44 (s, 3H); 7,06 (d, 1H); 7,17 (dd, 1H); 7,34 (m, 3H); 7,47 (m, 2H); 8,33 (d, 1H).

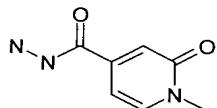
Exemplo 30.1: Éster metílico do ácido 1-metil-2-oxo-1,2-diidro-piridina-4-carboxílico



Ácido 2-oxo-1,2-diidropiridina-4-carboxílico (5,0 g, 36 mmol) e carbonato de potássio (24,8 g, 179 mmol) foram agitados em DMF (75 ml) na temperatura ambiente. Iodometano (6,72 ml, 108 mmol) foi adicionado lentamente por meio de uma seringa e a mistura de reação foi agitada por 3 dias na temperatura ambiente. A mistura de reação foi depois diluída com água e extraída com diclorometano até que o produto fosse removido da fase aquosa. Os orgânicos combinados foram secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados, depois submetidos a cromatografia em acetato de etila em gel de sílica para produzir o composto do título (4 g, 66 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,57 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 6,65 (d, 1H); 7,14 (s, 1H); 7,39 (d, 1H).

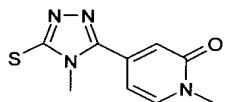
Exemplo 31.1: Hidrazida do ácido 1-metil-2-oxo-1,2-diidro-piridina-4-carboxílico



O composto do título do Exemplo 30.1 (4 g, 24 mmol) foi dissolvido em etanol e agitado a 78° C. Hidrato de hidrazina (5,8 ml, 120 mmol) foi adicionado por meio de uma seringa e a reação foi agitada por 3 horas a 78° C, tempo no qual o material de partida não foi mais visível pela TLC. A mistura de reação (solução clara) foi depois esfriada até a temperatura ambiente e diluída com éter dietílico para precipitar o produto que foi coletado pela filtração a vácuo para produzir o composto do título como um sólido amarelo claro (3,13 g, 78 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,42 (s, 3H); 4,53 (sb, 2H); 6,48 (d, 1H); 6,73 (s, 1H); 7,75 (d, 1H); 9,90 (sb, 1H).

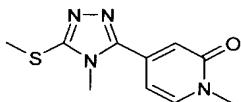
Exemplo 32.1: 4-(5-Mercapto-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona



O composto do título do Exemplo 31.1 (1,0 g, 5,98 mmol) foi agitado em metanol (6 ml) a 60° C. Isotiocianato de metila (481 mg, 6,58 mmol) foi dissolvido em metanol (2 ml) e adicionado à mistura de reação que foi agitada por 15 minutos. Depois de 15 minutos uma solução de hidróxido de sódio (263 mg) em água (2 ml) foi adicionada à mistura de reação que foi mantida sob agitação a 60° C durante a noite. A mistura de reação foi depois concentrada a vácuo para remover o metanol e o resíduo remanescente que foi agitado em HCl 3 M_(aq) para precipitar o produto que foi coletado pela filtração a vácuo (pó branco amarelado, 1,2 g, 90 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,47 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 6,51 (d, 1H); 6,78 (s, 1H); 7,86 (d, 1H); 14,09 (sb, 1H).

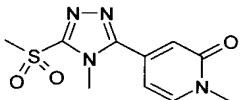
Exemplo 33.1: 1-metil-4-(4-metil-5-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona



O composto do título do Exemplo 32.1 (600 mg, 2,7 mmol) foi dissolvido em uma solução de hidróxido de sódio (216 mg, 5,4 mmol) e água (5 ml). Quando uma solução clara, uniforme foi observada etanol (6 ml) foi adicionado, seguido pela iodometano (268 μl, 4,3 mmol). A reação foi agitada na temperatura ambiente por 6 horas. A mistura de reação foi depois diluída com água e extraída quatro vezes com clorofórmio. A fase orgânica foi secada em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para produzir o composto do título (sólido amarelado, 500 mg, 78 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,79 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 6,74 (m, 2H); 7,42 (d, 1H).

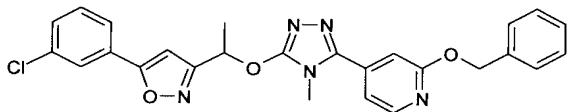
Exemplo 34.1: 4-(5-Metanossulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona



O composto do título do Exemplo 33.1 (500 mg, 2,11 mmol) foi dissolvido em ácido acético glacial (6,5 ml). A esta solução foi adicionada 5 uma solução de permanganato de potássio (501 mg, 3,18 mmol). A mistura de reação marrom resultante foi agitada na temperatura ambiente por 3 horas. Quando a análise de TLC confirmou o consumo de todo material de partida, a reação foi resfriada bruscamente pela adição de sulfato de sódio (solução saturada aquosa), depois neutralizada pela adição cuidadosa da solução de 10 carbonato de potássio. O produto foi extraído três vezes com clorofórmio. Os orgânicos combinados foram secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados, depois submetidos a cromatografia em 0 a 10 % de metanol em acetato de etila em gel de sílica para dar o produto final (sólido branco amarelado claro, 327 mg, 57 %).

15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3,59 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 4,02 (s, 3H); 6,58 (dd, 1H); 6,79 (d, 1H); 7,48 (d, 1H).

Exemplo 35.1: 2-Benzilóxi-4-(5-{1-[5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]etóxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina



O composto do título do Exemplo 29.1 (103 mg, 0,298 mmol), 20 o composto do título do Exemplo 7.1 (100 mg, 0,4471 mmol) e carbonato de céssio (291 mg, 0,894 mmol) foram combinados em um frasco de tampa rosqueada que foi purificado com nitrogênio. Dimetilformamida (3 ml) foi adicionada e a reação foi agitada a 65° C durante a noite. A mistura de reação foi depois esfriada até a temperatura ambiente, diluída com água e extraída 25 três vezes com diclorometano. Os orgânicos combinados foram secados em

sulfato de magnésio, filtrados e concentrados, depois submetidos a cromatografia em diclorometano seguidos por acetato de etila em gel de sílica para dar o composto do título (129,4 mg, 58 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,91 (d, 3H); 3,56 (s, 3H); 5,41 (s, 2H); 6,33 (q, 1H); 6,72 (s, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,35 (m, 5H); 7,46 (m 2H); 7,63 (m, 1H); 7,73 (s, 1H); 8,27 (d, 1H).

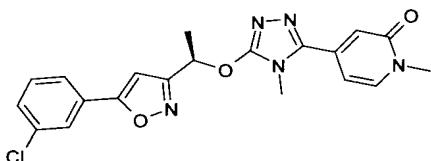
Os seguintes compostos foram sintetizados de uma maneira similar:

Exemplo	Estrutura	Nome	Rendimento
35,2		2-Benzilóxi-4-{5-[5-(3-chloro-fenil)-isoxazol-3-il]metóxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il-piridina	64,5 mg 78 % de Óleo claro
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 3,63 (s, 3H); 5,44 (s, 2H); 5,69 (s, 2H); 6,84 (s, 1H); 7,07 (s, 1H); 7,28 (m, 1H); 7,40 (m, 5H); 7,49 (m, 2H); 7,69 (m, 1H); 7,79 (s, 1H); 8,32 (d, 1H)		
35,3		4-(5-{(1R)-1-[2-(3-chloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etóxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-{[2-(trimethyl-silil)etóxi]metil}piridin-2(1H)-ona	241 mg 66 % de óleo amarelo
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 0,97 (t, 2H); 2,03 (d, 3H); 3,65 (s, 3H); 3,65 (t, 2H); 5,38 (s, 2H); 6,59 (q, 1H); 6,75 (s, 1H); 6,83 (d, 1H); 7,51 (m, 3H); 8,06 (m, 1H); 8,18 (s, 1H)		
35,4		4-(5-{(1R)-1-[5-(3-chloro-fenil)-1,2,4-oxa-diazol-3-il]etóxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-{[2-(trimethyl-silil)etóxi]metil}piridin-2(1H)-ona	6,59 g 79 % de sólido branco espumoso
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,15 (t, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,4 (q, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,65 (t, 2H), 1,95 (d, 3H), 0,97 (t, 2H), 0,01 (s, 9H)		
35,5		2-Benzilóxi-4-(5-{(R)-1-[5-(3-chloro-fenil)-isoxazol-3-il]etóxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina	200 mg 70 % de Óleo claro,

¹ H RMN	1,91 (d, 3H); 3,56 (s, 3H); 5,41 (s, 2H); 6,33 (q, 1H); 6,72 (s, 1H); 7,04 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,35 (m, 5H); 7,46 (m 2H); 7,63 (m, 1H); 7,73 (s, 1H); 8,27 (d, 1H)		
35,6		5-(5-{1-[5-(3-Chloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-etóxi}-4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-2-(2-trimetil-silanil-etoximetil)-2H-piridazin-3-oná 0,054 g 23 %	
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,47 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,40 (q, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,73 (m, 5H), 1,96 (d, 3H), 0,99 (m, 2H)		
35,7		5-(5-{1-[5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]etóxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-(2-trimetilsilanil-etóxi-metil)-2H-piridazin-3-oná 0,145 g 43 %	
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,46 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,34 (q, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,92 (d, 3H), 0,98 (m, 2H), 0,00 (s, 9H)		
35,8		5-(5-{1-[5-(3-metil-fenil)-isoxazol-3-il]-etóxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-piridazin-3-oná 0,120 g 45 %	
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,49 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,36 (q, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,93 (d, 3H), 0,98 (t, 2H), 0,00 (s, 9H)		
35,9		5-(5-{1-[2-(3-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]etóxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-piridazin-3-oná 0,603 g 97 %	
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,48 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,60 (q, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,02 (d, 3H), 0,99 (t, 2H), 0,00 (s, 9H)		

35,10		5-(5-{(R)-1-[5-(3-Chlorophenyl)-isoxazol-3-il]-etoxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-(2-trimethylsilyl-ethoxymethyl)-2H-pyridazin-3-ona	0,136 g 58 %
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 8,46 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,60 (q, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,70 (m, 5H), 2,03 (d, 3H), 0,99 (m, 2H), 0,00 (s, 9H)		

Exemplo 36.1: 4-(5-{(R)-1-[5-(3-Chlorophenyl)-isoxazol-3-il]-etoxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-methylpyridin-2(1H)-ona

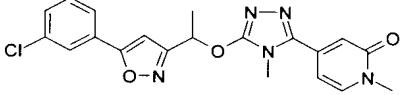
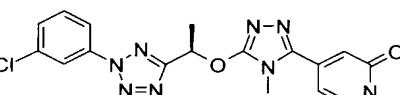


O composto do título do Exemplo 17.1 (96 mg, 0,43 mmol), o composto do título do Exemplo 34.1 (100 mg, 0,36 mmol) e carbonato de césio (419 mg, 1,29 mmol) foram combinados com um barra agitadora em um frasco de tampa rosqueada que foi purificado com nitrogênio. Os reagentes combinados foram agitados em DMF e aquecidos a 60° C durante a noite. A mistura de reação foi depois diluída com água e extraída três vezes com clorofórmio. A fase orgânica foi secada em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada depois submetida a cromatografia em 0 a 10 % de metanol em acetato de etila (sólido claro, 105 mg, 68 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,89 (d, 3H); 3,56 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 6,31 (q, 1H); 6,73 (m, 3H); 7,38 (m, 3H); 7,64 (m, 1H); 7,73 (s, 1H).

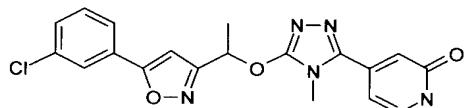
O(s) seguinte(s) composto(s) foram fabricado(s) de uma maneira similar:

Exemplo	Estrutura	Nome	Rendimento
36,2		4-(5-{(R)-1-[5-(3-Chlorophenyl)-isoxazol-3-il]-etoxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-methyl-1H-pyridin-2-ona	40 %

¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,93 (d, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 6,38 (q, 1H); 6,76 (m, 2H) 7,37 (d, 1H); 7,47 (t, 1H); 7,55 (m, 1H); 8,00 (d, 1H); 8,11 (s, 1H)		
36,3		4-(5-{1-[5-(3-chlorophenyl)-isoxazol-3-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1-methyl-1H-pyridin-2-one	57 %
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₂) δ 1,89 (d, 3H); 3,56 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 6,31 (q, 1H); 6,73 (m, 3H); 7,38 (m, 3H); 7,64 (m, 1H); 7,73 (s, 1H)		
36,4		4-(5-{(R)-1-[2-(3-chlorophenyl)-2H-tetrazol-5-yl]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1-methyl-1H-pyridin-2-one	83 %
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₂) δ 2,00 (d, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 6,56 (q, 1H); 6,75 (m, 2H); 7,38 (D, 1H); 7,48 (M, 2H); 8,03 (m, 1H); 8,14 (s, 1H)		

Exemplo 37.1: 4-(5-{1-[5-(3-Cloro-fenil)-isoxazol-3-yl]-etóxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-1H-piridin-2-ona

Procedimento A



O composto do título do Exemplo 35.1 (125 mg, 0,256 mmol) 5 foi agitado em etanol (2 ml). Paládio em carbono (10 %, 50 mg) foi adicionado e a reação foi agitada sob hidrogênio (pressão de balão) durante a noite. A mistura de reação foi depois diluída com diclorometano e filtrada para remover o catalisador de paládio. O filtrado foi concentrado, depois submetido a cromatografia em 10 % de metanol em acetato de etila para 10 produzir o produto desejado (38,5 mg, 38 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,88 (d, 3H); 3,65 (s, 3H); 4,34

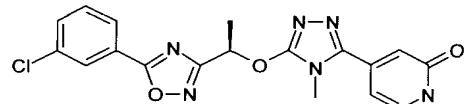
(sb, 1H); 6,26 (q, 1H); 6,73 (m, 3H); 7,42 (m, 3H); 7,66 (m, 1H); 7,75 (s, 1H).

Os seguintes compostos foram sintetizados de uma maneira similar:

Exemplo	Estrutura	Nome	Rendimento
37,2		4-[5-(3-Chloro-fenil)-isoxazol-3-ylmetóxi]-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-1H-piridin-2-ona	15,2 mg 30 % de Óleo claro
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 3,59 (s, 3H); 3,97 (sb, 1H); 5,62 (s, 2H); 6,72 (m, 2H); 6,80 (s, 1H); 7,41 (m, 3H); 7,69 (m, 1H); 7,76 (s, 1H)		
37,3		4-(5-{(R)-1-[5-(3-Chloro-fenil)-isoxazol-3-il]etóxi}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona	165 mg 100 % de sólido branco
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,92 (d, 3H); 3,62 (s, 3H); 6,34 (q, 1H); 6,71 (s, 1H); 6,78 (s, 1H); 6,84 (d, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,49 (d, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,75 (s, 1H)		

Exemplo 38.1: 4-(5-{(R)-1-[5-(3-Chloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-etóxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona

5 Procedimento 1



TBAF (1,0 M em THF, 37,4 ml, 37,4 mmol) foi adicionado a uma mistura do Exemplo 35.4 (6,59 g, 12,4 mmol) em THF (116 ml) e a mistura de reação foi aquecida a 55° C por 3 horas. Uma pequena quantidade de material de partida continuou a permanecer portanto mais TBAF (6,2 ml, 6,2 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida ainda a 55° C por 30 minutos. A mistura de reação foi esfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano, lavado três vezes com água, secado em sulfato de sódio e concentrado. O resíduo foi purificado em gel de sílica usando diclorometano : NH₃ 2 M em MeOH (100 : 0 a 94 : 6)

para dar o produto. O produto isolado foi triturado com um mistura de éter dietílico e metanol para dar o produto final (2,43 g, 49 %).

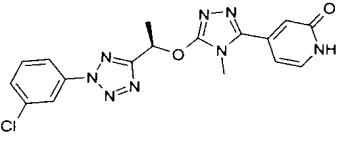
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (t, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,41 (q, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,96 (d, 3H).

Procedimento 2

O composto do título do Exemplo 35.4 (8,8 g, 16,6 mmol) foi dissolvido em diclorometano (130 ml) e agitado sob nitrogênio a 0° C. Cloreto de dimetil alumínio (solução 1 M em hexanos, 66,5 ml, 66,5 mmol) foi adicionado lentamente por meio de uma seringa à mistura de reação. A reação foi depois aquecida até a temperatura ambiente e agitada até que a análise de TLC mostrasse que o material de partida foi consumido (-2 horas). A reação foi depois esfriada mais uma vez a 0° C e resfriada bruscamente pela adição cuidadosa de metanol (5 ml), às gotas. A reação foi depois agitada com uma solução de ácido cítrico (40 g) em água (200 ml) por 1 hora. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída duas vezes mais com clorofórmio. Os orgânicos combinados foram depois lavados uma vez com água, secados em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados. O resíduo foi submetido a cromatografia em gel de sílica em 0 a 10 % metanol em uma mistura 1:1 de acetato de etila e diclorometano para produzir o produto desejado que foi triturado a partir de éter dietílico e isolado pela filtração.

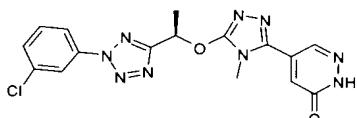
A pureza quiral (> 99 %) determinada usando Chiralpak AD com EtOH: Isopropanol (50:50) com vazão de 1 ml / minutos e temperatura a 40° C. O tempo de retenção é de 6,49 minutos.

Os seguintes compostos foram preparados de uma maneira similar:

Exemplo	Estrutura	Nome	Rendimento
38,2		4-(5-[(1R)-1-[2-(3-chlorophenyl)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-il]ethoxy]-2H-tetrazol-5-il]piridin-2(1H)-one	103,9 mg 55 % de sólido branco

¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 1,99 (d, 3H); 3,62 (s, 3H); 6,56 (q, 1H); 6,77 (s, 1H); 6,81 (d, 1H); 7,47 (m, 3H); 8,00 (m, 1H); 8,11 (s, 1H)
--------------------	--

Exemplo 38.3: 5-(5-{1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etóxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona

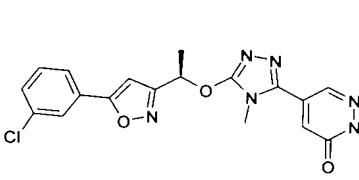
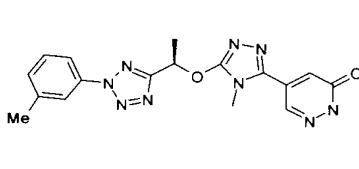
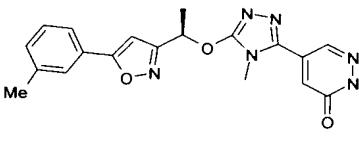


O composto do título do Exemplo 35.3 (0,136 g, 0,26 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2,5 ml) e esfriado a 0° C. Cloreto de dimetil alumínio (1,0 M em hexanos, 1,5 ml) foi adicionado e a reação foi agitada a 0° C por 30 minutos e aquecida até a temperatura ambiente por 1 hora. A reação foi resfriada bruscamente com metanol (0,5 ml) ácido cítrico (0,5 g) em água (3 ml). A mistura de reação foi extraída com porções de clorofórmio e os extratos orgânicos foram secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados. O produto foi purificado pela cromatografia de coluna (1% de NH₃ 2 M em MeOH/diclorometano) para dar o composto do título (0,025 g, 24 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,90 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,61 (q, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,04 (d, 3H).

De uma maneira similar os seguintes compostos foram sintetizados:

Exemplo	Estrutura	Nome	Rendimento
38,4		5-(5-{1-[5-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-ethoxy}-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2H-pyridazin-3-one	37 % 0,015 g
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 11,18 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,42 (q, 1H), 3,71 (s, 3H), 1,97 (d, 3H)		

38,5		5-(5-{1-[5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-etóxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona	39 % 0,042 g
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 11,10 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,37 (q, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,94 (d, 3H)		
38,6		5-{4-metil-5-[(R)-1-(2-mtolil)-2H-tetrazol-5-il]-etóxi}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona	20 % 0,089 g
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 10,79 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,62 (q, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,05 (d, 3H)		
38,7		5-{4-metil-5-[(R)-1-(5-mtolil)-isoxazol-3-il]-etóxi}-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2H-piridazin-3-ona	55 % 0,050 g
¹ H RMN	(300 MHz, CDCl ₃) δ 11,18 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,38 (q, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,94 (d, 3H)		

Avaliação Biológica

Avaliação funcional do antagonismo de mGluR5 em linhagens de célula que expressam mGluR5D

As propriedades dos compostos da invenção podem ser analisadas usando ensaios padrão para a atividade farmacológica. Os exemplos de ensaios de receptor de glutamato são bem conhecidos na técnica como descrito por exemplo em Aramori et al., Neuron 8: 757 (1992), Tanabe et al., Neuron 8: 169 (1992), Miller et al., J Neuroscience 15: 6103 (1995),

Balazs, et al., *Neurochemistry* 69: 151 (1997). A metodologia descrita nestas publicações é aqui incorporada por referência. Convenientemente, os compostos da invenção podem ser estudados por meio de um ensaio (FLIPR) que mede a mobilização do cálcio intracelular, $[Ca^{2+}]_i$, em células que expressam mGluR5 ou um outro ensaio (IP3) que mede a metabolização do fosfato de inositol.

5 *Ensaio de FLIPR*

As células que expressam mGluR5d humano como descrito na WO97/05252 são semeadas em uma densidade de 100.000 células por 10 reservatório em placas de 96 reservatórios de fundo claro revestidas com colágeno com lados pretos e os experimentos são feito 24 h a seguir da semeadura. Todos os ensaios são feitos em um tampão contendo 127 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de MgCl₂, 0,7 mM de NaH₂PO₄, 2 mM de CaCl₂, 0,422 mg/ml de NaHCO₃, 2,4 mg/ml de HEPES, 1,8 mg/ml de glicose e 1 15 mg/ml de BSA Fração IV (pH 7,4). As culturas de célula nas placas de 96 reservatórios são carregadas por 60 minutos no tampão mencionado acima contendo 4 µM da forma de éster acetoximetílico do indicador de cálcio fluorescente fluo-3 (Molecular Probes, Eugene, Oregon) em 0,01 % de ácido plurônico (um poliol tensoativo não iônico, patenteado - CAS Número 9003- 20 11-6). A seguir do período de carga o tampão fluo-3 é removido e substituído com tampão de ensaio fresco. Os experimentos de FLIPR são feitos usando uma regulagem de laser de 0,800 W e uma velocidade de obturador de câmara CCD de 0,4 segundo CCD com comprimentos de onda de excitação e emissão de 488 nm e 562 nm, respectivamente. Cada experimento é iniciado com 160 25 µl de tampão presente em cada reservatório da placa de célula. Uma adição de 40 µl da placa de antagonista foi seguida por uma adição de 50 µl da placa de agonista. Um intervalo de 90 segundos separa as adições de antagonista e agonista. O sinal de fluorescência é amostrado 50 vezes em intervalos de 1 segundo seguido por 3 amostras em intervalos de 5 segundos imediatamente

depois de cada uma das duas adições. As respostas são medidas como a diferença entre a altura de pico da resposta ao agonista, menos a fluorescência de fundo dentro do período de amostra. As determinações de IC₅₀ são feitas usando um programa de ajuste dos quadrados mínimos linear.

5 *Ensaio IP3*

Um ensaio funcional adicional para mGluR5d é descrito na WO97/05252 e está fundamentada na metabolização de fosfatidilinositol. A ativação do receptor estimula a atividade da fosfolipase C e leva à formação aumentada de inositol 1,4,5, trifosfato (IP₃). GHEK que estavelmente expressa o mGluR5d humano é semeada em placas revestidas com poli-L-lisina de 24 reservatórios a 40 x 10⁴ células/ reservatório em meio contendo 1 µCi/reservatório [3H] mio-inositol. As células foram incubadas durante a noite (16 h), depois lavadas três vezes e incubadas por 1 h a 37° C em solução salina tamponada com HEPES (146 mM de NaCl, 4,2 mM de KCl, 0,5 mM de MgCl₂, 0,1 % de glicose, 20 mM de HEPES, pH 7,4) suplementado com 1 unidade/ml de glutamato piruvato transaminase e 2 mM de piruvato. As células são lavadas uma vez em solução salina tamponada com HEPES e pré-incubada por 10 mM em solução salina tamponada com HEPES contendo 10 mM de LiCl. Os compostos são incubados em duplicata a 37° C por 15 mM, depois glutamato (80 µM) ou DHPG (30 µM) é adicionado e incubados por um adicional de 30 minutos. A reação é terminada pela adição de 0,5 ml de ácido perclórico (5 %) em gelo, com incubação a 4° C por pelo menos 30 minutos. As amostras são coletadas em 15 ml de tubos de polipropileno e fosfatos de inositol são separados usando colunas de resina de troca iônica (Dowex AG1-X8 forma de formiato, 200-400 malhas, BIORAD). A separação de fosfato de inositol foi feita eluindo-se primeiro glicero fosfatidil inositol com 8 ml de formiato de amônio a 30 mM. Em seguida, os fosfatos de inositol totais são eluídos com 8 ml de formiato de amônio a 700 mM / ácido fórmico a 100 mM e coletados em frascos de cintilação. Este eluído é

depois misturado com 8 ml de cintilante e a incorporação de [³H] inositol é determinada pela contagem de cintilação. As contagens de dpm das amostras em duplicata são plotadas e as determinações IC₅₀ são geradas usando um programa de ajuste dos quadrados mínimos linear.

5 *Abreviações*

BSA	Albumina Sérica Bovina
CCD	Dispositivo de Carga Acoplado
CRC	Curva de Resposta de Concentração
DHPG	3,5-diidroxifenilglicina
10 DPM	Desintegrações por Minuto
EDTA	Ácido Etileno Diamino Tetraacético
FLIPR	Leitora de Placa de Formação de Imagem Fluorimétrica
GHEK	Rim Embrionário Humano contendo GLAST
GLAST	transportador de glutamato/aspartato
15 HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoetanossulfônico (tampão)
IP ₃	trifosfato de inositol

No geral, os compostos foram ativos no ensaio acima com valores IC₅₀ menores do que 10.000 nM. Em um aspecto da invenção, o valor IC₅₀ é menor do que 1.000 nM. Em um outro aspecto da invenção, o valor IC₅₀ é menor do que 100 nM. abaixo estão os dados para os exemplos selecionados, no ensaio FLIPR.

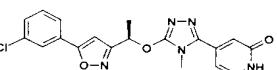
Exemplo N°	FLIPR mGluR5 IC ₅₀ (nM)
36,1	19
36,2	20
37,2	> 3000, > 3000, 1576
37,3	10
38,1	13
38,2	9
38,3	6
38,4	15
38,5	8
38,6	7
38,7	12

Determinação da Razão de Cérebro para Plasma (“Razão B/P”) em Rato

As razões de cérebro para plasma são estimadas em ratos Sprague Dawley fêmeas. O composto é dissolvido em água ou um outro veículo apropriado. Para a determinação da razão de cérebro para plasma o composto é administrado como uma injeção subcutânea ou um bolo intravenoso, ou uma infusão intravenosa, ou uma administração oral. Em um ponto de tempo pré determinado depois da administração uma amostra de sangue é tirada com punção cardíaca. O rato é terminado cortando-se o coração aberto e o cérebro é imediatamente retido. As amostras de sangue são coletadas em tubos heparinizados e centrifugados dentro de 30 minutos, de modo a separar o plasma das células sanguíneas. O plasma é transferido para placas de 96 reservatórios e armazenado a -20° C até a análise. Os cérebros são divididos na metade e cada metade é colocada em um tubo pré tarado e armazenado a -20° C até a análise. Antes da análise, as amostras de cérebro são descongeladas e 3 ml/g de tecido cerebral de água destilada são adicionados aos tubos. As amostras de cérebro são sonificadas em um banho de gelo até que as amostras sejam homogeneizadas. Tanto as amostras de cérebro quanto de plasma são precipitadas com acetonitrila. Depois da centrifugação, o sobrenadante é diluído com 0,2 % de ácido fórmico. A análise é realizada em uma coluna de HPLC de fase reversa curta com eluição de gradiente rápida e detecção de MSMS usando um instrumento quadripolar triplo com ionização por eletropulverização e aquisição de Monitoramento de Reação Selecionado (SRM). A extração de líquido-líquido pode ser usada como uma limpeza de amostra alternativa. As amostras são extraídas, pela agitação, em um solvente orgânico depois da adição de um tampão adequado. Uma alíquota da camada orgânica é transferida para um novo frasco e evaporada até a secura sob uma corrente de nitrogênio. Depois da reconstituição dos resíduos as amostras estão prontas para a injeção na coluna de HPLC.

No geral, os compostos de acordo com a presente invenção são

perifericamente restringidos com um medicamento no cérebro em relação com a razão de medicamento no plasma no rato de < 0,5. É mostrado na tabela abaixo uma razão para um composto representativo da invenção. Com propósitos de comparação, a razão correspondente para um composto conhecido na técnica também é apresentada.

Exemplo	Estrutura	Razão B/P	Composto de comparação	Razão B/P
37,3		0,02		0,80

Triagem para compostos ativos contra TLESR

Labradores retrievers adultos de ambos os gêneros, treinados para ficar em uma tipóia de Pavlov, são usados. Esofagostomias de mucosa para pele são formadas e o cães são deixados recuperar completamente antes que qualquer experimento seja feito.

Medição da motilidade

Em resumo, depois de jejuar por aproximadamente 17 h com fornecimento livre de água, uma montagem de luva/furo lateral de lúmen múltiplo (Dentsleeve, Adelaide, Austrália do sul) é introduzida através da esofagostomia para medir as pressões gástrica, do esfincter esofágico inferior (LES) e esofágica. A montagem é perfundida com água usando uma bomba de perfusão manométrica de baixa aceitação (Dentsleeve, Adelaide, Austrália do Sul). Um tubo perfundido a ar é passado na direção oral para medir a deglutição e um eletrodo de antimônio monitorou o pH, 3 cm acima do LES.

Todos os sinais são amplificados e adquiridos em um computador pessoal a 10 Hz.

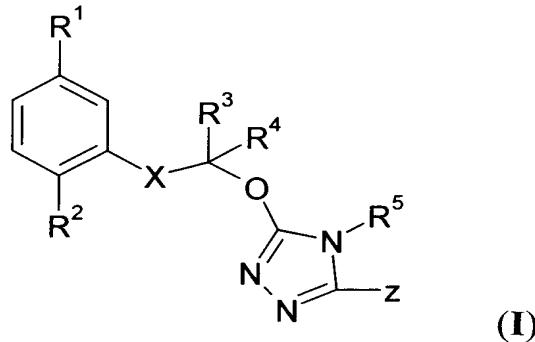
Quando uma medição de referência isenta de atividade gástrica/motora de fase III de LES no jejum foi obtida, placebo (NaCl a 0,9 %) ou composto de teste são administrados intravenosamente (i.v., 0,5 ml/kg) em uma veia da pata dianteira. Dez min depois da administração i.v., uma refeição nutritiva (10 % de peptona, 5 % de D-glicose, 5 % de Intralipídeo,

pH 3,0) é infundida no estômago através do lúmen central da montagem a 100 ml/min a um volume final de 30 ml/kg. A infusão da refeição nutriente é seguida pela infusão de ar a uma taxa de 500 ml/min até que uma pressão intragástrica de 10 ± 1 mmHg seja obtida. A pressão é depois mantida neste nível por todo o experimento usando a bomba de infusão para infusão de ar adicional ou para ventilar o ar do estômago. O tempo experimental do início da infusão de nutriente até o final da insuflação de ar é de 45 minutos. O procedimento foi validado como um meio confiável de deflagrar as TLESRs.

As TLESRs são definidas como uma diminuição na pressão do esfincter esofágico inferior (com referência à pressão intragástrica) a uma taxa de > 1 mmHg/s. O relaxamento não deve ser precedido por um sinal faríngeo < 2 s antes do seu início caso em que o relaxamento é classificado como induzida pela deglutição. A diferença de pressão entre o LES e o estômago deve ser menor do que 2 mmHg e a duração do relaxamento completo mais longa do que 1 s.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é da fórmula (I)



em que

R¹ é selecionado do grupo que consiste de metila, halogênio e
5 ciano;

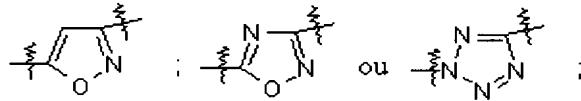
R² é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e flúor;

R³ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e alquila C₁-C₃;

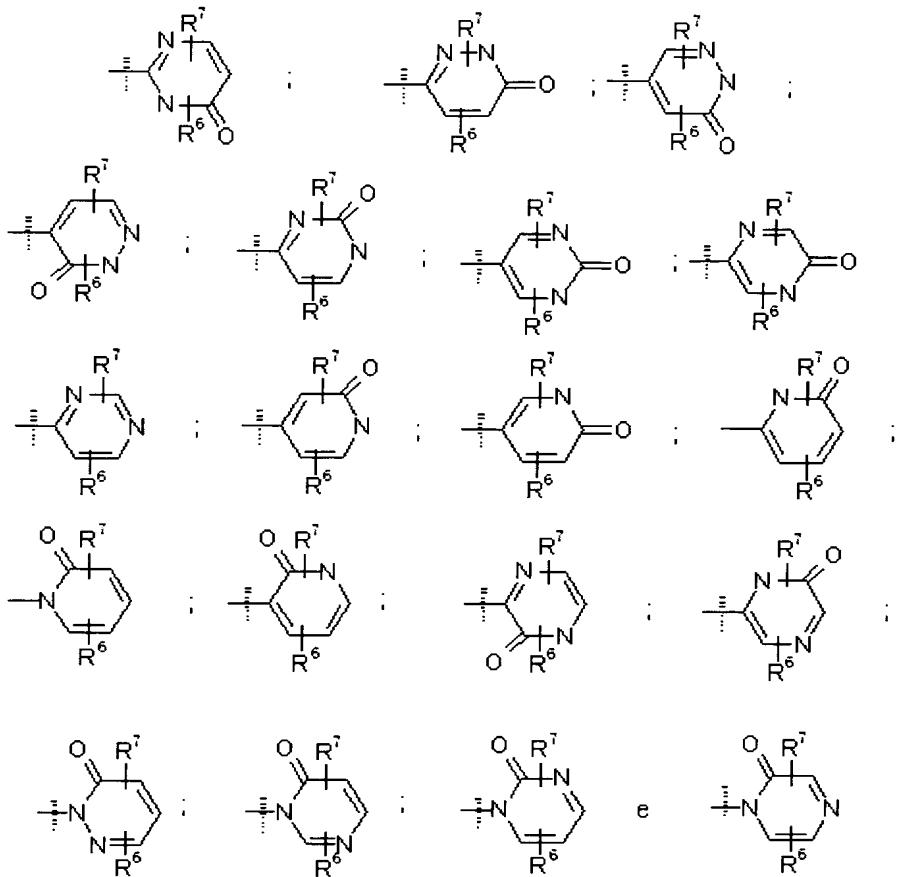
10 R⁴ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio e alquila C₁-C₃;

R⁵ é selecionado do grupo que consiste de alquila C₁-C₃ e ciclopropila;

X é selecionado do grupo que consiste de:



e Z é selecionado do grupo que consiste de:



em que

R⁶ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C₁-C₃, haloalquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, haloalcóxi C₁-C₃ e halogênio;

R⁷ é selecionado do grupo que consiste de hidrogênio, alquila C₁-C₃, haloalquila C₁-C₃, alcóxi C₁-C₃, haloalcóxi C₁-C₃ e halogênio;

ou um sal, hidrato, isoforma, tautômero ou enanciómero deste farmaceuticamente aceitáveis.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Z é selecionado do grupo que consiste de



10

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R³ é alquila C₁-C₃ e R⁴ é hidrogênio.

4. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado

pelo fato de que R³ é alquila C₁-C₃ e R⁴ é alquila C₁-C₃.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R⁵ é metila.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R¹ é cloro.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R² é hidrogênio.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que R⁵ é metila.

10 9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R⁶ é hidrogênio.

10 10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R⁶ é alquila C₁-C₃.

15 11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R⁷ é hidrogênio.

15 12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que R⁷ é alquila C₁-C₃.

15 13. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste de:

20 4-(5-{(1R)-1-[5-(3-Clorofenil)isoxazol-3-il]etóxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

20 4-(5-{(1R)-1-[5-(3-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etóxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona;

25 4-(5-{1-[5-(3-Clorofenil)isoxazol-3-il]etóxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2(1H)-ona;

25 4-(5-{[5-(3-clorofenil)isoxazol-3-il]metóxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2(1H)-ona;

25 4-(5-{(1R)-1-[5-(3-Clorofenil)isoxazol-3-il]etóxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2(1H)-ona;

- 4-(5-{(1R)-1-[5-(3-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etóxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2(1H)-ona;
- 4-(5-{(1R)-1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etóxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2(1H)-ona;
- 5 5-(5-{(1R)-1-[2-(3-Clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etóxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridazin-3(2H)-ona;
- 5-(5-{(1R)-1-[5-(3-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etóxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridazin-3(2H)-ona;
- 5-(5-{(1R)-1-[5-(3-Clorofenil)isoxazol-3-il]etóxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridazin-3(2H)-ona;
- 10 5-(4-metil-5-{(1R)-1-[2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol-5-il]etóxi}-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridazin-3(2H)-ona; e
- 5-(4-metil-5-{(1R)-1-[5-(3-metilfenil)isoxazol-3-il]etóxi}-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridazin-3(2H)-ona.
- 15 14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, caracterizado pelo fato de que é para o uso em terapia.
15. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 13 como um ingrediente ativo, junto com um carreador farmacológico e farmaceuticamente aceitável.
- 20 16. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste de
- éster metílico do ácido 5-m-tolil-isoxazol-3-carboxílico;
- 5-m-Tolil-isoxazol-3-carbaldeído;
- 25 1-[5-(3-metil-fenil)-isoxazol-3-il]-etanol;
- 1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etanona;
- Acetato de (1R)-1-[2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol-5-il]etila;
- Acetato de (1R)-1-[5-(3-metilfenil)isoxazol-3-il]etila;
- (1R)-1-[2-(3-metilfenil)-2H-tetrazol-5-il]etanol;

- (1R)-1-[5-(3-metilfenil)isoxazol-3-il]etanol;
- Éster etílico do ácido 2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-diidro-piridina-4-carboxílico;
- Éster etílico do ácido 6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-diidro-piridazina-4-carboxílico;
- Hidrazida do ácido 2-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,2-diidro-piridina-4-carboxílico;
- Hidrazida do ácido 6-oxo-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1,6-diidro-piridazina-4-carboxílico;
- 10 4-(5-mercemento-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-{[2-(trimetilsil)etóxi]-metil}piridin-2(1H)-ona;
- 4-[4-metil-5-(metiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il]-1-{[2-(trimetilsil)etóxi]-metil}piridin-2(1H)-ona;
- 2-Benzilóxi-4-(5-metanossulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina;
- 15 5-(2-metóxi-piridin-4-il)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol;
- 2-Metóxi-4-(4-metil-5-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina;
- 5-(4-Metil-5-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-(2-trimetilsilaniletoximetil)-2H-piridazin-3-ona;
- 20 4-(5-Metanossulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-metóxi-piridina;
- 4-(5-Metanossulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona;
- 25 4-(5-Metanossulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-piridin-2-ona;
- 5-(5-Metanossulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-(2-trimetilsilaniletoximetil)-2H-piridazin-3 -ona;
- 2-Benzilóxi-4-(5-metanossulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-

- il)-piridina;
- 4-(5-Mercapto-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 1-Metil-4-(4-metil-5-metilsulfanil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1H-piridin-2-ona;
- 4-(5-Metanossulfonil-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-1-metil-1H-piridin-2-ona;
- 2-Benzilóxi-4-(5-{1-[5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-etóxi}-4-metil-4H[1,2,4]triazol-3-il)-piridina;
- 2-Benzilóxi-4-{5-[5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-ilmetóxi]-4-metil-4H[1,2,4]triazol-3-il}piridina;
- 4-(5-(1R)-1-[2-(3-clorofenil)-2H-tetrazol-5-il]etóxi}-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}piridin-2(1H)-ona;
- 4-(5-{(1R)-1-[5-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]etóxi}-4-metil-4H- 1,2,4-triazol-3-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etóxi]metil}piridin-2(1H)-ona;
- 2-Benzilóxi-4-(5-{(R)-1-[5-(3-cloro-fenil)-isoxazol-3-il]-etóxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-piridina;
- 5-(5-{1-[5-(3-Cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-etóxi}-4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-piridazin-3-ona;
- 5-(5-{1-[5-(3-metil-fenil)-isoxazol-3-il]-etóxi}-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-piridazin-3-ona;
- 5-(5-{1-[2-(3-metil-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etóxi}-4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-piridazin-3-ona; e
- 5-(5-{1-[2-(3-Cloro-fenil)-2H-tetrazol-5-il]-etóxi}-4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il)-2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-2H-piridazin-3-ona.

17. Uso de um composto como definido em qualquer uma das

reivindicações de 1 a 13, ou de um sal farmaceuticamente aceitável ou um isômero óptico deste, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para a inibição de relaxamentos do esfíncter esofágico inferior transitórios.

5 18. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, ou de um sal farmaceuticamente aceitável ou um isômero óptico deste, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção da doença do refluxo gastroesofágico.

10 19. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, ou de um sal farmaceuticamente aceitável ou um isômero óptico deste, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de dor.

15 20. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, ou de um sal farmaceuticamente aceitável ou um isômero óptico deste, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção de ansiedade.

20 21. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, ou de um sal farmaceuticamente aceitável ou um isômero óptico deste, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o tratamento ou prevenção da síndrome do intestino irritável (IBS).

25 22. Método para a inibição de relaxamentos do esfíncter esofágico inferior transitórios, caracterizado pelo fato de que uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 13 é administrada a um paciente em necessidade de tal inibição.

 23. Método para o tratamento ou prevenção da doença do refluxo gastroesofágico, caracterizado pelo fato de que uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 13

é administrada a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção.

24. Método para o tratamento ou prevenção da dor, caracterizado pelo fato de que uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 13 é administrada a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção.

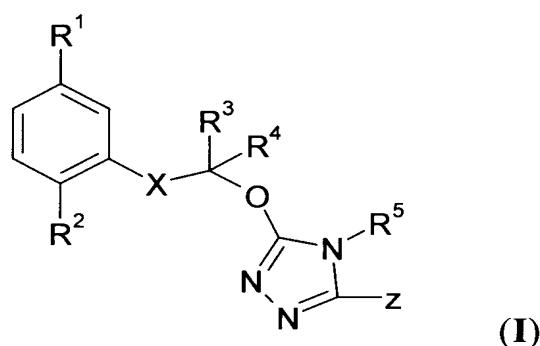
25. Método para o tratamento ou prevenção da ansiedade, caracterizado pelo fato de que uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 13 é administrada a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção.

10 26. Método para o tratamento ou prevenção da síndrome do intestino irritável (IBS), caracterizado pelo fato de que uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 13 é administrada a um paciente em necessidade de tal tratamento ou prevenção.

RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODOS PARA A INIBIÇÃO DE RELAXAMENTOS DO ESFÍNCTER ESOFÁGICO INFERIOR TRANSITÓRIOS E PARA O TRATAMENTO OU PREVENÇÃO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO, DA DOR, DA ANSIEDADE E DA SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL.”

A presente invenção está direcionada aos compostos da fórmula (I)



10 em que R¹ a R⁵, X e Z são definidos ainda na descrição. A invenção também diz respeito aos processos para a preparação dos compostos e aos intermediários usados na preparação, composições farmacêuticas contendo os compostos e ao uso dos compostos em terapia.