



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

(21) **PI0609892-4 A2**

(22) Data de Depósito: 23/05/2006
(43) Data da Publicação: 11/10/2011
(RPI 2127)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 405/12
C07D 413/12
C07D 411/12
C07D 403/12
C07D 409/12
C07D 413/14
C07D 419/12
C07D 417/12
A61P 3/04
A61P 3/06
A61K 31/4155

(54) **Título:** COMPOSTO OU UM SAL OU PRÓ-DROGA DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL OU PRÓ-DROGA FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODO PARA TRATAR DOENÇAS MEDIADAS POR GLK, E, PROCESSO PARA A APREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO

(30) **Prioridade Unionista:** 27/05/2005 GB 0510852.7, 09/07/2005 GB 0514177.5, 09/08/2005 GB 0516295.3, 24/11/2005 GB 0523861.3, 27/05/2005 GB 0510852.7, 09/07/2005 GB 0514177.5, 09/07/2005 GB 0514177.5

(73) **Titular(es):** ASTRAZENECA AB

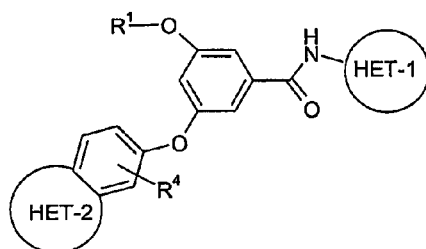
(72) **Inventor(es):** Darren McKerrecher, Kurt Gordon Pike, Michael James Waring

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT GB2006001887 de 23/05/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2006/125972de 30/11/2006

(57) **Resumo:** COMPOSTO OU UM SAL OU PRÓ-DROGA DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL OU PRÓ-DROGA FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODO PARA TRATAR DOENÇAS MEDIADAS POR GLK, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO. São revelados compostos de fórmula (I), em que R¹, R⁴, HET- 1 e HET-2 são da forma descrita na especificação, e seus sais e pró-drogas, que são ativadores de glicoquinase (GLK) e são desta forma usados no tratamento, por exemplo, de diabetes tipo 2. São também descritos processos para preparar compostos de fórmula (I).



(I)

“COMPOSTO OU UM SAL OU PRÓ-DROGA DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL OU PRÓ-DROGA FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODO PARA TRATAR DOENÇAS MEDIADAS POR GLK, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO”

A presente invenção diz respeito a um grupo de compostos benzoil amino heterocíclicos que são usados no tratamento ou prevenção de uma doença ou condição médica mediadas por glicoquinase (GLK ou GK), que leva à diminuição de limiar de glicose para secreção de insulina. Além do mais, prevê-se que os compostos abaixam a glicose sanguínea, aumentando absorção de glicose hepática. Tais compostos podem ter utilidade no tratamento de diabetes tipo 2 e obesidade. A invenção também diz respeito a composições farmacêuticas compreendendo os ditos compostos e um método de tratamento de doenças mediadas por GLK usando os ditos compostos.

Na célula- β pancreática e células parenquimais do fígado, o principal transportador de glicose na membrana plasmática é GLUT2. Em concentrações de glicose fisiológicas, a taxa em que GLUT2 transporta glicose através da membrana não é taxa que limita a taxa global de absorção de glicose nestas células. A taxa de absorção de glicose é limitada pela taxa de fosforilação de glicose para glicose-6-fosfato (G-6-P) que é catalisado pela glicoquinase (GLK) [1]. GLK tem um alto K_m (6-10 mM) para glicose e não é limitado por concentrações fisiológicas de G-6-P [1]. Expressão de GLK é limitada a poucos tipos de tecidos e células, mais particularmente células β e células do fígado (hepatócitos) [1]. Nestas células, a atividade de GKL é uma taxa que limita a utilização de glicose e, desta forma, regula o nível de secreção de insulina induzida pela glicose e síntese de glicogênio hepático. Estes processos são críticos na manutenção da homeostase de glicose corporal total e são disfuncionais no diabetes [2].

Em um subtipo de diabetes, Diabetes de Início de Ação na

Maturidade do Tipo 2 Juvenil (MODY-2), o diabetes é causado pela perda de GLK de mutações de função [3, 4]. Hiperglicemia em pacientes MODY-2 resulta de utilização defeituosa de glicose tanto no pâncreas quanto no fígado [5]. Utilização defeituosa de glicose no pâncreas de pacientes MODY-2 resulta em um maior limiar para secreção de insulina estimulada pela glicose. Ao contrário, mutações de ativação raras de GLK reduzem este limiar resultando em hiperinsulinismo hereditário [6, 6a, 7]. Além da menor atividade de GKL observada em diabéticos MODY-2, atividade de glicoquinase hepática também é menor em diabéticos tipo 2 [8]. De forma importante, sobreexpressão global ou seletiva de fígado de GLK previne ou reverte o desenvolvimento do fenótipo diabético tanto em modelos de dieta quanto genéticos da doença [9-12]. Além disso, o tratamento agudo de diabéticos tipo 2 com frutose melhora a tolerância à glicose por meio da estimulação da utilização da glicose hepática [13]. Acredita-se que este efeito seja mediado por um aumento induzido de frutose na atividade citosólica de GKL no hepatócito pelo mecanismo descrito a seguir [13].

Atividade hepática de GKL é inibida pela associação a proteínas regulatórias de GLK (GLKRP). O complexo GLKIGLKRP é estabilizado pela ligação de frutose-6-fosfato (F6P) ao GLKRP e desestabilizado pelo deslocamento deste açúcar fosfato pela frutose-1-fosfato (F1P). F1P é gerado por fosforilação mediada por frutoquinase de dieta de frutose. Conseqüentemente, a integridade do complexo GLKIGLKRP e atividade hepática de GKL é regulada de uma maneira nutricionalmente dependente, uma vez que F6P é dominante no estado pós-absortivo enquanto que F1P predomina no estado pós-prandial. Ao contrário do hepatócito, a célula- β pancreática expressa GLK na ausência de GLKRP. Desta forma, atividade de GKL da célula- β é regulada extensivamente pela disponibilidade de seu substrato, glicose. Pequenas moléculas podem ativar GLK tanto diretamente quanto por meio de desestabilização do complexo GLKIGLKRP.

Prevê-se que a primeira classe de compostos estimula a utilização de glicose tanto no fígado quanto no pâncreas, ao passo que prevê-se que a última age seletivamente no fígado. Entretanto, prevê-se que compostos com ambos os perfis apresentem benefício terapêutico no tratamento de diabetes tipo 2, uma vez que esta doença é caracterizada pela utilização deficiente de glicose em ambos os tecidos.

GLK, GLKRP e o canal de K_{ATP} são expressos em neurônios do hipotálamo, uma região do cérebro que é importante na regulação do balanço energético e do controle de ingestão de alimento [14-18]. Observou-se que estes neurônios expressam neuropeptídeos oréticos e anoréticos [15, 19, 20] e foram considerados os neurônios de absorção de glicose no hipotálamo que são tanto inibidos quanto excitados pelas alterações nas concentrações de glicose ambiente [17, 19, 21, 22]. A capacidade de estes neurônios detectarem alterações nos níveis de glicose é deficiente em uma variedade de modelos induzidos genética e experimentalmente de obesidade [23-28]. Infusão intracerebroventricular (icv) de análogos de glicose, que são inibidores competitivos de glicoquinase, estimula a absorção de alimento em ratos magros [29, 30]. Ao contrário, infusão icv de glicose suprime a alimentação [31]. Assim, pequenas moléculas ativadoras de GLK podem diminuir a absorção de alimento e ganho de peso através de efeitos centrais no GLK. Desta forma, ativadores de GLK podem ser de uso terapêutico no tratamento de distúrbios alimentares, incluindo obesidade, além de diabetes. Os efeitos hipotalâmicos serão aditivos ou sinérgicos aos efeitos dos mesmos compostos que agem no fígado e/ou pâncreas na normalização da homeostase da glicose, para o tratamento de diabetes tipo 2. Assim, o sistema GLK/GLKRP pode ser descrito como um “diabetes” potencial (de benefício tanto no diabetes quanto na obesidade) alvo potencial.

GLK também é expresso em células enteroendócrinas específicas onde acredita-se controlar a secreção sensível de glicose dos

peptídeos GIP incretina (peptídeo insulínico dependente de glicose) e GLP-1 (peptídeo 1 tipo glucagon) de células-k e células-L de cabra e respectivamente (32, 33, 34). Desta forma, pequenas moléculas ativadoras de GLK podem ter efeitos benéficos adicionais na secreção de insulina, função e sobrevivência da célula-b e peso corporal como uma consequência do estímulo de GIP e secreção de GLP-1 a partir destas células enteroendócrinas.

Em WO00/58293 e WO01/44216 (Roche), é descrita uma série de compostos benzilcarbamoíla como ativadores de glicoquinase. O mecanismo pelo qual tais compostos ativam GLK é estimado medindo o efeito direto de tais compostos em um ensaio em que atividade de GKL é ligada à produção de NADH, que por sua vez é medida opticamente – ver detalhes do ensaio *in vitro* descrito daqui em diante. Compostos da presente invenção podem ativar GLK diretamente ou podem ativar GLK inibindo a interação de GLKRP com GLK.

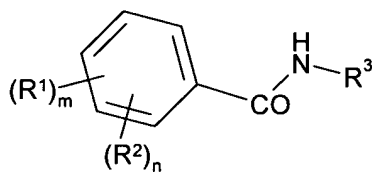
Ativadores de GLK adicionais foram descritos em WO03/095438 (fenilacetamidas substituídas, Roche), W003/055482 (carboxamida e derivados de sulfonamida, Novo Nordisk), W02004/002481 (derivados de arilcarbonila, Novo Nordisk) e em W003/080585 (benzoilaminoeterociclos substituídos por amino, Banyu).

O pedido de patente internacional número: WO03/000267 descreve um grupo de ácidos benzoil amino piridil carboxílicos que são ativadores da enzima glicoquinase (GLK).

O pedido de patente internacional número: WO 2005/054233 descreve um grupo de ácidos benzoil amino piridil carboxílicos que são substituídos no anel fenila por diéteres benzofundidos ligados a óxi para dar compostos tais como ácido 6- {[3-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-6-ilóxi)-5- {[1S]-1-metil-2-(metilóxi)etil}óxi} fenil)carbonil]amino}piridina-3-carboxílico e ácido 6- [(3-(1,3-benzodioxol-5-ilóxi)-5- {[1S]-1-metil-2-(metilóxi)etil}óxi} fenil)carbonil]amino}piridina-3-carboxílico. A presente

invenção exclui ácidos benzoil amino piridil carboxílicos.

Pedido de patente internacional número: W003/015774 descreve compostos da fórmula (A):



(A)

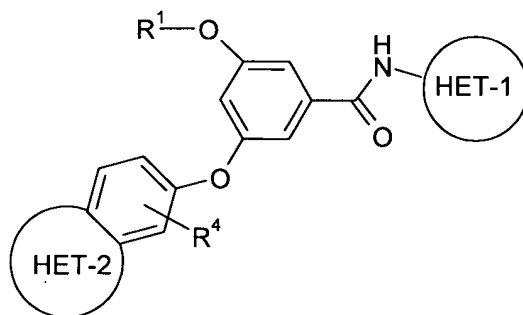
em que R³ é um heterociclo substituído a não ser um ácido carboxílico substituído por piridila.

Pedido de patente internacional W02004/076420 (Banyu) descreve compostos que são, em geral, um subconjunto dos descritos em W003/015774, em que, por exemplo, R¹ é um éter de alquila (substituído) e R² é fenóxi (substituído).

Observou-se surpreendentemente um pequeno grupo de compostos, em geral um subgrupo selecionado dos descritos em WO 03/015774, que têm em geral potência superior à enzima GLK e mais vantajosamente propriedades físicas, incluindo, por exemplo, maior solubilidade aquosa, maior permeabilidade e/ou menor ligação à proteína plasmática. Conseqüentemente, é de se esperar que tais compostos com um balanço destas propriedades apresentem maiores níveis de medicamento livre no plasma e eficácia *in vivo* superior depois da dosagem oral determinada, por exemplo, pela atividade em Testes de Tolerância à Glicose Oral (OGTTs). Desta forma, é de se esperar que este grupo de compostos forneça exposição oral superior em uma menor dose e, desta forma, seja particularmente adequado para uso no tratamento ou prevenção de uma doença ou condição médica mediadas por GLK. Os compostos da invenção também podem ter potência superior e/ou propriedades físicas vantajosas (descritas anteriormente) e/ou perfis de toxicidade favoráveis e/ou perfis metabólicos favoráveis em comparação a outros ativadores de GLK conhecidos na técnica,

bem como os descritos em WO 03/015774.

Assim, de acordo com o primeiro aspecto da invenção é fornecido um composto de fórmula (I):



(I)

em que:

- 5 R^1 é selecionado de isopropila, but-2-ila, 1,1,1-tifluoroprop-2-ila, 1,3-difluoroprop-2-ila, but-1-in-3-ila, 1-hidroxiprop-2-ila, hidroxibut-3-ila, 1-hidroxibut-2-ila, tetraidropiranila, tetraidropiranila, 1-metoxiprop-2-ila, 1-metoxibut-2-ila, 2-hidroxiprop-1-ila, 2-metoxiprop-1-ila, 2-hidroxibut-1-ila, 2-metoxibut-1-ila, 1-fluorometoxiprop-2-ila, 1,1-difluorometoxiprop-2-ila e
- 10 1-trifluorometoxiprop-2-ila; HET-1 é um anel heteroarila de 5 a 6 membros, ligado a C contendo um átomo de nitrogênio na posição 2 e opcionalmente 1 ou 2 heteroátomos de anel adicionais independentemente selecionados de O, N e S; cujo anel é opcionalmente substituído em qualquer átomo de nitrogênio por um substituinte selecionado de R^7 e/ou em qualquer átomo de carbono
- 15 disponível por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de R^6 ; HET-2 é um anel heterocíclico de 5-7 membros fundido ao anel benzeno, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos do anel independentemente selecionados de O, S e N (desde que não existam nenhuma ligação O-O ou S-S no anel), em que qualquer átomo de carbono ou enxofre do anel pode opcionalmente ser
- 20 oxidado e em que HET-2 é opcionalmente substituído em qualquer átomo de nitrogênio por um substituinte selecionado de R^2 e/ou em qualquer átomo de carbono disponível por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de R^3 ;

R^2 é selecionado de alquila (C_{1-4}), cicloalquila (C_{3-6}), benzila, alquilcarbonila (C_{1-4}), alquilsulfonila (C_{1-4}), hidroxialquila (C_{1-4}) e alcóxi (C_{1-4}) alquila (C_{1-4});

5 R^3 é selecionado de alquila (C_{1-4}), cicloalquila (C_{3-6}), alcóxi (C_{1-4}), hidróxi, flúor e cloro;

R^4 é selecionado de hidrogênio, flúor e cloro;

10 R^6 é independentemente selecionado de alquila (C_{1-4}), halo, hidroxialquila (C_{1-4}), alcóxi (C_{1-4}) alquila (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})S(O)p-alquila (C_{1-4}), amino alquila (C_{1-4}), alquilamino (C_{1-4})alquila (C_{1-4}), dialquil (C_{1-4})aminoalquila (C_{1-4}) e HET-3;

R^7 é independentemente selecionado de alquila (C_{1-4}), hidroxialquila (C_{1-4}), alcóxi (C_{1-4}) alquila (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})S(O)p-alquila (C_{1-4}), aminoalquila (C_{1-4}), alquilamino (C_{1-4})alquila (C_{1-4}), dialquil (C_{1-4})aminoalquila (C_{1-4}) e HET-3;

15 HET-3 é um anel heteroarila não substituído de 5 ou 6 membros, C- ou N-ligado contendo 1, 2 5 ou 3 heteroátomos do anel independentemente selecionados de O, N e S;

p é (independentemente em cada ocorrência) 0, 1 ou 2;

ou um sal ou pró-droga do mesmo.

20 Em um aspecto adicional da invenção, é fornecido um composto de fórmula (I) da forma definida anteriormente em que R^1 é selecionado de isopropila, but-2-ila, 1,1,1-trifluoroprop-2-ila, 1,3-difluoroprop-2-ila, but-1-in-3-ila, 1-hidroxiprop-2-ila, hidroxibut-3-ila, 1-hidroxibut-2-ila, tetraidrofuranila, tetraidropiranila, 1-metoxiprop-2-ila, 1-
25 metoxibut-2-ila, 1-fluorometoxiprop-2-ila, 1,1-difluorometoxiprop-2-ila e 1-trifluorometoxiprop-2-ila.

Em um aspecto adicional da invenção, é fornecido um composto de fórmula (I) da forma definida anteriormente em que R^1 é selecionado de isopropila, 1,1,1-trifluoroprop-2-ila, 1,3-difluoroprop-2-ila,

but-1-in-3-ila, 1-hidroxiprop-2-ila, hidroxibut-3-ila, tetraidrofuranila, 1-metoxiprop-2-ila, 1-fluorometoxiprop-2-ila, 1,1-difluorometoxiprop-2-ila e 1-trifluorometoxiprop-2-ila; e R^2 é selecionado de alquila (C_{1-4}), cicloalquila (C_{3-6}) e benzila.

5 Entende-se que HET-2 pode ser um sistema de anel insaturado (incluindo aromático quando possível), parcial ou completamente saturado.

Entende-se que R^2 pode estar presente em qualquer átomo de nitrogênio assim, se existir mais que um átomo de nitrogênio no anel HET-2, todos ou quaisquer podem ser substituídos por um grupo R^2 , que pode ser o
10 mesmo ou diferente, desde que o nitrogênio substituído não seja desta forma quaternizado.

Entende-se que R^3 pode estar presente em todos ou quaisquer os átomo de carbono disponíveis no anel heterocíclico; cada átomo de carbono pode ser substituído com 1 ou 2 grupos R^3 que pode ser o mesmo ou
15 diferente, desde que a estrutura desta forma formada seja estável (então, por exemplo, não se pretende cobrir substituição gem-diidróxi).

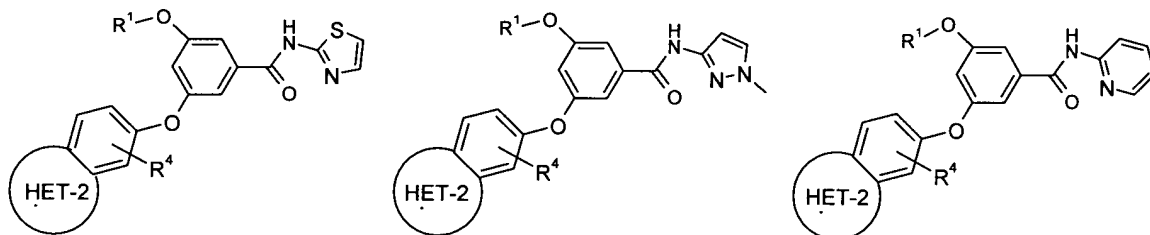
Compostos de fórmula (I) podem formar sais que estão no âmbito da invenção. Sais farmaceuticamente aceitáveis são preferidos embora outros sais possam ser usados, por exemplo, no isolamento ou purificação dos
20 compostos.

Em um outro aspecto, a invenção diz respeito um composto de fórmula (I) da forma definida anteriormente ou a um sal farmaceuticamente aceitável.

Em um outro aspecto, a invenção diz respeito um composto de
25 fórmula (I) da forma definida anteriormente ou a uma pró-droga deste. Exemplos adequados de pró-drogas de compostos de fórmula (I) incluem ésteres hidrolisáveis *in vivo* de compostos de fórmula (I). Desta forma, em um outro aspecto, a invenção diz respeito um composto de fórmula (I) da forma definida anteriormente ou a um éster hidrolisável *in vivo* deste.

Nesta especificação o termo genérico "alquila" inclui tanto grupos alquila de cadeia reta quanto de cadeia ramificada. Entretanto, referências aos grupos alquila individuais tal como "propila" são específicas para a versão de cadeia reta somente e referências aos grupos alquila de cadeia ramificada individuais tal como t-butila são específicas para a versão de cadeia ramificada somente., por exemplo, "alquila (C₁₋₄)" inclui metila, etila, propila, isopropila e t-butila. Uma convenção análoga se aplica a outros termos genéricos.

Para evitar dúvidas, a referência ao grupo HET-1 contendo um nitrogênio na posição 2, se destina a referir à posição 2 com relação ao ponto de anexação de HET-1 ao átomo de nitrogênio da amida., por exemplo, HET-1 engloba, mas sem limitações, as seguintes estruturas:

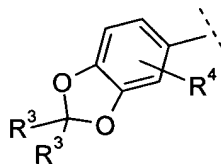


Exemplos adequados de HET-1 como um anel heteroarila de 5 a 6 membros, ligado a C da forma definida anteriormente, incluem tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, piridila, pirazinila, piridazinila, pirazolila, imidazolila, pirimidinila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila e triazolila.

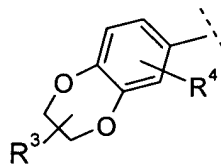
Valores adequados para o sistema bicíclico formado por HET-2 fundido ao anel benzo incluem os onde HET-2 é furila, tienila, pirrolila, pirrolidinila, 1,3-dioxolila, 1,4-dioxolanila, oxazolila, tiazolila, imidazolila, imidazolidinila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, piranila, piperazinila, homopiperazinila, morfolinila, homomorfolinila, tiomorfolinila, homotiomorfolinila, oxatianila e homoxatianila. Valores adequados adicionais incluem os em que HET-2 é oxatiazepinila, diidrotienila, diidrofurila e piperidinila. Valores adequados ainda adicionais incluem os em que HET-2 é selecionado de furila, tienila, diidrotienila, diidrofurila, piperidinila, pirrolila,

pirrolidinila, oxazolila, tiazolila, isoxazolila, isotiazolila, morfolinila, homomorfolinila, tiomorfolinila, homotiomorfolinila, oxatiazepinila, oxatianila e homoxatianila. Valores adequados adicionais incluem tais sistemas de anel onde um ou mais átomos de carbonos no anel HET-2 foram oxidados para um grupo carbonila e/ou onde um ou mais átomos de enxofre no anel HET-2 foram oxidados para um grupo S(O) ou S(O)₂.

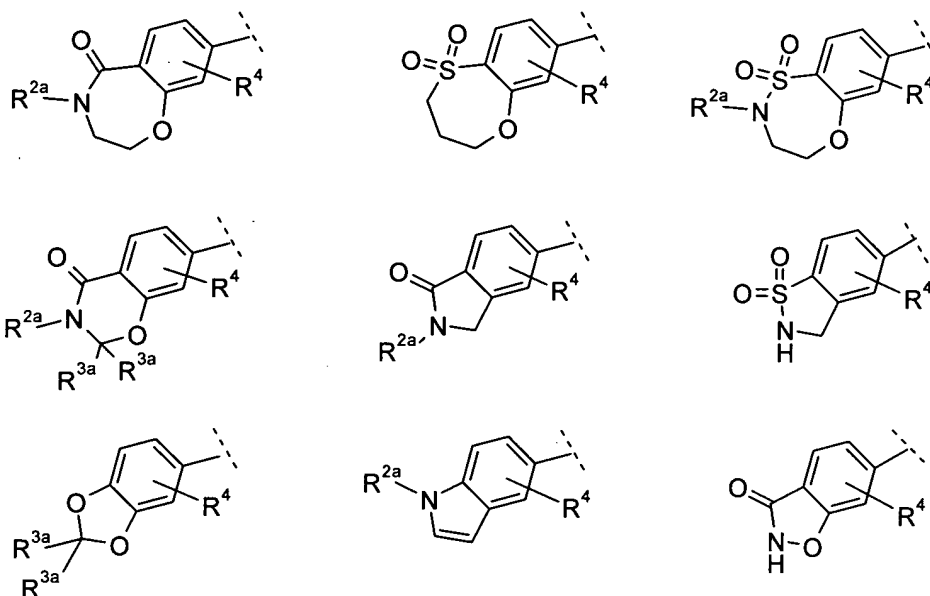
Entende-se que as referências aqui ao sistema formado por HET-2 fundido ao anel benzo quando HET-2 é 1,3-dioxolila se destinam a referir à seguinte estrutura:



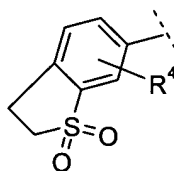
Entende-se que as referências aqui ao sistema formado por HET-2 fundido ao anel benzo quando HET-2 é 1,4-dioxolanila se destinam a referir à seguinte estrutura:



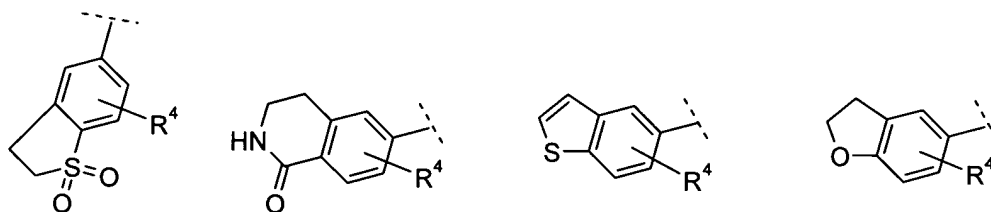
Por exemplo, valores adequados para o sistema bicíclico formado por HET-2 fundido ao anel benzo incluem o seguinte (em que cada R^{2a} é hidrogênio ou é selecionado de R² da forma definida anteriormente, R^{3a} é hidrogênio ou é selecionado de R³ da forma definida anteriormente e cada R⁴ é da forma definida anteriormente):



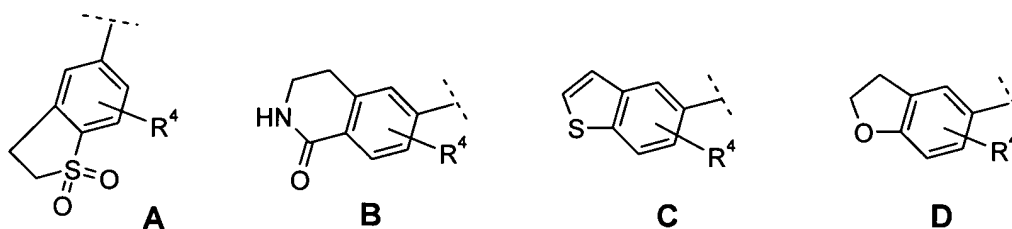
Um exemplo adicional é:

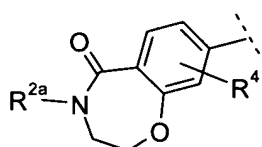
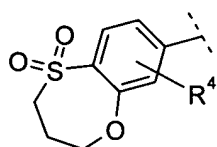
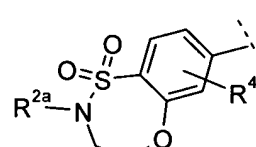
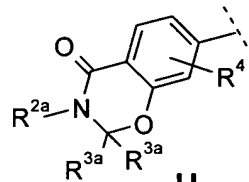
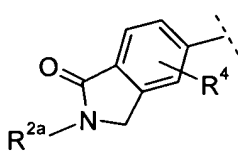
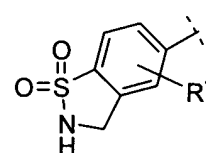
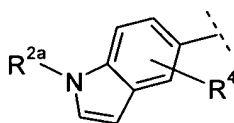
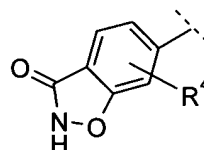


Exemplos adicionais incluem:

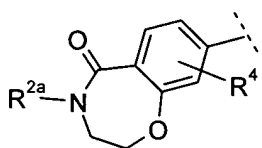
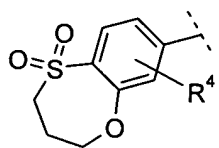
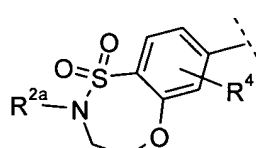


Em um outro aspecto, o sistema bicíclico formado por HET-2 fundido ao anel benzo é selecionado das fórmulas A a M (em que R^{2a} é hidrogênio ou é selecionado de R^2 da forma definida anteriormente, R^{3a} é hidrogênio ou é selecionado de R^3 da forma definida anteriormente e cada R^4 é da forma definida anteriormente)



**E****F****G****H****J****K****L****M**

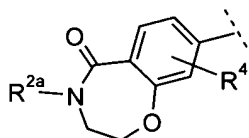
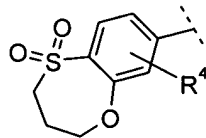
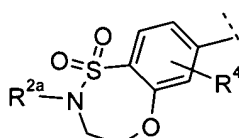
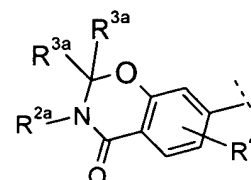
Em um aspecto, o sistema bicíclico formado por HET-2 fundido ao anel benzo é selecionado de:

**E****F****G**

particularmente em que R^{2a} é hidrogênio ou é metila e R^4 é da forma definida anteriormente, por exemplo, R^4 é hidrogênio ou flúor ou, por exemplo, R^4 é hidrogênio.

5

Em um outro aspecto, o sistema bicíclico formado por HET-2 fundido ao anel benzo é selecionado de

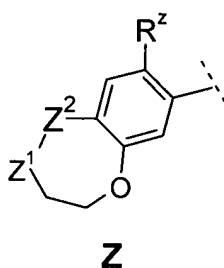
**E****F****G****H**

particularmente, em que ambos R^{3a} são hidrogênio, R^{2a} é hidrogênio ou é metila e R^4 é da forma definida anteriormente, por exemplo, R^4 é hidrogênio ou flúor ou, por exemplo, R^4 é hidrogênio. Em uma modalidade deste aspecto, o sistema bicíclico formado por HET-2 fundido ao

10

anel benzo é de fórmula E. Em uma outra modalidade deste aspecto, o sistema
 bicíclico formado por HET-2 fundido ao anel benzo é de fórmula F. Em uma
 outra modalidade deste aspecto, o sistema bicíclico formado por HET-2
 fundido ao anel benzo é de fórmula G. Em uma outra modalidade deste
 5 aspecto, o sistema bicíclico formado por HET-2 fundido ao anel benzo é de
 fórmula H.

Em um outro aspecto, o sistema bicíclico formado por HET-2
 fundido ao anel benzo é de fórmula (Z):



em que R^Z é hidrogênio ou flúor, Z^1 é CH_2 ou NR^{2a} , R^{2a} é
 10 hidrogênio ou metila e Z^2 é $C(=O)$ ou SO_2 .

Em um aspecto adicional, HET-2 é um anel heterocíclico de 5-
 7 membros opcionalmente substituído fundido ao anel benzeno, contendo 1, 2
 ou 3 heteroátomos do anel independentemente selecionados de O, S e N
 (desde que não haja nenhuma ligação O-O ou S-S no anel), em que qualquer
 15 átomo de carbono ou enxofre do anel pode opcionalmente ser oxidado, desde
 que onde HET-2 contém dois heteroátomos do anel eles não são ambos
 oxigênio (tal como, por exemplo, HET-2 não é dioxolila ou dioxolanila).

Percebe-se que, onde definições de grupos heterociclila HET-1
 a HET-3 englobam anéis heteroarila que podem ser substituídos no
 20 nitrogênio, tal substituição pode não resultar em átomos de nitrogênio
 quaternário carregados ou estruturas instáveis. Percebe-se que as definições
 de HET-1 a HET-3 não se destinam a incluir nenhuma ligação O-O ou S-S.
 Percebe-se que as definições de HET-1 a HET-3 não se destinam a incluir
 estruturas instáveis.

25 Exemplos de alquila (C_{1-4}) incluem metila, etila, propila,

isopropila, butila e terc-butila; exemplos de cicloalquila (C_{3-6}) incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila; exemplos de halo incluem flúor, cloro, bromo e iodo; exemplos de alquilcarbonila (C_{1-4}) incluem metilcarbonila, etilcarbonila, propilcarbonila, isopropilcarbonila e terc-butilcarbonila; exemplos de hidroxialquila (C_{1-4}) incluem hidroximetila, 1-hidroxietila, 2-hidroxietila, 2-hidroxiopropila, 3-hidroxiopropila, 1-hidroxiisopropila e 4-hidroxibutila; exemplos de alcóxi (C_{1-4}) incluem metoxib, etóxi, propóxi, isopropóxi e terc-butóxi; exemplos de alcóxi (C_{1-4}) alquila (C_{1-4}) incluem metoximetila, etoximetila, terc-butoximetila, 2-metoxibetila, 2-etoxietila, metoxipropila, 2-metoxipropila e metoxibutila; exemplos de alquil (C_{1-4})S(O)p-alquila (C_{1-4}) (onde p é 0, 1 ou 2) incluem metilsulfinilmetila, etilsulfinilmetila, etilsulfiniletila, metilsulfinilpropila, metilsulfinilbutila, metilsulfonilmetila, etilsulfonilmetila, etilsulfoniletila, metilsulfonilpropila, metilsulfonilbutila, metiltiometila, etiltiometila, etiltio etila, metiltiopropila e metiltiobutila; exemplos de alquilsulfonila (C_{1-4}) incluem metilsulfonila, etilsulfonila, propilsulfonila, isopropilsulfonila e terc-butilsulfonila; exemplos de aminoalquila (C_{1-4}) incluem aminometila, aminoetila, 2-aminopropila, 3-aminopropila, 1-aminoisopropila e 4-aminoetila; exemplos de alquil (C_{1-4})aminoalquila (C_{1-4}) incluem (N-metil)aminometila, (N-etil)aminometila, 1-((N-metil)amino)etila, 2-((N-metil)amino)etila, (N-etil)aminoetila, (N-metil)aminopropila e 4-((N-metil)amino)butila; exemplos de dialquil (C_{1-4})aminoalquila (C_{1-4}) incluem dimetilaminometila, metil(etil)aminometila, metil(etil)aminoetila, (N,N-detil)aminoetila, (N,N-dimetil)aminopropila e (N,N-dimetil)aminobutila.

Entende-se que, na medida em que certos compostos de fórmula (I) definidos anteriormente podem existir em formas racêmicas ou oticamente ativas em virtude de um ou mais átomos de carbono assimétrico, a invenção inclui na sua definição qualquer forma oticamente ativa ou racêmica como esta que possui a propriedade de estimular GLK diretamente ou inibir a

interação GLK/GLKRP. A síntese de formas oticamente ativas pode ser realizada por técnicas padrão de química orgânica bem conhecidas na técnica, por exemplo, pela síntese a partir de materiais de partida oticamente ativos ou por resolução de uma forma racêmica. Também entende-se que certos compostos podem existir em formas tautoméricas e que a invenção também diz respeito a qualquer uma e todas as formas tautoméricas dos compostos da invenção que ativam GLK.

Também entende-se que certos compostos da fórmula (1) e sais destes podem existir em formas solvatadas, bem como não solvatadas, tais como, por exemplo, formas hidratadas. Entende-se que a invenção engloba todas tais formas solvatadas que ativam GLK.

Em uma modalidade da invenção são fornecidos compostos de fórmula (I), em uma modalidade alternativa são fornecidos sais de compostos de fórmula (I), em uma modalidade alternativa são fornecidos sais farmacologicamente aceitáveis de compostos de fórmula (I), em uma modalidade alternativa adicional são fornecidos ésteres hidrolisáveis *in vivo* de compostos de fórmula (I) e em uma modalidade alternativa adicional são fornecidos sais farmacologicamente aceitáveis de ésteres hidrolisáveis *in vivo* de compostos de fórmula (I).

Valores preferidos de cada grupo variável são como se segue. Tais valores podem ser usados onde apropriado com qualquer um dos valores, u definições, reivindicações, aspectos ou modalidades aqui ou daqui em diante definidos. Em particular, cada um pode ser usado como uma limitação individual na definição mais ampla de fórmula (I). Adicionalmente, cada um dos seguintes valores pode ser usado em combinação com um ou mais dos outros seguintes valores para limitar a definição mais ampla de fórmula (I) ou para limitar quaisquer definições mais estreita de fórmula (I) em qualquer um dos aspectos anteriores ou daqui em diante.

(1) R¹ é de subfórmula X:

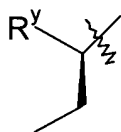


(X)

em que R^x é selecionado de metila, trifluorometila, etinila, hidroximetila, hidroxietila, metoximetila, fluorometoximetila, difluorometoximetila e trifluorometoximetila

(2) R^1 é de subfórmula X e R^x são selecionados de metila, etila, trifluorometila, etinila, hidroximetila, hidroxietila, metoximetila, fluorometoximetila, difluorometoximetila e trifluorometoximetila; preferivelmente R^x é selecionado de metila, etila, trifluorometila, etinila, hidroximetila, hidroxietila, metoximetila, fluorometoximetila e difluorometoximetila

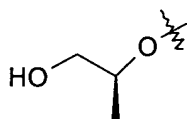
(3) R^1 é de subfórmula Y:



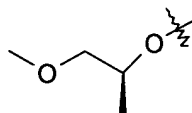
(Y)

em que R^y é selecionado de hidroximetila e metoximetila

(4) R^1 é 1-hidroxiprop-2-ila e a configuração é preferivelmente (S), isto é R^1 -O- é:



(5) R^1 é 1-metoxiprop-2-ila e a configuração é preferivelmente (S), isto é R^1 -O- é:



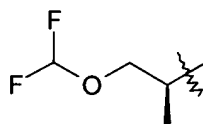
(6) R^1 é selecionado de isopropila, 1,3-difluoroprop-2-ila, but-1-in-3-ila, 1-hidroxiprop-2-ila, hidroxibut-3-ila e 1-metoxiprop-2-ila

(7) R^1 é 1,1,1-trifluoroprop-2-ila, 1-fluorometoxiprop-2-ila,

1,1-difluorometoxiprop-2-ila ou 1-trifluorometoxiprop-2-ila

(8) R^1 é 1-fluorometoxiprop-2-ila, 1,1-difluorometoxiprop-2-ila ou 1-trifluorometoxiprop-2-ila, preferivelmente 1-fluorometoxiprop-2-ila ou 1,1-difluorometoxiprop-2-ila

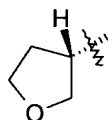
5 (9) R^1 é 1,1-difluorometoxiprop-2-ila, particularmente com a estereoquímica:



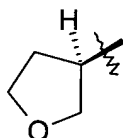
(10) R^1 é tetraidropiranila ou tetraidropiranila

(11) R^1 é tetraidropiranila

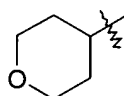
(12) R^1 é tetraidropiranila na configuração (S), isto é:



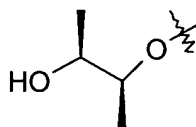
10 (13) R^1 é tetraidrofuranila na configuração (R), isto é:



(14) R^1 é 4-tetraidropiranila



(11) R^1 é 2-hidróxi-but-3-ila e a configuração é preferivelmente tal como R^1 -O- é:



(15) R^1 é 1-hidroxibut-2-ila ou 1-metoxibut-2-ila

15 (16) R^1 é selecionado de isopropila, but-2-ila, 1,1,1-trifluoroprop-2-ila, 1,3-difluoroprop-2-ila, but-1-in-3-ila, 1-hidroxiprop-2-ila, 2-hidroxibut-3-ila, tetraidropiranila, tetraidropiranila, 1-metoxiprop-2-ila, 1-fluorometoxiprop-2-ila, 1,1-difluorometoxiprop-2-ila e 1-trifluorometoxiprop-

2-ila

(17) R^1 é selecionado de 2-hidroxiprop-1-ila, 2-metoxiprop-1-ila, 2-hidroxibut-1-ila e 2-metoxibut-1-ila

(18) R^1 é selecionado de 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila, 1-hidroxibut-2-ila, isopropila, tetraidropiranila e 1,3-difluoroprop-2-ila

(19) R^1 é selecionado de 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila, 1-hidroxibut-2-ila, isopropila e tetraidropuranila

(20) R^1 é selecionado de 1,3-difluoroprop-2-ila, tetraidropiranila e difluorometoxiprop-2-ila

(21) HET-1 é um anel heteroarila de 5 membros

(22) HET-1 é um anel heteroarila de 6 membros

(23) HET-1 é substituído com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de R^6

(24) HET-1 é substituído com 1 substituinte selecionado de R^6

(25) HET-1 é substituído com 1 substituinte selecionado de R^7

(26) HET-1 é não substituído

(27) HET-1 é selecionado de tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, piridila, pirazinila, piridazinila, pirazolila, imidazolila, pirimidinila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila e tiazolila

(28) HET-1 é selecionado de metilpirazinila, pirazinila, pirazolila, 5-metil-NH-pirazolila, tiadiazolila (particularmente 1,2,4-tiadiazol-5-ila, mais particularmente 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ila), tiazolila, piridila, fluorpiridila, isoxazolila e metiltiazolila

(29) HET-1 é selecionado de tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, pirazolila, imidazolila, oxazolila, isoxazolila e oxadiazolila

(30) HET-1 é selecionado de piridila, pirazinila, piridazinila e pirimidinila

(31) HET-1 é selecionado de tiazolila, pirazolila e oxazolila

(32) HET-1 é selecionado de tiadiazolila e oxadiazolila

(33) HET-1 é selecionado de 1,3,4-tiadiazolila e 1,3,4-oxadiazolila

(34) HET-1 é selecionado de 1,2,4-oxadiazolila e 1,2,4-oxadiazolila

5 (35) HET-1 é pirazolila, particularmente N-metilpirazol

(36) HET-1 é pirazinila, particularmente metilpirazinila

(37) HET-1 é selecionado de tiazolila, pirazolila, tiadiazolila e pirazinila;

10 (38) HET-1 é selecionado de pirazolila, tiadiazolila e pirazinila, opcionalmente substituído em carbono ou nitrogênio (desde que o nitrogênio não seja desta forma quaternizado) por metila ou etila

(39) HET-1 é selecionado de pirazolila, N-metilpirazolila, N-etilpirazolila, metiltiadiazolila (particularmente 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ila) e metilpirazinila (particularmente 5-metil-pirazin-2-ila)

15 (40) HET-1 é selecionado de pirazolila, metiltiadiazolila (particularmente 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ila) e metilpirazinila (particularmente 5-metil-pirazin-2-ila)

(41) HET-1 é selecionado de pirazolila, tiadiazolila e pirazinila, opcionalmente substituído em carbono ou nitrogênio (desde que o
20 nitrogênio não seja desta forma quaternizado) por metila ou etila; e R¹ é selecionado de 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila, 1-hidroxibut-2-ila, isopropila, tetraidrofuranila e 1,3-difluoroprop-2-ila; quando HET-1 for não substituído pirazolila (isto é, NH-pirazolila), particularmente R¹ é selecionado de 1-metoxiprop-2-ila, isopropila e tetraidrofuranila

25 (42) HET-1 é selecionado de pirazolila, metiltiadiazolila (particularmente 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ila) e metilpirazinila (particularmente 5-metil-pirazin-2-ila) e R¹ é selecionado de 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila, 1-hidroxibut-2-ila, isopropila, tetraidrofuranila e 1,3-difluoroprop-2-ila; quando HET-1 for não substituído pirazolila (isto é, NH-

pirazolila), particularmente R^1 é selecionado de 1-metoxiprop-2-ila, isopropila e tetraidrofuranila

(43) R^6 é selecionado de alquila (C_{1-4}), halo, hidroxialquila (C_{1-4}), dialquil (C_{1-4})aminoalquila (C_{1-4}) e HET-3

5 (44) R^6 é selecionado de metila, etila, bromo, cloro, flúor, hidroximetila, metoximetila, aminometila, N-metilaminometila, dimetilaminometila

(45) R^6 é selecionado de alquila (C_{1-4}), halo, hidroxialquila (C_{1-4}), alcóxi (C_{1-4}) alquila (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})S(O)p-alquila (C_{1-4}), aminoalquila
10 (C_{1-4}), alquila (C_{1-4})aminoalquila (C_{1-4}) e dialquil (C_{1-4})amino alquila (C_{1-4})

(46) R^6 é selecionado de metila, etila, bromo, cloro, flúor, aminometila, N-metilaminometila e dimetilaminometila

(47) R^6 é selecionado de metila, etila, bromo, cloro, flúor, hidroximetila e metoximetila

15 (48) R^6 é selecionado de metila, etila, bromo, cloro e flúor

(49) R^6 é metila

(50) R^6 é selecionado de metila, etila, bromo, cloro, flúor, aminometila, N-metilaminometila, dimetilaminometila, hidroximetila e metoximetila

20 (51) R^6 é selecionado de metila, etila, aminometila, N-metilaminometila, dimetilaminometila, hidroximetila e metoximetila

(52) R^6 é selecionado de metila, etila, isopropila e metoximetila

(53) quando 2 substituintes R^6 estão presentes, ambos são
25 selecionados de metila, etila, bromo, cloro e flúor; preferivelmente ambos são metila

(54) R^6 é selecionado de alquil (C_{1-4})S(O)p-alquila (C_{1-4}), alquila (C_{1-4})aminoalquila (C_{1-4}), dialquil (C_{1-4})aminoalquila (C_{1-4}) e HET-3

(55) R^6 é HET-3

(56) R^7 é selecionado de alquila (C_{1-4}), hidroxialquila (C_{1-4}), dialquil (C_{1-4})aminoalquila (C_{1-4}) e HET-3

(57) R^7 é selecionado de metila, etila, hidroximetila, metoximetila, aminometila, N-metilaminometila, dimetilaminometila

5 (58) R^7 é selecionado de alquila (C_{1-4}), hidroxialquila (C_{1-4}), alcóxi (C_{1-4}) alquila (C_{1-4}), alquil (C_{1-4})S(O)p-alquila (C_{1-4}), aminoalquila (C_{1-4}), alquila (C_{1-4})aminoalquila (C_{1-4}) e dialquil (C_{1-4})aminoalquila (C_{1-4})

(59) R^7 é selecionado de metila, etila, aminometila, N-metilaminometila e dimetilaminometila

10 (60) R^7 é selecionado de metila, etila, hidroximetila e metoximetila

(61) R^7 é selecionado de metila e etila

(62) R^7 é metila

(63) HET-3 é selecionado de furila, pirrolila e tienila

15 (64) HET-3 é furila

(65) R^2 é alquila (C_{1-4}), preferivelmente metila

(66) R^2 é selecionado de alquila (C_{1-4}), cicloalquila (C_{3-6}) e benzila

(67) R^2 é benzila

20 (68) R^2 é cicloalquila (C_{3-6})

(69) R^2 é selecionado de alquilcarbonila (C_{1-4}), alquilsulfonila (C_{1-4}), hidroxialquila (C_{1-4}) e alcóxi (C_{1-4})alquila (C_{1-4})

(70) R^2 é selecionado de alquila (C_{1-4}) (tais como metila ou etila), benzila e alcóxi (C_{1-4}) alquila (C_{1-4}) (tal como metoximetila)

25 (71) R^3 é alquila (C_{1-4}), preferivelmente metila

(72) R^3 é hidróxi

(73) R^3 é flúor ou cloro

(74) R^3 é cicloalquila (C_{3-6})

(75) R^3 é alcóxi (C_{1-4})

(76) R^3 é alquila (C_{1-4}) ou halo, por exemplo, metila ou flúor

(77) HET-2 é substituído por dois R^3 e ambos são tanto metila quanto flúor

5 (78) HET-2 é gem di-substituído por R^3 e ambos são tanto metila quanto flúor

(79) R^4 é hidrogênio

(80) R^4 é flúor

(81) R^4 é cloro

(82) R^4 é hidrogênio ou flúor

10 (83) HET-2 é um anel de 5 membros

(84) HET-2 é um anel de 6 membros

(85) HET-2 é um anel de 7 membros

(86) HET-2 é não substituído

15 (87) HET-2 é substituído em um átomo disponível de nitrogênio por R^2

(88) HET-2 é substituído em cada átomo disponível de nitrogênio por um substituinte R^2 , em que cada R^2 é independentemente selecionado de alquila (C_{1-4}) e benzila

20 (89) HET-2 é substituído em um átomo de carbono disponível por 1 ou 2 R^3

(90) HET-2 é substituído em mais que um átomo de carbono disponível por substituintes independentemente selecionados de R^3

De acordo com uma característica adicional da invenção são fornecidos os seguintes grupos preferidos de compostos da invenção:

25 Em um aspecto é fornecido um composto de fórmula (I) da forma definida anteriormente em que

R^1 é selecionado de isopropila, but-2-ila, 1,1,1-trifluoroprop-2-ila, 1,3-difluoroprop-2-ila, but-1-in-3-ila, 1-hidroxiprop-2-ila, hidroxibut-3-ila, 1-hidroxibut-2-ila, tetraidropuranila, tetraidropiranila, 1-metoxiprop-2-ila,

1-metoxibut-2-ila, 2-hidroxiprop-1-ila, 2-metoxiprop-1-ila, 2-hidroxibut-1-ila, 2-metoxibut-1-ila, 1-fluorometoxiprop-2-ila e 1,1-difluorometoxiprop-2-ila;

HET-1 é um anel heteroarila de 5 a 6 membros, ligado a C contendo um átomo de nitrogênio na posição 2-5 e opcionalmente 1 ou 2 heteroátomos de anel adicionais independentemente selecionados de O, N e S; cujo anel é opcionalmente substituído por alquila (C_{1-4});

HET-2 é um anel heterocíclico de 5-7 membros fundido ao anel benzeno, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos do anel independentemente selecionados de O, S e N (desde que não exista nenhuma ligação O-O ou S-S no anel), em que qualquer átomo de carbono ou enxofre do anel pode opcionalmente ser oxidado e em que HET-2 é opcionalmente substituído em qualquer átomo de nitrogênio por um substituinte selecionado de R^2 e/ou em qualquer átomo de carbono disponível por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de R^3 ;

R^2 é selecionado de alquila (C_{1-4}), cicloalquila (C_{3-6}) e benzila;

R^3 é selecionado de alquila (C_{1-4}), cicloalquila (C_{3-6}), alcóxi (C_{1-4}), hidróxi, flúor e cloro;

R^4 é selecionado de hidrogênio, flúor e cloro;

p é (independentemente em cada ocorrência) 0, 1 ou 2;

ou um sal ou pró-droga do mesmo.

Em um outro aspecto é fornecido um composto de fórmula (I) da forma definida anteriormente em que

R^1 é selecionado de isopropila, but-2-ila, 1,1,1-trifluoroprop-2-ila, 1,3-difluoroprop-2-ila, but-1-in-3-ila, 1-hidroxiprop-2-ila, hidroxibut-3-ila, tetraidropiranila, tetraidropiranila, 1-metoxiprop-2-ila, 1-fluorometoxiprop-2-ila e 1,1-difluorometoxiprop-2-ila;

HET-1 é um anel heteroarila de 5 a 6 membros, ligado a C contendo um átomo de nitrogênio na posição 2 e opcionalmente 1 ou 2 heteroátomos de anel adicionais independentemente selecionados de O, N e S;

cujo anel é opcionalmente substituído por alquila (C_{1-4});

HET-2 é um anel heterocíclico de 5-7 membros fundido ao anel benzeno, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos do anel independentemente selecionados de O, S e N (desde que não exista nenhuma ligação O-O, S-O ou S-S no anel), em que qualquer átomo de carbono ou enxofre do anel pode opcionalmente ser oxidado e em que HET-2 é opcionalmente substituído em qualquer átomo de nitrogênio por um substituinte selecionado de R^2 e/ou em qualquer átomo de carbono disponível por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de R^3 ;

10 R^2 é selecionado de alquila (C_{1-4}), cicloalquila (C_{3-6}) e benzila;
 R^3 é selecionado de alquila (C_{1-4}), cicloalquila (C_{3-6}), alcóxi (C_{1-4}), hidróxi, flúor e cloro;

R^4 é selecionado de hidrogênio, flúor e cloro;

p é (independentemente em cada ocorrência) 0, 1 ou 2;

15 ou um sal ou pró-droga do mesmo.

Em um outro aspecto é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

HET-1 é selecionado de tiazolila, tiadiazolila, pirazinila e pirazolila; em que HET-1 é opcionalmente substituído com alquila (C_{1-4});

20 R^1 é 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila ou isopropila;

R^4 é hidrogênio, flúor ou cloro;

HET-2 é um anel de 5 a 7 membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de O, N e S, em que um átomo de carbono ou enxofre do anel é opcionalmente oxidado e um átomo de nitrogênio do anel é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado de R^2 e um átomo de carbono do anel é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de R^3 ;

R^2 é selecionado de benzila e alquila (C_{1-4}); e

R^3 é selecionado de alquila (C_{1-4}), cloro e flúor.

Em um aspecto adicional é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

HET-1 é selecionado de tiazolila, tiadiazolila, pirazinila e pirazolila; em que HET-1 é opcionalmente substituído com alquila (C_{1-4});

5 R^1 é 1-hidroxiprop-2-ila;

R^4 é hidrogênio, flúor ou cloro;

HET-2 é um anel de 5 a 7 membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de O, N e S, em que um átomo de carbono ou enxofre do anel é opcionalmente oxidado e um átomo de nitrogênio do anel é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado de R^2 e um átomo de carbono do anel é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de R^3 ;

R^2 é selecionado de benzila, metila e etila; e

R^3 é selecionado de metila e flúor.

15 Em um aspecto adicional é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

HET-1 é selecionado de tiazolila, tiadiazolila, pirazinila e pirazolila; em que HET-1 é opcionalmente substituído com alquila (C_{1-4});

20 R^1 é 1-fluorometoxiprop-2-ila, 1,1-difluorometoxiprop-2-ila ou 1-trifluorometoxiprop-2-ila, particularmente 1-fluorometoxiprop-2-ila ou 1,1-difluorometoxiprop-2-ila;

R^4 é hidrogênio, flúor ou cloro;

HET-2 é um anel de 5 a 7 membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de O, N e S, em que um átomo de carbono ou enxofre do anel é opcionalmente oxidado e um átomo de nitrogênio do anel é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado de R^2 e um átomo de carbono do anel é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de R^3 ;

R^2 é selecionado de benzila e alquila (C_{1-4}); e

R^3 é selecionado de alquila (C_{1-4}), cloro e flúor.

Em um aspecto adicional é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

5 HET-1 é selecionado de tiazolila, tiadiazolila, pirazinila e pirazolila; em que HET-1 é opcionalmente substituído com alquila (C_{1-4});

R^1 é 1-fluorometoxiprop-2-ila, 1,1-difluorometoxiprop-2-ila ou 1-trifluorometoxiprop-2-ila, particularmente 1-fluorometoxiprop-2-ila ou 1,1-difluorometoxiprop-2-ila;

R^4 é hidrogênio, flúor ou cloro;

10 HET-2 é um anel de 5 a 7 membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de O, N e S, em que um átomo de carbono ou enxofre do anel é opcionalmente oxidado e um átomo de nitrogênio do anel é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado de R^2 e um átomo de carbono do anel é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de R^3 ;

R^2 é selecionado de benzila, metila e etila; e

R^3 é selecionado de metila e flúor.

Em um outro aspecto é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

20 HET-1 é selecionado de tiazolila, tiadiazolila, pirazinila e pirazolila; em que HET-1 é opcionalmente substituído com alquila (C_{1-4});

R^1 é 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila, isopropila, 1,3-difluoroprop-2-ila ou 1-hidróxi-but-2-ila;

R^4 é hidrogênio, flúor ou cloro;

25 HET-2 é um anel de 5 a 7 membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de O, N e S, em que um átomo de carbono ou enxofre do anel é opcionalmente oxidado e um átomo de nitrogênio do anel é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado de R^2 e um átomo de carbono do anel é opcionalmente

substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de R^3 ;

R^2 é selecionado de benzila e alquila (C_{1-4}); e

R^3 é selecionado de alquila (C_{1-4}), cloro e flúor.

Em um outro aspecto é fornecido um composto de fórmula (I)

5 ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

HET-1 é selecionado de tiazolila, tiadiazolila, pirazinila e pirazolila; em que HET-1 é opcionalmente substituído com alquila (C_{1-4});

R^1 é 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila, isopropila ou 1,3-difluoroprop-2-ila;

10 R^4 é hidrogênio, flúor ou cloro;

HET-2 é um anel de 5 a 7 membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de O, N e S, em que um átomo de carbono ou enxofre do anel é opcionalmente oxidado e um átomo de nitrogênio do anel é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado de R^2 e um átomo de carbono do anel é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de R^3 ;

R^2 é selecionado de benzila e alquila (C_{1-4}); e

R^3 é selecionado de alquila (C_{1-4}), cloro e flúor.

Em um outro aspecto é fornecido um composto de fórmula (I)

20 ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

HET-1 é pirazolila, opcionalmente substituído com metila ou etila;

R^1 é 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila, isopropila ou 1,3-difluoroprop-2-ila;

25 R^2 é hidrogênio, flúor ou cloro;

HET-2 é um anel de 5 a 7 membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de O, N e S, em que um átomo de carbono ou enxofre do anel é opcionalmente oxidado e um átomo de nitrogênio do anel é opcionalmente substituído por um substituinte

selecionado de R^2 e um átomo de carbono do anel é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de R^3 ; R^2 é selecionado de benzila e alquila (C_{1-4}); e

R^3 é selecionado de alquila (C_{1-4}), cloro e flúor.

5 Em um outro aspecto é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

HET-1 é pirazolila, opcionalmente substituído com metila ou etila;

10 R^1 é 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila, tetraidrofuranila, 1,3-difluoroprop-2-ila, isopropila ou 1-hidroxibut-2-ila;

R^4 é hidrogênio, flúor ou cloro;

15 HET-2 é um anel de 5 a 7 membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de O, N e S, em que um átomo de carbono ou enxofre do anel é opcionalmente oxidado e um átomo de nitrogênio do anel é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado de R^2 e um átomo de carbono do anel é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de R^3 ;

R^2 é selecionado de benzila e alquila (C_{1-4}); e

R^3 é selecionado de alquila (C_{1-4}), cloro e flúor.

20 Em um aspecto adicional é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

HET-1 é pirazolila, opcionalmente substituído com metila ou etila;

R^1 é 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila ou isopropila;

25 R^4 é hidrogênio, flúor ou cloro;

HET-2 é um anel de 5 a 7 membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de O, N e S, em que um átomo de carbono ou enxofre do anel é opcionalmente oxidado e um átomo de nitrogênio do anel é opcionalmente substituído por um substituinte

selecionado de R^2 e um átomo de carbono do anel é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de R^3 ;

R^2 é selecionado de benzila e alquila (C_{1-4}); e

R^3 é selecionado de alquila (C_{1-4}), cloro e flúor.

5 Em um aspecto adicional é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

HET-1 é N-metilpirazolila;

R^1 é 1-hidroxiprop-2-ila;

R^4 é hidrogênio, flúor ou cloro;

10 HET-2 é um anel de 5 a 7 membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de O, N e S, em que um átomo de carbono ou enxofre do anel é opcionalmente oxidado e um átomo de nitrogênio do anel é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado de R^2 e um átomo de carbono do anel é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de R^3 ;

R^2 é selecionado de benzila, metila e etila; e

R^3 é selecionado de metila e flúor.

Em um aspecto adicional é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

20 HET-1 é pirazolila, opcionalmente substituído com metila ou etila;

R^1 é 1-fluorometoxiprop-2-ila, 1,1-difluorometoxiprop-2-ila ou 1-trifluorometoxiprop-2-ila, particularmente 1-fluorometoxiprop-2-ila ou 1,1-difluorometoxiprop-2-ila; R^4 é hidrogênio, flúor ou cloro;

25 HET-2 é um anel de 5 a 7 membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de O, N e S, em que um átomo de carbono ou enxofre do anel é opcionalmente oxidado e um átomo de nitrogênio do anel é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado de R^2 e um átomo de carbono do anel é opcionalmente

substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de R^3 ;

R^2 é selecionado de benzila e alquila (C_{1-4}); e

R^3 é selecionado de alquila (C_{1-4}), cloro e flúor.

Em um aspecto adicional é fornecido um composto de fórmula

5 (I) ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

HET-1 é N-metilpirazolila;

R^1 é 1-fluorometoxiprop-2-ila, 1,1-difluorometoxiprop-2-ila ou 1-trifluorometoxiprop-2-ila, particularmente 1-fluorometoxiprop-2-ila ou 1,1-difluorometoxiprop-2-ila;

10 R^4 é hidrogênio, flúor ou cloro;

HET-2 é um anel de 5 a 7 membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de O, N e S, em que um átomo de carbono ou enxofre do anel é opcionalmente oxidado e um átomo de nitrogênio do anel é opcionalmente substituído por um substituinte selecionado de R^2 e um átomo de carbono do anel é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de R^3 ;

R^2 é selecionado de benzila, metila e etila; e

R^3 é selecionado de metila e flúor.

20 Em um outro aspecto é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

HET-1 é pirazolila, pirazinila ou tiadiazolila, opcionalmente substituído com metila ou etila;

R^1 é 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila, tetraidrofurânila, 1,3-difluoroprop-2-ila, isopropila ou 1-hidroxibut-2-ila;

25 R^4 é hidrogênio, flúor ou cloro;

HET-2 é um anel de 5 a 7 membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de O, N e S, em que um átomo de carbono ou enxofre do anel é opcionalmente oxidado e um átomo de nitrogênio do anel é opcionalmente substituído por um substituinte

selecionado de R^2 e um átomo de carbono do anel é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de R^3 ;

R^2 é selecionado de benzila, alcóxi (C_{1-4}) alquila (C_{1-4}) e alquila (C_{1-4}); e

5 R^3 é selecionado de alquila (C_{1-4}), cloro e flúor, (particularmente alquila (C_{1-4}) e flúor).

Em um outro aspecto é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

10 HET-1 é pirazolila, pirazinila ou tiadiazolila, opcionalmente substituído com metila ou etila; R^1 é 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila, tetraidrofuranila, 1,3-difluoroprop-2-ila, isopropila ou 1-hidroxibut-2-ila; exceto que quando HET-1 for não substituído pirazolila (isto é, NH-pirazolila), R^1 é selecionado de 1-metoxiprop-2-ila, isopropila e tetraidrofuranila;

15 R^4 é hidrogênio, flúor ou cloro;

HET-2 é um anel de 5 a 7 membros contendo 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de O, N e S, em que um átomo de carbono ou enxofre do anel é opcionalmente oxidado e um átomo de nitrogênio do anel é opcionalmente substituído por um substituinte
20 selecionado de R^2 e um átomo de carbono do anel é opcionalmente substituído por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de R^3 ;

R^2 é selecionado de benzila, alcóxi (C_{1-4}) alquila (C_{1-4}) e alquila (C_{1-4}); e

25 R^3 é selecionado de alquila (C_{1-4}), cloro e flúor, (particularmente alquila (C_{1-4}) e flúor). Em um outro aspecto é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

HET-1 é pirazolila, pirazinila ou tiadiazolila, opcionalmente substituído com metila ou etila; R^1 é 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila, tetraidrofuranila, 1,3-difluoroprop-2-ila, isopropila ou 1-hidroxibut-2-ila;

exceto que quando HET-1 for não substituído pirazolila (isto é, NH-pirazolila), R^1 é selecionado de 1-metoxiprop-2-ila, isopropila e tetraidrofurânila;

R^4 é hidrogênio, flúor ou cloro;

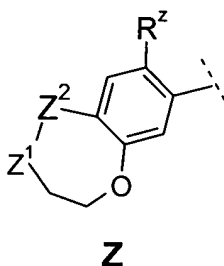
5 o sistema bicíclico formado por HET-2 fundido ao anel benzo é selecionado das fórmulas A até L da forma definida anteriormente;

R^2 é selecionado de benzila, alcóxi (C_{1-4}) alquila (C_{1-4}) e alquila (C_{1-4}); e

10 R^3 é selecionado de alquila (C_{1-4}), cloro e flúor, (particularmente alquila (C_{1-4}) e flúor). Em um outro aspecto é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

HET-1 é pirazolila, pirazinila ou tiadiazolila, opcionalmente substituído com metila ou etila;

15 R^1 é 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila, tetraidrofurânila, 1,3-difluoroprop-2-ila, isopropila ou 1-hidroxibut-2-ila; exceto que quando HET-1 for não substituído pirazolila (isto é, NH-pirazolila), R^1 é selecionado de 1-metoxiprop-2-ila, isopropila e tetraidrofurânila; o sistema bicíclico formado por HET-2 fundido ao anel benzo é de fórmula Z;



20 em que R^Z é hidrogênio ou flúor, Z^1 é CH_2 ou NR^{2a} , R^{2a} é hidrogênio ou metila e Z^2 é $C(=O)$ ou SO_2 .

Em um outro aspecto, Aspecto A, é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

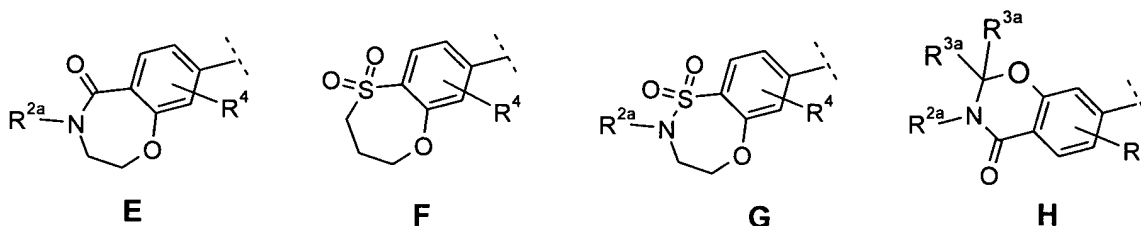
25 HET-1 é pirazolila, metiltiadiazolila (particularmente 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ila) ou opcionalmente substituído pirazinila, em que substituintes opcionais são selecionados de metila e etila;

R^1 é 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila, tetraidrofurânila, 1,3-difluoroprop-2-ila, isopropila ou 1-hidroxibut-2-ila; exceto que quando HET-1 for não substituído pirazolila (isto é, NH-pirazolila), R^1 é selecionado de 1-metoxiprop-2-ila, isopropila e tetraidrofurânila; o sistema bicíclico formado por HET-2 fundido ao anel benzo é de fórmula Z; em que R_a é hidrogênio ou flúor, Z^1 é CH_2 ou NR^{2a} , R^{2a} é hidrogênio ou metila e Z^2 é $C(=O)$ ou SO_2 .

Em um outro aspecto é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

HET-1 é pirazolila, pirazinila ou tiadiazolila, opcionalmente substituído com metila ou etila; R^1 é 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila, tetraidrofurânila, 1,3-difluoroprop-2-ila, isopropila ou 1-hidroxibut-2-ila; exceto que quando HET-1 for não substituído pirazolila (isto é, NH-pirazolila), R^1 é selecionado de 1-metoxiprop-2-ila, isopropila e tetraidrofurânila;

o sistema bicíclico formado por HET-2 fundido ao anel benzo é selecionado das fórmulas E, F, G e H, particularmente E, F e G;



ambos R^{3a} são hidrogênio;

R^{2a} é hidrogênio ou metila;

R^4 é hidrogênio ou flúor, particularmente hidrogênio.

Em um outro aspecto, Aspecto B, é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

HET-1 é pirazolila, metiltiadiazolila (particularmente 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ila) ou opcionalmente substituído pirazinila, em que substituintes opcionais são selecionados de metila e etila;

R^1 é 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila, tetraidrofurânila, 1,3-difluoroprop-2-ila, isopropila ou 1-hidroxibut-2-ila; exceto que quando HET-1 for não substituído pirazolila (isto é, NH-pirazolila), R^1 é selecionado de 1-metoxiprop-2-ila, isopropila e tetraidrofurânila; o sistema bicíclico formado por HET-2 fundido ao anel benzo é selecionado das fórmulas E, F, G e H, particularmente E, F e G;

ambos R^{3a} são hidrogênio;

R^{2a} é hidrogênio ou metila;

R^4 é hidrogênio ou flúor, particularmente hidrogênio.

Em um outro aspecto, Aspecto C, é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

HET-1 é selecionado de pirazinila (opcionalmente substituído com metil), pirazolila (opcionalmente substituído em carbono por metila), metiltiadiazolila (particularmente 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ila), tiazolila (opcionalmente substituído com metila), piridila (opcionalmente substituído por flúor) e isoxazolila;

R^1 é 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila, tetraidrofurânila, 1,3-difluoroprop-2-ila, isopropila ou 1-hidroxibut-2-ila; exceto que quando HET-1 for não substituído pirazolila (isto é, NH-pirazolila), R^1 é selecionado de 1-metoxiprop-2-ila, isopropila e tetraidrofurânila; o sistema bicíclico formado por HET-2 fundido ao anel benzo é de fórmula Z; em que R^Z é hidrogênio ou flúor, Z^1 é CH_2 ou NR^{2a} , R^{2a} é hidrogênio ou metila e Z^2 é $C(=O)$ ou SO_2 .

Em um outro aspecto, Aspecto D, é fornecido um composto de fórmula (I) ou um sal ou pró-droga do mesmo, em que:

HET-1 é selecionado de pirazinila (opcionalmente substituído com metil), pirazolila (opcionalmente substituído em carbono by metil), metiltiadiazolila (particularmente 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ila), tiazolila (opcionalmente substituído com metil), piridila (opcionalmente substituído

por flúor) e isoxazolila;

R^1 é 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila, tetraidrofurânila, 1,3-difluoroprop-2-ila, isopropila ou 1-hidroxibut-2-ila; exceto que quando HET-1 for não substituído pirazolila (isto é, NH-pirazolila), R^1 é selecionado de 1-metoxiprop-2-ila, isopropila e tetraidrofurânila;

o sistema bicíclico formado por HET-2 fundido ao anel benzo é selecionado das fórmulas E, F, G e H, particularmente E, F e G;

ambos R^{3a} são hidrogênio;

Rea é hidrogênio ou metila;

R^4 é hidrogênio ou flúor, particularmente hidrogênio.

Compostos adicionalmente preferidos da invenção são cada um dos exemplos (e seus sais e pró-drogas), cada um dos quais fornece um aspecto adicionalmente independente da invenção. Em aspectos adicionais, a presente invenção também compreende qualquer um de dois ou mais compostos dos exemplos e sais e pró-drogas destes.

Compostos particulares da invenção incluem qualquer um de um ou mais de:

3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)óxi]-5-[(1S)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-(1,3-benzodioxol-5-ilóxi)-5-[(1S)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(8-fluoro-2,3-dimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-5-[(1S)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(7-fluoro-5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatíepin-8-il)óxi]-5-[(1S)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1S)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-5-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)óxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-ilóxi)-5-[(1S)-2-hidróxi-1-

metiletóxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-5-(1*H*-indol-5-ilóxi)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

5 3-(1-benzotien-5-ilóxi)-5-[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

10 3-[(4-benzil-9-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(8-cloro-3-etil-2-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-5-[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida; e

15 3-[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

e/ou 3-[(7-fluoro-5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatíepin-8-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi) etil] óxi}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida ; e

20 3-[(1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5-{[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;
e/ou

25 3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi) etil] óxi}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(8-cloro-2,3-dimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil] óxi}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

2-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-

8-il)óxi]-*N*-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi) etil] óxi}benzamida;

3-[(2,3-dimetil-4-oxo - 3,4-diidro -2*H*-1,3-benzoxazin-7-il) óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi) etil] óxi} -*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

N-(1-etil- 1*H*-pirazol-3-il)-3-{[(1 S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]benzamida;

3-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-{[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]óxi}-5-[(9-fluoro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepiN-8-il) óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-5-{[(1*S*)-2-hidróxi- 1 - metiletil]óxi}benzamida;

3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-[(1-metiletil)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1-metiletil)óxi]-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida; e

3-[(8-cloro-2,3-dimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-(hidroximetil)propil]óxi}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida; e/ou

3-[(1,1-dióxido-2,3-diidro-1-benzotien-5-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

N-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-3-{[(1*S*)-2-hidróxi- 1 -metiletil]óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-b enzoxazepin-8-il)óxi]benzamida;

N-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-3-[(9 -fluoro-4-metil-5-oxo -2, 3,4,

5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}benzamida;

3-[(9-fluoro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} -N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(7-fluoro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} -N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(3S)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;

3-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(3S)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida; e/ou

3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} -N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(2,2,3-trimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]benzamida;

N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-3-[(3S)-tetraidrofurán-3-ilóxi]-5-[(2,2,3-trimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]benzamida;

3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} -N-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(2,2,3-trimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]benzamida;

3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} -5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi] -N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(3S)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;

3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} -5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-N-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;

3-[(2,2-dimetil-3-[(metilóxi)etil]-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} -N-(1-metil-1*H*-

pirazol-3-il)benzamida;

3-({2,2-dimetil-3-[(metilóxi)metil]-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il}óxi)-*N*-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3*S*)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;

5 3-({2,2-dimetil-3-[(metilóxi)metil]-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il} óxi) -*N*-(5-metilpirazin-2 -il) - 5-[(3 *S*)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;

3-{[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi}-5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;

10 3-{[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi}-5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida;

3-[(2,2-dimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3 *S*)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;

15 3-[(2,2-dimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il) óxi]-5-{[(1*S*)- 1 -metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;

3-[(2-metil-1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepín-7-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-inetil-2-(metilóxi) etil] óxi} -*N*-(5-metilpirazin-2 -il)benzamida;

20 3-[(1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepín-7-il)óxi]-5-{[(1*S*)- 1 -metil-2-(metilóxi) etil] óxi} -*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;

3-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;

25 3-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-1*H*-pirazol-3-ila -5-[(3 *S*)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;

3-[(1-metiletil)óxi]-5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;

3-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3 *S*)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;

3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3 *S*)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;

N-(5-metilpirazin-2-il)-3-[(1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)óxi]-5-[(3*S*)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;

5 3-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-1*H*-pirazol-3-il-5-[(3 *S*)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;

3-[(2-metil-1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi) etil] óxi} -*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;

10 3-[(1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi) etil] óxi} -*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;

3-[(5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiazepin-8-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi) etil] óxi} -*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;

15 3-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi) etil] óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;

3-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi) etil] óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;

20 3-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi) etil] óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida;

3-[(1-metiletil)óxi]-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;

25 3-{[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;

3-[(2,3-dimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-5-{[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi}-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida;

3-{[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-

il)benzamida;

3-[(7-fluoro-5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiepin-8-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi) etil] óxi} -*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;

5 3-[(7-fluoro-5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiepin-8-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi) etil] óxi} -*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;

3-[(7-fluoro-5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiepin-8-il)óxi]-5-{[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil] óxi} -*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;

10 3-[(5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiepin-8-il)óxi]-5-
{[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi}-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;e

3-[(5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiepin-8-il)óxi]-5-
{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi) etil] óxi} -*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;

ou um sal ou pró-droga farmacêuticamente aceitável do mesmo.

15 Compostos adicionalmente particulares da invenção incluem qualquer um de um ou mais de:

3-[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il) óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

20 3-[(7-fluoro-5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiepin-8-il)óxi]-5-
{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil] óxi} -*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5-
{[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi} -*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

25 *N*-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-3-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]benzamida;

3-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil] óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi] -*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

- N-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-3-{[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil] óxi}
-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]benzamida;
3-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-
N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(3*S*)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;
- 5 3-[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(3-metil-4-oxo-3,4-
diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi] -*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;
3-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-
(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(3*S*)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;
- 10 3-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(3-metil-4-oxo-3,4-
diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;
3-{[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil] óxi} -5-[(3-metil-4-oxo-3,4-
diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;
3-[(2-metil-1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-
7-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} -*N*-(5-metilpirazin-2-
15 il)benzamida;
- 3-[(1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-
5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil] óxi} -*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;
3-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil] óxi} -5-[(3-metil-4-oxo-
3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;
- 20 3-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-
1*H*-pirazol-3-il -5-[(3*S*)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;
3-[(1-metiletil)óxi]-5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-
benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;
- 25 3-[(2-metil-1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-
7-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil] óxi} -*N*-1*H*-pirazol-3-il
benzamida;
- 3-[(1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-
5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;
3-[(5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiazepin-8-il)óxi]-5-

{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} -*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;

3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;

3-[(7-fluoro-5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatíepin-8-

5 il)óxi]-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} -*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;

3-[(7-fluoro-5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatíepin-8-il)óxi]-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} -*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;

10 3-[(7-fluoro-5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatíepin-8-il)óxi]-5-{[(1S)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi} -*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;

3-[(5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatíepin-8-il)óxi]-5-{[(1S)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi} -*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida; e

3-[(5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatíepin-8-il)óxi]-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} -*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;

15 ou um sal ou pró-droga farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Os compostos da invenção podem ser administrados na forma de uma pró-droga. Uma pró-droga é um bioprecursor ou composto farmacêuticamente aceitável que é degradável no corpo para produzir um
20 composto da invenção (tal como um éster ou amida de um composto da invenção, particularmente um éster hidrolisável *in vivo*). Várias formas de pró-drogas são conhecidas na técnica. Para exemplos de tais derivados de pró-droga, ver:

a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 25 1985) e Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design e Development, editado por Krogsgaard-Larsen;

c) H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design e Application of

Prodrugs", por H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

d) H. Bundgaard, Advanced Drug Deliv^Y Reviews, 1-38 (1992);

e) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 5 77, 285 (1988); e

f) N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984).

Os conteúdos dos documentos citados anteriormente estão aqui incorporados como referência.

Exemplos de pró-drogas são como se segue. Um éster
10 hidrolisável *in vivo* de um composto da invenção contendo um grupo carbóxi ou um hidróxi é, por exemplo, um éster farmaceuticamente aceitável que é hidrolisado no corpo humano ou animal para produzir o ácido ou álcool pai. Ésteres farmaceuticamente aceitáveis adequados para carbóxi incluem ésteres de alcoximetila C₁ a C₆, por exemplo, metoximetila, ésteres de
15 alcanoiloximetila C₁ a C₁₀, por exemplo, pivaloil oximetila, ésteres de ftalidila, ésteres de cicloalcoxycarboniloxi C₃ a C₈ alquila C₁ a C₆, por exemplo, 1-ciclo-hexil carbonil oxietila; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onila metila, por exemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onil metila; e ésteres de alcoxycarboniloxietila C₁₋₆.

20 Um éster hidrolisável *in vivo* de um composto da invenção contendo um grupo hidróxi inclui ésteres inorgânicos, tais como ésteres de fosfato (incluindo ésteres fosforamídicos cíclicos) e éteres a-acil oxialquila e compostos relacionados que em consequência da hidrólise do éster quebra para dar os grupos hidróxi pais. Exemplos de éteres de a-acil oxialquila
25 incluem acetoximetóxi e 2,2-dimetilpropioniloximetóxi. Uma seleção de éster hidrolisável *in vivo* que forma grupos para hidróxi incluem alcanóila, benzoíla, fenil acetila e benzoíla e fenil acetila substituído, alcoxycarbonila (para dar ésteres de carbonato de alquila), dialquil carbamoíla e N-(dialquilaminoetil)-N-alquil carbamoíla (para dar carbamatos), dialquil

aminoacetila e carboxiacetila.

Um sal farmaceuticamente aceitável de um composto da invenção é, por exemplo, um sal de adição ácida de um composto da invenção que é suficientemente básico, por exemplo, um sal de adição ácida com, por exemplo, um ácido inorgânico ou orgânico, por exemplo, ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoracético, cítrico ou maléico. Além do mais, um sal farmaceuticamente aceitável de um derivado de benzoxazinona da invenção que é suficientemente ácido é um sal de metal alcalino, por exemplo, um sal de sódio ou potássio, um sal de metal alcalino terroso, por exemplo, um sal de cálcio ou magnésio, um sal de amônio ou um sal com base orgânica que disponibiliza um cátion farmaceuticamente aceitável, por exemplo, um sal com metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina ou tris-(2-hidroxietil)amina.

Uma característica adicional da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) da forma definida anteriormente ou um sal ou pró-droga do mesmo, juntamente com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de fórmula (I) da forma definida anteriormente ou um sal ou pró-droga do mesmo para uso como um medicamento.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de fórmula (I) da forma definida anteriormente ou um sal ou pró-droga do mesmo para uso como um medicamento para o tratamento de uma doença mediada por GLK, em particular diabetes tipo 2.

Adicionalmente de acordo com a invenção é fornecido o uso de um composto de fórmula (I) ou um sal ou pró-droga do mesmo na preparação de um medicamento para tratamento de uma doença mediada por GLK, em particular diabetes tipo 2.

O composto é adequadamente formulado como uma

composição farmacêutica para uso desta maneira.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido um método de tratar doenças mediadas por GLK, especialmente diabetes, administrando uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou sal ou pró-droga deste, a um mamífero em necessidade de tal tratamento.

Doenças específicas que podem ser tratadas por um composto ou composição da invenção incluem: diminuição da glicose sanguínea no diabetes melito tipo 2 sem um risco sério de hipoglicemia (e potencial para tratar tipo 1), dislipidemia, obesidade, resistência à insulina, síndrome metabólica X e tolerância à glicose diminuída.

Da forma discutida anteriormente, assim o sistema GLKIGLKR_P pode ser descrito como um alvo potencial "Diabetesidade" (de benefício tanto no diabetes quanto na obesidade). Assim, De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido o uso de um composto de fórmula (I) ou sal, solvato ou pró-droga deste, na preparação de um medicamento para uso no tratamento combinado ou prevenção de diabetes e obesidade.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido um composto de fórmula (I) da forma definida anteriormente ou um sal ou pró-droga do mesmo para uso como um medicamento para o tratamento combinado ou prevenção, particularmente tratamento de diabetes (particularmente diabetes tipo 2) e obesidade.

De acordo com um outro aspecto da invenção, é fornecido o uso de um composto de fórmula (I) ou sal ou pró-droga deste na preparação de um medicamento para uso no tratamento ou prevenção de obesidade.

De acordo com um aspecto adicional da invenção é fornecido um método para o tratamento combinado de obesidade e diabetes administrando uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou sal ou pró-droga deste, a um mamífero em necessidade de tal tratamento.

De acordo com um aspecto adicional da invenção é fornecido um método para o tratamento de obesidade administrando uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou sal ou pró-droga deste a um mamífero em necessidade de tal tratamento.

5 Compostos da invenção podem ser particularmente adequados para uso como produtos farmacêuticos em virtude de propriedades físicas e/ou farmacocinéticas vantajosas, e/ou perfil de toxicidade favorável e/ou perfil metabólico favorável.

10 Perfil de toxicidade favorável pode ser demonstrado, por exemplo, pelo uso de um ensaio de teste Ames, e/ou testando contra o canal iônico hERG. Um perfil metabólico favorável pode significar, por exemplo, menor taxa de metabolismo, levar à redução na depuração do composto a partir do corpo e, desta maneira, aumentar a exposição do composto ou um perfil metabólico favorável pode significar, por exemplo, não formação de
15 metabólitos ativos (que devem ser considerados indesejáveis em algumas circunstâncias).

Por exemplo, compostos dos aspectos A a D podem ter perfis de toxicidade favoráveis.

20 As composições da invenção podem ser em uma forma adequada para uso oral (por exemplo, como comprimidos, pastilhas, cápsulas duras ou macias, suspensões aquosas ou oleosas, emulsões, pós ou grânulos dispersáveis, xaropes ou elixires), para uso tópico (por exemplo, como cremes, ungüentos, géis ou soluções ou suspensões aquosas ou oleosas), para administração por inalação (por exemplo, como um pó finamente dividido ou
25 um aerossol líquido), para administração por insuflação (por exemplo, como um pó finamente dividido) ou para administração parenteral (por exemplo, como uma solução aquosa ou oleosa estéril para dosagem intravenosa, subcutânea, intramuscular ou como um supositório para dosagem retal). Formas de dosagem adequadas para uso oral são preferidas.

As composições da invenção podem ser obtidas por procedimentos convencionais usando excipientes farmacêuticos convencionais bem conhecidos na técnica. Assim, composições destinadas para uso oral podem conter, por exemplo, um ou mais agentes corantes, edulcorantes, flavorizantes e/ou conservantes.

Excipientes farmacêuticamente aceitáveis adequados para uma formulação de comprimido incluem, por exemplo, diluentes inertes, tais como lactose, carbonato de sódio, fosfato de cálcio ou carbonato de cálcio, agentes de granulação e desintegração, tais como amido de milho ou ácido algênico; agentes aglutinantes, tal como amido; agentes lubrificantes, tais como estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco; agentes conservantes, tais como p-hidroxibenzoato de etila ou propila e antioxidantes, tal como ácido ascórbico. Formulações de comprimido podem ser não revestidas ou revestidas tanto para modificar sua desintegração e a subsequente absorção do ingrediente ativo no trato gastrointestinal quanto para melhorar suas estabilidade e/ou aparência, em ambos os casos, usando agentes de revestimento convencionais e procedimentos bem conhecidos na técnica.

Composições para uso oral podem ser na forma de cápsulas de gelatina duras em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caolim ou como cápsulas de gelatina macias em que o ingrediente ativo é misturado com água ou um óleo, tais como óleo de amendoim, parafina líquida ou óleo de oliva.

Suspensões aquosas em geral contêm o ingrediente ativo na forma finamente pulverizada juntamente com um ou mais agentes de suspensão, tais como carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinil pirrolidona, goma tragacanto e goma acácia; agentes de dispersão ou umectantes, tais como lecitina ou produtos de condensação de um óxido de alquilenos com ácidos graxos (por exemplo, estearato de polioxietileno) ou produtos de condensação

de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenoxicetanol ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol, tal como monooleato de polioxietileno sorbitol ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenoxicetanol ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol, tal como monooleato de polioxietileno sorbitol ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato de polietileno sorbitano. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes (tais como p-hidroxibenzoato de etila ou propila, antioxidantes (sua como ácido ascórbico), agentes corantes, agentes flavorizantes, e/ou agentes edulcorantes (tais como sacarose, sacarina ou aspartame).

Suspensões oleosas podem ser formuladas suspendendo o ingrediente ativo em um óleo vegetal (suais como óleo de araquis, óleo de oliva, óleo de gergelim ou óleo de coco) ou em um óleo mineral (tal como parafina líquida). As suspensões oleosas também podem conter um agente de espessamento, tais como cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes edulcorantes, tais como os apresentados anteriormente e agentes flavorizantes podem ser adicionados para fornecer uma preparação oral saborosa. Estas composições podem ser conservadas pela adição de um antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Pós e grânulos dispersáveis adequados para preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água, em geral, contêm o ingrediente ativo juntamente com um agente de dispersão ou umectante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes de dispersão ou umectantes e agentes de suspensão adequados são exemplificados pelos já mencionados. Excipientes adicionais, tais como agentes edulcorantes, flavorizantes e corantes, também

podem estar presentes.

As composições farmacêuticas da invenção também podem ser na forma de emulsões óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, tais como óleo de oliva ou óleo de araquis ou um óleo mineral, tal como, por exemplo, parafina líquida ou uma mistura de qualquer um destes. Agentes emulsificantes adequados podem ser, por exemplo, gomas que ocorrem naturalmente, tais como goma acácia ou goma tragacanto, fosfatídeos que ocorrem naturalmente, tais como fava de soja, lecitina, um éster ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol (por exemplo, monooleato de sorbitano) e produtos de condensação dos ditos ésteres parciais com óxido de etileno, tal como monooleato de polioxietileno sorbitano. As emulsões também podem conter agentes edulcorantes, flavorizantes e conservantes.

Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes edulcorantes, tais como glicerol, propileno glicol, sorbitol, aspartame ou sacarose e também podem conter um agente calmante, conservante, flavorizante e/ou corante.

As composições farmacêuticas também podem ser na forma de uma suspensão aquosa ou oleosa estéril injetável, que pode ser formulada de acordo com procedimentos conhecidos usando um ou mais dos agentes de dispersão ou umectantes e agentes de suspensão apropriados, que foram mencionados anteriormente. Uma preparação injetável estéril também pode ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente atóxico parenteralmente aceitável, por exemplo, uma solução em 1,3-butanodiol.

Composições para administração por inalação podem ser na forma de um aerossol pressurizado convencional disposto para dispersar o ingrediente ativo tanto como um aerossol contendo sólido finamente dividido quanto como gotículas líquidas. Propelentes de aerossol convencionais, tais

como hidrocarbonetos fluorados voláteis ou hidrocarbonetos podem ser usados e o dispositivo de aerossol é convenientemente disposto para dispensar uma quantidade medida de ingrediente ativo.

5 Para informação adicional da formulação o leitor é referido no capítulo 25.2 no Volume 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

10 A quantidade de ingrediente ativo que é combinada com um ou mais excipientes para produzir uma forma de dosagem única variará necessariamente dependendo do hospedeiro tratado e da via particular de administração., por exemplo, uma formulação destinada a administração oral a humanos conterá, em geral, por exemplo, de 0,5 mg a 2 g de agente ativo composto com uma quantidade apropriada e conveniente de excipientes que podem variar de cerca de 5 a cerca de 98 por cento em peso da composição total. Formas unitárias de dosagem conterão, em geral, cerca de 1 mg a cerca
15 de 500 mg de um ingrediente ativo. Para informação adicional das Vias de Administração e Regimes de Dosagem o leitor é referido para o capítulo 25.3 no Volume 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

20 O tamanho da dose para propósitos terapêuticos ou profiláticos de um composto da fórmula (I) variará naturalmente de acordo com a natureza e severidade das condições, da idade e sexo do animal ou paciente e da via de administração, de acordo com princípios bem conhecidos da medicina.

25 Usando um composto da fórmula (I) para propósitos terapêuticos ou profiláticos ele será, em geral, administrado de maneira que a dose diária na faixa, por exemplo, 0,5 mg a 75 mg por kg de peso corporal seja recebida, dado se em doses divididas. Doses mais baixas em geral serão administradas quando uma via parenteral for empregada. Assim, por exemplo, para administração intravenosa, uma dose na faixa, por exemplo, 0,5 mg a 30

mg por kg de peso corporal será, em geral, usada. Similarmente, para administração por inalação, uma dose na faixa, por exemplo, 0,5 mg a 25 mg por kg de peso corporal será usada. Administração oral é, entretanto, preferida.

5 A elevação da atividade de GKL aqui descrita pode ser aplicada como terapia sozinha ou em combinação com uma ou mais outras substâncias e/ou tratamentos para a indicação sendo tratada. Tal tratamento conjunto pode ser alcançado por meio de administração simultânea, seqüencial ou separada dos componentes individuais do tratamento.

10 Tratamento simultâneo pode ser em um comprimido único ou em comprimidos separados, por exemplo, no tratamento de diabetes melito, quimioterapia pode incluir as seguintes categorias principais de tratamento:

1) Insulina e análogos de insulina ;

15 2) Secretagogos de insulina incluindo sulfonil uréias (por exemplo, glibenclamida, glipizida), reguladores de glicose pós-prandial (por exemplo, repaglinida, nateglinida);

3) Agentes que melhoram a ação da incretina (por exemplo, inibidores da dipeptidil peptidase IV e agonistas de GLP-1);

20 4) Agentes de sensibilização da insulina incluindo agonistas PPARgama (por exemplo, pioglitazona e rosiglitazona) e agentes com atividade PPARalfa e gama combinada;

5) Agentes que modulam o equilíbrio de glicose hepática (por exemplo, metformina, frutose 1, inibidores da 6 bisfosfatase, inibidores da glicogênio fosforilase, inibidores da quinase glicogênio sintase);

25 6) Agentes projetados para reduzir a absorção de glicose a partir do intestino (por exemplo, acarbose);

7) Agentes que previnem a reabsorção de glicose pelos rins (inibidores de SGLT);

8) Agentes projetados para tratar as complicações de

hiperglicemia prolongada (por exemplo, inibidores da aldose redutase);

9) Agentes antiobesidade (por exemplo, sibutramina e orlistat);

10) Agentes antidislipidemia, tais como, inibidores da HMG-CoA redutase (por exemplo, estatinas); agonistas PPAR α (fibratos, por exemplo, gemfibrozil); sequestrantes de ácido biliar (colestiramina);
 5 inibidores da absorção de colesterol (estanóis de plantas, inibidores sintéticos); inibidores da absorção de ácido biliar (IBATi) e ácido nicotínico e análogos (niacina e formulações de liberação lenta);

11) Agentes anti-hipertensivos, tais como β -bloqueadores (por exemplo, atenolol, inderal); inibidores de ACE (por exemplo, lisinopril);
 10 antagonistas de cálcio (por exemplo, nifedipina); antagonistas do receptor da angiotensina (por exemplo, candesartan), α -antagonistas e agentes diuréticos (por exemplo, furosemida, benztiazida);

12) Moduladores da homeostase, tais como, antitrombóticos, ativadores de fibrinólise e agentes antiplaquetários; antagonistas de trombina;
 15 inibidores do fator Xa; inibidores do fator VIIa); agentes antiplaquetários (por exemplo, aspirina, clopidogrel); anticoagulantes (heparina e análogos de baixo peso molecular, hirudina) e varfarina;

13) Agentes que antagonizam as ações o glucagon; e

20 14) Agentes antiinflamatórios, tais como medicamentos não esteroidais (por exemplo, aspirina) e agentes antiinflamatórios esteroidais (por exemplo, cortisona).

De acordo com um outro aspecto da presente invenção são fornecidos compostos individuais produzidos como produtos finais nos
 25 exemplos apresentados a seguir e sais e pró-drogas destes.

Nas outras composições farmacêuticas anteriores, características de processo, método, uso e fabricação do medicamento, as modalidades alternativas e preferidas dos compostos da invenção aqui descritos também se aplicam.

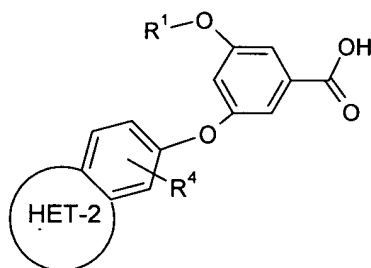
A composto da invenção ou um sal deste, podem ser preparados por qualquer processo conhecido para ser aplicável para a preparação de tais compostos ou compostos estruturalmente relacionados. Grupos funcionais podem ser protegidos ou desprotegidos usando métodos convencionais. Para exemplos de grupos protetores, tais como grupos

5 protetores amino e ácido carboxílico (bem como meios de formação e eventual desproteção), ver T.W. Greene e P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Segunda Edição, John Wiley & Sons, New York, 1991.

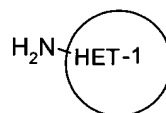
Processos para a síntese de compostos de fórmula (I) são

10 fornecidos como uma característica adicional da invenção. Assim, de acordo com um aspecto adicional da invenção é fornecido um processo para a preparação de um composto de fórmula (I), que compreende um processo a) até e) (em que as variáveis são da forma definida anteriormente para compostos de fórmula (I) a menos que de outra forma definido):

15 (a) reação de um ácido de fórmula (III) ou derivado inativado deste com um composto de fórmula (IV), em que R^1 é da forma definida anteriormente ou uma versão protegida deste;



(III)

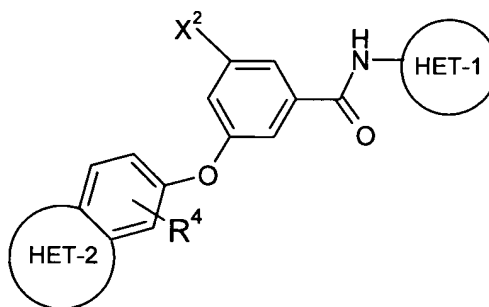
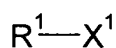


(IV);

ou

(b) reação de um composto de fórmula (V) com um composto

20 de fórmula (VI),

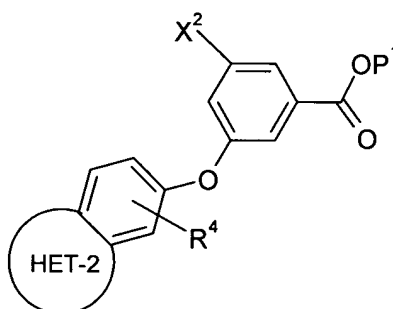
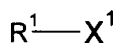


(V)

(VI)

em que X^1 é um grupo de partida e X^2 é um grupo hidroxila ou X^1 é um grupo hidroxila e X^2 é um grupo de partida e em que R^1 é da forma definida anteriormente ou uma versão protegida deste;

5 processo (b) também poderia ser realizado usando o éster intermediário de fórmula (VII), em que P^1 é um grupo protetor da forma descrita daqui em diante, seguido por hidrólise de éster e formação de amida pelos procedimentos descritos em outro lugar e bem conhecidos pelos versados na técnica;

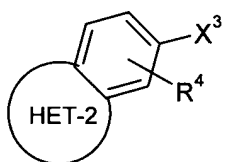


(V)

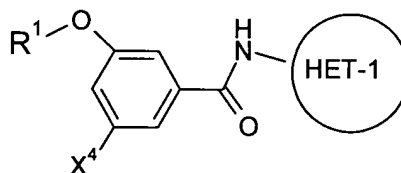
(VII)

ou

10 (c) reação de um composto de fórmula (VIII) com um composto de fórmula (IX)



(VIII)

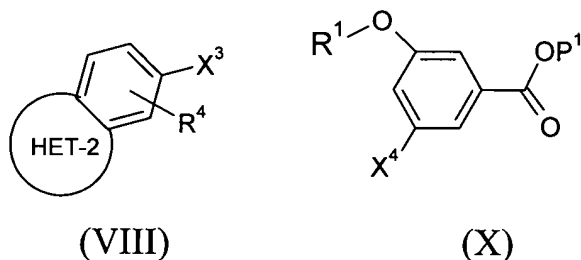


(IX)

em que X^3 é um grupo de partida ou um reagente organometálico e X^4 é um grupo hidroxila ou X^3 é um grupo hidroxila e X^4 é

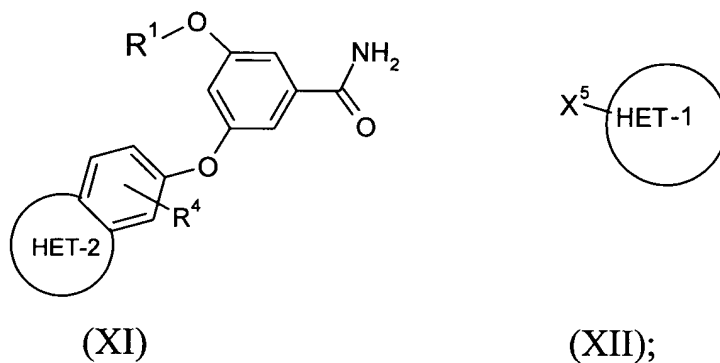
um grupo de partida ou um reagente organometálico e em que R^1 é da forma definida anteriormente ou uma versão protegida deste

5 processo (c) poderia ser realizado usando o éster intermediário de fórmula (X), seguido por hidrólise de éster e formação de amida por procedimentos descritos em outro lugar e bem conhecidos pelos versados na técnica;



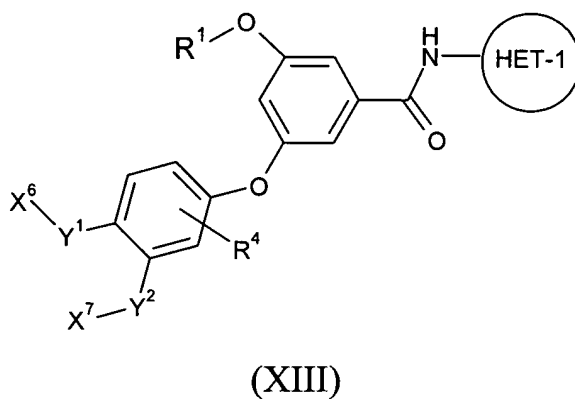
ou

(d) reação de um composto de fórmula (XI) com um composto de fórmula (XII),



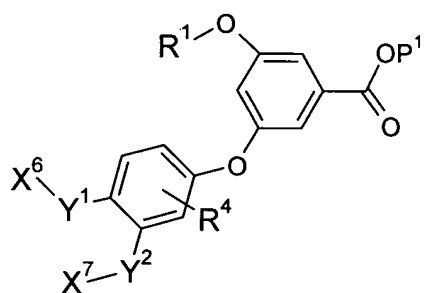
10 em que X^5 é um grupo de partida; e em que R^1 é da forma definida anteriormente ou uma versão protegida deste; ou

e) ciclização de um composto de fórmula (XIII) para um composto de fórmula (I)



em que Y^1 e Y^2 são 0-4 ligantes atômicos, em que cada átomo ligante é independentemente selecionado de C, N, S ou O (em que qualquer C ou S pode ser opcionalmente oxidado e qualquer átomo pode ser opcionalmente substituído desde que ele não seja quaternizado e não exista nenhuma ligação S-S ou O-O), X^6 pode ser qualquer espécie nucleofílica e X^7 um grupo de partida ou vice versa e em que R^1 é da forma definida anteriormente ou uma versão protegida deste;

processo (e) poderia ser realizado usando o éster intermediário de fórmula (XIV), seguido por hidrólise de éster e formação de amida por procedimentos descritos em outro lugar e bem conhecidos pelos versados na técnica;



(XIV)

e desta forma, se necessário:

- i) conversão de um composto de fórmula (I) em um outro composto de fórmula (I);
- ii) remoção de qualquer um dos grupos protetores; e/ou
- iii) formação de um sal ou pró-droga deste.

Grupos abandonadores adequados X^1 a X^7 para os processos b) até e) são qualquer grupo de partida conhecido na técnica para estes tipos de reações, por exemplo, halo, alcóxi, trifluorometanossulfonilóxi, metanossulfonilóxi ou p-toluenossulfonilóxi; ou um grupo (tal como um grupo hidróxi) que pode ser convertido em um grupo de partida (tal como um grupo oxitriphenil fosfônio) in situ.

Valores adequados para R^1 contendo um grupo hidróxi

protegido são qualquer grupo hidróxi protegido adequado conhecido na técnica, por exemplo, éteres simples, tais como éter metílico, éter terc-butilico ou éteres de silila, tal como $-\text{OSi}[\text{alquila (C}_{1-4})]_3$ (em que cada grupo alquila (C_{1-4}) é independentemente selecionado de metila, etila, propila, isopropila e terc-butila). Exemplos de tais grupos trialquil silila são trimetilsilila, trietilsilila, triisopropilsilila e terc-butil dimetilsilila. Éteres de silila adicionalmente adequados são os contendo grupos fenila e fenila substituído, tais como $-\text{Si}(\text{PhMe}_2)$ e $-\text{Si}(\text{TolMe}_2)$ (em que Tot = metilbenzeno). Valores adequados adicionais para grupos protetores de hidróxi são dados daqui em

5
10 diante.

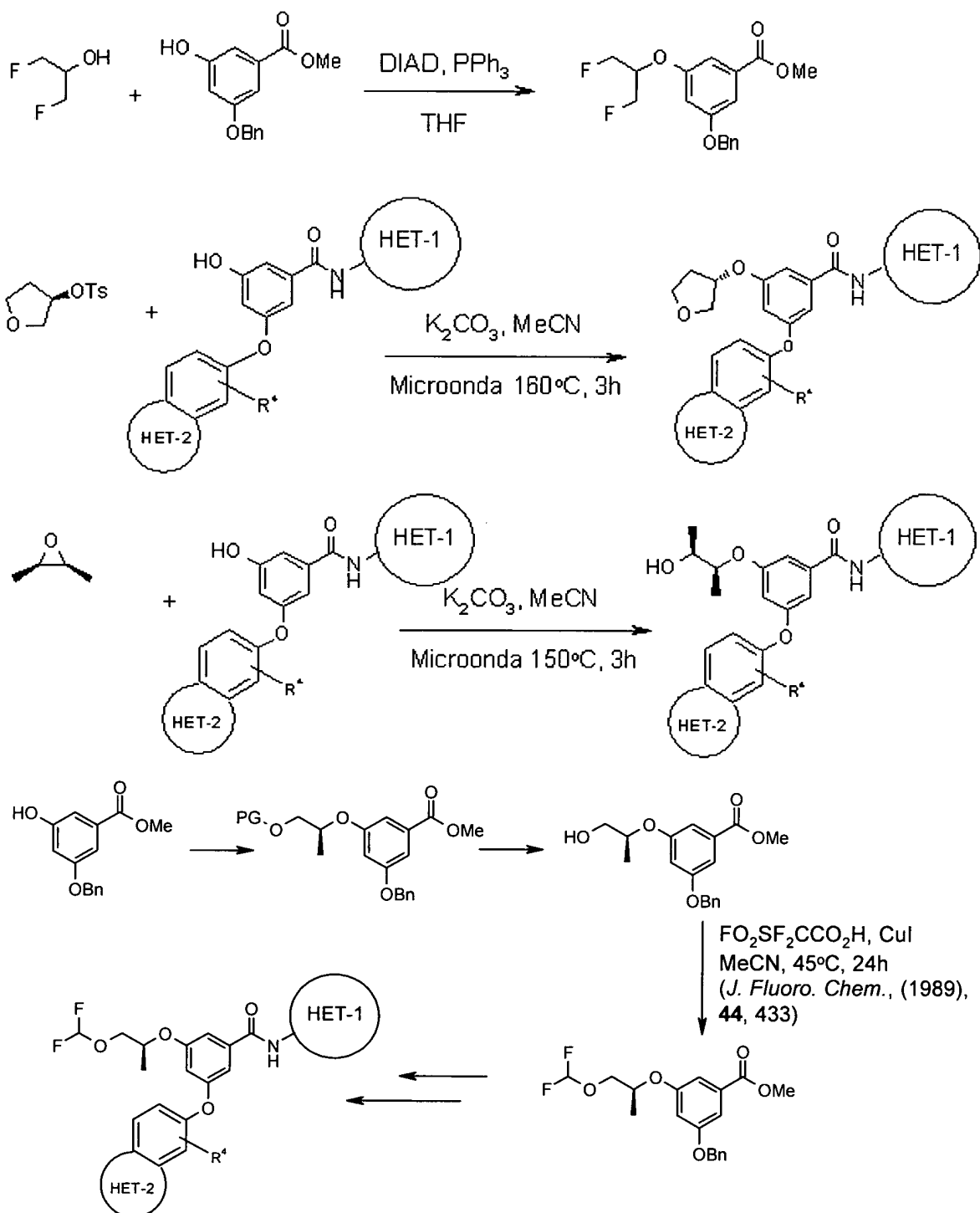
Compostos das fórmulas (III) a (XV) são comercialmente disponíveis ou são conhecidos na técnica ou podem ser feitos por processos conhecidos na técnica, por exemplo, da forma mostrada nos exemplos em anexo ou da forma descrita a seguir. Para informação adicional de processos

15 para fazer tais compostos, refere-se aos pedidos de patente PCT WO 03/000267, WO 03/015774 e WO 03/000262 e referências aqui. Em geral percebe-se que qualquer ligação aril -O ou alquil -O pode ser formada por substituição nucleofílica ou processos catalisados por metal, opcionalmente na presença de uma base adequada.

O grupo R^1 nos compostos das fórmulas (III), (IX), (X) e (XI) pode ser feito reagindo os precursores adequados com compostos de fórmula (V) ou derivados destes, dependendo da natureza do grupo R^1 , por exemplo, por deslocamento nucleofílico de um grupo de partida XI em um composto de fórmula (V). Compostos de fórmula (V) são, em geral, comercialmente

20
25 disponíveis ou podem ser feitos por interconversões do grupo funcional simples a partir de compostos comercialmente disponíveis ou por métodos da literatura. Informação adicional está disponível em W02004/076420, W02005/054200, W02005/054233, WO 2005/044801 e WO 2005/056530. Alguns exemplos ilustrativos usando vários grupos R^1 são dados nos

esquemas a seguir e/ou nos exemplos em anexo e podem, em geral, ser aplicados analogamente aos grupos R^1 não mostrados a seguir.



[PG é grupo protetor, Ts é p-toluenossulfonila].

- Exemplos de conversões de um composto de fórmula (I) em um outro composto de fórmula (I), bem conhecidos pelos versados na técnica, incluem interconversões de grupo funcional, tais como hidrólise,

hidrogenação, hidrogenólise, oxidação ou redução, e/ou adicionalmente funcionalização por reações padrão, tais como acoplamento catalisado por amida ou metal ou reações de deslocamento nucleofílico.

Entende-se que substituintes R^2 , R^3 , R^4 , R^6 e/ou R^7 podem ser introduzidos na molécula em qualquer ponto conveniente na seqüência sintética ou podem estar presentes nos materiais de partida. Um precursor para um destes substituintes pode estar presente na molécula durante as etapas do processo a) até e) anteriores e então ser transformado no substituinte desejado como uma etapa final para formar o composto de fórmula (I);
seguido, onde necessário, por

i) conversão de um composto de fórmula (I) em um outro composto de fórmula (I);

ii) remoção de qualquer um dos grupos protetores; e/ou

iii) formação de um sal ou pró-droga deste.

Condições de reação específicas para as reações anteriores são como se segue, em que quando P^1 é um grupo protetor P^1 é preferivelmente alquila (C_{1-4}), por exemplo, metila ou etila:

Processo a) - reações de acoplamento de grupos amino com ácidos carboxílicos para formar uma amida são bem conhecidas na técnica.,
por exemplo,

(i) usando uma reação de acoplamento apropriada, tal como uma reação de acoplamento de carbodiimida realizada com EDAC cloridrato de (1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida) na presença de dimetilaminopiridina (DMAP) em um solvente adequado, tais como diclorometano (DCM), clorofórmio ou dimetilformamida (DMF) à temperatura ambiente; ou

(ii) reação em que o grupo carboxílico é ativado para um cloreto ácido reagindo com cloreto de oxalila na presença de um solvente adequado, tal como DCM. O cloreto ácido pode então reagir com um

composto de fórmula (IV) na presença de uma base, tais como trietilamina ou piridina, em um solvente adequado, tais como clorofórmio ou DCM em uma temperatura entre 0 °C e 80 °C.

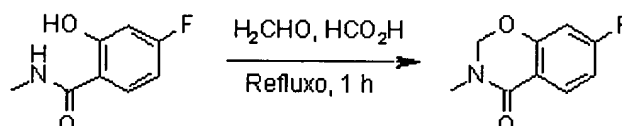
5 Processo b) - compostos de fórmula (V) e (VI) podem reagir entre si em um solvente adequado, tais como DMF ou tetraidrofurano (THF), com uma base, tais como hidreto de sódio ou terc-butóxido de potássio, em uma temperatura na faixa de 0 a 200 °C, opcionalmente usando aquecimento por microondas ou catalisador metálico, tais como acetato de paládio (II), paládio em carbono, acetato de cobre (II) ou iodeto de cobre (I);
10 alternativamente, compostos de fórmula (V) e (VI) podem reagir entre si em um solvente adequado, tais como THF ou DCM, com uma fosfina adequada, tal como trifenil fosfina e azodicarboxilato, tal como dietilzodicarboxilato; processo b) também poderia ser realizado usando um precursor para o éster de fórmula (VII) tal como um derivado de aril-nitrila ou trifluorometila, seguido
15 por conversão para um ácido carboxílico e formação de amida da forma previamente descrita;

 Processo c) - compostos de fórmula (VIII) e (IX) podem reagir entre si em um solvente adequado, tais como DMF ou THF, com uma base, tais como hidreto de sódio ou terc-butóxido de potássio, em uma temperatura
20 na faixa de 0 a 200 °C, opcionalmente usando aquecimento por microondas ou catalisador metálico, tais como acetato de paládio (II), paládio em carbono, acetato de cobre (II) ou iodeto de cobre (I); processo c) também poderia ser realizado usando um precursor para o éster de fórmula (X), tal como um derivado de aril-nitrila ou trifluorometila, seguido por conversão para um
25 ácido carboxílico e formação de amida da forma previamente descrita;

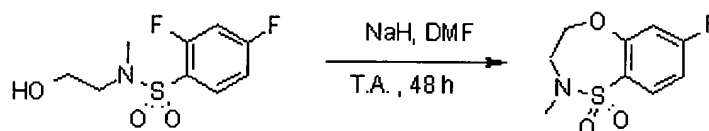
 compostos da fórmula (VIII) são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados a partir de materiais comercialmente disponíveis por processos bem conhecidos pelos versados na técnica, por exemplo, interconversões de grupo funcional (tais como hidrólise, hidrogenação,

hidrogenólise, oxidação ou redução), e/ou adicionalmente funcionalização e/ou ciclização por reações padrão (tais como acoplamento catalisado por amida ou sulfonamida ou metal ou reações de deslocamento nucleofílico ou substituição eletrofílica);

- 5 por exemplo, pela adição de um grupo formila a um composto hidroxibenzamida da forma mostrada a seguir:



ou por uma reação de deslocamento nucleofílico da forma mostrada a seguir:



- Processo d) - reação de um composto de fórmula (XI) com um composto de fórmula (XII) pode ser realizada em um solvente polar, tal como DMF ou um solvente apolar, tal como THF com uma base forte, tais como hidreto de sódio ou terc-butoxido de potássio em uma temperatura entre 0 e 200 °C, opcionalmente usando aquecimento por microondas ou catalisador metálico, tais como acetato de paládio (II), paládio em carbono, acetato de cobre (II) ou iodeto de cobre (I);

Processo e) - ciclização de um composto de fórmula (XIII) a um composto de fórmula (I) é bem conhecida na técnica; por exemplo,

- i) uma reação de acoplamento de grupos amino com ácidos carboxílicos usando reagentes de acoplamento ou cloreto ácidos (ver processo a) para formar ligações de amida;

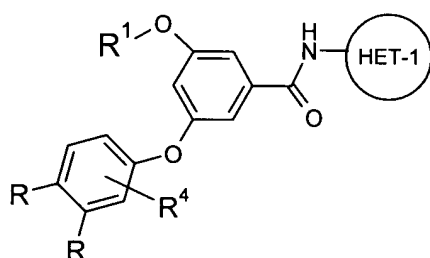
ii) uma reação de acoplamento de um grupo amino com um cloreto de sulfonila na presença de uma base adequada, tais como piridina ou trietilamina, em um solvente adequado, tais como DCM, tolueno ou piridina em uma temperatura entre 0 °C e 80 °C, para formar um grupo sulfonamida;

- iii) reação com um solvente adequado, tais como DMF ou

tetraidrofurano (THF), com uma base, tais como hidreto de sódio ou terc-butóxido de potássio, em uma temperatura na faixa de 0 a 200 °C, opcionalmente usando aquecimento por microondas ou catalisador metálico, tais como acetato de paládio (II), paládio em carbono, acetato de cobre (II) ou iodeto de cobre (I); alternativamente, reação em um solvente adequado, tais como THF ou DCM, com uma fosfina adequada, tal como trifenil fosfina e azodicarboxilato, tal como dietilzodicarboxilato;

iv) reações de substituição eletrofílica (tais como reações de Friedel Crafts, para compostos de fórmula (XIII) onde tanto Y^1 é uma ligação direta e $X^6 = H$ quanto Y^2 é uma ligação direta e $X^7 = H$);

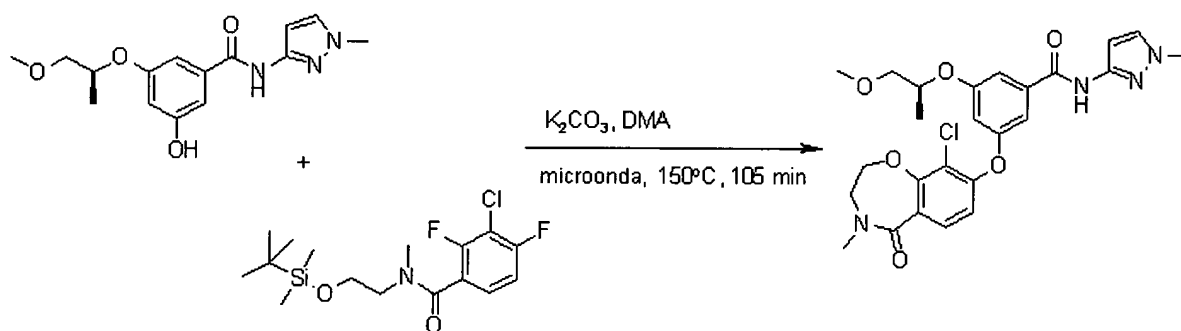
compostos da fórmula (XIII) podem ser feitos a partir de compostos de fórmula (XV), em que cada grupo R é independentemente um substituinte único (tais como halo ou ciano) ou hidrogênio, por processos bem conhecidos pelos versados na técnica, tais como interconversões de grupo funcional (por exemplo, hidrólise, hidrogenação, hidrogenólise, oxidação ou redução), e/ou adicionalmente funcionalização por reações padrão (tais como reações de acoplamento catalisadas por amida ou sulfonamida ou metal ou deslocamento nucleofílico ou substituição eletrofílica); compostos de fórmula (XV) podem ser feitos a partir de materiais comercialmente disponíveis por processos, tais como os aqui descritos nos processos a) a e).



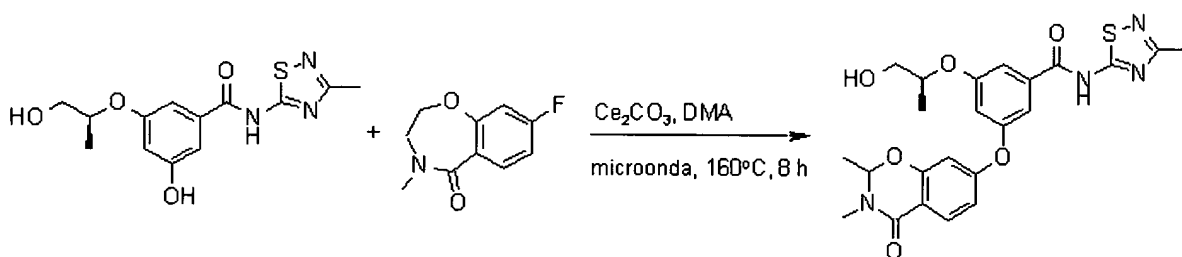
(XV)

Percebe-se que é possível formar o anel HET-2 de um precursor e formar a ligação fenóxi em uma reação em um pote, de maneira que não é claro se o processo c) ou processo e) é realmente a etapa final. Isto é ilustrado no esquema a seguir que ilustra que a reação $SNAr$, desproteção e

ciclização para formar HET-2 pode ocorrer no mesmo pote de reação:



Rearranjo do anel HET-2 também pode ocorrer em algumas circunstâncias, por exemplo,:



5 Acredita-se que certos intermediários de fórmula (III), (VI), (VII), (IX), (XI) e/ou (XIII) são inéditos e compreendem um aspecto independente da invenção.

Acredita-se que certos intermediários de fórmula (III), (IX) e/ou (XI) em que R^1 é da forma aqui definida para um composto de fórmula (I) são inéditos e compreendem um aspecto independente da invenção.

10 Durante o processo de preparação, pode ser vantajoso usar um grupo protetor para um grupo funcional na molécula. Grupos protetores podem ser removidos por qualquer método conveniente descrito na literatura ou conhecido por um químico versado da forma apropriada para a remoção do grupo protetor em questão, tais métodos sendo escolhidos de maneira a

15 efetuar a remoção do grupo protetor com perturbação mínima dos grupos em qualquer lugar da molécula.

Exemplos específicos de grupos protetores são dados a seguir a título de conveniência, em que "inferior" significa que o grupo ao qual ele é aplicado preferivelmente tem 1-4 átomos de carbono. Entende-se que estes

20 exemplos não são exaustivos. Outros exemplos específicos de métodos para a

remoção de grupos protetores são dados a seguir, estes, de maneira similar, não são exaustivos. O uso de grupos protetores e métodos de desproteção não especificamente mencionados está, certamente, no escopo da invenção.

Um grupo protetor carbóxi pode ser o resíduo de um álcool que forma éster alifático ou aralifático ou de um silanol que forma éster (o dito álcool ou silanol preferivelmente contendo 1-20 átomos de carbono). Exemplos de grupos protetores carbóxi incluem grupos alquila C¹-12 de cadeia reta ou ramificada (por exemplo, isopropila, t-butila); grupos alcóxi inferior alquila inferior (por exemplo, metoximetila, etoximetila, isobutoximetila); grupos acilóxi inferior alifático alquila inferior, (por exemplo, acetoximetila, propionil oximetila, butirila oximetila, pivaloíla oximetila); grupos alcoxicarbonilóxi inferior alquila inferior (por exemplo, 1-metoxibcarboniloxietila, 1-etoxicarbonil oxietila); grupos aril alquila inferior (por exemplo, p-metoxibenzila, o-nitrobenzila, p-nitrobenzila, benzidrila e ftalidila); grupos tri(alquil inferior)silila (por exemplo, trimetilsilila e t-butildimetilsilila); grupos tri(alquil inferior)silil alquila inferior (por exemplo, trimetilsilil etila); e grupos alquanila (C2-6) (por exemplo, alil e vinil etila).

Métodos particularmente apropriados para a remoção de grupos protetores carboxila incluem, por exemplo, hidrólise catalisada por ácido, metal ou enzimaticamente. Hidrogenação também pode ser usada.

Exemplos de hidróxi grupos protetores incluem metila, t-butila, grupo alquenila inferior (por exemplo, alila); grupos alcanóila inferior (por exemplo, acetila); grupos alcoxicarbonila inferior (por exemplo, 1-butoxicarbonila); grupos alquenil oxicarbonila inferior (por exemplo, alil oxicarbonila); grupos aril alcoxicarbonila inferior (por exemplo, benzoíla oxicarbonila, p-metoxibenzila oxicarbonila, o-nitrobenzila oxicarbonila, p-nitrobenzila oxicarbonila); grupos tri-alquila inferior /aril silila (por exemplo, trimetilsilila, t-butil dimetilsilila, t-butil difenil silila); tetraidropiran-2-ila; grupos arilalquila inferior (por exemplo, benzila); e grupos triaril alquila

inferior (por exemplo, trifenilmetila). Exemplos de grupos protetores amino incluem formila, grupos aralquila (por exemplo, benzila e benzila substituído, por exemplo, p-metoxibenzila, nitrobenzila e 2,4-dimetoxibenzila e trifenilmetila); grupos di-p-anisil metila e furil metila; alcóxicarbonila inferior (por exemplo, t-butoxicarbonila); alquenil oxicarbonila inferior (por exemplo, alila oxicarbonila); grupos aril alcóxicarbonila inferior (por exemplo, benzil oxicarbonila, p-metoxibenzil oxicarbonila, o-nitrobenzil oxicarbonila, p-nitrobenzil oxicarbonila; trialquil silila (por exemplo, trimetilsilila e 1-butil dimetilsilil); grupos alquilideno (por exemplo, metilideno); benzilideno e benzilideno substituído.

Métodos apropriados para remoção de grupos protetores hidróxi e amino incluem, por exemplo, hidrogenação, deslocamento nucleofílico, hidrólise catalisada por ácido, metal ou enzimaticamente, hidrogenólise catalítica ou fotolítica para grupos tal como o-nitrobenzil oxicarbonila ou com íons fluoreto para grupos silila., por exemplo, grupos protetores éter metílico para grupos hidróxi podem ser removidos por iodeto de trimetilsilila. Um grupo protetor éter terc-butílico para um grupo hidróxi pode ser removido por hidrólise, por exemplo, pelo uso de ácido clorídrico em metanol.

Exemplos de grupos protetores para grupos amida incluem aralcoximetila (por exemplo, benzil oximetila e benzil oximetila substituído); alcóximetila (por exemplo, metoximetila e trimetilsilil etoximetila); tri-alquila /aril silila (por exemplo, trimetilsilila, t-butil dimetilsilila, t-butil difenil silila); tri-alquila /aril silil oximetila (por exemplo, t-butil dimetilsilil oximetila, t-butil difenil silil oximetila); 4-alcóxifenila (por exemplo, 4-metoxifenila); 2,4-di(alcóxi)fenila (por exemplo, 2,4-dimetoxifenila); 4-alcóxibenzila (por exemplo, 4-metoxibenzila); 2,4-di(alcóxi)benzila (por exemplo, 2,4-di(metoxi)benzila); e alque-1-nila (por exemplo, alila, but-1-enila e vinila substituído, por exemplo, 2-fenil vinila).

Aralcoximetila, grupos podem ser introduzidos no grupo amida reagindo o último grupo com o cloreto de aralcoximetila apropriado e removido por hidrogenação catalítica. Alcoximetila, tri-alquil / aril silila e para grupos alquila / silil oximetila pode ser introduzido reagindo a amida com o cloreto apropriado e removendo com ácido; ou no caso de grupos contendo silila, íons fluoreto. Os grupos alcoxifenila e alcoxibezila são convenientemente introduzidos por arilação ou alquilação com uma haleto apropriado e removidos por oxidação com nitrato de amônio cérico. Finalmente grupos alque-1-ila podem ser introduzidos reagindo a amida com o aldeído apropriado e removidos com ácido.

Exemplos

Os seguintes exemplos têm propósitos de ilustração e não se destinam a limitar o escopo deste pedido de patente. Cada composto exemplificado representa um aspecto particular e independente da invenção. Nos seguintes exemplos não limitantes, a menos que de outra forma declarado:

(i) evaporações foram realizadas por procedimentos de evaporação rotativa a vácuo e desenvolvimento realizados depois da remoção de sólidos residuais, tais como agentes de secagem por filtração;

(ii) operações foram realizadas à temperatura ambiente, isto é, na faixa de 18-25 °C e em uma atmosfera de um gás inerte, tais como argônio ou nitrogênio;

(iii) rendimentos são dados apenas a título de ilustração, e não são necessariamente o máximo obtenível;

(iv) as estruturas dos produtos finais da fórmula (I) foram confirmadas por ressonância magnética nuclear (em geral próton) (RMN) com uma intensidade de campo (para o próton) de 300 MHz (em geral usando um Varian Gemini 2000) ou 400 MHz (em geral usando um Bruker Avance DPX400), a menos que de outra forma declarado, e técnicas espectrais de

massa; valores de deslocamento químico de ressonância magnética de próton foram medidos na escala delta e a multiplicidade dos picos está apresentada como se segue: s, singlete; d, duplete; t, triplete; m, multiplete; br, amplo; q, quartete, quin, quintete;

5 (v) intermediários não foram em geral completamente caracterizados e a pureza foi estimada por análise de cromatografia de camada delgada (TLC), cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC), infravermelho (IR) ou RMN;

10 (vi) Purificação por cromatografia em geral refere-se a cromatografia em coluna flash em sílica a menos que de outra forma declarado. Cromatografia em coluna foi em geral realizada usando cartuchos de sílica empacotados (de 4 g até 400 g) tal como Redisep™ (disponível, por exemplo, da Presearch Ltd, Hitchin, Herts, UK) ou Biotage (Biotage UK Ltd, Hertford, Herts, UK), eluída usando uma bomba e sistema coletor de fração.

15 Purificação por métodos de Extração de Fase Sólida (SPE) em geral refere-se ao uso de cartuchos de cromatografia empacotados com materiais SPE, tais como colunas ISOLUTE® SCX-2 (disponível, por exemplo, da International Sorbent Technology Ltd, DR^YffR^Yn Business Park, Hengoed, Mid Glamorgan, UK);

20 (vii) Dados de espectro de massa (MS) foram gerados em um sistema LCMS onde o componente HPLC compreende em geral tanto um equipamento Agilent 1100 quanto um Waters Alliance HT (2790 & 2795) e foi corrido em uma coluna Phenomenex Gemini C18 5 µm, 50 x 2 mm (ou similar) eluindo tanto com eluente ácido (por exemplo, usando um gradiente

25 entre 0 – 95 % água / acetonitrila com 5 % de um ácido fórmico 1 % em mistura 50:50 água:acetonitrila (v/v); ou usando um sistema de solvente equivalente com metanol em vez de acetonitrila), quanto eluente básico (por exemplo, usando um gradiente entre 0 – 95 % de água / acetonitrila com 5 % de uma mistura de 880 Amônia 0,1 % em acetonitrila; e o componente MS

compreende em geral um espectrômetro Waters ZQ. Cromatogramas para Intensidade de Pico de Base negativo e positivo por Eletroaspersão (ESI) e Cromatograma de Absorção Total de UV de 220-300 nm, são gerados e valores para m/z são dados; em geral, somente íons que indicam a massa pai são reportados e, a menos que de outra forma declarado, o valor quotado é (M-H)⁻;

(viii) Reatores de microondas adequados incluem "Smith Creator", "CEM Explorer", "Biotage Initiator sixty" e "Biotage Initiator eight".

10

Abreviações

DCM diclorometano;

DEAD dietilzodicarboxilato;

25 DIAD diisopropilazodicarboxilato;

DIPEA N,N-Diisopropiletilamina;

15

DMSO sulfóxido de dimetila;

DMF dimetilformamida;

DMA dimetilacetamida;

EDAC cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;

20

HATU hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N' tetrametilurônio

HPLC cromatografia líquida de alto desempenho

HPMC Hidroxipropilmetilcelulose;

LCMS cromatografia líquida / espectroscopia de massa;

25

NMP N-metil-2-pirrolidona;

NMR espectroscopia de ressonância magnética nuclear;

T.A. temperatura ambiente;

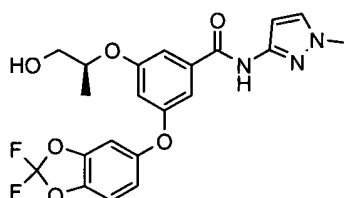
THE tetraidrofurano;

10 TFA ácido trifluoracético;

CDCl_3 deuterochlorofórmio.

Todos os nomes de composto foram derivados usando o pacote de computador ACD NAME.

Exemplo 1: 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)oxil-5-F(1S)-2-hidróxi-1-metiletoxil-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida

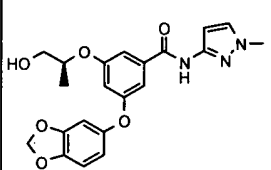


Uma solução de 3-((1S)-2-{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}-1-metiletilóxi)-5-hidróxi-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (0,20 g, 0,493 mmol), ácido (2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)borônico (303 mg, 1,5 mmol), acetato de cobre (II) (0,202 g, 1,11 mmol), trietilamina (0,52 mL, 3,71 mmol) e peneiras moleculares 4 Å recém-ativadas (1 g) em DCM (40 mL) foi agitada à temperatura ambiente e em atmosfera ambiente por 2 dias. A mistura de reação foi filtrada através de celite, lavada com DCM (2 x 10 mL), o DCM removido *in vacuo*. Ácido clorídrico 3,5 M (0,5 mL) foi adicionado a uma solução do óleo residual dissolvido em metanol (5 mL) e a mistura agitada à temperatura ambiente por 20 minutos. A solução foi neutralizada com solução de bicarbonato de sódio saturada, o metanol removido *in vacuo* e a solução residual particionada entre acetato de etila (50 mL) e água (10 mL). A camada de acetato de etila foi separada, lavada com salmoura, seca (MgSO_4) e evaporada a um resíduo que foi cromatografado em sílica, eluindo com metanol 3 % em DCM, para dar o composto desejado (3,1 mg).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,30 (d, 3H), 1,95 (t, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 4,55 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 8,30 (brs, 1H); n/z 448 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

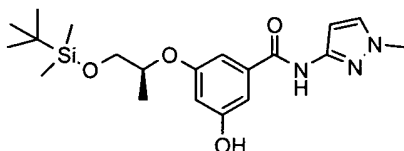
De maneira similar à descrita anteriormente, os seguintes compostos também foram preparados a partir de 3-((1S)-2-{[terc-butil

(dimetil)silil]óxi}-1-metiletilóxi)-5-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida e do ácido borônico apropriado:-

Exemplo	Estrutura	m/z	RMN ¹ H δ (CDCl ₃)
1a		412 (M+H) ⁺	δ: 1,26 (d, 3H), 1,98 (brs, 1H), 3,90-3,98 (m, 5H), 4,48-4,58 (m, 1H), 6,00 (s, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,77 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 8,60 (s, 1H)

A preparação de 3-((1*S*)-2-{{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}-1-metiletilóxi)-5-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida é descrita a seguir:

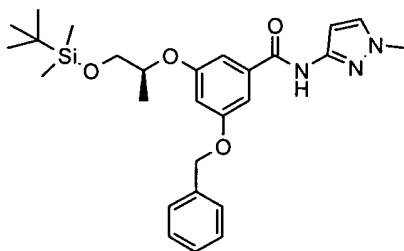
3-((1*S*)-2- {{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}-1-metiletilóxi)-5-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida



3-((1*S*)-2-{{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}-1-metiletilóxi)-5-(fenilmetil) oxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (1,8 g, 3,64 mmol) foi dissolvido em metanol (50 mL) e o frasco evacuado e purgado com nitrogênio (3 vezes). Paládio em carbono 10 % (0,2 g) foi adicionado e o frasco adicionalmente evacuado e finalmente purgado com gás hidrogênio. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas até que fosse completa. A mistura de reação foi evacuada e purgada com nitrogênio (3 vezes). O catalisador foi filtrado e o filtrado concentrado *in vacuo* para dar o composto desejado (1,45 g).

RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 0,02 (d, 6H), 0,83 (s, 9H), 1,18 (d, 3H), 3,66 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,51 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 9,58 (br s, 1H), 10,59 (br s, 1H). *m/z* 406 (M+H)⁺

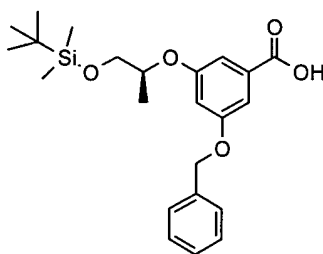
3-((1*S*)-2-{{(terc-butil (dimetil)silil]óxi}-1-metiletilóxi)-5-(fenil meti oxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida



DIPEA (4,06 g, 23,4 mmol) foi adicionado a uma suspensão de ácido 3-{{(fenilmetil)óxi}-5-((1S)-2-{{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}-1-metiletoxi) benzóico (2,43 g, 5,84 mmol), 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina (0,85 g, 8,76 mmol) e HATU (4,66 g, 12,3 mmol) em DMF (50 mL) e agitado à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura resultante foi parcialmente reduzida *in vacuo*, vertida em água (100 mL) e extraída com éter dietílico (2 x 50 mL). Os extratos foram lavados com água e salmoura então secos (MgSO₄), filtrados e reduzidos a uma goma opaca que cristalizou parcialmente. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo com 0-100 % acetato de etila em isoexano, para dar o composto título na forma de um óleo incolor (1,87g).

RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 0,02 (d, 6H), 0,84 (s, 9H), 1,21 (d, 3H), 3,68 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,58 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,56 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,29-7,46 (m, 5H), 7,57 (m, 1H), 10,74 (br s, 1H). *m/z* 496 (M+H)⁺

Ácido 3-{{(fenilmetil)óxi}-5-((1S)-2-{{[terc-butil (dimetil)silil]-1-óxi}-1-metiletoxi) benzóico

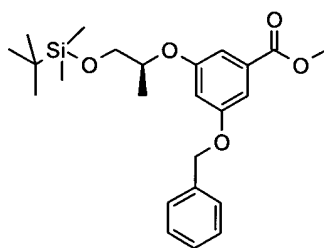


3-((1S)-2-{{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}-1-metiletoxi)-5-{{(fenilmetil)óxi}}benzoato de metila (3,0 g, 6,98 mmol) foi dissolvido em THF (50 mL) e água (10mL) e hidróxido de lítio monoidratado (586 mg, 13,95 mmol) adicionado. A mistura resultante foi aquecida com agitação em 45 °C

por 2 horas, então à temperatura ambiente por 16 horas e a 45 °C por mais 4 horas. Água (40 mL) foi adicionada e o solvente removido *in vacuo*. A solução resultante foi cuidadosamente acidificada com ácido cítrico 1 M (2 equivalentes), lavada com água e salmoura então seca (MgSO₄), filtrada e evaporada *in vacuo* para dar o composto título na forma de uma goma incolor (2,58 g).

RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 0,02 (d, 6H), 0,84 (s, 9H), 1,17 (d, 3H), 3,66 (m, 2H), 4,43 (m, 10 1H), 5,05 (s, 2H), 6,56 (br s, 1H), 7,10 (br s, 1H), 7,17 (br s, 1H), 7,25-7,44 (m, 5H), 7,60 (br s, 1H).

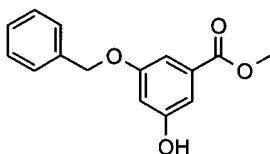
10 3-((1S)-2- {[terc-butil (dimetil) silil]óxi} -1-metiletoxi)- 5-[(fenilmetil) oxilbenzoato de metila



(2R)-1-{{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}propan-2-ol (3,31 g, 17,41 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-hidróxi-5-{{[fenilmetil]óxi}benzoato de metila (3,00 g, 11,6 mmol) em THF (50 mL) a 0 °C seguido por adição de trifenil fosfina (4,57 g, 17,4 mmol) então DIAD (3,43 mL, 17,4 mmol) e a reação foi aquecida a T.A. e agitada por 16 h. A reação foi temperada com água (100 mL) e éter dietílico (400 mL) e a camada orgânica foi separada então seca (MgSO₄) e evaporada. Purificação por cromatografia em coluna, eluindo com 1:15 a 1:5 acetato de etila:hexano, disponibilizou o composto título na forma de um óleo incolor (4,00 g, 80 %).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 0,03 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 1,29 (d, 3H), 3,63 (dd, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,44 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,77 (m, 1H), 7,40 (m, 7H)

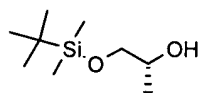
3-hidróxi-5-{{[fenilmetil]óxi}benzoato de metila



A uma solução agitada de 3,5-diidroxibenzoato de metila (5,95 mol) em DMF (6 L) foi adicionado carbonato de potássio (9 mol) e a suspensão agitada à temperatura ambiente em argônio. A isto foi adicionado brometo de benzila (8,42 mol) lentamente durante 1 hora, com uma exoterma suave e a mistura de reação agitada durante toda a noite à temperatura ambiente. A reação foi temperada cuidadosamente com solução de cloreto de amônio (5 L) seguido por água (35 L). A suspensão aquosa foi extraída com DCM (1 x 3 L e 2 x 5 L). Os extratos combinados foram lavados com água (10 L) e secos durante toda a noite (MgSO₄). A solução foi evaporada *in vacuo* e o produto bruto cromatografado em 3 lotes (coluna flash, 3 x 2 kg sílica, eluindo com um gradiente consistindo em hexano contendo DCM 10 %, a DCM puro, a DCM contendo 50 % de acetato de etila) para eliminar o material de partida. O eluente bruto foi adicionalmente cromatografado em lotes de 175 g (Amicon HPLC, 5 kg sílica de fase normal, eluindo com isoexano contendo 20 % v/v de acetato de etila) para dar o composto desejado (21 % de rendimento);

RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 3,8 (s, 3H), 5,1 (s, 2H), 6,65 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,3-7,5 (m, 5H), 9,85 (br s, 1H).

(2R)- 1- {[terc-butil (dimetil) silila] óxi} propan-2-ol



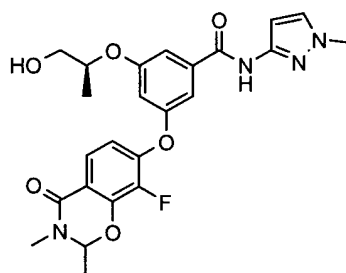
Cloreto de terc-butil (dimetil)silila (5,90 g, 39,5 mmol) foi adicionado a uma solução de (2R)-propano-1,2-diol (3,00 g, 39,5 mmol) em DCM (100 mL) seguido por diisopropiletilamina (7,10 g, 55,3 mmol) e a reação foi agitada em argônio por 72 h. A reação foi diluída com éter dietílico (500 mL) e água (140 mL) e a camada orgânica foi separada então seca (MgSO₄), filtrada e evaporada. Purificação por cromatografia em coluna,

eluindo com 1:15 a 1:10 de acetato de etila: hexano, disponibilizou o composto título na forma de um óleo incolor (6,00 g, 80 %).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 0,10 (m, 6H), 0,92 (s, 9H), 1,14 (d, 3H), 2,42 (d, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,60 (dd, 1H), 3,82 (m, 1H).

5 Os dados foram compatíveis com os reportados na literatura (J. Org. Chem., 1998, 53, 2300).

Exemplo 2: 3-((8-Fluoro-2,3-dimetil-4-oxo-3,4-diidro-2H-1,3-benzoxazin-7-il)oxil-5-((1S)-2-hidróxi-1-metiletoxil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida



Carbonato de potássio (152 mg, 1,1 mmol) foi adicionado a uma solução de 8,9-difluoro-4-metil-3,4-diidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (117 mg, 0,55 mmol) e 3-((1S)-2-[[terc-butil (dimetil) silil] óxi] -1-metiletilóxi)- 5-hidróxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida (223 mg, 0,55 mmol) em 1-metil-2-pirrolidinona (10 mL) e a mistura aquecida a 140 °C por 3 dias. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo suspenso em acetato de etila (20 mL). A suspensão foi filtrada através de Celite® e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluindo com 0 - 20 % de metanol em DCM) para disponibilizar uma goma incolor que solidificou em evaporação a partir de 30 % de metanol em DCM para disponibilizar o composto título na forma de um sólido incolor (109 mg, 33 %).

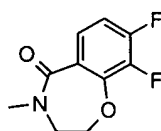
20 RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,22 (d, 3H), 1,59 (d, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,55 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,75 (q, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,78-6,87 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,56-7,61 (m, 2H), 10,83 (s, 1H); m/z 485 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

A preparação de 3-((1S)-2-[[terc-butil (dimetil)silil]óxi]-1-

metiletilóxi)-5-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida foi descrita no exemplo 1.

A preparação de 8,9-difluoro-4-metil-3,4-diidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-ona é descrita a seguir:

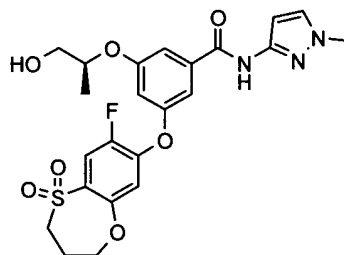
5 8,9-difluoro-4-metil-3,4-diidro-1,4-benzoxazepin-5(2F1)-ona



DIPEA (0,68 mL, 3,9 mmol) foi adicionado a uma solução de cloreto de 2,3,4-trifluorbenzoíla (500 mg, 2,6 mmol) em DCM (5 mL) seguido pela adição de *N*-metiletanolamina (0,31 mL, 3,9 mmol). A mistura foi agitada por 20 horas. A solução foi diluída com metanol (10 mL) e
10 passada através de uma coluna ISOLUTE® SCX-2 SPE. A solução foi evaporada. O resíduo foi dissolvido em DMF e hidreto de sódio (60 % de dispersão em óleo mineral, 0,11 g, 2,7 mmol) foi adicionado parte-a-parte durante 5 minutos. A mistura resultante foi agitada por 20 horas. Água (100
15 mL) foi adicionada gota-a-gota e a mistura foi extraída com éter (3 x 200 mL). Extratos etéreos combinados foram secos (MgSO₄) e evaporados. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (eluindo com 1:1 acetato de etila : isoexano a acetato de etila puro) para disponibilizar o composto título (117 mg, 20 %) na forma de um sólido incolor.

20 RMN ¹H δ (CDCl₃): 3,20 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 4,51 (t, 2H), 6,93 (m, 1H), 7,59 (m, 1H); *m/z* 214 (M+H)⁺

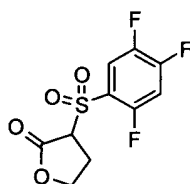
Exemplo 3: 3-f(7-Fluoro-5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatíepin-8-il)oxil-5-[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletoxil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida



Uma solução de 3-[(2,4,5-trifluorofenil)sulfonyl]diidrofuran-2(3H)-ona (126 mg, 0,45 mmol) e 3-((1S)-2-{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}-1-metiletilóxi)-5-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (203 mg, 0,50 mmol) em acetonitrila (3,5 mL) foi tratada com carbonato de cézio (650 mg, 2,0 mmol) e aquecida em um reator de microondas a 150 °C por 1,5 hora. A mistura de reação foi filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi então cromatografado em sílica, eluindo com um gradiente de 0 a 10 % de metanol em acetato de etila, para disponibilizar o composto título (78 mg).

RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,23 (d, 3H), 2,17-2,26 (brm, 2H), 3,43-3,59(brm, 4H), 3,76 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 4,85 (t, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 10,84 (brs, 1H). *m/z* 506 (M+H)⁺ 504 (M-H)⁻

3-1(2,4,5-Trifluorfenil)sulfonyl] diidrofuran-2(3H)-ona

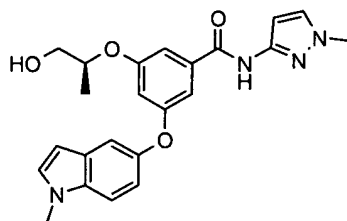


Uma solução de sulfito de sódio (153 mg, 1,21 mmol) e bissulfito de sódio (306 mg, 3,63 mmol) em água (3 mL) foi tratada com cloreto de 2,4,5-trifluorbenzenossulfonila (280 mg, 1,21 mmol) e aquecida em um reator de microondas a 150 °C por 400 segundos. A mistura resultante foi tratada com 3-bromodiidrofuran-2(3H)-ona (299 mg, 1,82 mmol) e então aquecida em um reator de microondas a 150 °C por 500 segundos. A mistura foi resfriada para 10 °C e o sólido resultante filtrado e seco *in vacuo* para dar o composto título (60 mg).

RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 2,66-2,76 (brm, 2H), 4,31-4,45 (brm, 2H), 4,92 (t, 1H), 7,92-8,07 (brm, 2H) *m/z* 279 (M-H)⁺

A preparação de 3-((1S)-2-{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}-1-metiletilóxi)-5-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida foi descrita no exemplo 1.

Exemplo 4: 3-[(1S)-2-Hidróxi-1-metiletoxil-5-((1-metil-1*H*-indol-5-il)oxi)]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida

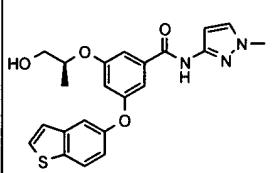


Ácido clorídrico 10 % (0,5 mL) foi adicionado a uma solução de 3-((1S)-2-[[terc-butil(dimetil)silil] óxi] -1-metiletoxi)-5-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (120 mg, 0,22 mmol) em metanol (5 mL). A reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora, solução de bicarbonato de sódio saturada adicionada e o metanol evaporado. O resíduo aquoso foi levado para pH 2 e extraído com acetato de etila. Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos (MgSO₄), filtrados e evaporados *in vacuo* para dar o produto bruto que foi cromatografado em sílica, eluindo com metanol 1 % em acetato de etila, para dar o produto desejado (85 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,3 (d, 3H), 2,2 (t, 1H), 3,6-3,7 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,5 (m, 1H), 6,4 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,9 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,20 (m, 3H) e 8,75 (s, 1H). *n/z* 421 (M+H)⁺

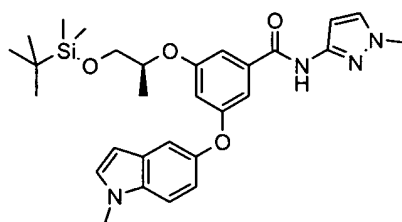
Os seguintes compostos foram preparados de uma maneira análoga a partir dos éteres de silila apropriados.

Exemplo	Estrutura	m / z	RMN ¹ H δ (CDCl ₃)
4a		410 (M+H) ⁺	δ: 1,3 (d, 3H), 2,4 (br, 1H), 3,2 (t, 2H), 3,7 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,5 (m, 1H), 4,6 (t, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,8 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 8,75 (s, 1H),
4b		407 (M+H) ⁺	δ: 1,3 (d, 3H), 2,2 (br, 1H), 3,7 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,5 (m, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,7 (m, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,9 (dd, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 4H), 8,3 (s, 1H), 8,75 (s, 1H),

4c		424 (M+H) ⁺	δ: 1,3 (d, 3H), 2,4 (br, 1H), 3,7 (dd, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,55 (m, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,1 (dd, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,6-7,7 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,8 (s, 1H),
----	---	---------------------------	--

A preparação de 3-((1S)-2- {[test-butil (dimetil)silil]óxi}-1-metiletoxi)-5-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida é descrita a seguir:

3-((1S)-2-[[terc-butil (dimetil)silil]óxi]-1-metiletoxi)-5-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida



Uma solução de 3-((1S)-2-[[terc-butil (dimetil)silil]óxi]-1-metiletoxi)-5-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (202 mg, 0,5 mmol), ácido 1-metilindol-5-borônico (131 mg, 0,75 mmol), acetato de cobre (II) (138 mg, 0,75 mmol), trietilamina (0,35 mL, 2,5 mmol) e peneiras moleculares 4A recém ativadas (1 g) em DCM (10 mL) foi agitada à temperatura ambiente e em atmosfera ambiente por 2 dias. A mistura de reação foi filtrada através de celite, lavada com DCM (2 x 10 mL), o DCM removido *in vacuo* e o óleo residual particionado entre acetato de etila (25 mL) e água (25 mL). A camada de acetato de etila foi separada, lavada com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa, salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada para um resíduo que foi cromatografado em sílica, eluindo com 40 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado (128 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 0,0 (m, 6H), 0,85 (s, 9H), 1,3 (d, 3H), 3,6-3,8 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 4,45 (m, 1H), 6,4 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 7,20 (m, 3H) e 8,4 (s, 1H). na/z 535 (M+H)⁺

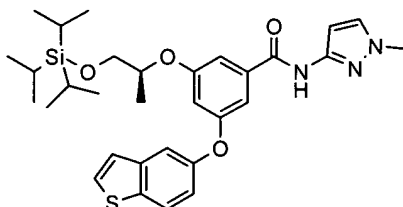
Os éteres de silila usados na preparação dos exemplos 4a e 4b

foram feitos de uma maneira análoga tanto a partir de 3-((1S)-2-{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}-1-metiletilóxi)-5-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida quanto de 3-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-((1S)-1-metil-2-[(triisopropilsilil)óxi]etóxi}benzamida.

Estrutura	<i>m/z</i>
	524 (M+H) ⁺ .
	563 (M+H) ⁺ .

5 A preparação de 3-(1-benzotien-5-ilóxi)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-((1S)-1-metil-2-[(triisopropilsilil)óxi]etóxi}benzamida usada na síntese do exemplo 4c é descrita a seguir:

3-(1-Benzotien-5-ilóxi)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-((1S)-1-metil-2-I(triisopropilsilil)oxil etóxi}benzamida



10 Carbonato de cézio (163 mg, .05 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-((1S)-1-metil-2-(triisopropilsilil)óxi]etóxi}benzamida (225 mg, 0,5 mmol), bromotris (trifenil fosfina) cobres (93 mg, 0,1 mmol) e 5-bromobenzotiofeno (107 mg, 0,5 mmol) em dimetilacetamida (2,5 mL) e a mistura agitada aquecida a 200 °C

15 em um microondas "Biotage Initiator" por 4 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura e pressão ambiente, vertida em água (40 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 15 mL), as camadas orgânicas combinadas lavadas com salmoura, secas (MgSO₄) e evaporadas em um resíduo que foi cromatografado em sílica, eluindo com 40 % de acetato de etila em isoexano,

para dar o composto desejado (100 mg).

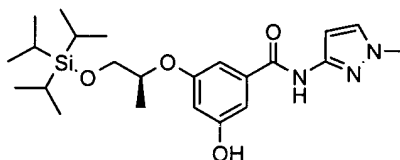
m/z 580 (M+H)⁺.

A preparação de 3-((1,5)-2-{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}-1-metiletilóxi)-5-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida, usada durante a
5 preparação dos exemplos 4 e 4a, foi descrita no exemplo 1.

A síntese de 3-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-{(1*S*)-1-metil-2-metil-2-[(triisopropilsilil)óxi]etóxi}benzamida, usada na preparação dos
exemplos 4b e 4c, é descrita a seguir:

3-Hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-{(1*S*)-1-metil-2-

10 [(triisopropilsilil)óxi]etóxi}benzamida

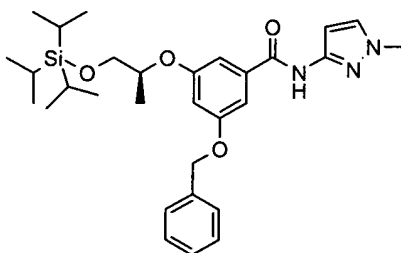


Paládio em carbono 10 % foi adicionado a 3-(Benzilóxi)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-{(1*S*)-1-metil-2-[(triisopropilsilil)óxi]etóxi}
benzamida (21,7 g, 40,4 mmol) em THF seco (480 mL) em argônio. A
mistura de reação foi desgaseificada e colocada em um balão de hidrogênio e
15 agitada por 16 horas. A atmosfera foi substituída com argônio e mistura foi
filtrada através de terra diatomácea então o filtrado evaporado e seco em alto
vácuo por 1 hora para dar o composto título (18,2 g).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,05 (s, 18H), 1,05-1,1 (m, 3H), 1,3 (d, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 8,7 (s, 1H). m/z 448 (M+H)⁺, 446 (M-H)⁻
20

3-(Benzilóxi)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-{(1*S*)-1-metil-2-

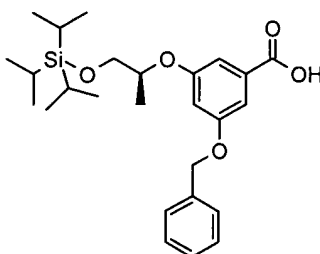
[(triisopropilsilil)óxi]etóxi}benzamida



HATU (23,5 g, 61,8 mmol) foi adicionado a ácido 3-(Benzilóxi)-5-{(1S)-1-metil-2-[(triisopropilsilil)óxi]etóxi}benzóico (23,6 g, 51,5 mmol), seguido por adição de DMF (140 mL) e resfriado para 0 °C. 1-Metil-1*H*-pirazol-3-amina (6,00 g, 61,8 mmol) foi adicionada seguido por
 5 DIPEA (21,3 mL) e a reação foi agitada em argônio a 0 °C por 3 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (500 mL) e lavado com solução de ácido cítrico (200 mL), solução de hidrogenocarbonato de sódio (150 mL) e solução de salmoura saturada (2 x 150 mL). A camada orgânica foi separada e seca (MgSO₄), filtrada e
 10 evaporada. Purificação por cromatografia em coluna, eluindo com 1:4 a 1:1 acetato de etila:hexano, disponibilizou o composto título na forma de um óleo incolor (21,7g).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,05 (s, 18H), 1,05-1,1 (m, 3H), 1,3 (d, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,9 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,7 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,35-7,5 (m, 5H), 8,5 (s, 1H). *m/z* 538 (M+H)⁺

Ácido 3-(Benzilóxi)-5-{(1S)-1-metil-2-[(triisopropilsilil)oxil etóxi]benzóico

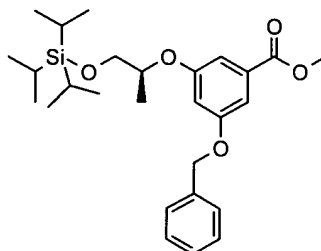


Hidróxido de lítio monoidratado (12,14 g, 0,289 mol) em água (100 mL) foi adicionado a uma solução de 3-(benzilóxi)-5-{(1S)-1-metil-2-[(triisopropilsilil)óxi]etóxi}benzoato de metila (62 g, 0,131 mol) em THF
 20

(300 mL) e aquecido a 43 °C. A reação foi agitada por 16 horas, o THF removido *in vacuo* e a mistura resultante acidificada para pH 5 com ácido cítrico 10 % p/v. Esta foi extraída com acetato de etila (2 x 300 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), filtradas e evaporadas para disponibilizar o composto título (60,2 g).

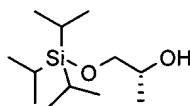
RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,05 (s, 18H), 1,05-1,1 (m, 3H), 1,35 (d, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 7H). *m/z* 457 (M-Hy)

3-(Benzilóxi)-5-[(1S)-1-metil-2-[(triisopropilsilil)óxi]etóxi} benzoato de metila



(2R)-1-[(Triisopropilsilil)óxi]propan-2-ol (56,1 g, 242 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-hidróxi-5-f [fenilmetil]óxi}benzoato de metila (50 g, 194 mmol) e trifenil fosfina (63,5 g, 242 mmol) em THF seco (500 mL), a 0 °C, seguido por adição de DIAD (47,6 mL, 242 mmol) durante 45 minutos em uma atmosfera de argônio. A reação foi agitada a 0 °C por 1 hora e aquecida naturalmente até T.A. durante uma hora então agitada a T.A. por 1 hora. O THF foi evaporado e uma mistura de acetato de etila (80 mL) e hexano (120 mL) foi adicionada. Esta mistura agitada por 2 horas e filtrada. O precipitado foi lavado com uma mistura de acetato de etila (20 mL) e hexano (180 mL) e o filtrado evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo com 1:20 a 1:10 acetato de etila:hexano, para disponibilizar o composto título (65,5 g).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,05 (s, 18H), 1,05-1,1 (m, 3H), 1,35 (d, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 4,5 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 6H). *m/z* 471 (M-H)⁺

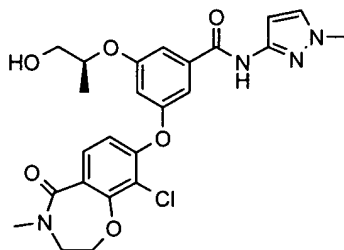
(2R)-1-[(Triisopropilsilil)oxi]propan-2-ol

Cloreto de triisopropilsilila (83,8 mL, 390 mmol) foi adicionado lentamente durante 15 minutos a uma solução de (2R)-propano-1,2-diol (29,7 g, 390 mmol) em DMF a 0 °C (100 mL) mantendo a temperatura interna abaixo de 15 °C. Isto foi seguido por adição de imidazol (66,4 g, 975 mmol) e a mistura de reação foi aquecida naturalmente a T.A. e agitada em argônio por 20 horas. A reação foi temperada com ácido clorídrico 1 M/éter dietílico (300 mL/800 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com ácido clorídrico 1 M seguido por solução de salmoura saturada. A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e evaporada. Purificação por destilação a 10 mmHg, 90-104 °C, disponibilizou o composto título na forma de um óleo incolor (69.5 g).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,05 (s, 18H), 1,05-1,1 (m, 3H), 1,05 (d, 3H), 2,55 (s, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,7 (dd, 1H), 3,85 (m, 1H).

A preparação de 3-hidróxi-5-{[fenilmetil]óxi}benzoato de metila foi descrita no exemplo 1.

Exemplo 5: 3-((9-Cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)oxil-5-((1S)-2-hidróxi-1-metiletoxil-N (1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida



Uma suspensão de 3-((1S)-2-{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}-1-metiletilóxi)-5-hidróxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida (250 mg, 0,163 mmol), 9-cloro-8-fluoro-4-metil-3,4-diidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (140 mg, 0,611 mmol) e carbonato de cézio (397 mg, 1,22 mmol) em DMF (3 mL) foi aquecida em um microondas a 150 °C por 2 horas. Água (5 mL) foi

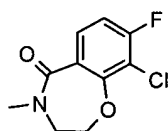
adicionada e a mistura foi extraída com DCM (3 x 15 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água (2 x 15 mL) e solução de salmoura saturada (15 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e evaporada para dar um óleo laranja. Este foi purificado por HPLC preparativa, eluindo com um gradiente de 5-95 % de acetonitrila em água em uma coluna Phenomenex Luna 10u C18(2) 100A, para dar uma espuma amarelada (70 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,22 (d, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,44-3,54 (m, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,47 (t, 2H), 4,52 - 4,59 (m, 1H), 4,82 (t, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 10,82 (s, 1H). *m/z* 501 (M+H)⁺

A preparação de 3-((15)-2-{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}-1-metiletilóxi)-5-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida foi descrita no exemplo 1.

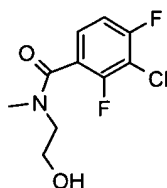
A preparação de 9-cloro-8-fluoro-4-metil-3,4-diidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-ona é descrita a seguir:

9-Cloro-8-fluoro-4-metil-3,4-diidro-1,4-benzoxazepin-5 (2*H*)-ona



Hidreto de sódio (28 mg, 0,723 mmol, 60 % de dispersão em óleo mineral) foi adicionado lentamente a uma solução de 3-cloro-2,4-difluoro-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbenzamida (180 mg, 0,723 mmol) em DMF (4 mL) e a reação agitada à temperatura ambiente por 16 horas. Água foi adicionada à reação e a mistura foi subsequente extraída com DCM (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (5 x 25 mL) e solução de salmoura saturada então secas (MgSO₄), filtradas e evaporadas para dar o produto desejado na forma de um óleo (140 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 3,21 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 4,52 (t, 2H), 6,97 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H). *m/z* 230 (M+H)⁺

3-Cloro-2,4-difluoro-N-(2-hidroxietil)-N-metilbenzamida

Cloreto de 3-cloro-2,4-difluorbenzoíla (211 mg, 1 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado a uma solução agitada de N-metilaminoetanol (83 mg, 1,1 mmol) em uma mistura de DCM (1mL) e solução de hidróxido de sódio 10 % (1 mL) a 0 °C. Depois que a adição do cloreto ácido terminou, a mistura foi aquecida a T.A. e agitada por aproximadamente 4 horas. As duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 30). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (MgSO₄), filtradas e evaporadas para dar um óleo incolor (180 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 3,01 (s, 3H), 3,37 (t, 1H), 3,74 (t, 2H), 3,92 (t, 2H), 7,06 (td, 1H), 7,28 - 7,37 (m, 1H).

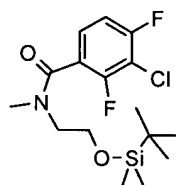
3-[(9-Cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-[(1S)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida também pode ser preparada pela via descrita a seguir:

N-(2- {[terc-butil (dimetil)silil]óxi} etil)-3-cloro-2,4-difluoro-N-metilbenzamida (100 mg, 0,275 mmol) foi adicionada a 3-hidróxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[(1S)-1-metil-2-(triisopropilsilil)óxi]etóxi} benzamida (123 mg, 0,275 mmol) e carbonato de potássio (76 mg, 0,551 mmol) em dimetilacetamida seca. A mistura foi aquecida em um microondas Smith Creator a 160 °C por 2 horas. Água (25 mL) foi adicionada à mistura de reação e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄), filtrados e evaporados. Purificação por cromatografia em coluna em sílica, eluindo com 50-100 % de acetato de etila em hexano, deu o composto título na forma de um óleo amarelo claro (500 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,29 (d, 3H), 2,09 (t, 1H), 3,23 (s, 3H),

3,59 (t, 2H), 3,71 -3,76 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,54 (t, 2H), 4,50 - 4,57 (m, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,52 (s, 1H)

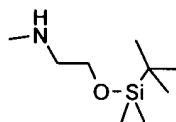
N-(2-{(terc-butil (dimetil)silil]óxi}etil)-3-cloro-2,4-difluoro-N-
5 metilbenzamida



Cloreto de 3-cloro-2,4-difluorbenzoíla (1,92 g, 9,1 mmol) foi adicionado lentamente a uma solução agitada de (2-{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}etil)metilamina (1,89 g, 10,0 mmol) em uma mistura 1:1 de solução de hidróxido de sódio 10 % e DCM a 0 °C. A mistura de reação foi então aquecida naturalmente até T.A. e agitada naturalmente por 5 horas. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 50 mL). Os extratos combinados foram secos (MgSO₄), filtrados e evaporados para dar um óleo amarelo claro. Purificação por cromatografia em coluna em sílica, eluindo com 0-50 % de acetato de etila em hexano, deu o composto título na forma de um óleo incolor (2,26 g).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 0,00 (s, 6H), 0,82 (s, 9H), 2,93 (s, 3H), 3,58 (t, 2H), 3,81 (t, 2H), 6,95 (dtd, 1H), 7,16 - 7,22 (m, 1H)

(2-{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}etil)metilamina



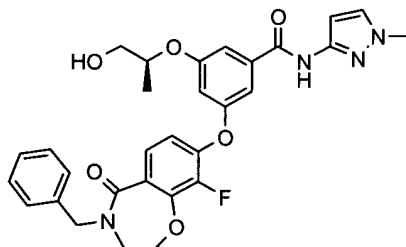
DIPEA (2,45 mL, 14,0 mmol) e cloreto de terc-butil dimetilsilila (1,51 g, 10,0 mmol) foram adicionados a uma solução de 2-(metilamino)etanol (751 mg, 10,0 mmol) em DCM seco (25 mL) em argônio e a mistura de reação agitada naturalmente a T.A. por 16 horas. Éter dietílico (50 mL) e água (50 mL) foram adicionados à mistura de reação e a fase aquosa foi extraída com éter dietílico (3 x 30 mL). Os extratos combinados

foram secos (MgSO₄), filtrados e evaporados para dar um óleo amarelo claro que foi seco em alto vácuo para dar o composto título (1,91 g).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 0,00 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 2,38 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 3,65 (t, 2H)

5 A preparação de 3-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-
{(1*S*)-1-metil-2-[(triiisopropilsilil)óxi]etóxi}benzamida está descrita no
exemplo 4.

Exemplo 6: 3-[(4-Benzil-9-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-
8-il)oxil-5-[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletoxil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-
10 il)benzamida



Uma suspensão de 3-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-
{(1*S*)-1-metil-2-[(triiisopropilsilil)óxi]etóxi}benzamida (200 mg, 0,447
mmol), 4-benzil-8,9-difluoro-3,4-diidro- 1,4-benzoxazepin-5(21))-ona (140
mg, 0,611 mmol) e carbonato de cézio (136 mg, 0,418 mmol) em DMA (3
15 mL) foi aquecida em um microondas a 150 °C por 1 hora. Água (5 mL) foi
adicionada e a mistura foi extraída com DCM (3 x 30 mL). Os extratos
orgânicos combinados foram lavados com água (2 x 20) e solução de
salmoura saturada (15 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e
evaporada para dar um óleo laranja. Purificação foi por cromatografia em
20 coluna, eluindo com 50-100 % de acetato de etila em hexano e
subseqüentemente por HPLC preparativa, eluindo com um gradiente 5-95 %
de acetonitrila em água em uma coluna Phenomenex Luna 10u C18(2) 100A,
para dar uma espuma amarelada (20 mg).

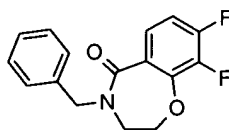
RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,22 (d, 5H), 3,44-3,56 (m, 5H), 3,61
25 (t, 2H), 3,76 (s, 4H), 4,34 (t, 2H), 4,49 - 4,59 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,83 (t,

2H), 6,54 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 10,82 (s, 1H). m/z 561 (M+H)⁺, 559 (M-H)-

A síntese de 3-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-((15)-1-metil-2-[(triisopropilsilil)óxi]etóxi}benzamida foi descrita no exemplo 4b.

5 A preparação de 4-benzil-8,9-difluoro-3,4-diidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-ona é descrita a seguir:

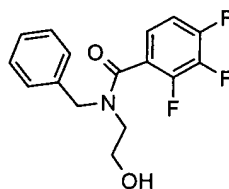
4-Benzil-8,9-difluoro-3,4-diidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-ona



Hidreto de sódio (25 mg, 0,615 mmol, 60 % de dispersão em óleo mineral) foi adicionado lentamente a uma solução de *N*-benzil-2,3,4-trifluoro-*N*-(2-hidroxietil)benzamida (190 mg, 0,615 mmol) em DMF (3 mL) e a solução amarela clara foi agitada a T.A. por 16 horas. Água foi adicionada à reação e a mistura foi subsequenteiramente extraída com DCM (4 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (3 x 20 mL) e solução de salmoura saturada então secas (MgSO₄), filtradas e evaporadas para dar o produto desejado na forma de um óleo incolor (130 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 3,5 (t, 2H), 4,3 (t, 2H), 4,8 (s, 2H), 6,92 (dd, 1H), 7,3-7,4 (m, 5H), 7,7 (m, 1H)

N-Benzil-2,3,4-trifluoro-*N*-(2-hidroxietil)benzamida

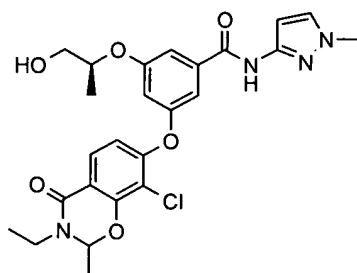


Cloreto de 2,3,4-trifluorbenzoíla (195 mg, 1 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado a uma solução agitada de *N*-benzil aminoetanol (166 mg, 1,1 mmol) em uma mistura de DCM (1 mL) e solução de hidróxido de sódio 10 % (1 mL) a 0 °C. Depois que a adição de cloreto ácido foi completa, a mistura foi aquecida a T.A. e agitada por aproximadamente 4 horas. As duas

camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 30 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (MgSO₄), filtradas e evaporadas para dar um óleo incolor (190 mg).

5 RMN ¹H δ (CDCl₃): 3,74 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 4,5 (s, 2H), 4,85 (s, 1H), 7,06 (td, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,28 - 7,37 (m, 1H). *m/z* 310 (M+H)⁺

Exemplo 7: 3-[(8-Cloro-3-etil-2-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)oxil-5-[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletoxil-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida



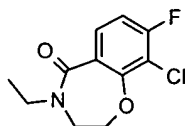
Uma suspensão de 3-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-
 {(15)-1-metil-2-[(triisopropilsilil)óxi]etóxi}benzamida (330 mg, 0,738
 10 mmol), 9-cloro-4-etil-8-fluoro-3,4-diidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-ona (180
 mg, 0,74 mmol) e carbonato de cézio (240 mg, 0,74 mmol) em DMA (2 mL)
 foi aquecida em um microondas a 150 °C por 1 hora. Água (5 mL) foi
 adicionada e a mistura foi extraída com DCM (3 x 30 mL). Os extratos
 orgânicos combinados foram lavados com água (2 x 20) e solução de
 15 salmoura saturada (15 mL). A fase orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada e
 evaporada para dar um óleo laranja. Purificação foi por cromatografia em
 coluna, eluindo com 50-100 % de acetato de etila em hexano e
 subseqüentemente por HPLC preparativa, eluindo com um gradiente 5-95 %
 de acetonitrila em água em uma coluna Phenomenex Luna 10u C18(2) 100A,
 20 para dar uma espuma amarelada (56 mg).

RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,14 (t, 3H), 1,22 (d, 3H), 1,54 (d, 3H), 3,44 3,58 (m, 2H), 3,70 (dd, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,56 (sextet, 1H), 4,82 (t, 1H), 5,87 (q, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 6,84 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 10,82 (s, 1H). *m/z* 515 (M+H)⁺, 513 (M-H)⁻

A síntese de 3-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-((15)-1-metil-2-[(triisopropilsilil)óxi]etóxi}benzamida foi descrita no exemplo 4b.

A preparação de 9-cloro-4-etil-8-fluoro-3,4-diidro-1,4-benzoxazepin-5(21)-ona é descrita a seguir:

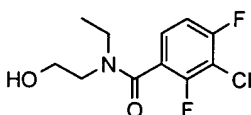
5 9-Cloro-4-etil-8-fluoro-3,4-diidro-1,4-benzoxazepin-5 (2*H*)-ona



Hidreto de sódio (35 mg, 0,913 mmol, 60 % de dispersão em óleo mineral) foi adicionado lentamente a uma solução de 3-cloro-2,4-difluoro-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbenzamida (220 mg, 0,836 mmol) em DMF (4 mL) e a solução amarela clara foi agitada a T.A. por 16 horas. Água foi
10 adicionada à reação e a mistura foi subsequenteamente extraída com DCM (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (3 x 20 mL) e solução de salmoura saturada então secas (MgSO₄), filtradas e evaporadas para dar o produto desejado na forma de um óleo incolor (180 mg).

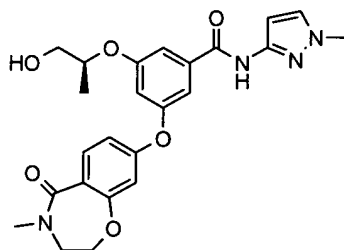
RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,25 (t, 3H), 3,5 (t, 3H), 3,65 (q, 2H), 4,52
15 (t, 2H), 6,97 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H). *m/z* 244 (M+H)⁺, 242 (M-H)⁻

3-Cloro-*N*-etil-2,4-difluoro-*N*-(2-hidroxietil)benzamida



Cloreto de 3-cloro-2,4-difluorbenzoíla (211 mg, 1 mmol) em DCM (1 mL) foi adicionado a uma solução agitada de 2-(etilamino)etanol (98 mg, 1,1 mmol) em uma mistura de DCM (1 mL) e solução de hidróxido de
20 sódio 10 % (1 mL) a 0 °C. Depois que a adição de cloreto ácido foi completa, a mistura foi aquecida a T.A. e agitada por aproximadamente 4 horas. As duas camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com DCM (3 x 30 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secas (MgSO₄), filtradas e evaporadas para dar um óleo incolor (220 mg). O material foi usado sem
25 purificação ou análise adicional.

Exemplo 8: 3-((1S)-2-Hidróxi-1-metiletóxi-5-((4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi))-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida



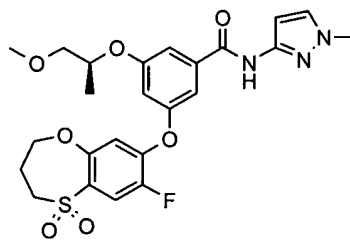
Paládio em carbono 10 % (30 mg) e trietilamina (2,0 mL) foram adicionados a uma solução de 3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-[(1S)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida (160 mg; 0,32 mmol) em THF seco (4 mL) e etanol seco (4 mL) em argônio. A reação foi desgaseificada e colocada em um balão de hidrogênio e agitada por 24 horas a T.A.. A mistura foi filtrada através de terra diatomácea e o filtrado foi evaporado. Purificação por cromatografia em coluna em sílica, eluindo com 0-5 % de metanol em DCM, rendeu um óleo incolor que solidificou *in vacuo* para dar o composto título na forma de uma espuma branca (62 mg, 33 %).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,23 (d, 3H), 2,00 (dd, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,51 (t, 2H), 3,64-3,71 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,34 (t, 2H), 4,46 (dq, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,70 - 6,72 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,38 (s, 1H)

m/z 467 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 465 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

A preparação de 3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-[(1S)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida está descrita no exemplo 5.

Exemplo 9: 3-E(7-Fluoro-5,5-dióxido-3,4-diidro-2H-1,5-benzoxatiepín-8-il)oxil-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil] óxi}-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida



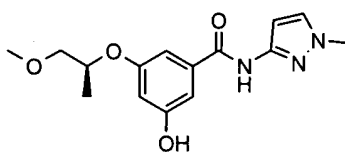
Uma suspensão de 3-[(2,4,5-trifluorofenil)sulfonyl]diidrofuran-2(3H)-ona (210 mg, 0,75 mmol), 3-hidróxi-5-[(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (254 mg, 0,83 mmol) e carbonato de potássio (414 mg, 3,0 mmol) em acetonitrila (4 mL) foi aquecida a 150 °C em microondas Smith Creator Microwave por 3,5 horas. A mistura de reação foi filtrada e evaporada para um óleo marrom que foi purificado por cromatografia em uma coluna de sílica, eluindo 0-30 % de metanol em DCM, para dar um óleo laranja. Isto foi adicionalmente purificado em uma coluna de alumina, eluindo com 0-10 % de metanol em DCM, para dar um óleo incolor que espumou em alto vácuo para dar um sólido branco (200 mg).

RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,30 (d, 3H), 2,26 - 2,32 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,52-3,59 (m, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,23 (t, 2H), 4,85 (sextet, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 10,98 (s, 1H). m/z 520 ($\text{M}+\text{H}^+$), 518 ($\text{M}-\text{H}^-$)

A preparação de 3-[(2,4,5-trifluorofenil)sulfonyl]diidrofuran-2(3H)-ona foi descrita no exemplo 3.

A preparação de 3-hidróxi-5-[(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida é descrita a seguir:

3-Hidróxi-5-[(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida

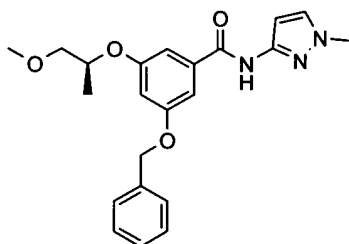


A uma solução de 3-[(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(fenilmetil)óxi]benzamida (7,07 g) em THF (50 mL) e metanol (50 mL) foi adicionado paládio em carbono 10 % (727 mg) na

forma de uma lama em THF (1 mL) e metanol (1 mL). A mistura foi colocada *in vacuo* e agitada em uma atmosfera de hidrogênio por 70 horas. A mistura foi filtrada através de terra diatomácea e a terra diatomácea lavada com metanol (2 x 100 mL), seguido por evaporação *in vacuo*. Os resíduos foram dissolvidos em acetato de etila (10 mL), tratados com isoexano (40 mL), o sólido filtrado e lavado com isoexano (50 mL) para disponibilizar o composto desejado (5,17 g) que foi usado sem purificação adicional.

RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,22 (d, 3H), 3,28 (s, 3H, obscuro pela água), 3,38-3,53 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,65 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 9,63 (br s, 1H), 10,60 (s, 1H). m/z 306 ($\text{M}+\text{H}^+$), 304 ($\text{M}-\text{H}^-$)

3-[(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-5-*N*-(1-metil-1*H*-pirazo 1-3-il)-5-[(fenilmetil)oxil benzamida

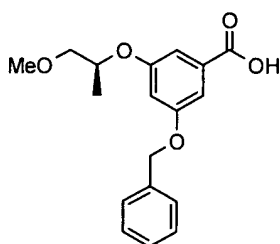


Uma solução de ácido 3-[(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-5-
 {[fenilmetil]óxi}benzóico (8,73 g) em DCM (150 mL) foi resfriada para 0 °C. Cloreto de oxalila (4,81 mL) e DMF (0,15 mL) foram lentamente adicionados com agitação. A mistura foi aquecida naturalmente a temperatura ambiente e agitada por 16 horas, em seguida os orgânicos foram removidos *in vacuo* e os resíduos azeotropados com tolueno (75 mL). O material bruto foi dissolvido em DCM (75 mL) e lentamente adicionado a uma suspensão agitada de 3-amino-1-metilpirazol (3,35 g) e DIPEA (14,4 mL) em DCM (75 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 18 horas, antes que os orgânicos fossem evaporados *in vacuo* e o resíduo dissolvido em acetato de etila (150 mL). Os orgânicos foram lavados com ácido clorídrico aquoso 1 M (100 mL) e salmoura (50 mL) e secos (MgSO_4), antes da evaporação *in vacuo*

para dar material bruto. Isto foi cromatografado em uma coluna 200 g Biotage Flash 75 SiO₂ (eluindo com 30 a 90 % de acetato de etila em isoexano) e evaporado *in vacuo* para disponibilizar o composto desejado (7,07 g).

5 RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,23 (d, 3H), 3,28 (s, 3H, obscuro pela água), 3,40-3,52 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,70 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 6,56 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,32-7,47 (br m, 5H), 7,58 (m, 1H), 10,73 (s, 1H). *m/z* 396 (M+H)⁺.

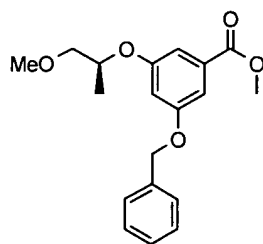
Ácido 3-[(1S)-2-Metóxi-(1-metiletil)óxi]-5-[[fenilmetil]óxi] benzóico



10 Uma solução de 3-[(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-5-[[fenilmetil]óxi] benzoato de metila (77,4 mmol) em uma mistura de THE (232 mL) e metanol (232 mL) foi tratada com uma solução de hidróxido de sódio 2 M (232 mmol) e a mistura de reação agitada por 4 horas à temperatura ambiente. A solução resultante foi diluída com água (250 mL) e a maioria do solvente orgânico removido *in vacuo*. A suspensão resultante foi lavada com
15 éter dietílico (3 x 200 mL) e as lavagens orgânicas descartadas. A solução aquosa resultante foi acidificada para pH 4 com solução de ácido clorídrico 2 M e extraída com acetato de etila (2 x 200 mL). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e evaporados para dar o composto desejado (99 % de rendimento).

20 RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,20 (d, 3H), 3,46 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,83 (app t, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,30-7,49 (m, 5H), 12,67 (br s, 1H)

3-[(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-5-[[fenilmetil]óxi] benzoato de metila



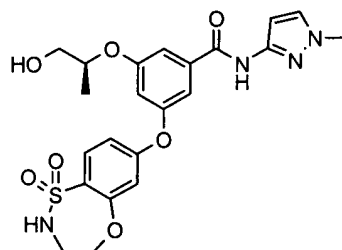
A uma solução de 3-hidróxi-5-{[fenilmetil]óxi}benzoato de metila (77,4 mmol) em THF foi adicionado trifenil fosfina suportada em polímero (51,7g de carga 3 mmol/g, 155 mmol) e (R)-(-)-1-metóxi-2-propanol (102 mmol). Uma solução agitada foi coberta com argônio e resfriada em um
5 banho de gelo. Uma solução de DIAD (116 mmol) foi adicionada gota-a-gota por seringa durante 10 minutos. A solução foi agitada por 20 minutos e filtrada, o resíduo lavado com THF (500 mL). O filtrado e as lavagens foram combinados e evaporados para dar o composto desejado que foi usado sem purificação adicional.

10 RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 3,26 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,63 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,30-7,47 (m, 5H)

O espectro de RMN ^1H também continha sinais consistentes com uma pequena quantidade de bis(1-metiletil)hidrazina-1,2-dicarboxilato.

15 A preparação de 3-hidróxi-5-{[fenilmetil]óxi}benzoato de metila está descrita no exemplo 1,

Exemplo 10: 3-[(1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)oxi]-5-{[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil] óxi}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida



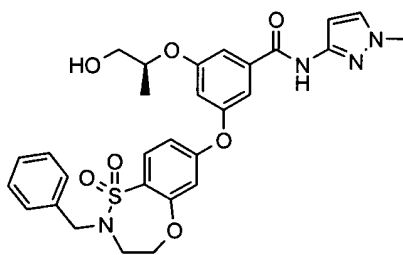
20 Paládio em carbono 10 % (30 mg) foi adicionado a 3-{[1,1-dióxido-2-(fenilmetil)-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-ila]óxi}-5-{[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (100

mg; 0,17 mmol) em THF seco (4 mL) e etanol seco (4 mL) em uma atmosfera de argônio. A reação foi desgaseificada e colocada em uma atmosfera de hidrogênio então agitada por 24 horas a 50 °C e 20 bar. A mistura foi filtrada através de terra diatomácea e o filtrado evaporado. Purificação por meio de cromatografia em coluna, eluindo com 50-100 % de acetato de etila em isoexano, rendeu um óleo incolor que solidificou *in vacuo* para dar o composto título na forma de uma espuma branca (21 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,3 (d, 3H), 2,0 (t, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,2 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,8 (t, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,75 (d, 1H) 6,77 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 8,5 (brs, 1H). fn/z 489 (M+H)⁺, 487 (M-Hy

A preparação de 3-{[1,1-dióxido-2-(fenilmetil)-3,4-diidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-7-ila]óxi} -5-{[(1S)-2-hidróxi-1-metiletil] óxi} -N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida é descrita a seguir:

3-{[1,1-dióxido-2-(fenilmetil)-3,4-diidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-7-ila]óxi}-5-{[(1S)-2-hidróxi-1-metiletil] óxi}-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida



N-(2-{[(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]óxi} etil)-2,4-difluoro-N-(fenilmetil)benzenossulfonamida (291 mg, 0,66 mmol) foi adicionado a 3-hidróxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-{(1,S)-1-metil-2- [(triisopropilsilil) óxi] etóxi} benzamida (296 mg, 0,66 mmol) e carbonato de potássio (183 mg, 1,31 mmol) em DMA seco (4 mL).

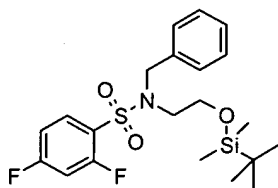
A mistura foi aquecida em um microondas Smith Creator a 150 °C por 45 mins. Água (25 mL) foi adicionada à mistura de reação e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos combinados

foram secos (MgSO_4), filtrados e evaporados. Purificação por cromatografia em coluna em sílica, eluindo com 80-90 % de acetato de etila em isoexano, disponibilizou o composto título na forma de um óleo incolor (450 mg).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,25 (d, 3H), 2,16 - 2,19 (m, 1H), 3,53 (t, 2H), 3,68 - 3,71 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,14 (t, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,50 (ddd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,09 (t, 1H), 7,22 (ddd, 1H), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,28 - 7,29 (m, 5H), 7,78 (d, 1H), 8,45 (s, 1H). m/z 579 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

A preparação de 3-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-
{(1*S*)-1-metil-2-[(triisopropilsilil)óxi]etóxi}benzamida foi descrita no exemplo 4b.

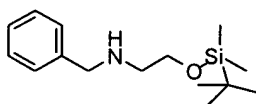
N-(2- {1(1,1-Dimetiletil)(dimetil) silil} óxi} etil)-2,4-difluoro-*N*-(fenilmetil)benzenossulfonamida



o seguinte processo foi realizado de acordo com a literatura anterior (JOC, 1988, 53 (7), 1372). Cloreto de 2,4-difluorobenzenossulfonila (436 mg, 2,05 mmol) foi adicionado lentamente a uma solução agitada de 2-
{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]óxi}-*N*-(fenilmetil)etanamina (600 mg, 2,26 mmol) em uma mistura 1:1 de solução de hidróxido de sódio 10 % e DCM (80 mL) a 0 °C. A mistura de reação foi aquecida naturalmente até T.A. e agitada naturalmente por 5 horas. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com DCM (3 x 50 mL). Os extratos combinados foram secos (MgSO_4), filtrados e evaporados para disponibilizar o composto título na forma de um óleo incolor (939 mg).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 0,00 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 3,39 (t, 2H), 3,60 (t, 2H), 4,64 (s, 2H), 6,96 - 7,04 (m, 2H), 7,31 - 7,39 (m, 5H), 7,98 (ddd, 1H). m/z 442 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

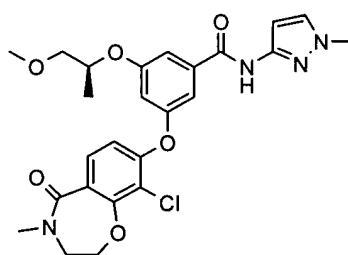
2- {[(1,1 -Dimetiletil)(dimetil) silil] óxi} -N-(fenilmetil) etanamina



Cloreto de terc-butildimetilsilila (1,50 g, 10,0 mmol) e DIPEA (2,45 mL, 14,0 mmol) foram adicionados a uma solução de 2-(benzilamino)etanol (1,51 mg, 10,0 mmol) em DCM seco (25 mL) em uma atmosfera de argônio e a mistura de reação agitada naturalmente a T.A. por 16 horas. Éter dietílico (50 mL) e água (50 mL) foram adicionados à mistura de reação e a fase aquosa foi extraída com éter dietílico (3 x 30 mL). Os extratos combinados foram secos (MgSO₄), filtrados e evaporados para dar um óleo amarelo claro que foi purificado por meio de cromatografia em coluna em sílica, eluindo com 0-50 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto título na forma de um óleo incolor (1,91 g).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 0,00 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 2,7 (t, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,75 (s, 2H), 7,25 (m, 5H). *m/z* 266 (M+H)⁺

Exemplo 11: 3-[(9-Cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)oxil-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etilóxi}] -N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida

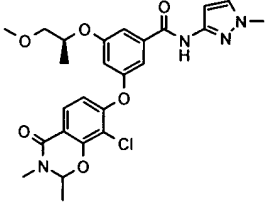
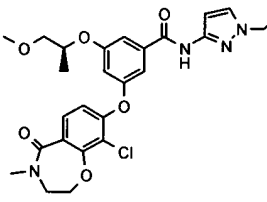


N-(2- [terc-butil (dimetil)silil]óxi} etil)-3-cloro-2,4-difluoro-N-metilbenzamida (705 mg, 1,94 mmol) foi adicionado a 3-hidróxi-5-[(15)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (592 mg, 1,94 mmol) e carbonato de potássio (536 mg, 3,88 mmol) em DMA (4 mL). A mistura foi aquecida em um microondas Smith Creator a 150 °C por 1 hora 45 mins. Água (25 mL) foi adicionada e a mistura de reação extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As fases orgânicas foram lavadas com água

(2 x 30 mL) e salmoura (2 x 30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄), filtrados e evaporados. Purificação por cromatografia em coluna em sílica, eluindo com 20-100 % de acetato de etila:hexano, disponibilizou o material desejado na forma de um óleo amarelo claro (218 mg, 22 %).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,25 (d, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,43 (dd, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,53 (t, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,48 (t, 2H), 4,50 - 4,55 (m, 1H), 6,69 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,41 (s, 1H); *m/z* 515 (M+H)⁺ 513 (M-H)⁻

Os seguintes compostos foram preparados de uma maneira análoga a partir de N-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-3-cloro-2,4-difluoro-*N*-metilbenzamida e o fenol correspondente.

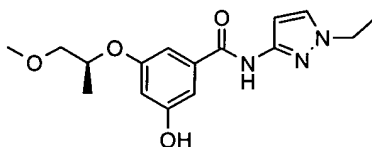
Exemplos	Estrutura	<i>m/z</i>	RMN ¹ H δ (CDCl ₃)
11a*		515 (M+H) ⁺ , 513 (M-H) ⁻	δ: 1,25 (d, 3H), 1,60 (d, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,43 (dd, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,49 - 4,54 (1n, 1H), 5,51 (q, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,38 (s, 1H)
11b		529 (M+H) ⁺ , 527 (M-H) ⁻	δ: 1,25 (3H, d), 1,39 (3H, t), 3,17 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,45-3,41 (1H, m), 3,49 - 3,53 (1H, m), 3,53 (2H, t), 3,99 (2H, 4,48 (2H, q), t), 4,55-4,52 (1H, m), 6,71 - 6,69 (2H, m), 6,73 (1H, d), 6,99 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,25 (1H, s), 7,62 (1H, d), 8,38 (1H, s),

* Exemplo 11a foi isolado em um rendimento de 12 % da mesma mistura de reação da que a do exemplo 11 foi isolado.

A preparação de N-(2-{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}etil)-3-cloro-2,4-difluoro-*N*-metilbenzamida e 3-hidróxi-5-[(1*S*)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida estão descritos anteriormente.

A preparação de N-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-3-hidróxi-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}benzamida, usada na síntese do exemplo 11b, é descrita a seguir.

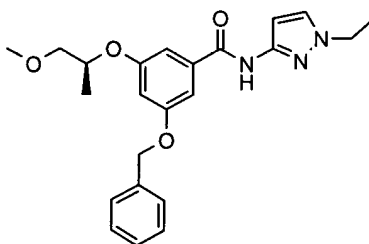
N-(1-Etil-1H-pirazol-3-il)-3-hidróxi-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}benzamida



Paládio em carbono 10 % (1,9 g, 50 % em peso) foi adicionado em argônio para N-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-3-{[(18)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(fenilmetil)óxi]benzamida (19,1 g, 46,7 mmol) em THF seco (100 mL) e etanol (100 mL). A mistura de reação foi desgaseificada, colocada em um balão de hidrogênio e agitada por 16 horas. A mistura foi filtrada através de terra diatomácea e o filtrado foi evaporado para dar um óleo marrom. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna em sílica, eluindo com 40-65 % de acetato de etila em hexano, para dar o produto desejado na forma de um óleo claro que cristalizou em repouso (11,35 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,21 (d, 6H), 1,38 (t, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,39 - 3,51 (m, 3H), 3,98 (q, 2H), 4,44-4,51 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,92 (s, 2H), 7,26 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,85 (s, 1H); m/z 320 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 318 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

N-(1-Etil-1*H*-pirazol-3-il)-3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(fenilmetil)óxi]benzamida



HATU (23,5 g, 61,83 mmol) foi adicionado a ácido 3-[(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-5-[(fenilmetil)óxi]benzóico (16,28 g, 51,53 mmol) seguido por adição de DMF (140 mL) e resfriado para 0 °C. 1-Etil-1*H*-pirazol-3-amina (6,86 g, 61,8 mmol) foi adicionado seguido por DIPEA (21,3 mL) e a reação agitada em argônio, a 0 °C, por 3 horas. O volume do solvente

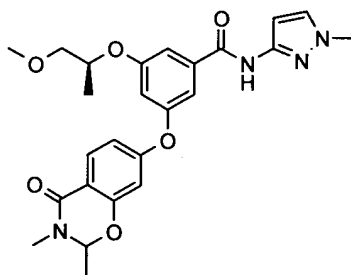
foi reduzido e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (500 mL), lavado com ácido cítrico (200 mL), solução de hidrogenocarbonato de sódio (150 mL) e solução de salmoura saturada (2 x 150 mL). A camada orgânica foi separada e seca (MgSO₄), filtrada e evaporada. Purificação por cromatografia em coluna em sílica, eluindo com 10-50 % de acetato de etila em hexano, disponibilizou o composto título na forma de um óleo amarelo claro (19,1 g).

¹H NMR (CDCl₃): 1,23 (d, 3H), 1,38 (t, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,42 (dd, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,97 (q, 2H), 4,49 (sextet, 1H), 4,99 (s, 2H), 6,66 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,28 - 7,37 (m, 5H), 8,58 (s, 1H); *m/z* 410 (M+H)⁺

A preparação de ácido 3-[(1*S*)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-5-{[fenilmetil]óxi}benzóico foi descrita anteriormente.

A preparação de 1-etil-1*H*-pirazol-3-amina está descrita na literatura [Chem. 10 Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.), 11, 1975, 212].

Exemplo 12: 3-E(2,3-Dimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)oxil-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida

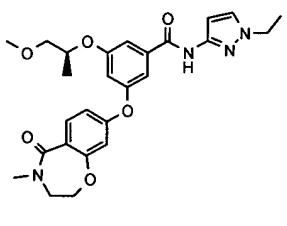
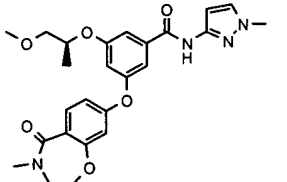


formato de amônio (122 mg, 1,9 mmol) foi adicionado em uma porção a uma solução de 3-[(8-cloro-2,3-dimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (100 mg, 0,19 mmol) em etanol (3 mL). A reação foi coberta com argônio e paládio em carbono 10 % (20 mg) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 140 °C por 10 minutos em um microondas Smith Creator depois que a completa conversão no produto desejado foi observada.

A mistura de reação foi filtrada através de terra diatomácea e a almofada de filtro foi bem lavada com acetato de etila. O filtrado foi evaporado *in vacuo* e o resíduo purificado por cromatografia em coluna em sílica, eluindo com 60-100 % de acetato de etila em hexano e então por cromatografia em alumina, eluindo com 20-60 % de acetato de etila em hexano, para disponibilizar o composto título na forma de um óleo incolor que espumou em alto vácuo (50 mg).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,29 (d, 3H), 2,09 (t, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,71 - 3,76 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,54 (t, 2H), 4,50 - 4,57 (m, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,52 (s, 1H)

Os seguintes compostos foram preparados de uma maneira análoga a partir dos compostos de cloro correspondentes.

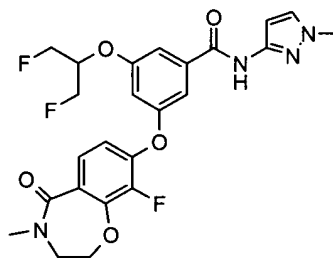
Exemplo	Estrutura	m/z	RMN ^1H (CDCl_3)
12a		495 + (M+H) ⁺ 493 (M-H) ⁻	δ : 1,25 (3H, d), 1,39 (3H, t), 3,15 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,45-3,42 (1H, m), 3,51-3,49 (1H, m), 3,55 (2H, t), 4,00 (2H, t), 4,34 (2H, t), 4,56 - 4,50 (1H, m), 6,50 (1H, d), 6,74-6,70 (2H, m), 6,73-6,72 (1H, m), 7,03 (1H, d), 7,20 (1H, s), 7,25 (1H, d), 7,8 (1H, d), 8,32 (1H, s)
12b		481 (M+H) ⁺ 479 (M-H) ⁻	δ : 1,27 (3H, d), 3,17 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,46 (1H, dd), 3,55 (1H, dd), 3,55 (2H, t), 3,77 (3H, s), 4,4 (2H, t), 4,55-4,60 (1H, m), 6,55 (1H, d), 6,73 (1H, d), 6,74-6,75 (1H, m), 6,77 (1H, t), 7,06 (1H, t), 7,23 (1H, t), 7,26 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,3 (1H, s br)

A síntese de 3-[(8-cloro-2,3-di metil-4-oxo- 3,4-diidro- 2H-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-5-[[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida, usada na preparação do exemplo 12, foi descrita no exemplo 11a. A síntese de 3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-N-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-5-[[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi]benzamida, usada na preparação do exemplo 12a, foi descrita no exemplo 11b.

A síntese de 3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-

benzoxazepin-8-il)óxi]-5-{[(15)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida, usada na preparação do exemplo 12b, foi descrita no exemplo 11,

Exemplo 13: 3-{[2-Fluoro-1-(fluorometil)etil]óxi}-5-{(9-fluoro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)oxil} N (1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida

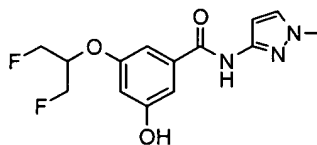


Uma solução de 3-{[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]óxi}-5-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (100 mg, 0,32 mmol), *N*-(2-{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]óxi}etil)-2,3,4-trifluoro-*N*-metilbenzamida (112 mg, 0,32 mmol) e carbonato de potássio (89 mg, 0,64 mmol) em DMA (2 mL) foi aquecida em um reator de microondas por 2 horas. Água (20 mL) foi adicionada e a solução extraída com acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com salmoura (20 mL), seca (MgSO₄) e evaporada a um a resíduo que foi tomado em DCM (10 mL) e TFA (5 gotas) adicionado. A mistura foi agitada a T.A. por 2 horas. O solvente foi evaporado a um resíduo, que foi cromatografado por HPLC preparativa em fase reversa C18, eluindo com 5-95 % de acetonitrila (+0,2 % de TFA) em água (+0,2 % de TFA), para dar o produto requerido (5 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 3,18 (s, 3H), 3,57 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,47 (t, 2H), 4,65 (m, 4H), 4,95 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,53 (m, 1H), 10,68 (s, 1H); *m/z* 506 (M+H)⁺

A preparação de *N*-(2-{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]óxi}etil)-2,3,4-trifluoro-*N*-metilbenzamida é descrita a seguir:

N-(2-{1(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]óxi}etil)-2,3,4-trifluoro-*N*-metilbenzamida



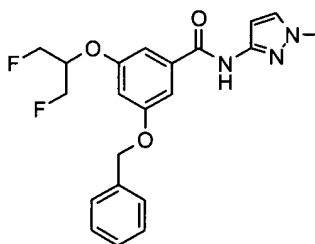
Cloreto de 2,3,4-trifluorbenzoíla (2,32 mL, 18,16 mmol) foi adicionado lentamente a uma mistura agitada de (2-{{terc-butil (dimetil)silil}óxi}etil)metilamina (3,44 g, 18,16 mmol) em DCM (200 mL) e solução aquosa de hidróxido de sódio 10 % (200 mL) a 0 °C. A reação foi aquecida naturalmente a T.A. e agitada por mais 24 horas. As fases foram separadas e a fase aquosa adicionalmente extraída com DCM (3 x 100 mL), os orgânicos combinados secos (MgSO₄), filtrados e o solvente removido *in vacuo* para dar um óleo amarelo claro. O resíduo foi cromatografado em sílica, eluindo com 0-50 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado na forma de um óleo incolor (5.22 g).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 0,00 & 0,06 (2xs, 6H), 0,79 & 0,82 (2xs, 9H), 2,96 & 3,10 (2xs, 3H), 3,25 & 3,58 & 3,82 (3xt, 4H), 6,90 - 7,07 (m, 2H) o espectro de RMN foi complicado em virtude da presença de rotâmeros.

A preparação de (2-{{terc-butil (dimetil)silil}óxi}etil)metilamina foi descrita anteriormente.

A preparação de 3-{{[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]óxi}-5-hidróxi-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida é descrita a seguir:

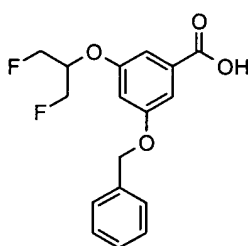
3-{{[2-Fluoro-1-(fluorometil)etil]óxi}-5-hidróxi-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida



Uma solução de 3-{{[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]óxi}-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(fenilmetil)óxi]benzamida (2,46 g, 6,13 mmol) e

carbono em paládio 10 % em peso (0,246 g) em etanol (100 mL) foi agitada naturalmente a T.A., em uma atmosfera de hidrogênio durante toda a noite. A solução foi filtrada através de Celite® e o resíduo foi lavado com metanol (100 mL). A solução foi evaporada para dar o composto desejado (1,78 g).

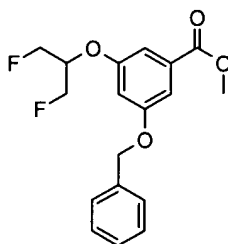
5 RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 3,78 (s, 3H), 4,72 (m, 4H), 4,97 (m, 1H), 6,57 (d, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,59 (s, 1H). m/z 312 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
3-{[2-Fluoro-1-(fluorometil) etil] óxi} -N-(1-metil-1H-pirazol-3-il) -5-[(phenylmetil)óxi]benzamida



10 Uma solução de ácido 3-{[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]óxi}-5-[(fenilmetil)óxi]benzóico (3,00 g, 9,31 mmol), 3-amino-1-metilpirazol (1,83 g, 18,6 mmol), HATU (4,60 g, 12,1 mmol) e DIPEA (3,25 mL, 18,6 mmol) em DMF (12 mL) foi agitada a T.A. durante toda a noite. Água (150 mL) foi adicionada e a solução particionada com acetato de etila (250 mL). A camada de acetato de etila foi separada, lavada com salmoura e seca (MgSO_4) e
 15 evaporada a um resíduo que foi cromatografado em sílica, eluindo com 50 % de acetato de etila em isoexano, para dar o produto desejado (2,46 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 3,69 (s, 3H), 4,57 (m, 5H), 5,00 (s, 2H), 6,70 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,01 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,30 (m, 5H), 8,68 (s, 1H); m/z 402 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

20 Ácido 3-{[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]óxi}-5-[(fenilmetil)óxi] benzóico

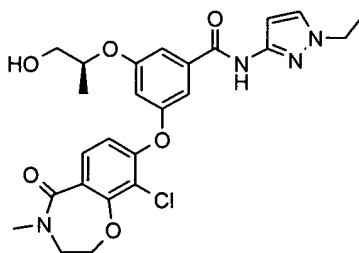


Uma solução de hidróxido de lítio monoidratado (2,32 g, 55,1

mmol) em água (100 mL) foi adicionada a uma solução de 3-{[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]óxi}-5-[(fenilmetil)óxi]benzoato de metila (7,41 g, 22,0 mmol) em THF (200 mL) e a mistura agitada naturalmente a T.A. durante toda a noite. O THF foi removido *in vacuo* e a solução resultante particionada entre água (100 mL) e acetato de etila (250 mL). A camada de acetato de etila foi separada, lavada com salmoura e seca (MgSO₄). A camada aquosa foi então ajustada para pH 7 por adição de ácido clorídrico 1 M e extraída com acetato de etila (75 mL). A camada de acetato de etila foi separada, lavada com salmoura e seca (MgSO₄). As camadas de acetato de etila foram combinadas e evaporadas para dar o produto requerido (6,404 g).

RMN ¹H (d₆-DMSO): 4,74 (m, 4H), 5,08 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,37 (m, 5H). *m/z* 231 (M-H)⁺

3-{[2-Fluoro-1-(fluorometil)etil]óxi}-5-[(fenilmetil) oxilbenzoato de metila



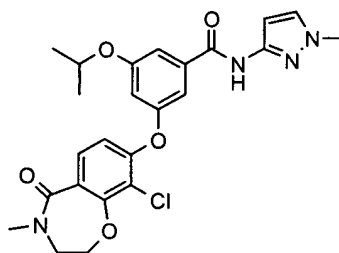
DIAD (7,63 mL, 38,7 mmol) foi adicionado gota-a-gota a uma solução de 3-hidróxi-5-{[fenilmetil]óxi}benzoato de metila (5,00 g, 19,4 mmol), 1,3-difluoropropan-2-ol (3 mL, 38,7 mmol) e trifenil fosfina (10,16 g, 38,7 mmol) em THF (100 mL) em uma atmosfera inerte a 0 °C. A solução alcançou T.A. naturalmente e agitou por 2 dias.

O THF foi removido *in vacuo* e o óleo residual lameado com uma mistura de 20 % de acetato de etila em isoexano. depois da agitação naturalmente por 90 minutos a mistura foi filtrada e o filtrado evaporado. O óleo residual foi cromatografado em sílica, eluindo com 30 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado (7,41g).

RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 3,85 (s, 3H), 4,71 (m, 4H), 5,03 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 7,01 (t, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,40 (m, 5H). *m/z* 335 (M-H)⁺

A preparação de 3-hidróxi-5-{[fenilmetil]óxi}benzoato de metila está descrita anteriormente.

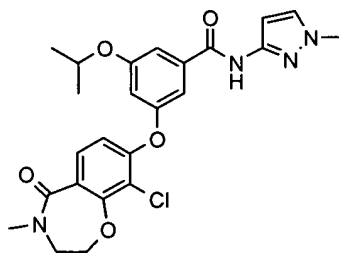
Exemplo 14: 3-[(9-Cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)oxil-N-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-5-{[(1S)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi}benzamida



Uma solução de 3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-N-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil] óxi} benzamida (300 mg, 0,57 mmol) em acetonitrila (10 mL) foi tratada com iodeto de trimetilsilila (0,404 mL) e agitada a T.A. em argônio por 3 horas. solução de tiosulfato de sódio (30 mL) foi adicionada para temperar a reação e a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 30 nL). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄), filtrados e evaporados para dar um óleo amarelo. Purificação por cromatografia em coluna em sílica, eluindo com 50-100 % de acetato de etila em hexano, deu o composto desejado na forma de um sólido amarelo claro (230 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,23 (d, 3H), 1,38 (t, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,53 (t, 2H), 3,67 - 3,70 (m, 2H), 3,99 (q, 2H), 4,48 (t, 3H), 6,68 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,44 (s, 1H); *m/z* 515 (M+H)⁺ 513 (M-H)⁻

Exemplo 15: 3-[(9-Cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)oxil-5-[(1-metiletil)oxil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida



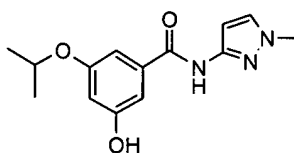
N-(2- [terc-butil (dimetil)silil]óxi}etil)-3-cloro-2,4-difluoro-*N*-metilbenzamida (705 mg, 1,94 mmol) foi adicionado a 3-hidróxi-5-[(1-metiletil)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (512 mg, 1,86 mmol) e carbonato de potássio (536 mg, 3,88 mmol) em DMA (25 mL) e a mistura foi aquecida a 135 °C por 5 horas. Água (100 mL) foi adicionada e a mistura de reação extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 30 mL), salmoura (2 x 30 mL), secas (MgSO₄), filtradas e evaporadas. Purificação por cromatografia em coluna em sílica, eluindo com 40-100 % de acetato de etila em hexano disponibilizou o composto desejado na forma de um óleo amarelo claro (300 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,28 (d, 6H), 3,17 (s, 3H), 3,53 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,48 (t, 2H), 4,48 - 4,55 (m, 1H), 6,63 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), *m/z* 485 (M+H)⁺ 483 (M-H)⁺

A preparação de N-(2-{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}etil)-3-cloro-2,4-difluoro-*N*-metilbenzamida está descrita anteriormente.

A preparação de 3-hidróxi-5-[(1-metiletil)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida é descrita a seguir:

3-Hidróxi-5-[(1-metiletil)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida

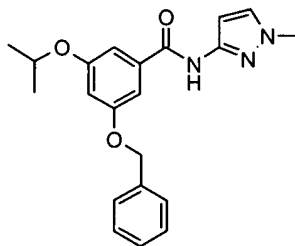


3-[(1-Metiletil)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(fenilmetil)óxi]benzamida (51 g; 0,14 mol) foi dissolvido em metanol (500 mL) e THE

(500 mL) e o frasco evacuado e purgado com argônio (3 vezes). Paládio em carbono 10 % (5,1 g) foi adicionado e o frasco adicionalmente evacuado e finalmente purgado com gás hidrogênio. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 20 horas. A mistura de reação foi evacuada e purgada com nitrogênio (3 vezes). O catalisador foi filtrado através de celite e o filtrado concentrado *in vacuo*. Acetato de etila foi adicionado e filtrado para dar o composto desejado. (30,5 g). Um segundo grupo de material foi obtido da mesma maneira (4,0 g).

RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,30 (d, 6H), 3,78 (s, 3H), 4,68 (sept, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 10,63 (s, 1H). n/z 276 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

3-[(1-Metiletil)óxi]-N-1-meth 1-1H-pirazol-3-il)-5-[(fenilmetil)óxi]benzamida

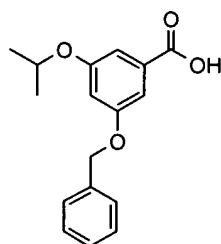


DMF (2 gotas) foi adicionado a uma solução de ácido 3-[(1-metiletil)óxi]-5-[(fenilmetil)óxi]benzóico (40,0 g, 0,14 mol) e cloreto de oxalila (14,6 mL, 0,17 mol) em DCM (700 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas e o DCM e excesso de cloreto de oxalila foram evaporados *in vacuo*. O cloreto ácido residual foi dissolvido em DCM (300 mL) e adicionado gota-a-gota a 1-metil-3-aminopirazol (14,25 g, 0,147 mol) e trietilamina (41 mL, 0,29 mol) em DCM (300 mL), a 0 °C. Agitado à temperatura ambiente por 24 horas. O DCM foi evaporado *in vacuo* e o resíduo particionado entre acetato de etila (400 mL) e ácido clorídrico 1 N (200 mL). A camada de acetato de etila foi lavada sequencialmente com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado (200 mL) e salmoura (100 mL), seca (MgSO_4) e evaporada *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado em sílica, eluindo com um gradiente de 50 % de acetato de etila em isoexano, para dar o

composto desejado (51 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,30 (d, 6H), 3,61 (s, 3H), 4,50 (sept, 1H), 5,01 (s, 2H), 6,66 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,39 (m, 5H), 9,50 (s, 1H). m/z 366 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

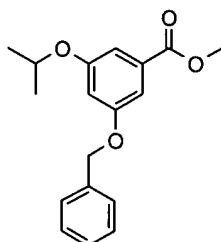
5 Ácido 3-[(1-metiletil)óxi]-5-[(fenilmetil)óxi]benzóico



A uma solução de 3-[(1-metiletil)óxi]-5-[(fenilmetil)óxi] benzoato de metila (37 g) em uma mistura 1:1 de THF:metanol (300 mL) foi adicionado solução de hidróxido de sódio 4 M (150 mL). A mistura foi refluxada por 45 minutos, depois dos quais os orgânicos foram removidos *in vacuo*. O aquoso foi acidificado para pH 4 com ácido clorídrico (2 M) e extraído com acetato de etila. Os orgânicos foram combinados, lavados com água e salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para dar o composto desejado (33,5 g), que foi usado sem purificação adicional.

15 RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,26 (d, 6H), 4,59-4,69 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,80 (app t, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,33 (app t, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,46 (d, 2H), 12,95 (s, 1H)

3-[(1-Metiletil)óxi]-5-[(fenilmetil)óxi]benzoato de metila



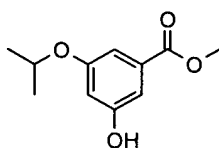
20 A uma solução de 3-hidróxi-5-[(1-metiletil)óxi]benzoato de metila (25 g) em DMF (250 mL) foi adicionado carbonato de potássio anidro (297 mmol) e brometo de benzila (143 mmol). A mistura foi agitada a 60 °C por 5 horas, então resfriada até a temperatura ambiente. O solvente foi

removido *in vacuo* e o resíduo particionado entre acetato de etila e água.

Os orgânicos foram combinados e lavados com água adicional, salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para dar o composto desejado (37 g) que foi usado sem purificação adicional.

5 RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,26 (d, 6H), 3,84 (s, 3H), 4,61-4,70 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,84 (t, 1H), 7,05 (app t, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,46 (d, 2H)

3-Hidróxi-5-[(1-metiletil)óxi]benzoato de metila



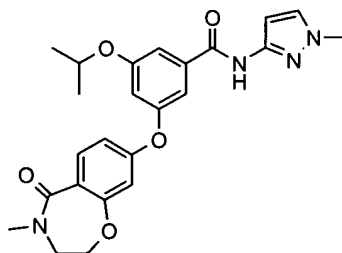
10 A uma solução agitada de 3,5-diidroxibenzoato de metila (0,1 mol) em DMF (180 mL) foi adicionado carbonato de potássio em pó (0,2 mol) e 2-iodopropano (0,1 mol) e a mistura resultante agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi vertida em água (1000 mL) e a mistura extraída com éter. Os extratos foram combinados e lavados sequencialmente com água (duas vezes) e salmoura; a solução foi seca

15 (MgSO_4), filtrada e evaporada *in vacuo* para dar o produto bruto na forma de um óleo amarelo claro (12,6 g). Esta foi tratada com tolueno (40 mL) e deixada em repouso durante toda a noite. O material insolúvel (fenol de partida) foi removido por filtração e o filtrado evaporado *in vacuo*. O óleo resultante foi cromatografado (cartuchos de sílica 2 x 90 g Biotage), eluindo

20 com hexano contendo acetato de etila (10 % aumentando para 15 % v/v). O composto título foi obtido na forma de um óleo (25 % de rendimento).

RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,2 (d, 6H), 3,8 (s, 3H), 4,5-4,6 (hept, 1H), 6,55 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 9,8 (s, 1H)

25 Exemplo 16: 3-[(1-Metiletil)oxil-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)oxil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida

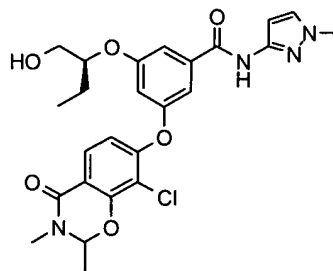


A uma solução de 3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-[(1-metiletil)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (160 mg, 0,32 mmol) em etanol (3 mL) foi adicionado formato de amônio (208 mg, 10 equivs) em uma porção. A reação foi coberta com argônio e paládio em carbono 10 % (40 mg) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 140 °C por 10 minutos em um microondas Smith Creator. A mistura de reação foi filtrada através de terra diatomácea e a almofada de filtro foi bem lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo purificado por cromatografia em alumina, eluindo com 50-100 % de acetato de etila em hexano, para disponibilizar o composto título na forma de um óleo incolor que espumou em alto vácuo (65 mg).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,25 (d, 6H), 3,15 (s, 3H), 3,53 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,35 (t, 2H), 4,48 - 4,55 (m, 1H), 6,53 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,42 (s, 1H); m/z 451 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 449 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

A preparação de 3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-[(1-metiletil)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida foi descrita no exemplo 15.

Exemplo 17: 3-[(8-Cloro-2,3-dimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)oxil-5-{{{(1*S*)-1-(hidroximetil)propil}óxi}}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida



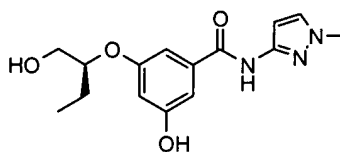
Uma solução de 3-hidróxi-5-{[(1S)-1-(hidroximetil)propil] óxi}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (200 mg, 0,66 mmol), *N*-(2-{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}etil)-3-cloro-2,4-difluoro-*N*-metilbenzamida (239 mg, 0,66 mmol) e carbonato de potássio (181 mg, 1,31 mmol) em DMA
5 (3 mL) foi aquecida em um reator de microondas a 160 °C por 6 horas. Água (20 mL) foi adicionada e a mistura de reação extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura (20 mL), seca (MgSO₄) e evaporada a um resíduo que foi cromatografado em sílica, eluindo com metanol 2 % em acetato de etila e então cromatografado por HPLC
10 preparativa em fase reversa C18, eluindo com 5-95 % de acetonitrila (+0,2 % de TFA) em água (+0,2 % de TFA), para dar o produto requerido (542 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 0,91 (t, 3H), 1,60 (d, 3H), 1,67 (quin, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,45 (m, 1H), 5,51 (q, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,75 (d, 1H),
15 10,32 (s, 1H); *m/z* 515 (M+H)⁺

A preparação de *N*-(2-{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}etil)-3-cloro-2,4-difluoro-*N*-metilbenzamida foi descrita anteriormente.

A preparação de 3-hidróxi-5-{[(1S)-1-(hidroximetil)propil] óxi}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida é descrita a seguir:

20 3-Hidróxi- 5-{f (1S)-1-(hidroximetil)propil] óxi} -*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida

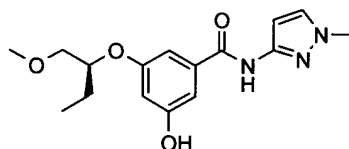


A uma solução de 3-hidróxi-5-({(1S)-1-[(metilóxi)metil]

propil}óxi)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (500 mg, 1,6 mmol) em acetonitrila (25 mL), iodotrimetilsilano (1,11 mL, 7,8 mmol) foi adicionado e a mistura resultante agitada por 16 horas. Solução de hidrogenocarbonato de sódio saturada (10 mL) foi adicionada, a solução agitada por 10 minutos, tiosulfato de sódio aquoso saturado (5 mL) foi adicionado então o acetonitrila foi removido *in vacuo*. A camada aquosa residual foi extraída com acetato de etila (3 x 40 mL) e as camadas orgânicas combinadas, secas (MgSO₄), filtradas e evaporadas e purificadas por cromatografia em coluna, eluindo com 85 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto título na forma de uma espuma incolor (405 mg).

RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 0,95 (t, 3H), 1,5-1,8 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,3 (m, 1H), 4,8 (t, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 9,6 (s, 1H); *m/z* 306 (M+H)⁺

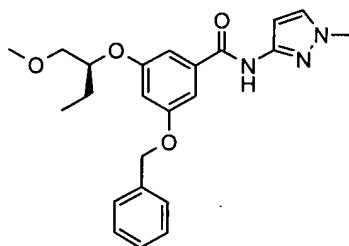
3-Hidróxi-5-((1*S*)-1-[(metilóxi)metil]propil}óxi)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida



A uma solução de 3-((1*S*)-1-[(metilóxi)metil]propil}óxi)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(fenilmetil)óxi]benzamida (4,6 g, 11 mmol) em 1:1 THF:metanol (100 mL) foi adicionado paládio em carbono 10 % p/p (450 mg) e a mistura resultante foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio por 6 horas. A atmosfera foi substituída com argônio e a mistura foi filtrada e evaporada para disponibilizar o composto título na forma de um sólido branco (3.6 g).

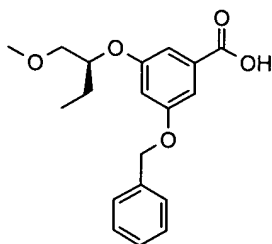
RMN ¹H δ (CDCl₃): 0,95 (t, 3H), 1,7 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,3 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,0 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 7,3 (s, 1H), 8,7 (s, 1H); *m/z* 320 (M+H)⁺

3-((1*S*)-1-[(Metilóxi)metil]propil}óxi)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-

[(fenilmetil)óxi]benzamida

A uma solução de ácido 3-((1S)-1-[(metilóxi)metil]propil}óxi)-5-[(fenilmetil)óxi]benzóico (4,75 g, 14,4 mmol) e 3-amino-1-metil-1*H*-pirazol (2,04 g, 21 mmol) em DMF (25 mL) foi adicionado HATU (8,53 g, 22,4 mmol) então DIPEA (7,0 mL, 40 mmol) e a mistura resultante foi agitada por 16 horas. A mistura foi particionada entre acetato de etila (100 mL) e água (30 mL). A camada orgânica foi separada, lavada com Ácido cítrico 1 N (30 mL), água (30 mL), bissulfito de sódio saturado (30 mL), água (30 mL) e salmoura (30 mL) então seca (MgSO₄) e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo com 50 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto título na forma de um óleo incolor (4,57 g).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 0,95 (t, 3H), 1,7 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,3 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,4 (m, 5H), 8,45 (s, 1H); *m/z* 410 (M+H)⁺

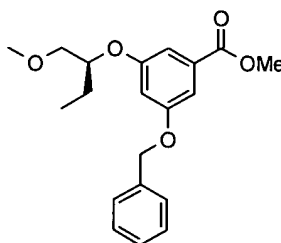
15 Ácido 3-((-1-[(metilóxi)metil]propil}óxi)-5-[(fenilmetil)óxi] benzóico

A uma solução de 3-((1S)-1-[(metilóxi)metil]propil}óxi)-5-[(fenilmetil)óxi]benzoato de metila (6,85 g, 20 mmol) em 3:1 THF:metanol (100 mL) foi adicionado solução de hidróxido de lítio 1 N em água (40 mL, 40 mmol), então um adicional de 100 mL de água foi adicionado em partes em intervalos enquanto que a mistura resultante foi agitada por 2 horas. Os solventes orgânicos foram removidos por evaporação e a solução turva

filtrada. O pH do filtrado foi ajustado para 3 pela adição de ácido clorídrico 2 M. Este foi extraído com acetato de etila (3 x 70 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO_4) e evaporados para disponibilizar o composto título na forma de um óleo incolor que solidificou (6,36 g),

5 RMN ^1H δ (CDCl_3): 0,95 (t, 3H), 1,7 (m, 2H), 3,4 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,3-7,5 (m, 7H); m/z 329 ($\text{M}-\text{H}$)⁻

3-((1S)-1-[(Metilóxi)metil]propil) óxi)-5-[(fenilmetil)óxi]benzoato de metila



10 Uma solução agitada de 3-hidróxi-5-{[fenilmetil]óxi}benzoato de metila (7,5 g, 29 mmol), (R)-1-metóxi-butan-2-ol (3,76 g, 36,25 mmol) e trifetil fosfina (9,5 g, 36,25 mmol) em THF seco (75 mL) foi resfriada em banho de gelo e uma solução de DEAD 40 % em tolueno (15,8 mL, 36,25 mmol) foi adicionada gota-a-gota durante 30 minutos. A mistura de reação
15 aqueceu naturalmente lentamente para 10 °C e foi agitada por 16 horas. O THF foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em 30 % de acetato de etila em isoexano e resfriado em gelo. O precipitado resultante foi removido por filtração e lavado com 10 % de acetato de etila em isoexano. O filtrado foi evaporado e purificado por cromatografia em coluna, eluindo com 10 % de
20 acetato de etila em isoexano, para dar o composto título na forma de um óleo incolor (6,85 g),

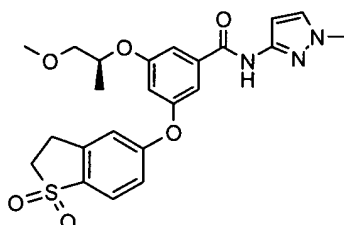
RMN ^1H δ (CDCl_3): 0,95 (t, 3H), 1,7 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 4,3 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,4 (m, 5H); m/z 345 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

25 A preparação de (R)-1-metóxi-butan-2-ol foi descrita na

literatura [Coke, J. L.; Shue, R. S., J. Org. Chem. 38, (1973), 2210-2211].

A preparação de 3-hidróxi-5-{[fenilmetil]óxi}benzoato de metila foi descrita anteriormente.

Exemplo 18: 3-[(1,1-dióxido-2,3-diidro-1-benzotien-5-il)oxil-5-(((1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida

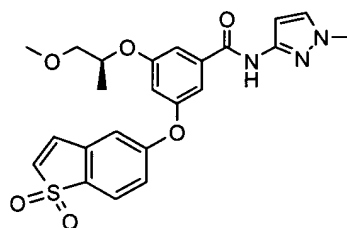


A uma solução de 3-[(1,1-dióxido-1-benzotien-5-il)óxi]-5-
 {[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida
 (113 mg, 0,24 mmol) em etanol (2,5 mL) foi adicionado formato de amônio
 (152 mg, 2,40 mmol) e paládio 10 % em carvão (25 mg) e a mistura resultante
 aquecida a 140 °C por 10 minutos em um reator de microondas. O catalisador
 foi filtrado e o resíduo reduzido, tomado em DCM mais um pouco de metanol
 e transferido para um cartucho de sílica, eluído com 0-3 % de metanol em
 DCM, para dar o composto desejado na forma de uma espuma clara (65 mg).

RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,31 (d, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,55 (m,
 4H), 3,64 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,82 (m, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,19
 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,81 (d, 1H),
 10,89 (s, 1H); *m/z* 472 (M+H)⁺

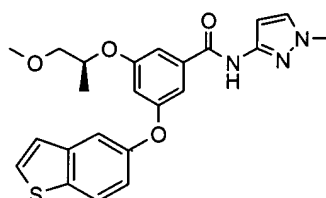
A preparação de 3-[(1,1-dióxido-1-benzotien-5-il)óxi]-5-
 {[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida é
 descrita a seguir:

3-1(1,1 -dióxido-1-benzotien-5-il)óxi]-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} -
 N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida



A uma solução de 3-(1-benzotien-5-ilóxi)-5-([(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida (178 mg, 0,41 mmol) em metanol (3 mL) a 0 °C foi adicionada gota-a-gota uma solução de oxona (752 mg, 1,22 mmol) em água (3 mL). A lama turva resultante foi aquecida naturalmente a T.A. e agitada por 16 horas. Água (20 mL) foi adicionada e a mistura extraída com DCM (3 x 20 mL). Os extratos combinados foram secos (MgSO₄), filtrados e evaporados. O material foi cromatografado em sílica, eluindo com 0-3 % de metanol em DCM, para dar o composto desejado na forma de um óleo amarelo (113 mg). *m/z* 470 (M+H)⁺

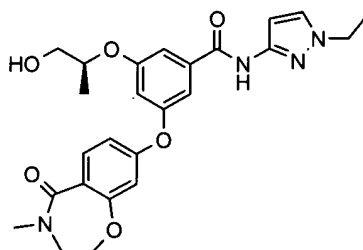
3-(1-Benzotien-5-ilóxi)-5-([(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida



3-Hidróxi-5-([(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida (610 mg, 2,0 mmol), 5-bromobenzotiofeno (639 mg, 3,0 mmol), bis(trifenil fosfina) brometo de cobre (372 mg, 0,40 mmol) e carbonato de cézio (1,95g, 6,0 mmol) em acetonitrila (7,5 mL) foram aquecidos a 160 °C por 15 horas. A mistura foi concentrada *in vacuo* e redissolvida em DCM (50 mL). Os orgânicos foram lavados com água (25 mL), salmoura (25 mL), secos (MgSO₄) e concentrados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado duas vezes em sílica, eluindo com 0-3 % de metanol em DCM, para dar o material desejado na forma de uma goma cinza (178 mg). *m/z* 438 (M+H)⁺

A preparação de 3-hidróxi-5-[(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida foi descrita anteriormente.

Exemplo 19: *N*-(1-Etil-1*H*-pirazol-3-il)-3-{F(1S)-2-hidróxi-1-metiletilóxi}-5-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)oxil benzamida

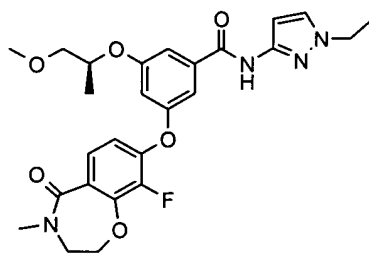


5 Uma solução de *N*-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]benzamida (125 mg, 0,25 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi tratada com iodeto de trimetilsilila (0,178 mL) gota-a-gota e agitada em T.A. em argônio por 2,5 horas. solução aquosa de tiosulfato de sódio (30 mL) foi adicionada
10 para temperar a reação e a mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄), filtrados e evaporados para dar um óleo amarelo. purificação foi realizada por cromatografia em coluna em sílica, eluindo com 50-100 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado na forma de uma espuma amarela
15 clara (50 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,21 (d, 3H), 1,45 (t, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,71 - 3,75 (m, 2H), 4,06 (q, 2H), 4,31 (t, 2H), 4,52 - 4,56 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,76 - 6,79 (m, 3H), 7,10 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,48 (s, 1H); *m/z* 481 (M+H)⁺, 479 (M-H)-

20 A preparação de *N*-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]benzamida foi descrita anteriormente.

Exemplo 20: *N*-(1-Etil-1*H*-pirazol-3-il)-3-[(9-fluoro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)oxil-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etillóxi}benzamida

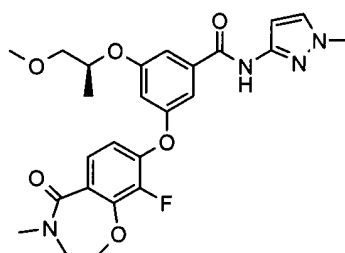


Uma suspensão de N-(2- {[(1,1 -dimetiletil)(dimetil)silil]óxi} etil)-2,3,4-trifluoro-*N*-metilbenzamida (300 mg, 0,86 mmol), N-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-3-hidróxi-5-{ [(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}benzamida (290 mg, 0,91 mmol) e carbonato de potássio (237 mg, 1,73 mmol) em DMA (20 mL) foi aquecida a 140 °C por 4 horas. A reação foi vertida em água (100 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL) e secas (MgSO₄), filtradas e evaporadas para dar um óleo laranja. Este foi purificado por cromatografia em coluna on alumina, eluindo com 30-100 % de acetato de etila em isoexano, para dar o produto desejado na forma de um óleo incolor (300 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,25 (d, 3H), 1,38 (t, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,43 (dd, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,73 (t, 2H), 3,98 (q, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,52 (quind, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,53 (s, 1H)

As preparações de N-(2- {[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]óxi} etil)-2,3,4-trifluoro-*N*-metilbenzamida e N-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-3-hidróxi-5-{ [(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}benzamida foram descritas anteriormente.

Exemplo 21: 3-((9-Fluoro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)oxil-5-{1(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etillóxi}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida

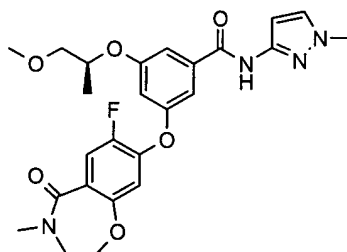


Uma suspensão de N-(2- {[(1,1 -dimetiletil)(dimetil)silil]óxi} etil)-2,3,4-trifluoro-*N*-metilbenzamida (300 mg, 0,86 mmol), 3-hidróxi-5-[(1*S*)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (278 mg, 0,91 mmol) e carbonato de potássio (237 mg, 1,73 mmol) em DMA (20 mL) foi aquecida a 140 °C por 1 hora. A mistura de reação foi vertida em água (100 mL) e extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (50 mL) e secas (MgSO₄), filtradas e evaporadas para dar um óleo laranja. Este foi purificado por meio de cromatografia em coluna em sílica, eluindo com 50-100 % de acetato de etila em isoexano, para dar o produto desejado na forma de um óleo incolor (322 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,25 (d, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,44 (dd, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,74 (t, 2H), 4,25 (t, 2H), 4,49 - 4,56 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,73 (t, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,20 - 7,20 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,68 (s, 1H); *m/z* 499 (M+H)⁺

As preparações de N-(2- {[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]óxi} etil)-2,3,4-trifluoro-*N*-metilbenzamida e 3-hidróxi-5-[(1*S*)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida foram descritas anteriormente.

Exemplo 22: 3-F(7-Fluoro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)oxil-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil] óxi}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida



Uma mistura de 7,8-difluoro-4-metil-3,4-diidro-1,4-benzoxazepin-5(2*R*)-ona (725 mg, 2,0 mmol), 3-hidróxi-5-[(1*S*)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (600 mg, 1,97 mmol) e

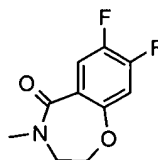
carbonato de potássio (550 mg, 3,88 mmol) em DMA (10 mL) foi aquecida a 160 °C por 5 horas. Água (20 mL) foi adicionada a a reação e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 30 mL) e salmoura (2 x 30 mL), secas (MgSO₄), filtradas e evaporadas para dar um óleo amarelo. Este foi purificado por cromatografia em coluna em sílica, eluindo com 20-100 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado na forma de uma espuma (65 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,25 (d, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,42 (dd, 1H), 3,48 - 3,52 (m, 1H), 3,51 (t, 2H), 3,73 (s, 3H), 4,30 (t, 2H), 4,48 - 4,55 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,70 - 6,72 (m, 2H), 7,01 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,36 (s, 1H); to/z 499 (M+H)⁺, 497 (M-H)⁻

A preparação de 3-hidróxi-5-[(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida foi descrita anteriormente.

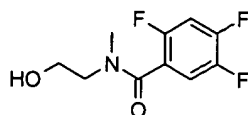
A preparação de 7,8-difluoro-4-metil-3,4-diidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-ona é descrita a seguir:

7,8-difluoro-4-metil-3,4-diidro-1,4-benzoxazepin-5 (2*H*)-ona



Hidreto de sódio (52 mg, 1,29 mmol) foi adicionado em partes a uma solução de 2,4,5-trifluoro-N-(2-hidroxietil)-N-metilbenzamida (300 mg, 1,29 mmol) em DMF (13 mL) e a reação foi agitada naturalmente a T.A. por 2 horas. Água (30 mL) foi adicionada e a solução branca foi extraída com acetato de etila (3 x 30 mL) e seca (MgSO₄), filtrada e evaporada para dar o composto desejado na forma de um óleo incolor (275 mg). O composto foi usado sem purificação adicional.

2,4,5-Trifluoro-N-(2-hidroxietil)-N-metilbenzamida

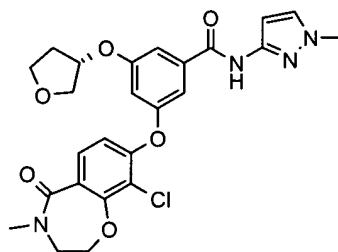


Cloreto de 2,4,5-trifluorbenzoíla (540 mg, 2,78 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 2-metilaminoetanol (0,185 mL, 3,06 mmol) em DCM (5 mL) e solução aquosa de hidróxido de sódio 10 % (5 mL) a 0 °C. Depois que a adição foi completa o banho de gelo foi removido e a reação foi aquecida naturalmente até T.A. e agitada por 3 horas. As fases foram então separadas e a fase aquosa extraída com DCM (3 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), filtradas e evaporadas para dar o composto desejado na forma de um óleo incolor (686 mg). Este material foi usado sem purificação adicional.

RMN ¹H δ (CDCl₃): 2,48 (t, 1H), 2,95 (s, 2H), 3,07 (s, 1H), 3,31 (t, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,84 (q, 1H), 6,86 - 6,95 (m, 1H), 7,14-7,24 (m, 1H).

Exemplo 23: 3-1(9-Cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)oxil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-1(3S)-tetraidrofuran-3-ilóxi]

benzamida



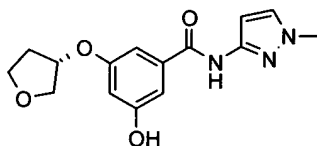
Uma mistura de 3-hidróxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[(3S)-tetraidrofuran-3-ilóxi]benzamida (539 mg, 1,77 mmol), N-(2-[(terc-butil(dimetil)silil]óxi}etil)-3-cloro-2,4-difluoro-N-metilbenzamida (539 mg, 1,77 mmol) e carbonato de potássio (490 mg, 3,55 mmol) em acetonitrila (15 mL) foi colocada em um reator de microondas Smith Creator e aquecida a 140 °C por 6 horas. Água destilada foi adicionada à reação e a camada aquosa extraída com DCM (3 x 30 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura (30 mL), seca (MgSO₄), filtrada e evaporada para dar um óleo amarelo. Este foi purificado por cromatografia em coluna, eluindo com 20-100 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto título (290 mg).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 2,09 - 2,15 (1H, m), 2,18 - 2,27 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,59 (2H, t), 3,76 (3H, s), 3,86 - 3,92 (1H, m), 3,94-4,00 (3H, m), 4,54 (2H, t), 4,95 (1H, d), 6,68 (1H, d), 6,78 - 6,81 (2H, m), 7,04-7,05 (1H, m), 7,16 - 7,17 (1H, m), 7,28 (1H, d), 7,70 (1H, d), 8,75 (1H, s); m/z 513 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

A preparação de N-(2- {[terc-butil (dimetil)silil]óxi}etil)-3-cloro-2,4-difluoro-*N*-metilbenzamida foi descrita anteriormente.

A preparação de 3-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(3*S*)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzamida é descrita a seguir:

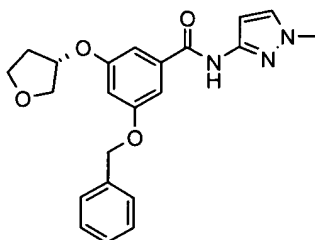
10 3-Hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(3*S*)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzamida



N-(1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-3-[(fenilmetil)óxi]-5-[(3*S*)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzamida (453 mg, 1,15 mmol) foi dissolvido em etanol (5 mL) e formato de amônio (182 mg, 2,88 mmol) foi adicionado em uma porção. A reação foi coberta com argônio e paládio 10 % em carbono ativado (30 mg) foi adicionado. Esta mistura foi aquecida a 140 °C por 10 minutos em um microondas Smith Creator. O catalisador foi filtrado e os voláteis removidos *in vacuo* para dar o produto título na forma de um sólido branco (339 mg).

20 RMN ^1H δ (CDCl_3): 2,06 - 2,14 (1H, m), 2,15-2,22 (1H, m), 3,72 - 3,73 (3H, s), 3,84-3,89 (1H, m), 3,92 - 3,98 (3H, m), 4,88 (1H, m), 6,53 (1H, t), 6,78 (1H, d), 6,89 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,28 (1H, d), 9,27 (1H, s); m/z 304 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

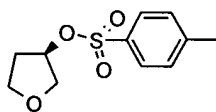
25 N-(1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-3-[(fenilmetil)óxi]-5-[(3*S*)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzamida



Uma suspensão de 3-hidróxi-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-
 [(fenilmetil)óxi]benzamida (450 mg, 1,39 mmol), 4-metilbenzenossulfonato
 de (3*R*)-tetraidrofuran-3-ila (507 mg, 2,09 mmol) e carbonato de potássio
 (481 mg, 3,48 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi agitada em um microondas
 5 Smith Creator a 160 °C por 3 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e
 acetato de etila adicionado. Os orgânicos foram lavados com água (40 mL),
 salmoura (40 mL), secos (MgSO₄), filtrados e o solvente removido *in vacuo*
 para dar uma espuma amarela que foi cromatografada em sílica, eluindo com
 um gradiente de 0-100 % de acetato de etila em isoexano, para dar o
 10 composto título na forma de uma espuma branca (452 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 2,09 - 2,14 (1H, m), 2,14-2,24 (1H, m),
 3,68 (3H, s), 3,86 - 3,91 (1H, m), 3,94-3,98 (3H, m), 4,89 (1H, s), 5,03 (2H,
 s), 6,64 (1H, t), 6,85 (1H, s), 6,96 (1H, d), 7,07 (1H, t), 7,27 (1H, m), 7,33-
 7,41 (5H, m), 9,31 (1H, s); *m/z* 394 (M+H)⁺.

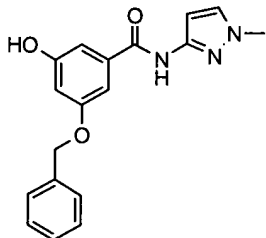
15 4-Metilbenzenossulfonato de (3*R*)-Tetraidrofuran-3-ila



Cloreto de 4-tolueno sulfonila (1,65 g, 8,63 mmol) foi
 adicionado a uma solução de R-3-hidroxitetraidrofurano (0,8 g, 9,08 mmol) e
 piridina (0,88 mL, 10,9 mmol) em DCM (15 mL). A reação foi agitada a T.A.
 por 72 horas. Água (10 mL) e ácido clorídrico 1 M (1 mL) foram adicionados
 20 e a mistura extraída com DCM (15 mL). A camada orgânica foi lavada com
 salmoura (20 mL), seca (MgSO₄), filtrada e reduzida *in vacuo* para dar um
 óleo amarelo que foi cromatografado em sílica, eluindo com um gradiente de
 0-50 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado (1,0 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 2,13 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 3,80-3,95 (m, 4H), 5,15 (m, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,81 (d, 2H).

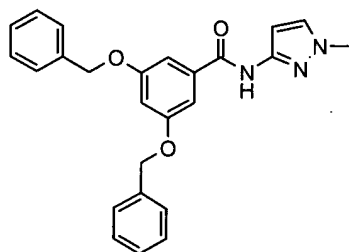
3-Hidróxi-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[(fenilmetil)óxi] benzamida



Uma suspensão de N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-3,5-bis[(fenilmetil)óxi]benzamida (1,0 g, 2,42 mmol) foi dissolvida em etanol (12 mL) e formato de amônio (229 mg, 3,63 mmol) foi adicionado em uma porção. A reação foi coberta com argônio e paládio 10 % em carbono ativado (10 mg) foi adicionado. Esta mistura foi aquecida a 140 °C por 5 minutos em um microondas Smith Creator. O catalisador foi filtrado e os voláteis removidos *in vacuo*, o resíduo foi cromatografado em sílica, eluindo com um gradiente de 30-100 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto título na forma de um sólido branco (378 mg).

RMN ^1H δ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$): 3,78 (3H, s), 5,13 (2H, s), 6,55-6,57 (2H, m), 6,99 (1H, s), 7,17 (1H, s), 7,34-7,48 (5H, m), 7,60 (1H, d), 9,74 (1H, s), 10,70 (1H, s); m/z 324 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N (1-Metil-1*H*-pirazol-3-il)-3,5-bisj(fenilmetil)óxi]benzamida

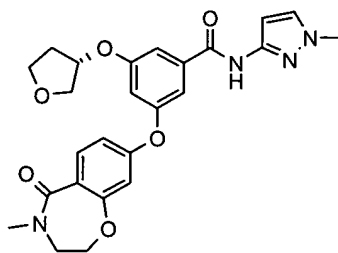


Cloreto de oxalila (7,71 mL, 89,7 mmol) foi adicionado gota-a-gota a uma suspensão de ácido 3,5-dibenzil oxibenzóico (20,0 g, 59,8 mmol) em DCM (0,5 L) em argônio. A reação foi agitada a T.A. por 6 horas depois de cujo tempo os voláteis foram removidos *in vacuo*. O resíduo foi

tomado em DCM (300 mL) e uma solução de 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina (5,81 g, 59,8 mmol) em DCM (50 mL) foi adicionada gota-a-gota. A solução resultante foi agitada por 16 horas a T.A. depois de cujo tempo um precipitado se formou. O sólido foi isolado por filtração e recristalizado a partir de etanol para dar o composto título na forma de um sólido branco (14.8 g).

RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 3,84 (3H, s), 5,17 (4H, s), 6,59 (1H, d), 6,84 (1H, t), 7,33-7,46 (12H, m), 7,62 (1H, d), 10,83 (1H, s); m/z 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

10 Exemplo 24: 3-[(4-Metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)oxil-N (1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(3*S*)-tetraidrofurano-3-iloxil benzamida



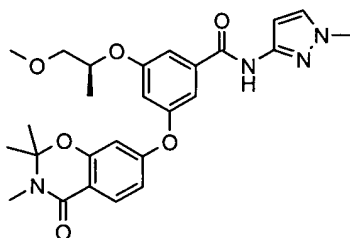
3-[(9-Chloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(3*S*)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzamida (150 mg, 0,29 mmol) foi dissolvido em etanol (5 mL) e formato de amônio (147 mg, 2,33 mmol) foi adicionado em uma porção. A reação foi coberta com argônio e paládio 10 % em carvão (10 mg) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 140 °C por um total de 55 minutos em um reator de microondas Smith Creator depois de cujo tempo um adicional de 100 mg de formato de amônio e 10 mg de catalisador foram adicionados e a suspensão aquecida por mais uma hora. O catalisador foi filtrado e os voláteis removidos *in vacuo* para dar o produto bruto na forma de um óleo incolor. Este resíduo foi purificado por HPLC preparativa de fase reversa, eluindo com 5 – 95 % de acetonitrila em água (+ 0,2 % de TFA), para dar o composto título na forma de uma espuma incolor (95 mg).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 2,12 - 2,19 (1H, m), 2,23-2,32 (1H, m),

3,23 (3H, s), 3,59 (2H, t), 3,88 - 3,91 (4H, m), 4,01 (3H, m), 4,42 (2H, t), 5,15-5,17 (1H, m), 6,61 (5H, d), 6,78 - 6,79 (1H, m), 6,80 (1H, t), 7,02 (1H, d), 7,33-7,36 (2H, m), 7,38 - 7,40 (1H, m), 7,85 (1H, d), 10,58 (1H, s); m/z 479 (M+H)⁺.

5 A preparação de 3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(3*S*)-tetraidrofuran-3-ilóxi]benzamida foi descrita anteriormente.

Exemplo 25: 3-{[(1*S*)-1-Metil-2-(metilóxi)etilóxi]}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(2,2,3-trimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*--1,3-benzoxazin-7-il)oxil
10 benzamida

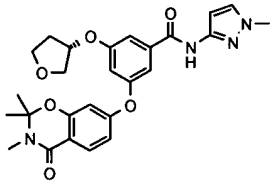
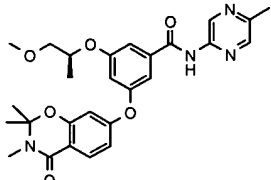
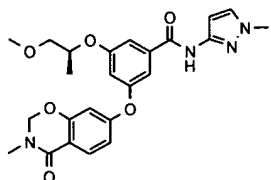
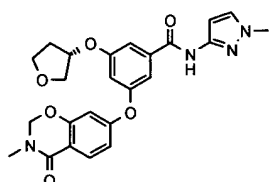
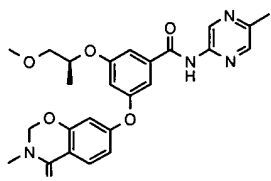
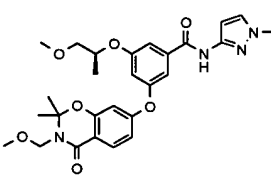
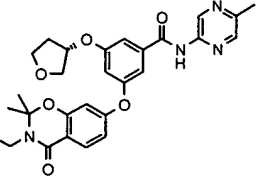


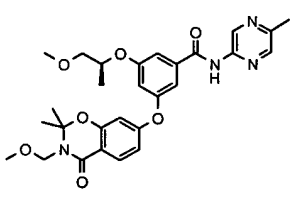
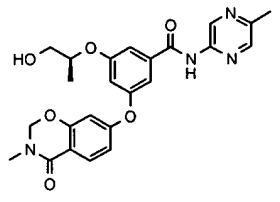
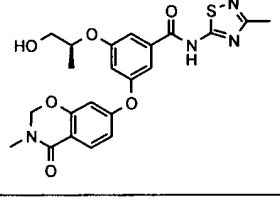
Uma mistura de 3-hidróxi-5-[(1*S*)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida (0,25 g, 0,82 mmol), 7-fluoro-2,2,3-trimetil-2,3-diidro-4*H*-1,3-benzoxazin-4-ona (172 mg, 0,82 mmol) e carbonato de potássio (226 mg, 1,64 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi agitada
15 em um reator de microondas a 160 °C por 12 horas. A mistura foi reduzida *in vacuo* e acetato de etila (50 mL) adicionado. A mistura foi lavada com água (50 mL), salmoura (50 mL), seca (MgSO₄) e reduzida *in vacuo* para dar um óleo marrom que foi cromatografado em sílica, eluindo com 0-10 % de metanol em DCM, para dar o composto desejado na forma de uma espuma
20 branca (122 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,25 (d, 3H), 1,56 (s, 6H), 2,99 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,42 - 3,53 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 4,53 (sextet, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,73-6,78 (m, 2H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 8,56 (s, 1H); m/z 495 (M+H)⁺

25 Os seguintes compostos foram sintetizados de uma maneira

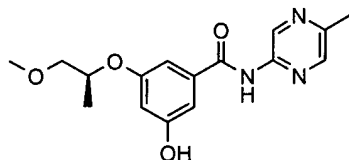
análoga a partir do fenol e fluoreto aromático apropriados.

Exemplo	Estrutura	m/z	RMN ¹ H (CDCl ₃)
25a		495 (M+H)	δ: 1,57 (s, 6H), 2,02 - 2,23 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,81 - 3,96 (m, 4H), 4,88-4,95 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,60-6,63 (m, 1H), 6,69 (t, 1H), 6,74-6,77 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,59 (s, 1H)
25b		507 (M+H) ⁺	δ: 1,35 (d, 3H), 1,65 (s, 6H), 2,58 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,52 - 3,63 (m, 2H), 4,60 - 4,67 (m, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,70 - 6,72 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,56 (s, 1H)
25c		467 (M+H) ⁺	δ: 1,23 (d, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,45-4,52 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,43 (d, 1H), 6,64-6,67 (m, 1H), 6,72 - 6,73 (m, 2H), 7,02 - 7,03 (m, 1H), 7,19 - 7,21 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,92 (s, 1H)
25d		465 (M+H) ⁺	δ: 2,02 - 2,23 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,80 - 3,86 (m, 1H), 3,89 - 3,95 (m, 3H), 4,88 - 4,91 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,46 (d, 1H), 6,65-6,68 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,41 (s, 1H)
25e		479 (M+H) ⁺	δ: 1,35 (d, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,51 - 3,62 (m, 2H), 4,60 - 4,65 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,75-6,77 (m, 1H), 6,86 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,54 (d, 1H)
25f		525 (M+H) ⁺	δ: 1,25 (d, 3H), 1,64 (s, 6H), 3,32 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,40 - 3,52 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,48 - 4,54 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 6,61-6,64 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,20 - 7,22 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,51 (s, 1H)
25g		535 (M+H) ⁺	δ: 1,65 (s, 6H), 2,06 - 2,24 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,82 - 3,96 (m, 4H), 4,90 - 4,94 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 6,40 (d, 1H), 6,63-6,65 (m, 1H), 6,73 (t, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,19 - 7,20 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,47 (s, 1H)

25h		537 (M+H) ⁺	δ: 1,27 (d, 3H), 1,65 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,40 - 3,54 (m, 2H), 4,52 - 4,59 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 6,39 (d, 1H), 6,63-6,65 (m, 1H), 6,80 (t, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,47 (d, 1H)
25i		465 (M+H) ⁺	δ: 1,32 (d, 3H), 2,12 (t, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,72 - 3,81 (in, 2H), 4,52 - 4,61 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,54 (d, 1H), 6,73-6,76 (m, 1H), 6,83 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,53 (d, 1H)
25j		471 (M+H) ⁺	δ: 1,29 (d, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,73-3,80 (m, 2H), 4,51 - 4,59 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,54 (d, 1H), 6,69 - 6,71 (m, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,92 (d, 1H), 10,91 (s, 1H)

As preparações de 3-hidróxi-5-[(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida, 3-hidróxi-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(3S)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzamida e 3-hidróxi-5-[[1-(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-2-il)benzamida foram descritas anteriormente. A preparação de 3-hidróxi-5-[[1-(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi]-N-(5-metilpirazin-2-il)benzamida, usada nos exemplos 25b, 25e e 25h é descrita a seguir:

3-Hidróxi-5-[[1-(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi]-N-(5-metilpirazin-2-il)benzamida

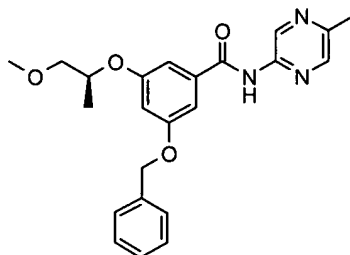


Paládio 10 % em carvão (700 mg) foi adicionado a uma solução de 3-[[1-(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi]-N-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(fenilmetil)óxi]benzamida (7,0 g, 17,2 mmol) em etanol (125 mL) e a mistura agitada em T.A. em uma atmosfera de hidrogênio por 4 horas. O catalisador foi removido por filtração e o etanol evaporado *in vacuo*. O resíduo foi cristalizado a partir de acetato de etila para dar o composto

desejado (4.22 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,25 (d, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 2H), 4,5 (m, 1H), 6,3 (br, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,45 (s, 1H) e 9,5 (s, 1H). m/z 318 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 3-[[[(1S)-2-metil-2-(metilóxi)etil] óxi]-N-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(fenilmetil)óxi]benzamida



Cloreto de oxalila (2,1 mL, 24,0 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido 3-[(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-5-{[fenilmetil]óxi} benzóico (6,32 g, 20,0 mmol) em DCM (100 mL) e a mistura agitada a T.A. por 4 horas. A mistura foi evaporada *in vacuo* a um resíduo, que foi tomado em DCM (25 mL) e adicionado a uma mistura agitada de 2-amino-5-metilpirazina (2,29 g, 21,0 mmol) e piridina (1,94 mL, 24,0 mmol) em DCM (100 mL) a 5 °C - 10 °C. A mistura foi agitada a T.A. por 18 horas, o DCM evaporado *in vacuo*. O resíduo foi particionado entre água (50 mL) e acetato de etila (150 mL), a camada orgânica lavada com salmoura, seca (MgSO_4) e evaporada a um resíduo, que foi cromatografado em sílica, eluindo com 50 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado (7,0 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,3 (d, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 2H), 4,5 (m, 1H), 5,0 (s, 2H), 6,7 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 8,05 (s, 1H), 8,3 (s, 1H) e 9,5 (s, 1H). m/z 408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

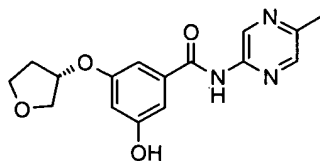
A preparação de 2-amino-5 metilpirazina está descrita na literatura [Tetrahedron 5 Lett. 2002, 9287].

A preparação de ácido 3-[(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-5-{[fenilmetil]óxi}benzóico foi descrita anteriormente.

25 A preparação de 3-hidróxi-N-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3S)-

tetraidrofuran-3-ilóxi]benzamida, usada no exemplo 25g, é descrita a seguir:

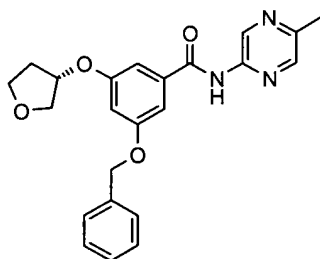
3-Hidróxi-N-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3S)-tetraidrofuran-3-ilóxi]benzamida



Paládio 10 % em carvão (500 mg) foi adicionado a uma solução de N-(5-metilpirazin-2-il)-3-[(fenilmetil)óxi]-5-[(3S)-tetraidrofuran-3-ilóxi]benzamida (5,0 g, 12,34 mmol) em etanol (50 mL) e THE (100 mL) e a mistura agitada em uma atmosfera de hidrogênio a T.A. por 16 horas. A mistura foi filtrada através de Celite®, os solventes evaporados *in vacuo* a um resíduo que foi cristalizado a partir de acetato de etila para dar o material desejado (3,6 g).

10 RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 2,0 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 3,75-3,95 (m, 4H), 5,1 (m, 1H), 6,5 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 10,8 (s, 1H); m/z 316 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

N-(5-Metilpirazin-2-il)-3-[(fenilmetil)óxi]-5-[(3S)-tetraidrofuran-3-ilóxi]benzamida



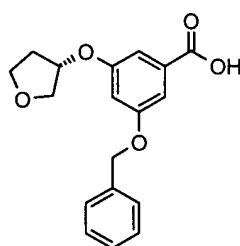
15 Cloreto de oxalila (1,9 mL, 22,2 mmol) e DMF (1 gota) foram adicionados a uma solução de ácido 3-[(fenilmetil)óxi]-5-[(3S)-tetraidrofuran-3-ilóxi]benzóico (5,8 g, 18,5 mmol) em DCM (100 mL) e a mistura agitada a T.A. por 16 horas. A mistura foi evaporada *in vacuo* a um resíduo que foi redissolvido em DCM (25 mL) e adicionado a uma mistura agitada de 2-amino-5-metilpirazina (2,22 g, 20,35 mmol) e piridina (1,81 mL, 22,2 mmol) em DCM (100 mL) a 5 °C - 10 °C. A mistura foi agitada a T.A. por 18 horas, o DCM evaporado *in vacuo* para dar um resíduo que foi particionado entre

20

água (50 mL) e acetato de etila (125 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO_4) e evaporada a um resíduo que foi cromatografado em sílica, eluindo com 60 % de acetato de etila em isoexano, para dar o material desejado (5,1 g).

5 RMN ^1H δ (CDCl_3): 2,1 - 2,2 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 3,8 - 3,95 (m, 4H), 4,9 (m, 1H), 5,0 (s, 2H), 6,6 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,35 (m, 5H), 8,05 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,5 (s, 1H); m/z 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

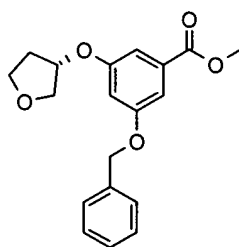
Ácido 3-[(fenilmetil)óxi]-5-[(3S)-tetraidrofurano-3-ilóxi] benzoico



Uma solução de hidróxido de lítio monoidratado (3,78 g; 90,0 mmol) em água (50 mL) foi adicionada a uma solução de 3-[(fenilmetil)óxi]-5-[(3S)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzoato de metila (10,0 g, 30 mmol) em THF (100 mL) e a mistura agitada a T.A. por 18 horas. O THF foi removido *in vacuo*, o resíduo aquoso tratado com ácido clorídrico 1 M (90,0 mL) então extraído com acetato de etila (3 x 100 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO_4) e concentrados *in vacuo* para dar o material desejado (9,00 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 2,0 - 2,2 (m, 2H), 3,7 - 3,95 (m, 4H), 4,85 (m, 1H), 5,0 (s, 2H), 6,65 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,25-7,4 (m, 6H); m/z 315 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 3-[(Fenilmetil)óxi]-5-[(3-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzoato de metila



Uma mistura de 3-hidróxi-5-{[fenilmetil]óxi}benzoato de

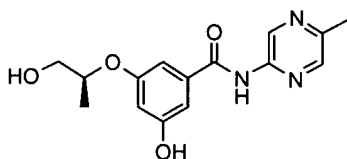
metila (18,8 g, 72,75 mmol), 4-metilbenzenossulfonato de (3R)-tetraidrofuran-3-ila (18,5 g, 76,4 mmol) e carbonato de potássio (20,08 g, 145,5 mmol) em butironitrila (250 mL) foi aquecida a 130 °C por 3 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e acetato de etila adicionado. Os orgânicos foram lavados com água (40 mL), solução de hidróxido de sódio 0,5 M (40 mL), salmoura (40 mL), secos (MgSO₄), filtrados e o solvente removido *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado em sílica, eluindo com um gradiente de 0-5 % de metanol em DCM, para dar o composto desejado na forma de um óleo incolor (20,1 g).

10 RMN ¹H δ (CDCl₃): 2,08 - 2,26 (in, 2H), 3,78 - 4,01 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 4,92 - 4,96 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,69 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,34-7,44 (m, 5H); *m/z* 327 (M+H)⁺

15 As preparações de 3-hidróxi-5-{[fenilmetil]óxi}benzoato de metila e 4-metilbenzenossulfonato de (3R)-tetraidrofuran-3-ila foram descritas anteriormente.

A preparação de 3-hidróxi-5-{[(1S)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi}-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida, usada no exemplo 25i, é descrita a seguir:

3-Hidróxi-5-{[(1S)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi}-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida



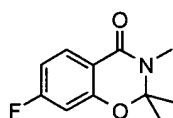
20 Iodotrimetilsilano (5,61 mL, 39,39 mmol) foi adicionado a 3-hidróxi-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida (2,5 g, 7,88 mmol) em acetonitrila (25 mL) e a reação agitada a T.A. por 20 horas. Metanol (15 mL) foi adicionado e agitado por 1 hora então a solução saturada de tiosulfato de sódio (10 mL) foi adicionado e agitado por mais 20 minutos. Os voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo aquoso extraído em acetato de etila (2 x 150 mL). Os orgânicos foram lavados

com água (100 mL), salmoura (100 mL), secos (MgSO_4) e reduzidos *in vacuo* para dar o composto desejado na forma de um sólido branco (2,03 g).

RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,22 (d, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,44-3,59 (m, 2H), 4,50 (sextet, 1H), 4,87 (t, 1H), 6,53 (t, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 10,89 (s, 1H); m/z 304 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

As preparações dos fluoretos aromáticos estão descritas a seguir:

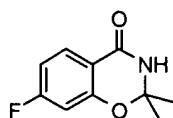
7-Fluoro-2,2,3-trimetil-2,3-diidro-4H-1,3-benzoxazin-4-ona



Hidreto de sódio (60 % de dispersão em óleo) (112 mg, 2,82 mmol) foi adicionado a uma solução de 7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-diidro-4H-1,3-benzoxazin-4-ona (0,5 g, 2,56 mmol) em THE (10 mL) a 0 °C, em argônio então a mistura aquecida naturalmente a T.A. e iodeto de metila (0,18 mL, 2,82 mmol) adicionado. A reação foi agitada a T.A. por 24 horas, vertida em gelo/água (50 mL) e extraída em acetato de etila (50 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (50 mL), seca (MgSO_4) e o solvente removido *in vacuo* para dar um óleo amarelo que foi cromatografado em sílica, eluindo com 30-60 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado na forma de um óleo incolor (0,36 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,65 (s, 6H), 3,08 (s, 3H), 6,61 (dd, 1H), 6,75-6,80 (m, 1H), 7,93-7,96 (m, 1H); m/z 210 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

7-Fluoro-2,2-dimetil-2,3-diidro-4H-1,3-benzoxazin-4-ona

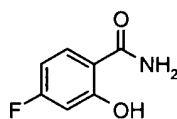


Tolueno-4-sulfonato de piridínio (49 mg, 0,19 mmol) foi adicionado a uma mistura de 4-fluoro-2-hidroxibenzamida (0,3 g, 1,93 mmol) em 2,2-dimetoxipropano (5 mL) e aquecido a 83 °C por 20 horas. A mistura de reação foi reduzida *in vacuo* e acetato de etila (30 mL) adicionado. A

mistura foi lavada com solução de carbonato de potássio 10 % (2 x 20 mL), salmoura (20 mL), seca (MgSO₄) e reduzida *in vacuo* para dar um sólido branco. O material foi cromatografado em sílica, eluindo com 40-70 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado na forma de um sólido branco (0,26 g).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,68 (s, 6H), 6,51 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,80 (t, 1H), 7,95 (t, 1H)

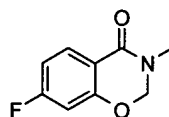
4-Fluoro-2-hidroxibenzamida



DMF (2 gotas) foi adicionado a uma mistura de ácido 4-fluorsalicílico (5 g, 32,0 mmol) e cloreto de oxalila (7,11 mL, 80,1 mmol) em THF (35 mL). A mistura foi agitada por 2 horas então reduzida *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em THF (20 mL) e adicionado gota-a-gota a solução de hidróxido de amônio concentrada (30 mL) a 0 °C. A reação foi agitada a T.A. por 20 horas e o THF removido *in vacuo*. O resíduo foi acidificado e um sólido branco foi filtrado. O sólido foi dissolvido em acetato de etila (80 mL) e a solução lavada com água (50 mL), solução de bicarbonato de sódio saturada (50 mL), seco (MgSO₄) e reduzido *in vacuo* para dar o composto desejado na forma de um sólido amarelo (2,4 g).

RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 6.70 - 6.76 (m, 2H), 7.90 - 7.95 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 13,50 (s, 1H); *m/z* 154 (M-H)⁺

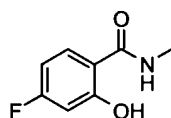
7-Fluoro-3-metil-2,3-diidro-4H-1,3-benzoxazin-4-ona



Uma mistura de 4-fluoro-2-hidróxi-*N*-metil-benzamida (0,3 g, 1,77 mmol) em formaldeído (sol. aquosa 37 %) (2 mL) e ácido fórmico (2 mL) foi refluxada por 1 hora então vertida em gelo. A mistura foi neutralizada com carbonato de sódio e extraída em clorofórmio (3 x 30 mL). Os orgânicos

combinados foram secos (MgSO_4) e reduzidos *in vacuo* para dar um sólido branco que foi cromatografado em sílica, eluindo com 10-50 % de acetato de etila em isoexano para dar o composto desejado na forma de um sólido branco (0,24 g).

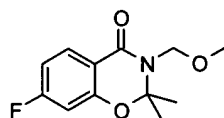
5 4-Fluoro-2-hidróxi-N-metilbenzamida



DMF (2 gotas) foi adicionado a uma mistura de ácido 4-fluorsalicílico (2 g, 12,8 mmol) e cloreto de oxalila (2,85 mL, 32,0 mmol) em THF (15 mL). A reação foi agitada por 2 horas então reduzida *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em THF (10 mL) e adicionado gota-a-gota a metilamina 2 M em THF (32 mL) a 0 °C. A reação foi agitada a T.A. por 72 horas e o THF removido *in vacuo*. O resíduo foi particionado entre acetato de etila (80 mL) e água (80 mL). A camada aquosa foi adicionalmente extraída em acetato de etila (80 mL) e os orgânicos combinados lavados com salmoura (50 mL), secos (MgSO_4) e reduzidos *in vacuo* para dar um sólido branco. O material foi cromatografado em sílica, eluindo com 5-40 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado na forma de um sólido branco (1,43 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 3,04 (d, 3H), 6,25 (s, 1H), 6,58 (td, 1H), 6,70 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 12,72 (s, 1H); m/z 170 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

20 7-Fluoro-2,2-dimetil-3-[(metilóxi)metil]-2,3-diidro-4H-1,3-benzoxazin-4-ona

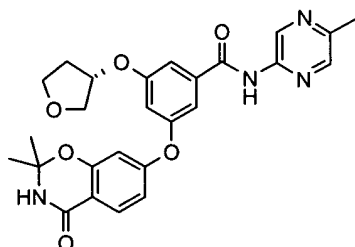


Hidreto de sódio (60 % de dispersão em óleo) (45 mg, 1,13 mmol) foi adicionado a uma solução de 7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-diidro-4H-1,3-benzoxazin-4-ona (0,2 g, 1,02 mmol) em THF (4 mL) a 0 °C, em argônio então aquecida naturalmente a T.A. e éter clorometil metílico (0,086 mL, 1,13 mmol) adicionado. A reação foi agitada a T.A. por 4 horas então vertida em

gelo/água (50 mL) e extraída em acetato de etila (50 mL). Os orgânicos foram lavados com salmoura (50 mL), secos (MgSO_4) e o solvente removido *in vacuo*. O óleo bruto foi cromatografado em sílica, eluindo com 10-50 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado na forma de um sólido branco (0,13 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,66 (s, 6H), 3,31 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,67 - 6,72 (m, 1H), 7,89 (dd, 1H).

Exemplo 26: 3-[(2,2-Dimetil-4-oxo-3,4-diidro-2H-1,3-benzoxazin-7-il)oxil-N-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3S)-tetraidrofuran-3-iloxil benzamida

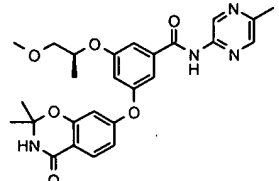


Ácido trifluoracético (1 mL) foi adicionado a 3-({2,2-dimetil-3-[(metilóxi)metil]-4-oxo-3,4-diidro-2H-1,3-benzoxazin-7-il}óxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3S)-tetraidrofuran-3-ilóxi]benzamida (54 mg, 0,1 mmol) e agitado a T.A. por 48 horas. DCM foi adicionado e o solvente removido *in vacuo*. Acetato de etila (50 mL) foi adicionado e a mistura lavada com água (50 mL), solução de bicarbonato de sódio saturada (50 mL), salmoura (50 mL), seca (MgSO_4) e reduzida *in vacuo*. O óleo bruto foi cromatografado em sílica, eluindo com 0-2,5 % de metanol em acetato de etila, para dar o composto desejado na forma de uma espuma branca (14 mg).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,58 (s, 6H), 2,07 - 2,25 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,83-3,97 (m, 4H), 4,93-4,93 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,62 - 6,64 (m, 1H), 6,73 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,48 (s, 1H); m/z 491 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

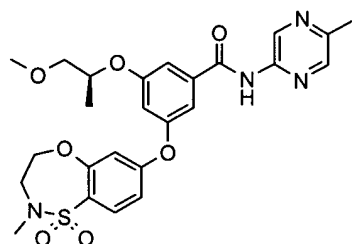
O seguinte composto foi sintetizado de uma maneira análoga a partir de 3-({2,2-dimetil-3-[(metilóxi)metil]-4-oxo-3,4-diidro-2H-1,3-benzoxazin-7-il}óxi)-N-(5-metilpirazin-2-il) - 5-[(3 S)-tetraidrofuran-3-

ilóxi]benzamida.

Exemplo	Estrutura	m/z	RMN ¹ H δ (CDCl ₃)
26a		493 (M+H) ⁺	δ: 1,27 (d, 3H), 1,58 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,42 - 3,54 (m, 2H), 4,53-4,60 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,41 (d, 1, 6,61 - 6,63 (m, 1H), 6,80 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 9,48 (s, 1H)

As preparações de 3-({2,2-dimetil-3-[(metilóxi)metil]-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il}óxi)-*N*-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3*S*)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzamida e 3-({2,2-dimetil-3-[(metilóxi)metil]-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il}óxi)-*N*-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3*S*)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzamida foram descritas anteriormente.

Exemplo 27: 3-1(2-Metil-1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)oxil-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida

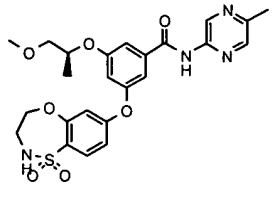


Uma mistura de 3-hidróxi-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida (0,18 g, 0,57 mmol), *N*-(2-{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]óxi}etil)-2,4-difluoro-*N*-metilbenzenossulfonamida (208 mg, 0,57 mmol) e carbonato de potássio (157 mg, 1,13 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi agitada em um reator de microondas a 160 °C por 90 minutos e a 150 °C por mais 5 horas. A mistura foi reduzida *in vacuo* e acetato de etila (50 mL) adicionado. A mistura foi lavada com água (50 mL), salmoura (50 mL), seca (MgSO₄) e reduzida *in vacuo* para dar um óleo marrom que foi cromatografado em sílica, eluindo com 30-80 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado na forma de uma espuma branca (22 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,27 (d, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,75 (s, 3H),

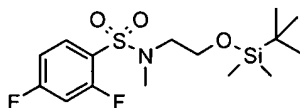
3,34 (s, 3H), 3,44-3,55 (m, 2H), 3,68 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,54-4,58 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,76 - 6,78 (m, 1H), 6,80 (t, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,50 (s, 1H); m/z 529 (M+H)⁺

O seguinte composto foi sintetizado de uma maneira análoga a partir de 3-hidróxi-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil] óxi} -*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida e *N*-(2-{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil] óxi} etil)-2,4-difluorbenzenossulfonamida

Exemplo	Estrutura/z		RMN ¹ H δ (CDCl ₃)
27a		515 (M+H) ⁺	δ: 1,33 (d, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,50 - 3,61 (m, 2H), 3,64-3,68 (m, 2H), 4,23-4,25 (m, 2H), 4,58 - 4,65 (m, 1H), 4,86 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,79 - 6,81 (m, 1H), 6,84 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,51 (d, 1H)

A preparação de 3-hidróxi-5-{[(1S)-i - metil-2 -(metilóxi)óxi} - (5-metilpirazin-2-il)benzamida foi descrita anteriormente

A preparação de *N*-(2-{[(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]óxi}etil)-2,4-difluoro-*N*-metilbenzenossulfonamida é descrita a seguir.
N-(2-{[(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil]óxi}etil)-2,4-difluoro-*N*-metilbenzenossulfonamida



Cloreto de 2,4-difluorbenzenossulfonila (1 g, 4,70 mmol) em DCM (2 mL) foi adicionado lentamente a uma solução de (2-{[terc-butil (dimetil)silil]óxi}etil)metilamina (980 mg, 5,17 mmol) em DCM (65 mL) e solução de hidróxido de sódio 10 % (65 mL) a 0 °C. A reação foi aquecida naturalmente a T.A. e agitada por 20 horas. A camada de DCM foi separada e a aquosa ré-extraída em DCM (2 x 50 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (80 mL), secos (MgSO₄) e reduzidos *in vacuo* para dar o composto desejado na forma de um óleo incolor (0,7 g).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 0,00 (s, 6H), 0,83 (s, 9H), 2,91 (s, 3H),

3,24 (t, 2H), 3,73 (t, 2H), 6,87 - 6,96 (m, 2H), 7,82 - 7,88 (m, 1H)

N-(2-{{(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil}óxi}etil)-2,4-difluorbenzenossulfonamida foi preparado de uma maneira análoga.

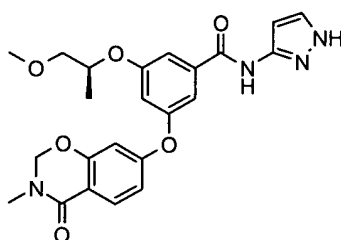
Estrutura	RMN
	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,00 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 3,06 (q, 2H), 3,62 (t, 2H), 5,10 (t, 1H), 6,91 - 7,01 (m, 2H), 7,86 - 7,92 (m, 1H)

5 A preparação de (2-{{terc-butil (dimetil)silil}óxi}etil)metilamina foi descrita anteriormente.

2- {{(1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil}óxi}etanamina foi preparado de uma maneira análoga.

Estrutura	RMN
	¹ H NMR (CDCl ₃): 0,00 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 1,24 (s, 2H), 2,70 (t, 2H), 3,56 (t, 2H)

Exemplo 28: 3-{{[(1S)-1-Metil-2-(metilóxi)etil~óxi]-5-f(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2H-1,3-benzoxazin-7-il)oxi~-N-1H-pirazol-3-il benzamida



10 Ácido trifluoracético (2 mL) foi adicionado a uma solução de 3-[[{3-{{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2H-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]fenil}carbonil)amino]-1H-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (190 mg, 0,34 mmol) em DCM (12 mL) e agitado a T.A. por 2 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e DCM (20 mL)

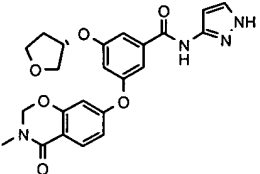
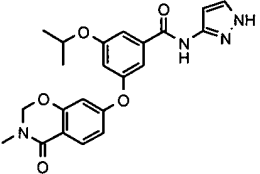
15 adicionado e a mistura lavada com água (20 mL), solução de bicarbonato de sódio saturada (20 mL), salmoura (20 mL), seca (MgSO₄) e reduzida *in vacuo* para dar o composto desejado na forma de um sólido branco (54 mg).

20 RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,32 (d, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,47 - 3,63 (m, 2H), 4,56 - 4,63 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 6,52

(d, 1H), 6,71 - 6,74 (m, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 9,46 20 (s, 1H), 9,46 (s, 1H); m/z 453 (M+H)⁺

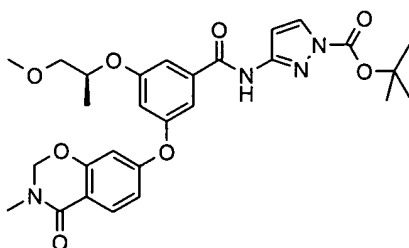
Os seguintes compostos foram sintetizados de uma maneira

5 análoga

Exemplo	Estrutura	m/z	RMN ¹ H (CDCl ₃)
28a		451 (M+H) ⁺	δ: 2,11 - 2,29 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,86 - 4,00 (m, 4H), 4,93-4,99 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,53 (1H), 6,72 (d, 1H), 6,74-6,75 (m, 1H), 6,83 ((d, (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,26 - 7,27 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,92 (s, 1H), 10,00 (s, 1H)
28b		423 (M+H) ⁺	δ: 1,35 (d, 6H), 3,08 (s, 3H), 4,55-4,61 (ln, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,70 - 6,73 (m, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 9,40 (s, 1H), 10,25 (s, 1H)

A preparação de 3-[(3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi) éxi} -5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2H-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]fenil} carbonil)amino]-1H-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila é descrita a seguir.

10 3-[(3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil] éxi} -5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro - 2H- 1,3-benzoxazin-7-il)oxila fenil} carbonil) amino]-1H-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila



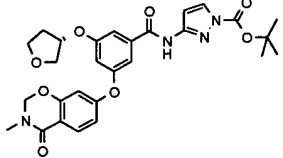
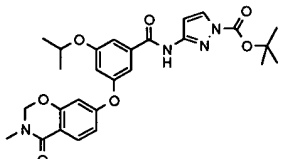
15 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (0,13 mL, 0,97 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido 3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]éxi}-5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2H-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]benzóico (0,25 g, 0,65 mmol) em DCM (10 mL) e agitado por 1 hora. 3-amino-1H-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (0,18 g, 0,97 mmol) então 15 piridina (0,11 mL, 1,29 mmol) foram adicionados e a reação agitada por mais 45 minutos

então reduzida *in vacuo* e particionada entre acetato de etila (50 mL) e água (50 mL). A camada aquosa foi adicionalmente extraída em acetato de etila (50 mL) e os orgânicos combinados lavados com água (50 mL), salmoura (50 mL), secos (MgSO₄) e reduzidos *in vacuo*.

5 O óleo bruto foi cromatografado em sílica, eluindo com 40-100 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado na forma de um óleo dourado (0,19 g).

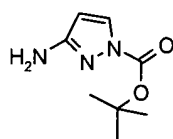
RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,32 (d, 3H), 1,63 (s, 9H), 3,10 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,48 - 3,60 (m, 2H), 4,56 - 4,60 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,54 (d, 1H), 6,73-6,76 (m, 1H), 6,83 (t, 1H), 7,07 - 7,08 (m, 2H), 7,25-7,26 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,65 (s, 1H); *m/z* 551 (M-H)⁻

3-[(3-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-5-[(35)-tetraidrofurano-3-ilóxi]fenil}carbonil)amino]-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila e 3-[(3-[(1-metiletil) óxi]- 5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]fenil}carbonil)amino]-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1 -dimetiletila foram preparados de uma maneira análoga.

Estrutura	<i>m/z</i>	¹ H RMN (CDCl ₃)
	549 (M-H) ⁻	δ: 1,64 (s, 9H), 2,10 - 2,29 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,90 - 4,01 (m, 4H), 4,93-5,00 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,73-6,78 (m, 2H), 7,06 - 7,09 (m, 2H), 7,18 - 7,20 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,62 (s, 1H)
	521 (M-H) ⁻	δ: 1,35 (d, 6H), 1,63 (s, 9H), 3,10 (s, 3H), 4,55-4,61 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 1H), 7,08 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,73-6,77 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,00 (d, 1H),

A preparação de 3-amino- 1*H*- pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila é descrita a seguir.

3-amino- 1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila

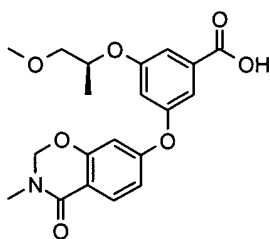


DMF (5 mL) a 0 °C e tratada com hidreto de sódio (206 mg, 5,15 mmol) seguido por agitação por mais 30 minutos. Dicarbonato de di-terc-butila aquecido (1,12 g, 5,15 mmol) foi então lentamente adicionado por meio de seringa durante 5 min e a reação foi aquecida naturalmente a temperatura ambiente e agitada por mais 2 h. A reação foi realizada em hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado (50 mL) e acetato de etila (100 mL). A camada orgânica foi separada então seca (MgSO₄), filtrada e evaporada. Purificação por cromatografia em coluna (eluindo com 1:1 acetato de etila:hexano a acetato de etila puro) disponibilizou o composto título (117 mg) na forma de um sólido branco.

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,62 (s, 9H), 4,00 (br, s, 2H), 5,81 (d, 1H), 7,82 (d, 1H)

A preparação de ácido 3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2H-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]benzóico é descrita a seguir:

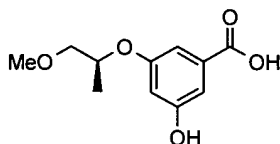
Ácido 3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2H-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]benzóico



Uma mistura de ácido 3-hidróxi-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}benzóico (175 mg, 0,77 mmol), 7-fluoro-3-metil-2,3-diidro-4H-1,3-benzoxazin-4-ona (141 mg, 0,77 mmol) e carbonato de potássio (321 mg, 2,32 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi agitada em um reator de microondas a 160 °C por 16 horas então reduzida *in vacuo* e acetato de etila (50 mL) adicionado. A mistura foi lavada com água (50 mL), a camada aquosa acidificada com ácido cítrico 1 M e extraída em acetato de etila (2 x 50 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50

mL), secos (MgSO_4) e reduzidos *in vacuo* para dar o composto desejado na forma de um óleo marrom (0,24 g). m/z 453 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ácido 3-hidróxi-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} benzóico



Ácido 3-[(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-5-{[fenilmetil]óxi}

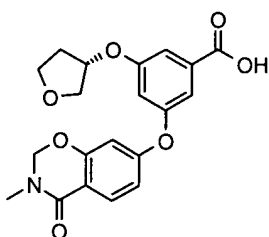
5 benzóico (25,2 g 79,7 25 mmol) foi dissolvido em etanol (200 mL) e a reação foi coberta com argônio. Paládio 10 % em carvão (2,0 g) foi adicionado e o vaso de reação foi lavado duas vezes com gás hidrogênio e agitado naturalmente em uma atmosfera de hidrogênio por 15 horas. O catalisador foi filtrado e os voláteis removidos *in vacuo* para dar o produto na forma de uma
10 goma pegajosa que cristalizou lentamente em repouso (17,3 g).

RMN ¹H δ (CDCl_3): 1,21 (d, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,43 (dd, 1H), 3,48 (dd, 1H), 4,55 (m, 1H), 6,55 (t, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 9,70 (s, 1H), 12,77 (s, 1H); m/z 225 ($\text{M}-\text{H}$)⁺

A preparação de ácido 3-[(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-5-
15 {[fenilmetil]óxi}benzóico foi descrita anteriormente.

A preparação de ácido 3-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2H-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-5-[(3S)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzóico é descrita a seguir.

Ácido 3-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2H-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-5-[(3S)-
20 tetraidrofurano-3-ilóxi]benzóico



Hidróxido de lítio monoidratado (13 mg, 0,3 mmol) em água (2,5 mL) foi adicionado a uma solução de 3-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2H-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-5-[(3S)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzoato de metila

(0,12 g, 0,3 mmol) em THF (5 mL) e agitado a T.A. por 20 horas. O THF foi removido *in vacuo* e a camada aquosa foi lavada com acetato de etila (50 mL) para remover quaisquer impurezas. A camada aquosa foi acidificada e extraída em acetato de etila (2 x 50 mL), lavada com salmoura (50 mL), seca (MgSO₄) e o solvente removido *in vacuo* para dar o composto desejado na forma de um sólido branco (110 mg).

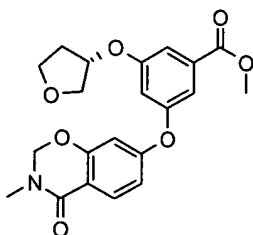
RMN ¹H δ (CDCl₃): 2,13-2,30 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,89 - 4,04 (m, 4H), 4,94-5,00 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,53 (d, 1H), 6,72 - 6,74 (m, 1H), 6,82 (t, 1H), 7,37 - 7,39 (m, 2H), 7,95 (d, 1H); *m/z* 386 (M+H)⁺

10 Ácido 3-[(1-Metiletil)óxi]-5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2H-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]benzóico foi preparado de uma maneira análoga.

Estrutura	<i>m/z</i>	RMN ¹ H (CDCl ₃)
	358 (M+H) ⁺	δ: 1,35 (d, 6H), 3,11 (s, 3H), 4,59 (septet, 1H), 5,17 (s, 2H), 7,33-7,34 (m, 6,53 (d, 1H), 6,72 - 6,75 (m, 1H), 6,82 (t, 1H), 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 7,94 (d, 1H)

A preparação de 3-[(3-4-oxo-3,4-diidro-2H-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-5-[(3S)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzoato de metila é descrita a seguir.

3-[(3-Metil-4-oxo-3,4-diidro-2H-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-5-[(3S)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzoato de metila

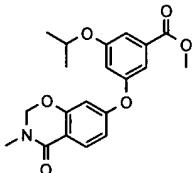


Uma mistura de 3-hidróxi-5-[(3S)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzoato de metila (184 mg, 0,77 mmol), 7-fluoro-3-metil-2,3-diidro-4H-1,3-benzoxazin-4-ona (140 mg, 0,77 mmol) e carbonato de potássio (214 mg, 1,54 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi agitada em um reator de microondas a 160 °C por 10 horas então reduzida *in vacuo* e acetato de etila (50 mL) adicionado. Os orgânicos foram lavados com salmoura (50 mL), secos

(MgSO₄) e reduzidos *in vacuo* e o óleo bruto purificado por cromatografia em sílica, eluindo com 30 % - 80 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado na forma de um óleo incolor (0,12 g).

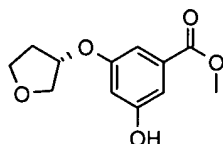
5 RMN ¹H δ (CDCl₃): 2,10 - 2,29 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,87 - 4,03 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 4,94-4,98 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,71 - 6,73 (m, 1H), 6,78 (t, 1H), 7,31 - 7,32 (m, 1H), 7,34-7,35 (m, 1H), 7,93 (d, 1H); *m/z* 400 (M+H)⁺

3-[(1-Metiletil)óxi]-5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]benzoato de metila foi feito de uma maneira análoga.

Estrutura	<i>m/z</i>	RMN ¹ H (CDCl ₃)
	372 (M+H) ⁺	δ: 1,34 (d, 6H), 3,09 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,55-4,61 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,71 - 6,73 (m, 1H), 6,77 (t, 1H), 7,26 - 7,28 (m, 1H), 7,38 - 7,39 (m, 1H), 7,93 (d, 1H)

10 A preparação de 3-hidróxi- 5-[(3*S*)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzoato de metila está descrita a seguir.

3-Hidróxi-5-[(3*S*)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzoato de metila



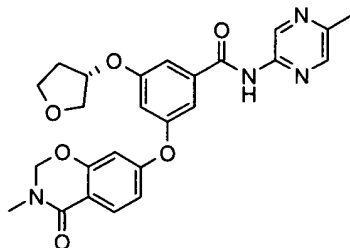
15 Paládio em carbono 10 % (1,2 g) foi adicionado a uma mistura de 3-[(fenilmetil)óxi]-5-[(3*S*)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzoato de metila (12 g, 36,54 mmol), em etanol (80 mL) e THE (80 mL) em um frasco carregado com argônio. O frasco foi evacuado e a atmosfera substituída por hidrogênio. A mistura foi agitada por 20 horas, filtrada através de celite® e o solvente removido *in vacuo* para dar o composto desejado na forma de um sólido branco (8,41 g).

20 RMN ¹H δ (CDCl₃): 2,11 - 2,31 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,94-4,10 (m, 4H), 4,98 - 5,01 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,65 (t, 1H), 7,10 - 7,12 (m, 1H), 7,18 - 7,20 (m, 1H); *m/z* 237 (M-H)⁻

A preparação de 3-[(fenilmetil)óxi]-5-[(3*S*)-tetraidrofurano-3-

ilóxi]benzoato de metila foi descrita anteriormente.

Exemplo 29: 3-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2H-1,3-benzoxazin-7-il)oxil-N-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3S)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzamida

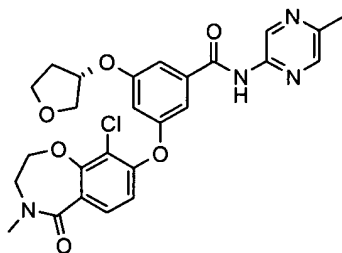


Carbonato de cério (489 mg, 1,5 mmol) foi adicionado a uma
 5 solução de 3-hidróxi-N-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3S)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzamida (157 mg, 0,5 mmol) e 7-fluoro-3-metil-2,3-diidro-4H-1,3-benzoxazin-4-ona (100 mg, 0,55 mmol) em acetonitrila (5 mL) e a mistura agitada aquecida a 160 °C em um reator de microondas por 18 horas. a mistura foi resfriada até a temperatura e pressão ambiente, a acetonitrila
 10 removida *in vacuo* e o resíduo particionado entre água (25 mL) e acetato de etila (50 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada a um resíduo que foi cromatografado em sílica, eluindo com acetato de etila, para dar um sólido que foi cristalizado a partir de éter para dar o material desejado (53 mg).

15 RMN ¹H δ (CDCl₃): 2,1-2,2 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 3,85-3,95 (m, 2H), 3,95 (d, 2H), 4,9 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,9 (m, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 9,45 (s, 1H); *m/z* 477 (M+H)⁺.

20 As preparações de 7-fluoro-3-metil-2,3-diidro-4H-1,3-benzoxazin-4-ona e 3-hidróxi-N-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3S)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzamida foram descritas anteriormente.

Exemplo 30: 3-[(9-Cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il) oxil-N-(5-metilpirazin-2-il)-5-((3S)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzamida

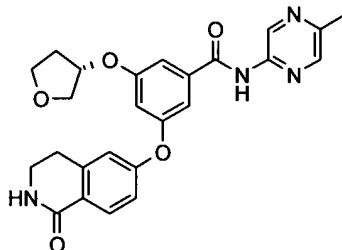


Carbonato de césio (489 mg, 1,5 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-hidróxi-*N*-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3*S*)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzamida (157 mg, 0,5 mmol) e 9-cloro-8-fluoro-4-metil-3,4-diidro-1,4-benzoxazepin-5(2*R*)-ona (200 mg, 0,55 mmol) em acetonitrila (5 mL) e a
 5 mistura agitada aquecida a 160 °C em um reator de microondas por 8 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura e pressão ambiente, a acetonitrila removida *in vacuo* e o resíduo particionado entre água (25 mL) e acetato de etila (50 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada a um resíduo que foi cromatografado em sílica, eluindo com
 10 acetato de etila, para dar o material desejado (59 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 2,1-2,2 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,5 (t, 2H), 3,85-3,95 (m, 2H), 3,95 (d, 2H), 4,5 (t, 2H), 4,9 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 9,45 (s, 1H); *m/z* 525 (M+H)}.

15 As preparações de 3-hidróxi-*N*-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3*S*)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzamida e 9-cloro-8-fluoro-4-metil-3,4-diidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-ona foram descritas anteriormente.

Exemplo 31: N-(5-Metilpirazin-2-il)-3-[(1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)oxil-5-((3*S*)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzamida



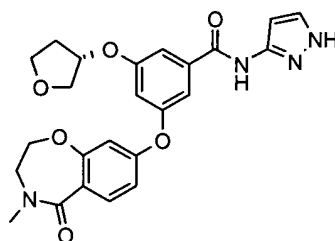
20 Carbonato de césio (812 mg, 2,50 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-hidróxi-*N*-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3*S*)-tetraidrofurano-3-

ilóxi]benzamida (262 mg, 0,83 mmol), 6-bromo-3,4-diidro-2*H*-isoquinolin-1-ona (226 mg, 1,0 mmol), iodeto de cobre (I) (158 mg, 0,83 mmol) e 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanediona (0,7 mL, 3,3 mmol) em NMP (9 mL) e a mistura
 5 de reação foi filtrada através de terra diatomácea e a almofada de filtro lavada completamente com DCM e metanol. O filtrado foi concentrado *in vacuo*, água (20 mL) foi adicionado ao resíduo e a mistura extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 10 mL), salmoura (20 mL), secas (MgSO₄) e evaporadas *in vacuo*. O
 10 produto bruto foi cromatografado em sílica, eluindo com um gradiente de 0-5 % de metanol em DCM, para dar o composto desejado um sólido branco (190 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 2,17 (1H, m), 2,22 - 2,29 (1H, m), 2,56 (3H, s), 2,94-3,02 (2H, m), 3,49 - 3,59 (2H, m), 3,90 - 4,01 (4H, m), 5,00 (1H, s),
 15 s), 6,01 (1H, s), 6,77 - 6,80 (1H, m), 6,83 (1H, s), 6,96 (1H, d), 7,16 (1H, s), 7,26 (1H, d), 8,06 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,49 (1H, s), 9,54 (1H, s); *m/z* 461 (M+H)⁺, 459 (M-H)⁻

A preparação de 3-hidróxi-*N*-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3*S*)-tetraidrofuran-3-ilóxi]benzamida foi descrita anteriormente.

20 Exemplo 32: 3-[(4-Metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)oxila N 1*H*-pirazol-3-ila -5-[(3*S*)-tetraidrofuran-3-ilóxil benzamida



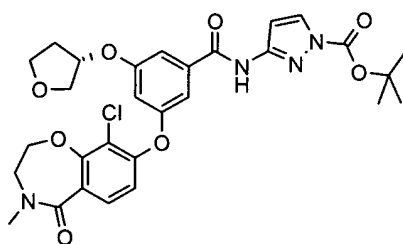
3-[(3-[(9-Cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-[(3*S*)-tetraidrofuran-3-ilóxi]fenil} carbonil)amino]-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (107 mg, 0,17 mmol) foi
 25 dissolvido em etanol (4 mL) e formato de amônio (125 mg, 1,7 mmol) foi

adicionado em uma porção. A reação foi coberta com argônio e paládio 10 % em carvão (30 mg) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 140 °C por 15 minutos em um reator de microondas então a mistura filtrada através de terra diatomácea, bem lavada com etanol e evaporada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado em sílica, eluindo com um gradiente de 0-10 % de metanol em DCM, para dar o composto desejado na forma de uma espuma branca (60 mg).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 2,12 - 2,29 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,57 - 3,60 (2H, m), 3,88 - 4,02 (5H, m), 4,41 (2H, t), 4,99 (1H, m), 6,58 (1H, d), 6,70 - 6,75 (1H, m), 6,76 - 6,79 (1H, m), 6,81 (1H, d), 7,19 (1H, s), 7,27 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,85 (1H, d), 9,23 (1H, s); m/z 465 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 463 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$

A preparação de 3-[(3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-[(3S)-tetraidrofurano-3-ilóxi]fenil} carbonil)amino]-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila é descrita a seguir.

3-[(3-[(9-Cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi] - 5-[(3 S)-tetraidrofurano-3-ilóxi]fenil} carbonil)amino]-1*H*-pirazol- 1 - carboxilato de 1,1-dimetiletila

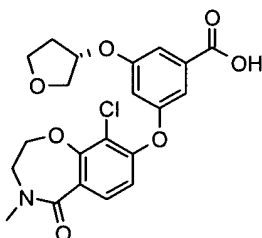


1-Cloro-N,N-2-trimetilpropenilamina (0,09 mL, 0,37 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido 3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-[(3S)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzóico (145 mg, 0,34 mmol) em DCM (5 mL) e a reação agitada a T.A. por 30 - 40 minutos. Piridina (0,055 mL, 0,67 mmol) e 3-amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (123 mg, 0,67 mmol) foram adicionados e a reação agitada por 2 horas em T.A.. A mistura de reação foi evaporada *in vacuo* e água (20

mL) adicionada. A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL), lavada com ácido clorídrico 1 N (20 mL), uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (20 mL), salmoura (20 mL), seca (MgSO₄) e evaporada *in vacuo*. O produto bruto foi cromatografado em sílica, eluindo com um gradiente de 0-5 % de metanol em DCM, para dar o composto desejado na forma de um óleo amarelo claro (107 mg). *m/z* 611 (M-H)-

A preparação de 3-amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila foi descrita anteriormente.

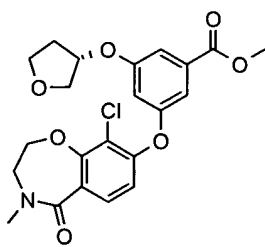
Ácido 3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)oxi]5-[(3*S*)-tetraidrofurano-3-iloxi]benzóico



solução de hidróxido de sódio 1 M (0,7 mL) foi adicionada a uma solução de 3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-[(3*S*)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzoato de metila (310 mg, 0,69 mmol) em THF (5 mL) e água (5 mL). A reação foi agitada por 2 - 3 horas, o solvente removido *in vacuo* e filtrado. A mistura aquosa foi acidificada usando ácido clorídrico 2 M, extraída com acetato de etila e o extrato orgânico seco (MgSO₄) e concentrado *in vacuo* para dar o composto desejado na forma de uma goma opaca amarela clara (296 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 2,12 - 2,26 (m 2H), 3,25 (s, 3H), 3,57 - 3,61 (m, 2H), 3,90 - 4,03 (m, 4H), 4,55 (t, 2H), 4,96 - 4,99 (m, 1H), 6,78 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,29 - 7,30 (m, 1H), 7,35-7,36 (m, 1H), 7,70 - 7,72 (m, 1H); *m/z* 434 (M+H)⁺, 432 (M-H)⁻

3-[(9-Cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-[(3*S*)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzoato de metila

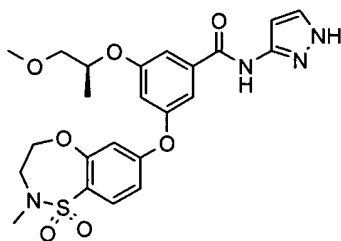


Uma solução de N-(2- {[terc-butil (dimetil)silil]óxi}etil)-3-cloro-2,4-difluoro-*N*-metilbenzamida (647 mg, 1,78 mmol) em acetonitrila (10 mL) foi aquecida com carbonato de potássio (492 mg, 3,56 mmol) e 3-hidróxi-5-[(3*S*)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzoato de metila (424 mg, 1,78 mmol) a 160 °C por 2,5 horas em um reator de microondas. Água (15 mL) e acetato de etila (20 mL) foram adicionados à mistura de reação, as camadas separadas e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). O extrato orgânico combinado foi lavado com salmoura (10 mL) e seco (MgSO₄), filtrado e evaporado a um resíduo que foi cromatografado em sílica, eluindo com 40-100 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado na forma de um óleo claro (200 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 2,12 - 2,27 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,90 - 4,03 (m, 4H), 4,55 (t, 2H), 4,96 - 4,98 (m, 1H), 6,74 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,24-7,24 (m, 1H), 7,31 - 7,32 (m, 1H), 7,69 (d, 1H); *m/z* 448 (M+H)⁺

As preparações de 3-hidróxi-5-[(3*S*)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzoato de metila e N-(2- {[terc-butil (dimetil)silil]óxi}etil)-3-cloro-2,4-difluoro-*N*-metilbenzamida foram descritas anteriormente.

Exemplo 33: 3-[(2-Metil-1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5- {[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil] óxi}-*N*-1*H*-pirazol-3-ilbenzamida



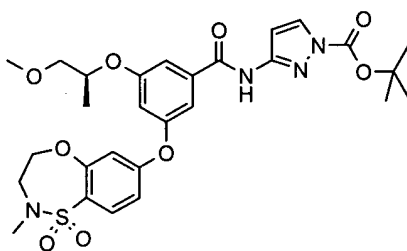
Ácido trifluoracético (1 mL) foi adicionado a uma solução de

3-{[(3-[(2-metil-1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5-
 {[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} fenil)carbonil]amino}-1*H*-pirazol-1-
 carboxilato de 1,1-dimetiletila (50 mg, 0,08 mmol) em DCM (8 mL) e agitado
 a T.A. por 2 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e DCM (20 mL). A
 5 mistura foi lavada com água (20 mL), uma solução saturada de bissulfito de
 sódio (20 mL), salmoura (20 mL), seca (MgSO₄), filtrada e reduzida *in vacuo*
 para dar o composto desejado na forma de uma espuma branca (31 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,33 (d, 3H), 2,80 (s, 3H), 3,40 (s, 3H),
 3,51 - 3,61 (m, 2H), 3,71 - 3,73 (m, 2H), 4,17 - 4,22 (m, 2H), 4,57 - 4,65 (m,
 10 1H), 6,72 - 6,74 (m, 1H), 6,79 - 6,84 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,41
 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 9,59 (s, 1H), 10,20 (s, 1H); *m/z* 503
 (M+H)⁺

A preparação de 3-{[(3-[(2-metil-1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-
 5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} fenil)
 15 carbonil]amino}-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila é descrita a
 seguir.

3-{[(3-[(2-Metil-1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5-
 {[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} fenil) carbonil]amino}-1*H*-pirazol-1-
 carboxilato de 1,1-dimetiletila



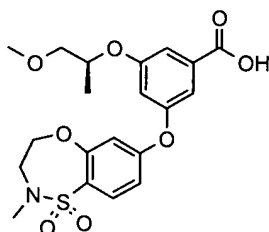
20 1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenila amina (0,13 mL, 1,01
 mmol) foi adicionado a uma solução de ácido 3-[(2-metil-1,1-dióxido-3,4-
 diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]
 óxi}benzóico (0,22 g, 0,50 mmol) em DCM (8 mL) e agitado por 1 hora. 3-
 Amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (231 mg, 1,26 mmol)
 25 então piridina (0,1 mL, 1,26 mmol) foram adicionados e a reação agitou até

que a reação completasse. A mistura de reação foi reduzida *in vacuo* e acetato de etila (50 mL) e água (50 mL) foram adicionados. A camada aquosa foi adicionalmente extraída em acetato de etila (50 mL) e os orgânicos combinados lavados com água (50 mL), salmoura (50 mL), secos (MgSO₄), filtrados e reduzidos *in vacuo* para dar um óleo dourado que foi cromatografado em sílica, eluindo com 25-70 % de acetato de etila em isoexano então 0-5 % de metanol em DCM, para dar o composto desejado na forma de um óleo incolor (50 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,33 (d, 3H), 1,63 (s, 9H), 2,81 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,49 - 3,60 (m, 2H), 3,74 (t, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,57 - 4,61 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,83-6,85 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,68 (s, 1H); *m/z* 603 (M+H)⁺

A preparação de 3-amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila foi descrita anteriormente

Ácido 3-[(2-metil-1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}benzóico



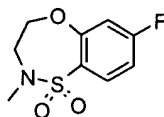
Uma mistura de ácido 3-hidróxi-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}benzóico (0,2 g, 0,88 mmol), 1,1-dióxido de 7-fluoro-2-metil-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepina (205 mg, 0,88 mmol) e carbonato de potássio (244 mg, 1,77 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi agitada em um reator de microondas a 120 °C por 28 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e água (50 mL) e acetato de etila (50 mL) adicionado. A camada de acetato de etila foi separada e descartada e a camada aquosa acidificada e extraída em acetato de etila (2 x 50 mL).

Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos

(MgSO₄), filtrados e o solvente removido *in vacuo* para dar o composto desejado na forma de um óleo marrom (0,22 g) que foi usado nas seguintes etapas sem purificação adicional. *m/z* 436 (M-H)⁻

A preparação de ácido 3-hidróxi-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}benzóico foi descrita anteriormente.

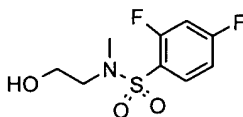
1,1-dióxido de 7-fluoro-2-metil-3,4-diidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepina



Hidreto de sódio (60 % de dispersão em óleo mineral) (700 mg, 17,51 mmol) foi adicionado a uma solução de 2,4-difluoro-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbenzenossulfonamida (2g, 7,96 mmol) em DMF (200 mL) e a mistura agitada a T.A. por 48 horas. O solvente removido *in vacuo*, água gelada (200 mL) adicionada e a mistura extraída em acetato de etila. O extrato orgânico combinado foi lavado com salmoura (40 nL), seco (MgSO₄), filtrado e reduzido *in vacuo* para dar um sólido branco que foi cromatografado em sílica, eluindo com 20-50 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado na forma de um sólido branco (1,08 g).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 2,79 (s, 3H), 3,75 (t, 2H), 4,23 (t, 2H), 6,88 - 6,97 (m, 2H), 7,82 - 7,86 (m, 1H); *m/z* 230 (M-H)⁻

2,4-Difluoro-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbenzenossulfonamida

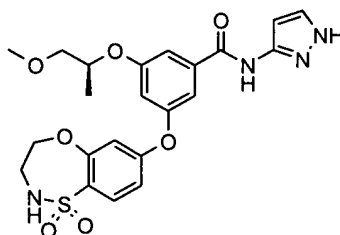


Cloreto de 2,4-difluorbenzenossulfonila (4 g, 18,81 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado lentamente a uma solução de 2-(metilamino)etanol (1,66 mL, 20,70 mmol) em DCM (200 mL) e solução de hidróxido de sódio 10 % (200 mL) a 0 °C. A reação foi aquecida naturalmente a T.A. e agitada por 20 horas. A camada de DCM foi separada e o aquoso ré-extraído em DCM (2 x 50 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄), filtrados e reduzidos *in vacuo* para dar o composto

desejado na forma de um óleo incolor (4,7 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,98 (t, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,32 (t, 2H), 3,79 (q, 2H), 6,94-7,03 (m, 2H), 7,89 - 7,95 (m, 1H)

Exemplo 34: 3-[(1,1-dióxido-3,4-diidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5-
5 {[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-N-1H-pirazol-3-il benzamida

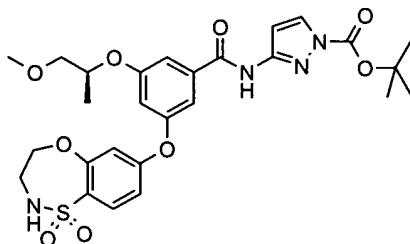


Ácido trifluoracético (1 mL) foi adicionado a uma solução de 3-{[(3-[(1,1-dióxido-3,4-diidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5-{[(1-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}fenil)carbonil]amino}-1H-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (47 mg, 0,08 mmol) em DCM (8 mL) e agitado a T.A. por 2
10 horas. O solvente foi removido *in vacuo*, DCM (20 mL) adicionado e a mistura lavada com água (20 mL), uma solução saturada de bissulfito de sódio (20 mL), salmoura (20 mL), seca (MgSO_4), filtrada e reduzida *in vacuo* para dar o composto desejado na forma de uma espuma branca (39 mg).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,29 (d, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,48 - 3,63 (m, 4H), 4,11 - 4,15 (m, 2H), 4,54-4,63 (m, 1H), 5,56 (t, 1H), 6,63-6,69 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,78 (t, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 9,90 (s, 1H), 10,52 (s, 1H); m/z 489 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

A preparação de 3-{[(3-[(1,1-dióxido-3,4-diidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}fenil)carbonil]amino}-1H-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila é descrita a seguir.

3-{[(3-[(1,1-dióxido-3,4-diidro-2H-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}fenil) carbonil] amino } -1H-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila

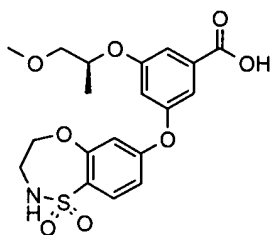


1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (0,1 mL, 0,74 mmol) foi adicionada a uma solução de ácido 3-[(1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}benzóico (0,21 g, 0,50 mmol) em DCM (5 mL) e agitado por 1 hora. 3-Amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (137 mg, 0,74 mmol) então piridina (0,08 mL, 0,99 mmol) foram adicionados e a reação agitada por mais 45 minutos. A mistura foi reduzida *in vacuo* e acetato de etila (50 mL) e água (50 mL) adicionado. A camada aquosa foi ré-extraída em acetato de etila (50 mL) e os orgânicos combinados lavados com água (50 mL), salmoura (50 mL), secos (MgSO₄), filtrados e reduzidos *in vacuo* para dar um óleo dourado que foi cromatografado em sílica, eluindo com 30-60 % de acetato de etila em isoexano, para dar um óleo incolor. O óleo foi dissolvido em acetato de etila (30 mL) e lavado com ácido clorídrico 1 M, seco (MgSO₄), filtrado e reduzido *in vacuo* para dar o composto desejado na forma de um óleo incolor (47 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,34 (d, 3H), 1,59 (s, 9H), 3,39 (s, 3H), 3,50 - 3,61 (m, 2H), 3,66 - 3,71 (m, 2H), 4,20 - 4,25 (m, 2H), 4,64-4,72 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,64-6,66 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 9,55 (s, 1H); *m/z* 589 (M+H)⁺

A preparação de 1 3-amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato de,1-dimetiletila foi descrita anteriormente.

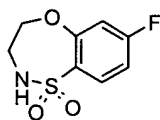
Ácido 3-[(1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}benzóico



Uma mistura de ácido 3-hidróxi-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}benzóico (0,17 g, 0,75 mmol), 1,1-dióxido de 7-fluoro-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepina (164 mg, 0,75 mmol) e carbonato de potássio (208 mg, 1,50 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi agitada em um reator de microondas a 130 °C por 6 horas, então a 140 °C por 5 horas e finalmente a 160 °C por 16 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e água (50 mL) e acetato de etila (50 mL) adicionado. A camada de acetato de etila foi separada e descartada e a camada aquosa acidificada e extraída em acetato de etila (2 x 50 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos (MgSO₄), filtrados e o solvente removido *in vacuo* para dar o composto desejado na forma de uma espuma marrom (0,21 g) que foi usada na etapa seguinte sem purificação adicional.

A preparação de ácido 3-hidróxi-5-{[(1,S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}benzóico foi descrita anteriormente.

15 1,1-Dióxido de 7-fluoro-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepina

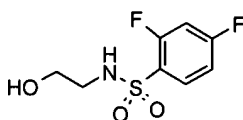


Hidreto de sódio (60 % de dispersão em óleo mineral) (260 mg, 6,49 mmol) foi adicionado a uma solução de 2,4-difluoro-*N*-(2-hidroxietil)benzenossulfonamida (0,7 g, 2,95 mmol) em DMF (100 mL) e a mistura agitada a T.A. por 48 horas. O solvente foi removido *in vacuo*, água gelada (200 mL) adicionada e a mistura extraída em acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (40 mL), secos (MgSO₄), filtrados e reduzidos *in vacuo* para dar um sólido branco que foi cromatografado em sílica, eluindo com 20-70 % de acetato de etila em

isoexano, para dar o composto desejado na forma de um sólido branco (0,18 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 3,65-3,70 (m, 2H), 4,25-4,27 (m, 2H), 4,69 (t, 1H), 6,86 - 6,94 (m, 2H), 7,82 - 7,86 (m, 1H); m/z 216 (M-H)-

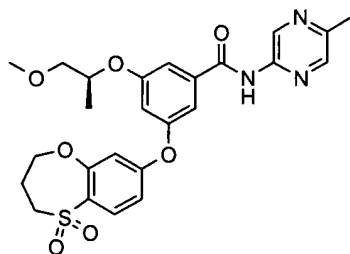
5 2,4-difluoro-*N*-(2-hidroxietil)benzenossulfonamida



Cloreto de 2,4-difluorbenzenossulfonila (4 g, 18,81 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado lentamente a uma solução de etanolamina (1,25 mL, 20,70 mmol) em DCM (200 mL) e solução de hidróxido de sódio 10 % (200 mL) a 0 °C. A reação foi aquecida naturalmente a T.A. e agitada por 20 horas. A camada de DCM foi separada e a aquosa ré-extraída em DCM (2 x 50 mL) então os orgânicos combinados foram descartados. A camada aquosa foi acidificada e extraída em DCM (4 x 100 mL) os orgânicos combinados lavada com salmoura, secos (MgSO_4), filtrados e reduzidos *in vacuo* para dar o composto desejado na forma de um sólido branco (0,7 g).

15 RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,75 (s, 1H), 3,17 (q, 2H), 3,72 - 3,73 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 6,94-7,03 (m, 2H), 7,90 - 7,97 (m, 1H); m/z 236 (M-H)-

Exemplo 35: 3-[(5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatíepin-8-il)oxi]-5-(((1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-*N*-(5-metilpirazin-2-il) benzamida



Uma mistura de 3-hidróxi-5-{{{(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida (0,15 g, 0,47 mmol), 5,5-dióxido de 8-fluoro-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatíepina (103 mg, 0,47 mmol) e carbonato de potássio (131 mg, 0,95 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi agitada em um reator de microondas a 160 °C por 5 horas. A mistura foi

reduzida *in vacuo* e acetato de etila (50 mL) e água (50 mL) foram adicionados. A camada aquosa foi ré-extraída em acetato de etila (50 mL) e os orgânicos combinados lavados com água (50 mL), salmoura (50 mL), secos (MgSO₄), filtrados e reduzidos *in vacuo* para dar um óleo dourado. O óleo foi

5 cromatografado em sílica, eluindo com 40-100 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado na forma de uma espuma branca (84 mg).

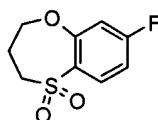
RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,34 (d, 3H), 2,39 - 2,47 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,34-3,37 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,49 - 3,61 (m, 2H), 4,24-4,27 (m, 2H),

10 4,58 - 4,65 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,85-6,88 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 9,53 (s, 1H); *m/z* 514 (M+H)⁺

A preparação de 3-hidróxi-5-{[(é)- 1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida foi descrita anteriormente.

15 A preparação de 5,5-dióxido de 8-fluoro-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiepina é descrita a seguir.

5,5-Dióxido de 8-fluoro-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiepina



Ácido meta-cloroperbenzóico (50-55 %) (514 mg, 1,49 mmol) foi adicionado a uma mistura de 8-fluoro-3,4-diidro-2*H*- 1,5-benzoxatiepina

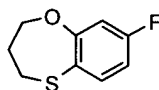
20 (110 mg, 0,6 mmol) e sulfato de magnésio (1 espátula) em DCM (10 mL) e agitado a T.A. por 24 horas. Água foi adicionada e a mistura extraída em acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com uma solução saturada de bissulfito de sódio (50 mL), salmoura (40 mL), secos (MgSO₄), filtrados e reduzidos *in vacuo* para dar um sólido branco que foi

25 cromatografado em sílica, eluindo com 0-10 % de acetato de etila em isoexano para dar um óleo incolor. O óleo foi redissolvido nos orgânicos, lavado com solução de hidróxido de sódio 2 M (40 mL) e concentrado *in*

vacuo para dar o composto desejado na forma de um sólido branco (100 mg).

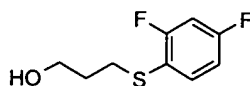
RMN ^1H δ (CDCl_3): 2,41 - 2,46 (m, 2H), 3,34-3,37 (m, 2H), 4,26 - 4,29 (m, 2H), 6,88 - 6,91 (m, 1H), 6,95-7,00 (m, 1H), 7,96 - 8,00 (m, 1H)

5 8-Fluoro-3,4-diidro-2H-1, 5-benzoxatiepina



Hidreto de sódio (60 % de dispersão em óleo mineral) (177 mg, 4,42 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-[(2,4-difluorfenil)tio]propan-1-ol (0,41 g, 2,01 mmol) em DMF (40 mL) e a mistura agitada a T.A. por 24 horas. O solvente foi removido *in vacuo* e água gelada (200 mL) adicionada. A mistura foi extraída em acetato de etila e os orgânicos lavados com salmoura (40 mL), seca (MgSO_4), filtrada e reduzida *in vacuo* para dar um sólido branco que foi cromatografado em sílica, eluindo com 0-10 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado na forma de um óleo incolor (110 mg).

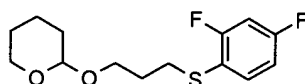
15 RMN ^1H δ (CDCl_3): 2,22 - 2,29 (m, 2H), 2,86 - 2,91 (m, 2H), 4,20 - 4,23 (m, 2H), 6,64-6,77 (m, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 1H); m/z 185 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
3-[(2,4-Difluorfenil)tiol]propan-1-ol



20 Ácido clorídrico 1 M (10 mL) foi adicionado a uma solução de 2-({3-[(2,4-difluorfenil)tiol]propil}óxi)tetraidro-2H-piran (610 mg, 2,12 mmol) em metanol (10 mL) e agitado a T.A. por 40 minutos. O metanol foi removido *in vacuo* e o resíduo ajustado para pH 6 então extraído em acetato de etila (3 x 50 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura (50 mL), secos (MgSO_4), filtrados e reduzidos *in vacuo* para dar o composto desejado na forma de um óleo incolor (410 mg).

25 RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,38 (t, 1H), 1,83 (quintet, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,77 (q, 2H), 6,81 - 6,87 (m, 2H), 7,38 - 7,45 (m, 1H)

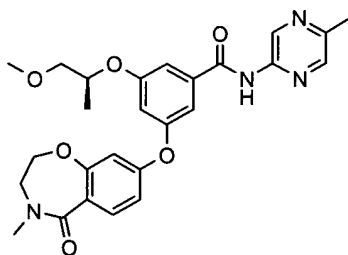
2-({3-[(2,4-Difluorfenil)tiolpropil] óxi)tetraidro-2H-piran



Hidreto de sódio (60 % de dispersão em óleo mineral) (120 mg, 3,01 mmol) foi adicionado a uma solução de 2,4-difluortiofenol (0,4 g, 2,74 mmol) em THE (10 mL) a 0 °C, em argônio. A reação foi aquecida naturalmente a T.A. e 2-(3-bromopropóxi)tetraidro-2H-piran (672 mg, 3,01 mmol) adicionado. A reação foi agitada a T.A. por 4 horas então vertida em água gelada (50 mL) e extraída em acetato de etila (50 mL). Os orgânicos foram lavados com salmoura (50 mL), secos (MgSO₄), filtrados e o solvente removido *in vacuo* para dar um óleo amarelo que foi cromatografado em sílica, eluindo com 0-10 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado na forma de um óleo incolor (610 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,49 - 1,61 (m, 4H), 1,65-1,73 (m, 1H), 1,75-1,90 (m, 3H), 2,96 (t, 2H), 3,46 - 3,52 (m, 2H), 3,79 - 3,87 (m, 2H), 4,55-4,56 (m, 1H), 6,80 - 6,86 (m, 2H), 7,38 - 7,44 (m, 1H)

Exemplo 36: 3-{[(1S)-1-Metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-((4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)oxi)-N-(5-metilpirazin-2-il)benzamida



Cloreto de oxalila (0,17 mL, 1,94 mmol) e DMF (1 gota) foram adicionados a uma solução de ácido 3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]benzóico (625 mg, 1,56 mmol) em DCM (15 mL) e a mistura agitada a T.A. por 4 horas. O solvente foi evaporado *in vacuo* a um resíduo que foi adicionado a uma solução de 2-amino-5-metilpirazina (255 mg, 2,34 mmol) e piridina (0,64 mL, 7,8 mmol) em DCM (5 mL). A mistura resultante foi

aquecida a 60 °C em um reator de microondas por 5 minutos. A mistura foi resfriada até a temperatura e pressão ambiente, o DCM foi evaporado *in vacuo* a um resíduo que foi particionado entre acetato de etila (50 mL) e ácido cítrico 1 N (25 mL). A camada orgânica foi lavada com ácido cítrico 1 N (25 mL), salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada *in vacuo* a um resíduo que foi cromatografado em sílica, eluindo com acetato de etila, para dar o composto desejado (352 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,35 (d, 3H), 2,55 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 3,6 (t, 2H), 4,4 (t, 2H), 4,6 (m, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,8 (dd, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,5 (s, 1H); *m/z* 493 (M+H)⁺

Os seguintes compostos foram feitos por um método análogo usando o aminoeterociclo apropriado.

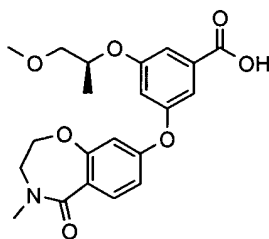
Exemplo	Estrutura	<i>m/z</i>	RMN ¹ H (CDCl ₃)
36a*		467 (M+H) ⁺	δ: 1,25 (d, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,5 (t, 2H), 4,3 (t, 2H), 4,5 (m, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,7 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 9,6 (s,
36b		499 (M+H) ⁺	δ: 1,25 (d, 3H), 2,4 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,5 (t, 2H), 4,3 (t, 2H), 4,5 (m, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,8 (d, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,25 (s, 1H) e 7,8 (d, 1H)

* 3-amino-1*H*-pirazol-1- carboxilato de 1,1-dimetiletila foi usado nesta reação e o material isolado foi dissolvido em metanol (2 mL) e aquecido a 140 °C em um reator de microondas por 30 minutos para dar o composto desejado depois de cromatografia em sílica.

As preparações de 2-amino-5-metilpirazina e 3-amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila foram descritas anteriormente.

A preparação de ácido 3-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]benzóico é descrita a seguir.

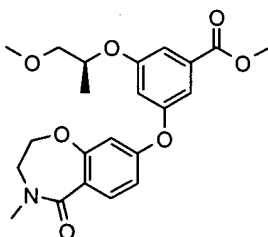
Ácido 3-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil] óxi} -5-[(4-metil-5-oxo-2, 3,4, 5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]benzóico



Hidróxido de lítio monoidratado (977 mg, 23,25 mmol) em água (25 mL) foi adicionado a uma solução de 3-[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]benzoato de metila (1,93 g, 4,65 mmol) em THF (25 mL) e a mistura agitada a T.A. por 18 horas. O THF foi evaporado *in vacuo*, o resíduo aquoso filtrado através de Celite®, os filtrados tratados com ácido clorídrico 1 N (23,25 mL) então extraídos em acetato de etila (3 x 25 mL). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura (25 mL), secos (MgSO₄) e evaporados *in vacuo* para dar o composto desejado (1,82 g).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,3 (d, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 3,5-3,6 (m, 2H), 3,6 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,4 (t, 2H), 4,6 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,85 (d, 1H); *m/z* 402 (M+H)⁺

3-{1(1S)-1-Metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]benzoato de metila

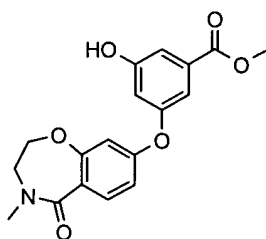


DIAD (1,18 mL, 6.0 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de 3-hidróxi-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]benzoato de metila (1,72 g, 5,0 mmol) e trifetil fosfina (2,62g, 10,0 mmol) em THF (50 mL) a 0 °C-5 °C. A mistura foi agitada por 30 minutos, então tratada com (R)-1-metóxi-2-propanol (675 mg, 7.5 mmol) e a mistura agitada a T.A. por 18 horas. A mistura foi evaporada *in vacuo* a um resíduo

que foi cromatografado em sílica, eluindo com 50 % de acetato de etila em isoexano. O resíduo foi lameado em éter (25 mL), filtrado e os filtrados evaporados *in vacuo* para dar o composto desejado (2,41 g) com uma pequena quantidade de trifenil fosfina contaminante presente. O material foi usado nas seguintes etapas sem purificação adicional.

RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,25 (d, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,4-3,5 (m, 2H), 3,5 (t, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,3 (t, 2H), 4,5 (m, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,8 (d, 1H); m/z 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

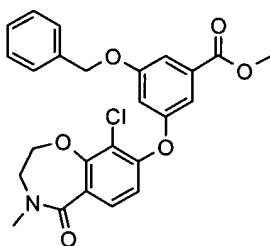
10 3-Hidróxi-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)oxi]benzoato de metila



Uma mistura de 3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-[(fenilmetil)óxi]benzoato de metila (8,8 g, 18,8 mmol) e formato de amônio (11,87 g, 188 mmol) em metanol (190 mL) foi colocada em uma atmosfera de argônio e paládio 10 % em carvão (880 mg) adicionado. A mistura foi aquecida em refluxo por 2 horas, resfriada a T.A., filtrada através de Celite®, lavada com metanol e os filtrados evaporados *in vacuo* a um resíduo que foi particionado entre água (150 mL) e acetato de etila (200 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca (MgSO_4), evaporada *in vacuo* a um resíduo que foi cromatografado em alumina básica, eluindo com acetato de etila então metanol, para dar um sólido que foi cristalizado a partir de acetato de etila e isoexano para dar o composto desejado (3,25g).

25 RMN ^1H δ (CDCl_3): 3,15 (s, 3H), 3,5 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 6,6 (dd, 1H), 6,75 (dt, 1H), 7,8 (t, 1H); m/z 344 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

3-[(9-Cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-
[(fenilmetil)óxi]benzoato de metila



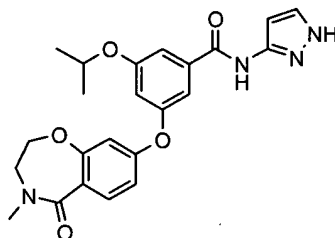
Carbonato de cézio (41,2 g, 126,4 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-hidróxi-5-{[fenilmetil]óxi}benzoato de metila (10,9 g, 42,25 mmol) e 3-cloro-2,4-difluoro-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbenzamida (11,6 g, 46,4 mmol) em acetonitrila (210 mL) e a mistura agitada aquecida a 160 °C em um reator de microondas por 8 horas. A mistura foi resfriada até a temperatura e pressão ambiente, a acetonitrila evaporada *in vacuo* e o resíduo particionado entre água (500 mL) e acetato de etila (300 mL). A mistura foi ajustada para pH 2, a camada orgânica lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada a um resíduo (que mostrou conter uma grande quantidade de ácido). A mistura foi adicionada a uma solução de cloreto de tionila (11,7 mL, 160 mmol) em metanol (120 mL) a -35 °C, a solução agitada a -35 °C por 1 hora então trazida naturalmente para T.A. e agitada por 18 horas. O metanol foi evaporado *in vacuo* a um resíduo que foi particionado entre acetato de etila (250 mL) e uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (175 mL). A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (3 x 75 mL), salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada *in vacuo* a um resíduo que foi cromatografado em sílica, eluindo com 50 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado (8,8 g).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 3,15 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,45 (m, 2H), 5,0 (s, 2H), 6,7 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,3 (m, 5H), 7,4 (d, 1H), 7,6, (d, 1H); *m/z* 468 (M+H)⁺

As preparações de 3-hidróxi-5-{[fenilmetil]óxi}benzoato de

metila e 3-cloro-2,4-difluoro-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilbenzamida foram descritas anteriormente.

Exemplo 37: 3-[(1-Metiletil)oxil-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida

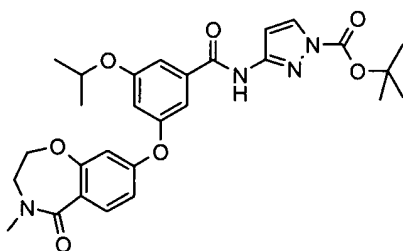


Uma solução de 3-[(3-[(1-metiletil)óxi]-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]fenil} carbonil)amino]-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (42 mg, 0,08 mmol), em metanol (2 mL) foi aquecida a 140 °C em um reator de microondas por 30 minutos. A solução foi resfriada até a temperatura e pressão ambiente, o metanol evaporado *in vacuo* a um resíduo que foi cromatografado em sílica, eluindo com acetato de etila, para dar o composto desejado (13 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,3 (d, 6H), 3,15 (s, 3H), 3,5 (t, 2H), 4,3 (t, 2H), 4,5 (m, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,7 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 9,4 (s, 1H); *m/z* 437 (M+H)⁺

A preparação de 3-[(3-[(1-metiletil)óxi]-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]fenil} carbonil)amino]-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila é descrita a seguir.

3-[(3-[(1-metiletil)óxi]-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]fenil} carbonil)amino]-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila

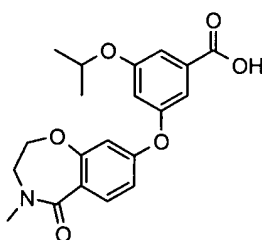


DIPEA (0,26 mL, 1,5 mmol) foi adicionado a uma solução de

ácido 3-[(1-metiletil)óxi]-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]benzóico (185 mg, 0,5 mmol), 3-amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (110 mg, 0,6 mmol) e HATU (247 mg, 0,65 mmol) em DMF (2 mL) e a mistura agitada a T.A. por 16 horas. A mistura foi
 5 vertida em água (30 mL), extraída com acetato de etila (3 x 15 mL), os extratos orgânicos combinados lavados com ácido cítrico 1 N, hidrogenocarbonato de sódio saturado, salmoura, secos (MgSO₄) e evaporados *in vacuo*. O resíduo foi cromatografado em sílica, eluindo com 60 % de acetato de etila em isoexano, para dar o composto desejado (32 mg).

10 RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,3 (d, 6H), 1,55 (s, 9H), 3,15 (s, 3H), 3,5 (t, 2H), 4,3 (t, 2H), 4,5 (m, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,7 (m, 2H), 7,1 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,7 (s, 1H); *m/z* 535 (M-H)⁻

Ácido 3-[(1-Metiletil)óxi]-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]benzóico



15 Carbonato de céσιο (1,96 g; 6,0 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-hidróxi-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]benzoato de metila (686 mg, 2,0 mmol) e 2-iodopropano (0,4 mL; 4,0 mmol) em DMA (5 mL) e a mistura agitada aquecida a 140 °C em um reator de microondas por 1 hora. 2-iodopropano adicional (0,4 mL, 4,0 mmol) foi
 20 adicionado e a reação aquecida por mais 1 hora. A mistura foi resfriada até a temperatura e pressão ambiente, o DMA evaporado *in vacuo* e o resíduo particionado entre água (50 mL) contendo ácido clorídrico 1 N (12,0 mL) e acetato de etila (100 mL). A camada orgânica foi lavada com solução aquosa de tiosulfato de sódio, salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada *in vacuo*. O
 25 resíduo foi adicionado a uma solução de cloreto de tionila (0,73 mL, 10

mmol) em metanol (20 mL) a -35 °C, a solução agitada a -35 °C por 1 hora então trazida naturalmente para T.A. e agitada por 18 horas. O metanol foi evaporado *in vacuo* a um resíduo que foi particionado entre acetato de etila (25 mL) e uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (15 mL). A

5 camada orgânica foi lavada com uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (3 x 5 mL), salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada *in vacuo* a um resíduo que foi cromatografado em sílica, eluindo com acetato de etila, para dar uma mistura inseparável de 3-[(1-metiletil)óxi]-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-

10 tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]benzoato de metila (*m/z* 386 (M+H)) e 3-[(1-metiletil)óxi]-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4, 5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]benzoato de 1-metiletila (*m/z* 414 (M+H)⁺) (650 mg). Esta mistura foi dissolvida em THF (20 mL) e uma solução de hidróxido de lítio monoidratado (346 mg, 8,23 mmol) em água (20 mL) adicionada. A mistura foi agitada a T.A. por 18 horas. O THF foi evaporado *in vacuo*, o resíduo aquoso tratado

15 com ácido clorídrico 1 N (14,0 mL), extraído com acetato de etila (3 x 25 mL), os extratos orgânicos combinados lavados com salmoura (25 mL), secos (MgSO₄) e evaporados *in vacuo*. O resíduo foi cristalizado a partir de acetato de etila e isoexano para dar o material desejado (430 mg).

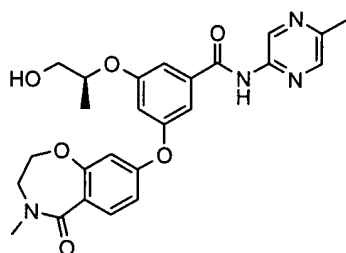
RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,3 (d, 6H), 3,1 (s, 3H), 3,6 (t, 2H),

20 4,4 (t, 2H), 4,7 (m, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,8 (dd, 1H), 6,9 (d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 13,1 (s, 1H); *m/z* 372 (M+H)⁺

A preparação de 3-hidróxi-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]benzoato de metila foi descrita anteriormente.

Exemplo 38: 3-{[(1S)-2-Hidróxi-1-metiletil]óxi}-5-1(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-

25 tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-N-(5-metilpirazin-2-il)benzamida

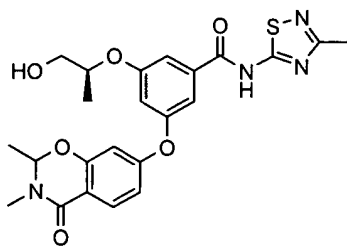


Iodeto de trimetilsilila (0,35 mL, 2,4 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-N-(5-metilpirazin-2-il)benzamida (236 mg, 0,48 mmol) em acetonitrila (10 mL) em uma atmosfera de argônio e a mistura agitada a T.A. por 18 horas. A mistura foi vertida em uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (25 mL), a acetonitrila removida *in vacuo* e a camada aquosa extraída com acetato de etila (3 x 25 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de tiosulfato de sódio, salmoura, secas (MgSO₄) e evaporadas *in vacuo* a um resíduo que foi cromatografado em sílica, eluindo com 1 % de metanol em acetato de etila, para dar o composto desejado (107 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,35 (d, 3H), 1,6 (br, 1H), 2,5 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,5 (t, 2H), 3,7 (m, 2H), 4,35 (t, 2H), 4,5 (m, 1H), 6,5 (d, 1H), 6,7 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 9,45 (s, 1H); *m/z* 479 (M+H)⁺

A preparação de 3-{[(15)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-N-(5-metilpirazin-2-il)benzamida foi descrita anteriormente.

Exemplo 39: 3-((2,3-Dimetil-4-oxo-3,4-diidro-2H-1,3-benzoxazin-7-il)oxi)-5-{[(1S)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi} N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida



Carbonato de césio (489 mg, 1,5 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-hidróxi-5-{[(15)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi}-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida (155 mg, 0,5 mmol) e 8-fluoro-4-metil-3,4-diidro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-ona (117 mg, 0,6 mmol) em DMA (5 mL) e a mistura agitada aquecida a 160 °C em um reator de microondas por 8 horas. A

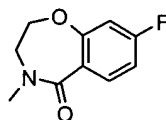
mistura foi resfriada até a temperatura e pressão ambiente, o DMA removido *in vacuo* e o resíduo particionado entre água (25 mL) e acetato de etila (30 mL). A mistura foi ajustada para pH 2, a camada orgânica lavada com salmoura, seca (MgSO₄) e evaporada *in vacuo* a um resíduo que foi

5 cromatografado em sílica, eluindo com acetato de etila, para dar composto desejado (156 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,3 (d, 3H), 1,5 (d, 2H), 2,4 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 3,7 (d, 2H), 4,5 (in, 1H), 5,35 (q, 1H), 6,4 (s, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,15 1H), 7,2 (s, 1H), 7,8 (d, 1H); *m/z* 485 (M+H)⁺

10 A preparação de 8-fluoro-4-metil-3,4-diidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-ona é descrita a seguir.

8 -Fluoro-4-metil-3,4-diidro-1, 4-benzoxazepin-5 (2*H*)-ona



Uma mistura de 9-cloro-8-fluoro-4-metil-3,4-diidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-ona (1 equivalente), paládio 10 % em carvão (0,1

15 equivalentes) e formato de amônio (10 equivalentes) em metanol foi aquecida a refluxo por 2 horas. A mistura resfriou naturalmente, foi filtrada através de celite® e o filtrado concentrado *in vacuo*. O resíduo foi particionado entre acetato de etila e água, a fase orgânica lavada com salmoura, seca (MgSO₄), concentrada *in vacuo* e cromatografada em alumina, eluindo com acetato de

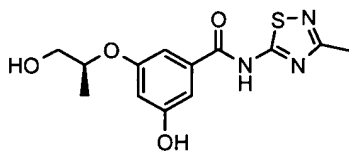
20 etila, para dar o composto desejado na forma de um sólido incolor.

RMN ¹H δ (CDCl₃): 3,15 (s, 3H), 3,5 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 6,6 (dd, 1H), 6,75 (dt, 1H), 7,8 (s, 1H); *m/z* 196 (M+H)⁺

A preparação de 9-cloro-8-fluoro-4-metil-3,4-diidro-1,4-benzoxazepin-5(2*H*)-ona foi descrita anteriormente.

25 A preparação de 3-hidróxi-5-f [(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi}-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida é descrita a seguir.

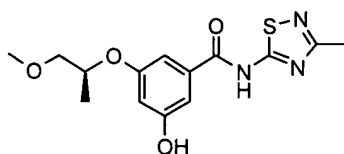
3-Hidróxi-5-{[I(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil] óxi} -*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-

il)benzamida

Iodotrimetilsilano (5,51 mL, 38,7 mmol) foi adicionado a 3-hidróxi-5-[[1(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-2-il)benzamida (2,5 g, 7,73 mmol) em acetonitrila (25 mL) e a reação agitada a T.A. por 48 horas. Metanol (15 mL) foi adicionado e a reação agitada por 1 hora então uma solução saturada de tiosulfato de sódio (10 mL) foi adicionada e agitada por 20 minutos. Os voláteis foram removidos *in vacuo* e o resíduo aquoso extraído em acetato de etila (2 x 150 mL). Os orgânicos foram lavados com água, salmoura, secos (MgSO₄) e reduzidos *in vacuo* para dar um sólido amarelo. O sólido foi triturado com DCM e então com acetato de etila para dar o composto desejado na forma de um sólido branco (1,44 g).

RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,23 (d, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,46 - 3,59 (m, 2H), 4,48 - 4,52 (m, 1H), 4,89 (t, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 13,28 (s, 1H); *m/z* 310 (M+H)⁺

15 3-Hidróxi-5-{1(1S)-2-metóxi-(1-metiletil) óxi)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-2-il)benzamida

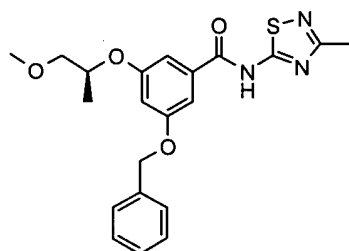


Uma solução de 3-[[1(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-5-{fenilmetilóxi}-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-2-il)benzamida (9,53 g) e tioanisol (13,9 mL) em ácido trifluoracético (45 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. O ácido trifluoracético foi removido *in vacuo* e o óleo residual particionado entre acetato de etila (100 mL) e solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa (300 mL). A camada aquosa foi separada, extraída com acetato de etila (2 x 100 mL) e os extratos orgânicos combinados lavados com salmoura, secos (MgSO₄) e evaporados a um

resíduo que foi cromatografado em sílica com 50 % de acetato de etila em isoexano como eluente para dar o composto desejado (4,5 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,2 (d, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 3,4-3,6 (m, 2H), 4,6-4,7 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 13,2 (s, 1H). m/z 324 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

3-[[[(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-5-{fenilmetilóxi}-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-2-il)benzamida



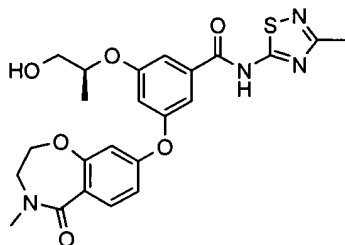
Cloreto de oxalila (5.24 mL), seguido por DMF (1 gota), foram adicionados a uma solução de ácido 3-[[[(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-5-{[fenilmetil]óxi}benzóico (15,8 g) em DCM (260 mL) e a mistura agitada a T.A. por 16 horas. O DCM e excesso de cloreto de oxalila foram removidos *in vacuo*, o óleo residual dissolvido em DCM (50 mL) e adicionado a uma solução de 5-amino-3-metil-1,2,4 tiadiazol (6,05 g) e trietilamina (14,6 mL) em DCM (150 mL) a 0-5 °C e a mistura agitada a T.A. por 16 horas. O DCM e excesso de trietilamina foram removidos *in vacuo* e o óleo residual particionado entre acetato de etila (250 mL) e ácido clorídrico 1 M (150 mL). A camada de acetato de etila foi separada, lavada sequencialmente com ácido clorídrico 1 M, solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa e salmoura, seca (MgSO_4) e evaporada a um resíduo que foi cromatografado em alumina com acetato de etila como eluente, então em sílica com 30 % de acetato de etila em isoexano como eluente para dar o composto desejado (9,6 g).

RMN ^1H δ (CDCl_3): 1,3 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 3,5-3,6 (m, 2H), 4,55-4,6 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,1 (m, 2H), 7,25 (m, 5H), 10,7 (s, 1H). m/z 414 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

A preparação de ácido 3-[[[(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-5-

{[fenilmetil]óxi}benzóico foi descrita anteriormente.

Exemplo 40: 3-{[(1S)-2-Hidróxi-1-metiletil]óxi}-5-{(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)oxi]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida



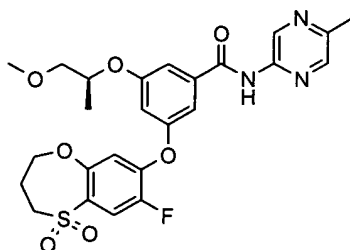
5 Iodeto de trimetilsilila (0,95 mL, 6,7 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-{(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida (335 mg, 0,67 mmol) em acetonitrila (20 mL) em uma atmosfera de argônio e a mistura agitada a T.A. por 18 horas. A mistura foi
10 vertida em solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (50 mL), a acetonitrila removida *in vacuo* e a camada aquosa extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de tiosulfato de sódio, salmoura, secas (MgSO₄) e evaporadas *in vacuo* a um resíduo que foi cromatografado em sílica, eluindo com acetato de
15 etila então com metanol 2 % em DCM, para dar o composto desejado na forma de um sólido incolor (50 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,3 (d, 3H), 2,5 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 3,6 (t, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,4 (t, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,7 (dd, 1H), 6,8 (d, 1H), 7,2 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,85 (d, 1H); *m/z* 485 (M+H)⁺

20 A preparação de 3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-{(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida foi descrita anteriormente.

Exemplo 41: 3-{(7-Fluoro-5,5-dióxido-3,4-diidro-2H-1,5-benzoxazepin-8-il)oxil-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-N-(5-metilpirazin-2-il)benzamida

25

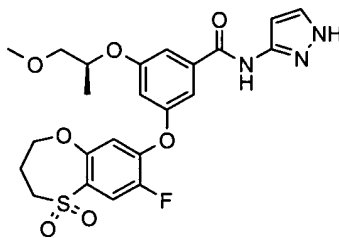


3-Hidróxi-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil] óxi} -N-(5-metilpirazin-2-il)benzamida (634 mg, 2 mmol), 3-[(2,4,5-trifluorofenil)sulfonyl]diidrofuran-2(3)-ona (560 mg, 2 mmol) e carbonato de potássio (552 mg, 4 mmol) em acetonitrila (10 mL) foram aquecidos a 160 °C por 2 h e 170 °C por 30 minutos em um reator de microondas. Água foi adicionada à mistura de reação e as fases separadas. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL) e os orgânicos combinados lavados com ácido clorídrico 1 M, uma solução de bicarbonato de sódio saturada, salmoura e secos (MgSO₄) e evaporados. O resíduo foi dissolvido em metanol e aquecido a refluxo em um banho de corrente. O sólido residual foi removido por filtração a quente e o filtrado evaporado a um resíduo que foi cromatografado em alumina, eluindo com 10 % de metanol em DCM, para dar o composto desejado na forma de uma espuma clara (152 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,27 (d, 3H), 2,32 - 2,38 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 3,31 (t, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,43-3,47 (m, 1H), 3,49 - 3,54 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,53-4,57 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,77 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,71 - 7,74 (m, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,45 (d, 1H); *m/z* 532 (M+H)⁺, 530 (M-H)"

As preparações de 3-hidróxi-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-N-(5-metilpirazin-2-il)benzamida e 3-[(2,4,5-trifluorofenil)sulfonyl]diidrofuran-2(3H)-ona foram descritas anteriormente.

Exemplo 42: 3-[(7-Fluoro-5,5-dióxido-3,4-diidro-2H-1,5-benzoxatíepin-8-il)oxil-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etilóxi]-N-1H-pirazol-3-il}benzamida



3-[[[(3-hidróxi-5-[[[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}fenil)

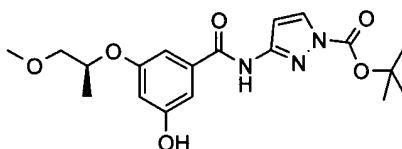
carbonil]amino}-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (145 mg, 0,5 mmol), 3-[(2,4,5-trifluorofenil)sulfonil]diidrofuran-2(31)]-ona (140 mg, 0,5 mmol) e carbonato de potássio (138 mg, 2 mmol) em acetonitrila (4 nL) foram aquecidos a 130 °C por 1 hora então 160 °C por mais 1 hora em um reator de microondas. Água foi adicionada à mistura de reação e as fases separadas. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL) e os orgânicos combinados lavados com ácido clorídrico 1 M, uma solução de bicarbonato de sódio saturada, salmoura, secos (MgSO₄), filtrados e evaporados. O resíduo foi cromatografado em alumina, eluindo com 0-10 % de metanol em DCM, para dar o composto desejado na forma de um sólido branco (58 mg).

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,33 (d, 3H), 2,37 - 2,44 (m, 2H), 3,21 - 3,27 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,50 - 3,64 (m, 2H), 4,21 (t, 2H), 4,63-4,70 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,78 - 6,81 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,47 - 7,50 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 9,97 (s, 1H); *m/z* 506 (M+H)⁺, 504 (M-H)⁻

A preparação de 3-[(2,4,5-trifluorofenil)sulfonil]diidrofuran-2(31)]-ona foi descrita anteriormente.

A preparação de 3-[[[(3-hidróxi-5-[[[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}fenil)carbonil]amino}-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila é descrita a seguir:

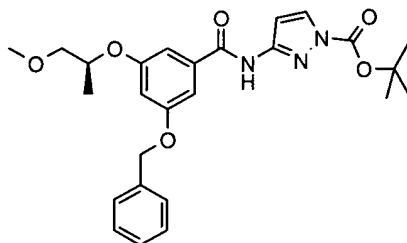
3-[[[(3-hidróxi-5-[[[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}fenil)carbonil]amino}-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila



Uma solução de 3-[(3-[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi)-5-[(fenilmetil)óxi]fenil}carbonil)amino]-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (23 g, 47,8 mmol) em THF (140 mL) e etanol (140 mL) foi evacuada e purgada com nitrogênio (x 3). Paládio em carbono 10 % (2,3 g; 10 % p/p) foi adicionado e mistura de reação foi evacuada e finalmente purgada com gás hidrogênio. A mistura de reação foi agitada naturalmente em T.A. em um balão de hidrogênio por 16 horas. O paládio em carbono foi filtrado através de terra diatomácea e o filtrado concentrado *in vacuo* para dar uma espuma branca (18 g).

10 RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,2 (d, 3H), 1,55 (s, 9H), 3,25 (s, 3H obscuro pela água peak), 3,4-3,5 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 6,5 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 8,2 (d, 1H), 9,65 (s, 1H), 11,2 (s, br, 1H); *m/z* 392 (M+H)⁺

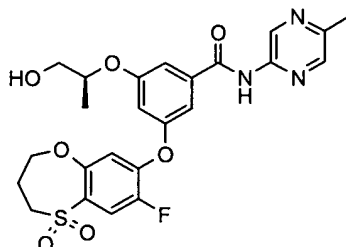
15 3-[(3-[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi)-5-j(fenilmetil)oxilfenil}carbonil)ammol-1*H*-pirazol- 1-carboxilato de 1,1-dimetiletila



DIPEA (28,5 mL, 164 mmol) foi adicionado a uma suspensão de ácido 3-[(1S)-2-metóxi-(1-metiletil)óxi]-5-[[fenilmetil]óxi}benzóico (20,7 g, 65,6 mmol), HATU (31,2 g, 82,0 mmol) e 3-amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (15,0 g, 82,0 mmol) em DMF (30 mL) e a mistura de reação agitada por 16 horas em T.A.. Água (250 mL) foi adicionada e a mistura de reação extraída com éter dietílico (3 x 150 mL). A camada orgânica foi lavada com solução de salmoura saturada e seca (MgSO₄). O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo cristalizado em repouso. Os cristais foram lavados com isoexano para dar o material desejado na forma de cristais amarelos (23,4 g). *m/z* 482 (M+H)⁺.

A preparação de 3-amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila fi descrita anteriormente.

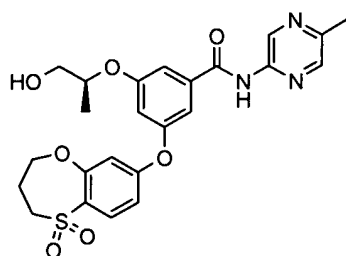
Exemplo 43: 3-[(7-Fluoro-5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatíepin-8-il)oxi]-5-{[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi}-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida



5 Uma solução de 3-[(7-fluoro-5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatíepin-8-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil] óxi} -*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida (100 mg, 0,19 mmol) em acetonitrila (3 mL) foi tratada com iodeto de trimetilsilila (0,138 mL) e agitada em T.A. em argônio por 16 horas. Solução de tiosulfato de sódio (30 mL) foi adicionada e a
10 mistura extraída com acetato de etila (6 x 30 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄), filtrados e evaporados para dar um óleo amarelo. O óleo foi cromatografado em alumina, eluindo com 0-50 % de metanol em DCM, para dar o composto desejado na forma de um sólido laranja (19 mg).

15 RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,25 (d, 3H), 2,35-2,42 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 3,32 - 3,41 (m, 2H), 3,46 - 3,71 (m, 2H), 3,75 (d, 1H), 4,19 - 4,22 (m, 2H), 4,53-4,57 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,80 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 9,50 (s, 1H); *m/z* 518 (M+H)⁺, 516 (M-H)⁻

20 Exemplo 44: 3-[(5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatíepin-8-il)oxi]-5-{*E*(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil] óxi}-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida

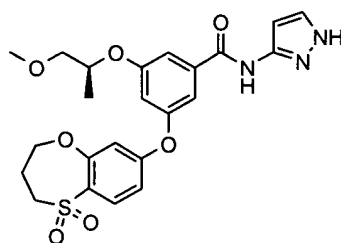


Iodotrimetilsilano (0,416 mL, 2,92 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-[(5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiepín-8-il)óxi]-5-
 5 {[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida (150 mg, 0,29 mmol) em acetonitrila (7 mL) e a reação agitada em T.A. durante toda a noite. Metanol (35 mL) foi adicionado, a reação agitada por 1 hora, então uma solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio (30 mL) foi adicionado e a reação agitada por mais 20 minutos. A mistura foi evaporada *in vacuo* e o produto foi extraído dos resíduos inorgânicos pela adição de 20
 10 % de metanol em DCM (40 mL) com agitação. Os orgânicos foram reduzidos *in vacuo* a um volume de aproximadamente 5 mL. O resíduo foi cromatografado em sílica, eluindo com 0-20 % de metanol em DCM, para dar o composto desejado na forma de um sólido creme (79 mg).

RMN ¹H δ (d₆-DMSO): 1,25 (d, 3H), 2,24 (d, 2H), 2,48 (s, 3H), 3,51 - 3,58 (m, 4H), 4,20 (t, 2H), 4,61 (q, 1H), 4,92 (t, 1H), 6,85 (d, 1H),
 15 6,97 - 6,99 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,83-7,85 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 9,26 (d, 1H), 11,10 (s, 1H); *m/z* 500 (M+H)⁺

A preparação de 3-[(5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiepín-8-il)óxi]-5-
 benzoxatiepín-8-il)óxi]-5-
 20 {[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida foi descrita anteriormente.

Exemplo 45: 3-[(5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiepín-8-il)oxi]-5-
 20 {[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida



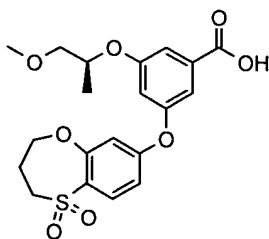
1-Cloro-*N,N*,2-trimetil-1-propenilamina (0,076 mL, 0,57 mmol) foi adicionada a uma mistura de ácido 3-[(5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-
 1,5-benzoxatiepín-8-il)óxi]-5-
 25 {[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}benzóico (0,2 g, 0,47 mmol) em DCM (14 mL) e a mistura agitada a T.A. por 40

minutos. 3-Amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (0,174 g, 0,95 mmol) e piridina (0,95 mmol) foram adicionados e a mistura agitada por mais 3 horas em T.A. em uma atmosfera inerte. O solvente foi removido *in vacuo* e o resíduo cromatografado em sílica, eluindo com 50-100 % de acetato de etila em isoexano, para dar o material protegido. Este material foi dissolvido em acetonitrila e aquecido em um reator de microondas a 150 °C por 12 minutos. O solvente foi removido e o resíduo cromatografado em sílica, eluindo com 10 % de metanol em DCM, seguido por trituração de éter dietílico para dar o material desejado na forma de um sólido incolor.

10 RMN ¹H δ (CDCl₃): 1,33 (d, 3H), 2,41-2,42 (m, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,52 - 3,62 (m, 2H), 4,23 (t, 2H), 4,59 - 4,63 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,83-6,90 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 9,81 (s, 1H), 10,25 (brs, 1H); *m/z* 488 (M+H)⁺

15 A preparação de 3-amino-1*H*-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila foi descrita anteriormente. A preparação de ácido 3-[(5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiepín-8-il)óxi]-5-{[(1,5')-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}benzóico é descrita a seguir.

Ácido 3-[(5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiepín-8-il)óxi]-5-{[(15)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}benzóico



20 Uma mistura de ácido 3-hidróxi-5-{[(15)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}benzóico (0,245 g, 1,08 mmol), 5,5-dióxido de 8-fluoro-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiepina (235 mg, 1,08 mmol) e carbonato de potássio (299 mg, 2,17 mmol) em acetonitrila (7,8 mL) foi aquecida em um reator de microondas a 160 °C por 5 horas. A mistura foi reduzida *in vacuo* e o resíduo purificado por HPLC preparativa (em uma C18 de fase reversa

25

usando 5-95 % de acetonitrila (+0,2 % de TFA) em água (+0,2 % de TFA) como eluente) para dar o composto desejado na forma de um sólido bege (222 mg).

5 RMN ^1H δ (d_6 -DMSO): 1,22 (d, 3H), 2,22-2,24 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,43-3,58 (m, 4H), 4,03-4,16 (m, 1H), 4,16-4,25 (m, 2H), 4,63-4,73 (m, 1H), 6,80-6,85 (m, 1H) 6,90-7,01 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,83 (d, 1H); m/z 421 (M-H)⁻

10 As preparações de ácido 3-hidróxi-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}benzóico e 5,5-dióxido de 8-fluoro-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiepina foram descritas anteriormente.

BIOLOGIA

Testes:

Os efeitos biológicos dos compostos de fórmula (I) podem ser testados da seguinte maneira:

15 (1) Atividade enzimática

A atividade enzimática de GLK pancreático humano recombinante pode ser medida incubando GLK, ATP e glicose. A taxa de formação de produto pode ser determinada acoplando o ensaio ao uma G-6-P deidrogenase, sistema NADP/NADPH e medindo o aumento linear com
20 tempo da densidade ótica em 340 nm (Matschinsky et al 1993). Ativação de GLK por compostos pode ser estimada usando este ensaio na presença ou ausência de GLKRP da forma descrita em Brocklehurst et al (Diabetes 2004, 53, 535-541).

Produção de GLK e GLKRP recombinante:

25 GLK e GLKRP cDNA humano foi obtido por PCR de RNAm pancreático e hepático humano, respectivamente, usando técnicas estabelecidas descritas em Sambrook J, Fritsch EF & Maniatis T, 1989. Iniciadores de PCR foram projetados de acordo com as sequências de DNAc de GLK e GLKRP apresentadas em Tanizawa et al 1991 e Bonthron, D.T. et

al 1994 (o último corrigido em Warner, J.P. 1995).

Clonagem em vetores Bluescript

DNAC de GLK e GLKRP foi clonado em *E. coli* usando pBluescript II, (Short et al 1998) um sistema de vetor de clonagem recombinante similar ao empregado por Yanisch-Perron C et al (1985), compreendendo um replicon a base de colEI que sustenta um fragmento de DNA poliligante contendo multiplos sítios de restrição únicos, flanqueados por sequências promotoras de T3 e T7 de bacteriófagos; um fago filamentosos que origina da replicação e um gene marcador de resistência ao medicamento ampicilina.

Transformações

Transformações de *E. Coli* foram, em geral, realizadas por eletroporação. 400 mL de culturas de cepas de DH5a ou BL21(DE3) cresceram em caldo-L para um OD 600 de 0,5 e coletadas por centrifugação em 2.000 g. As células foram lavadas duas vezes em água deionizada gelada-fria, re-suspensas em 1 mL de glicerol 10 % e armazenadas em alíquotas em -70 °C. Misturas de ligação foram desalgadas usando membranas Millipore V seriesTM (0,0025 mm) tamanho do poro). 40 mL de células foram incubados com 1 mL de mistura de ligação ou DNA plasmídeo em gelo por 10 minutos em cubetas de eletroporação de 0,2 cm e então pulsadas usando um equipamento Gene PulserTM (BioRad) em 0,5 kVcm⁻¹, 250 mF. Transformantes foram selecionados em ágar-L suplementado com tetraciclina em 10 mg/mL ou ampicilina em 100 mg/mL.

Expressão

GLK foi expresso a partir do vetor pTB375NBSE em células BL21 de *E.coli*, produzindo uma proteína recombinante contendo um alvo 6-His imediatamente adjacente à meionina N-terminal. Alternativamente, um outro vetor adequado é pET21(+)DNA, Novagen, Cat número 697703. O alvo 6-His foi usado para permitir purificação da proteína recombinante em uma coluna empacotada com níquel-ácido nitrilotriacético agarose adquirido da

Qiagen (cat no 30250).

GLKRP foi expresso a partir do veto pFLAG CTC (IBI Kodak) em células BL21 de E.col, produzindo uma proteína recombinante contendo um alvo FLAG C-terminal. A proteína foi purificada inicialmente por troca iônica DEAE Sepharose seguido por utilização do alvo FLAG para purificação final em uma coluna de imunoafinidade M2 anti-FLAG adquirida da Sigma-Aldrich (cat no. A1205).

(2) Teste de Tolerância Oral à Glicose (OGTT)

Testes de tolerância oral à glicose foram feitos em ratos fa/fa obesos Zucker conscientes (12-13 semanas de idade ou mais velhos) alimentados com uma dieta de alta gordura (45 % de kcal de gordura) por pelo menos duas semanas antes do experimento. Os animais foram jejuados por 2 horas antes do uso para os experimentos. Um composto de teste ou um veículo foi dado oralmente 120 minutos antes da administração oral de uma solução de glicose em uma dosagem de 2 g/kg de peso corporal. Níveis de glicose sanguínea foram medidos usando um glicômetro Accucheck de amostras de sangria da cauda tomadas em diferentes pontos antes e depois da administração de glicose (tempo de curso de 60 minutos). Uma curva de tempo dos níveis de glicose sanguínea foi gerada e a área sobre a curva (AUC) para 120 minutos foi calculada (o tempo de administração de glicose sendo o tempo zero). A porcentagem de redução na excursão da glicose foi determinada usando o AUC no grupo veículo-controle como zero porcentagem de redução.

Compostos da invenção, em geral, têm uma atividade de ativação para glicocinase com um EC50 menor que cerca de 500 nM, em particular menor que 100 m, por exemplo, menor que 50m., por exemplo, o exemplo 3 tem um EC50 de 38 m.

O exemplo 3 apresenta 29 % de atividade OGTT em 10 mg/kg.

REFERÊNCIAS

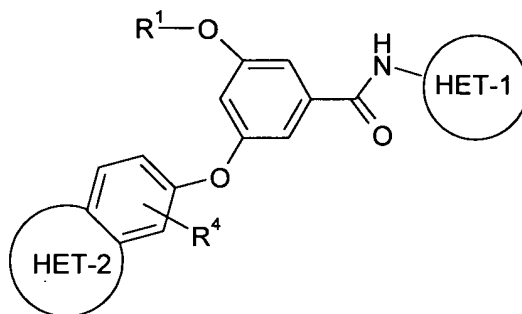
- 1 Printz, R. L., Magnuson, M. A. e Granner, D. K. (1993) Annual
Review of Nutrition 13, 463-96
- 2 DeFronzo, R. A. (1988) Diabetes 37, 667-87
- 5 3 Froguel, P., Zouali, H., Vionnet, N., Velho, G., Vaxillaire, M., Sun,
F., Lesage, S., Stoffel, M., Takeda, J. e Passa, P. (1993) New
England Journal of Medicine 328, 697-702
- 4 Bell, G. I., Pilkis, S. J., Weber, I. T. e Polonsky, K. S. (1996)
Annual Review of Physiology 58, 171-86
- 10 5 Velho, G., Petersen, K. F., Perseghin, G., Hwang, J. H., Rothman,
D. L., Pueyo, M. E., Cline, G. W., Froguel, P. e Shulman, G. I.
(1996) Journal of Clinical Investigation 98, 1755-61
- 6 Christesen, H. B., Jacobsen, B. B., Odili, S., Buettger, C., Cuesta-
Munoz, A., Hansen, T., Brusgaard, K., Massa, O., Magnuson, M.
15 A., Shiota, C., Matschinsky, F. M. e Barbetti, F. (2002) Diabetes
51, 1240-6 6a Gloyn, A.L., Noordam, K., Willemsen, M.A.A.P.,
Ellard, S., Lam, W.W.K., Campbell, I. W., Midgley, P., Shiota, C.,
Buettger, C., Magnuson, M.A., Matschinsky, F.M. e Hattersley,
A.T.; Diabetes 52: 2433-2440
- 20 7 Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M., Davis, E., Cuesta, A., Buchs,
A., Stanley, C. A., Thornton, P. S., Permutt, M. A., Matschinsky, F.
M. e Herold, K. C. (1998) New England Journal of Medicine 338,
226-30
- 8 Caro, J. F., Triester, S., Patel, V. K., Tapscott, E. B., Frazier, N. L. e
25 Dohm, G. L. (1995) Hormona & Metabolic Research 27, 19-22
- 9 Desai, U. J., Slosberg, E. D., Boettcher, B. R., Caplan, S. L.,
Fanelli, B., Stephan, Z., Gunther, V. J., Kaleko, M. e Connelly, S.
(2001) Diabetes 50, 2287-95
- 10 Shiota, M., Postic, C., Fujimoto, Y., Jetton, T. L., Dixon, K., Pan,

- D., Grimsby, J., Grippo, J. F., Magnuson, M. A. e Chenington, A. D. (2001) *Diabetes* 50, 622-9
- 5 11 Ferre, T., Pujol, A., Riu, E., Bosch, F. e Valera, A. (1996) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 7225-30
- 12 Seoane, J., Barbera, A., Telemaque-Potts, S., Newgard, C. B. e Guinovart, J. J. (1999) *Journal of Biological Chemistry* 274, 31833-8
- 10 13 Moore, M. C., Davis, S. N., Mann, S. L. e Cherrington, A. D. (2001) *Diabetes Care* 24, 1882-7
- 14 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Vazquez, P. e Blazquez, E. (2002) *Journal of NeuroChemistry* 80, 45-53
- 15 15 Lynch, R. M., Tompkins, L. S., Brooks, H. L., Dunn-Meynell, A. A. e Levin, B. E. (2000) *Diabetes* 49, 693-700
- 16 Roncero, I., Alvarez, E., Vazquez, P. e Blazquez, E. (2000) *Journal of NeuroChemistry* 74, 1848-57
- 17 Yang, X. J., Kow, L. M., Funabashi, T. e Mobbs, C. V. (1999) *Diabetes* 48, 1763-1772
- 20 18 Schuit, F. C., Huygens, P., Heimberg, H. e Pipeleers, D. G. (2001) *Diabetes* 50, 1-11
- 19 Levin, B. E. (2001) *International Journal of Obesity* 25, supplement 5, S68-S72,
- 20 20 Alvarez, E., Roncero, I., Chowen, J. A., Thorens, B. e Blazquez, E. (1996) *Journal of NeuroChemistry* 66, 920-7
- 25 21 Mobbs, C. V., Kow, L. M. e Yang, X. J. (2001) *American Journal of Physiology - Endocrinology & Metabolism* 281, E649-54
- 22 Levin, B. E., Dunn-Meynell, A. A. e Routh, V. H. (1999) *American Journal of Physiology* 276, R¹223-31
- 23 Spanswick, D., Smith, M. A., Groppi, V. E., Logan, S. D. e

- Ashford, M. L. (1997) *Nature* 390, 521-5
- 24 Spanswick, D., Smith, M. A., Mirshamsi, S., Routh, V. H. e
Ashford, M. L. (2000) *Nature Neuroscience* 3, 757-8
- 5 25 Levin, B. E. e Dunn-Meynell, A. A. (1997) *Brain Research* 776,
146-53
- 26 Levin, B. E., Govek, E. K. e Dunn-Meynell, A. A. (1998) *Brain
Research* 808, 317-9
- 27 Levin, B. E., Brown, K. L. e Dunn-Meynell, A. A. (1996) *Brain
Research* 739, 293-300
- 10 28 Rowe, I. C., Boden, P. R. e Ashford, M. L. (1996) *Journal of
Physiology* 497, 365-77
- 29 Fujimoto, K., Sakata, T., Arase, K., Kurata, K., Okabe, Y. e
Shiraishi, T. (1985) *Life Sciences* 37, 2475-82
- 15 30 Kurata, K., Fujimoto, K. e Sakata, T. (1989) *Metabolism: Clinical
& Experimental* 38, 46-51
- 31 Kurata, K., Fujimoto, K., Sakata, T., Etou, H. e Fukagawa, K.
(1986) *Physiology & Behavior* 37, 615-20
- 32 Jetton T.L., Liang Y., Pettepher C.C., Zimmerman E.C., Cox F.G.,
Horvath K.,
- 20 33 Matschinsky F.M. e Magnuson M.A., *J. Biol. Chem.*, Feb 1994;
269: 3641 - 3654 Reimann F. e Gribble F. M., *Diabetes* 2002 51:
2757-2763
- 25 34 Cheung A. T., Dayanandan B., Lewis J. T., Korbitt G. S., Rajotte
R. V., BR^Yer-Ash M., Boila an M. O., Wolfe M. M., Kieffer T. J.,
Science, Vol 290, Issue 5498, 1959-1962, 8 de dezembro de 2000

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal ou pró-droga do mesmo, caracterizado pelo fato de ser de fórmula (I):



(I)

em que:

5 R^1 é selecionado de isopropila, but-2-ila, 1,1,1-trifluoroprop-2-ila, 1,3-difluoroprop-2-ila, but-1-in-3-ila, 1-hidroxiprop-2-ila, hidroxibut-3-ila, 1-hidroxibut-2-ila, tetraidropiranila, tetraidropiranila, 1-metoxiprop-2-ila, 1-metoxibut-2-ila, 2-hidroxiprop-1-ila, 2- metoxiprop-1-ila, 2-hidroxibut-1-ila, 2-metoxibut-1-ila, 1-fluorometoxiprop-2-ila, 1,1-difluorometoxiprop-2-ila
10 e 1-trifluorometoxiprop-2-ila;

 HET-1 é um anel heteroarila de 5 a 6 membros, ligado a C contendo um átomo de nitrogênio na posição 2 e opcionalmente 1 ou 2 heteroátomos de anel adicionais independentemente selecionados de O, N e S; cujo anel é opcionalmente substituído em qualquer átomo de nitrogênio por
15 um substituinte selecionado de R^7 e/ou em qualquer átomo de carbono disponível por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de R^6 ;

 HET-2 é um anel heterocíclico de 5-7 membros fundido ao anel benzeno, contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos do anel independentemente selecionados de O, S e N (desde que não exista nenhuma ligação O-O ou S-S
20 no anel), em que qualquer átomo de carbono ou enxofre do anel pode opcionalmente ser oxidado e em que HET-2 é opcionalmente substituído em qualquer átomo de nitrogênio por um substituinte selecionado de R^2 e/ou em qualquer átomo de carbono disponível por 1 ou 2 substituintes

independentemente selecionados de R³;

R² é selecionado de alquila (C₁₋₄), cicloalquila (C₃₋₆), benzila, alquilcarbonila (C₁₋₄), alquilsulfonila (C₁₋₄), hidroxialquila (C₁₋₄) e alcóxi (C₁₋₄) alquila (C₁₋₄);

5 R³ é selecionado de alquila (C₁₋₄), cicloalquila (C₃₋₆), alcóxi (C₁₋₄), hidróxi, flúor e cloro;

R⁴ é selecionado de hidrogênio, flúor e cloro;

R⁶ é independentemente selecionado de alquila (C₁₋₄), halo, hidroxialquila (C₁₋₄), alcóxi (C₁₋₄) alquila (C₁₋₄), alquil (C₁₋₄)S(O)p-alquila (C₁₋₄), aminoalquila (C₁₋₄), alquila (C₁₋₄)aminoalquila (C₁₋₄), dialquil (C₁₋₄)aminoalquila (C₁₋₄) e HET-3;

10 R⁷ é independentemente selecionado de alquila (C₁₋₄), hidroxialquila (C₁₋₄), alcóxi (C₁₋₄) alquila (C₁₋₄), alquil (C₁₋₄)S(O)p-alquila (C₁₋₄), aminoalquila (C₁₋₄), alquila (C₁₋₄)aminoalquila (C₁₋₄), dialquil (C₁₋₄)aminoalquila (C₁₋₄) e HET-3;

HET-3 é um anel heteroarila não substituído de 5 ou 6 membros, C- ou N-ligado contendo 1, 2 ou 3 heteroátomos do anel independentemente selecionados de O, N e S;

p é (independentemente em cada ocorrência) 0, 1 ou 2.

20 2. Composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1 ou um sal ou pró-droga do mesmo, caracterizado pelo fato de que HET-1 é opcionalmente selecionado de tiazolila substituído, isotiazolila, tiadiazolila, piridila, pirazinila, piridazinila, pirazolila, imidazolila, pirimidinila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila e triazolila.

25 3. Composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2 ou um sal ou pró-droga do mesmo, caracterizado pelo fato de que HET-1 é selecionado de pirazolila, tiadiazolila e pirazinila, opcionalmente substituído no carbono ou nitrogênio (desde que o nitrogênio não seja desta forma quaternizado) por metila ou etila.

4. Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou um sal ou pró-droga do mesmo, caracterizado pelo fato de que R¹ é de subfórmula X:



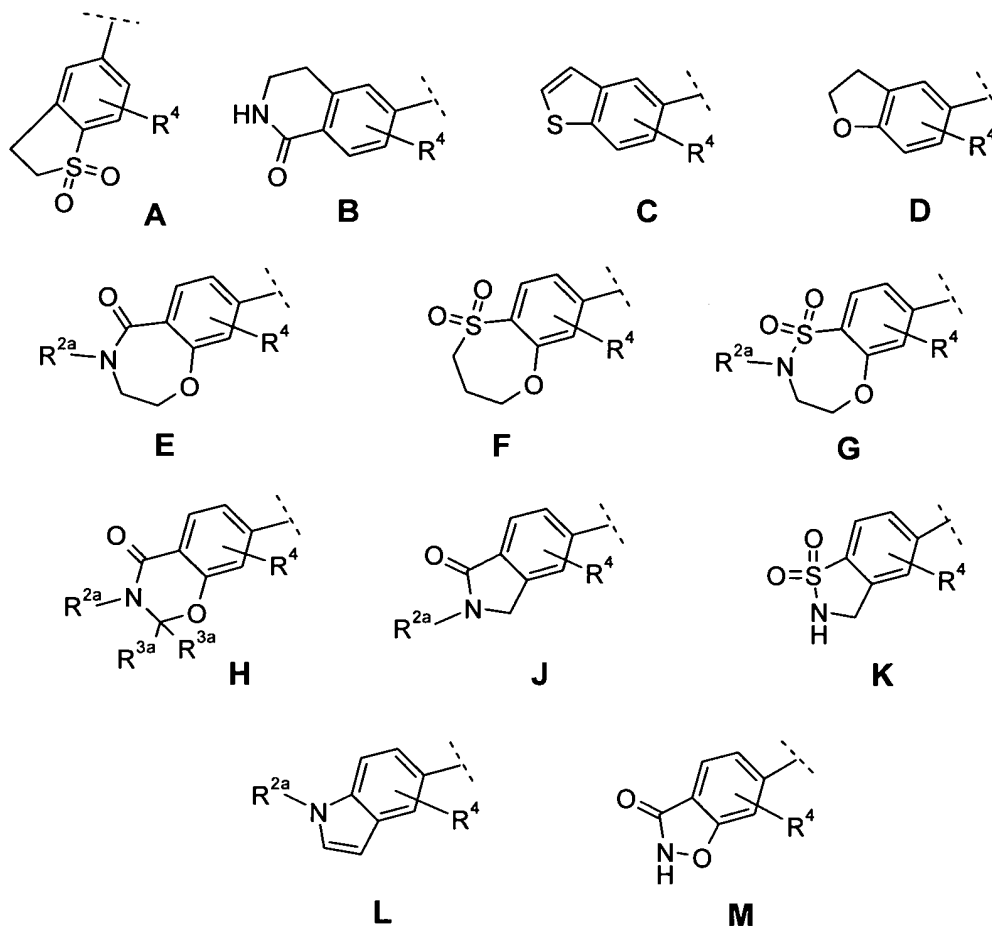
(X)

em que R¹ é selecionado de metila, trifluorometila, etinila, hidroximetila, hidroxietila, metoximetila, fluorometoximetila, difluorometoximetila e trifluorometoximetila.

5. Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou um sal ou pró-droga do mesmo, caracterizado pelo fato de que R¹ é selecionado de 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila, 1-hidroxibut-2-ila, isopropila, tetraidrofurânila e 1,3-difluoroprop-2-ila.

6. Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 ou um sal ou pró-droga do mesmo, caracterizado pelo fato de que HET-1 é selecionado de pirazolila, tiadiazolila e pirazinila, opcionalmente substituído no carbono ou nitrogênio (desde que o nitrogênio não seja desta forma quaternizado) por metila ou etila; e R¹ é selecionado de 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila, 1-hidroxibut-2-ila, isopropila, tetraidrofurânila e 1,3-difluoroprop-2-ila; exceto que quando HET-1 for não substituído pirazolila (isto é, NH-pirazolila) R¹ é selecionado de 1-metoxiprop-2-ila, isopropila e tetraidrofurânila.

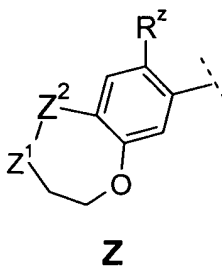
7. Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores ou um sal ou pró-droga do mesmo, caracterizado pelo fato de que o sistema bicíclico formado por HET-2 fundido ao anel benzo é selecionado das fórmulas A a M (em que R^{2a} é hidrogênio ou é selecionado de R², de acordo com a reivindicação 1, R^{3a} é hidrogênio ou é selecionado de R³ de acordo com a reivindicação 1 e cada R⁴ é de acordo com a reivindicação 1).



8. Composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 7 ou um sal ou pró-droga do mesmo, caracterizado pelo fato de que o sistema bicíclico formado por HET-2 fundido ao anel benzo é selecionado das fórmulas E, F, G e H.

5 9. Composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 7 ou reivindicação 8 ou um sal ou pró-droga do mesmo, caracterizado pelo fato de que R^{3a} é hidrogênio, R^{2a} é hidrogênio ou é metila e R^4 é hidrogênio ou flúor.

10 10. Composto da fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6 ou um sal ou pró-droga do mesmo, caracterizado pelo fato de que o sistema bicíclico formado por HET-2 fundido ao anel benzo é de fórmula (Z):



em que R^Z é hidrogênio ou flúor, Z^1 é CH_2 ou NR^{2a} , R^{2a} é hidrogênio ou metila e Z^2 é $C(=O)$ ou SO_2 ,

11. Composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 7 ou um sal ou pró-droga do mesmo, caracterizado pelo fato de que:

5 HET-1 é pirazolila, metiltiadiazolila (particularmente 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ila) ou opcionalmente pirazinila substituído, em que substituintes opcionais são selecionados de metila e etila;

R^1 é 1-hidroxiprop-2-ila, 1-metoxiprop-2-ila, tetraidrofurânila, 1,3-difluoroprop-2-ila, isopropila ou 1-hidroxibut-2-ila; exceto que quando
10 HET-1 for não substituído pirazolila (isto é, NH-pirazolil), R^1 é selecionado de 1-metoxiprop-2-ila, isopropila e tetraidrofurânila; o sistema bicíclico formado por HET-2 fundido ao anel benzo é selecionado das fórmulas E, F e G;

cada R^{3a} é hidrogênio;

15 R^{2a} é hidrogênio ou metila;

R^4 é hidrogênio ou flúor.

12. Composto da fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é um ou mais dos seguintes:

20 3-[(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)óxi]-5-[(1S)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-(1,3-benzodioxol-5-ilóxi)-5-[(1S)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

25 3-[(8-fluoro-2,3-dimetil-4-oxo-3,4-diidro-2H-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-5-[(1S)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(7-fluoro-5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatíepin-8-il)óxi]-5-[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-5-[(1-metil-1*H*-indol-5-il)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

5 3-(2,3-diidro-1-benzofuran-5-ilóxi)-5-[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-5-(1*H*-indol-5-ilóxi)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

10 3-(1-benzotien-5-ilóxi)-5-[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

15 3-[(4-benzil-9-fluoro-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(8-cloro-3-etil-2-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-5-[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida; e

20 3-[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletóxi]-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida; e/ou

25 3-[(7-fluoro-5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatíepin-8-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida; e

3-[(1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5-{[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida; e/ou

3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-

8-il)óxi]-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi) etil] óxi} -N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(8-cloro-2,3-dimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-5-{[(1S)- 1 - metil-2-(metilóxi)etil]óxi} -N-(1-metil- 1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-N-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}benzamida;

3-[(2,3-dimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} -N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;
N-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-3-{[(1S)- 1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} -5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]benzamida;

3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-{[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]óxi}-5-[(9-fluoro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi] -N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-N-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-5-{[(1S)-2-hidróxi- 1 -metiletil]óxi}benzamida;

3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-[(1-metiletil)óxi]-N-(1-metil- 1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(1-metiletil)óxi]-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4, 5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida; e

3-[(8-cloro-2,3-dimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-5-{[(1S)-1-(hidroximetil)propil]óxi} -N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida; e/ou

3-[(1,1-dióxido-2,3-diidro-1-benzotien-5-il)óxi]-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil] óxi} -*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

N-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il) - 3-{[(1S)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi} -5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]benzamida;

5 *N*-(1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-3-[(9-fluoro-4-metil-5-oxo-2, 3,4, 5-tetraidro-1,4-benzoxazepiN-8-il)óxi]-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi) etil]óxi}benzamida;

3-[(9-fluoro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi) etil] óxi} -*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

10 3-[(7-fluoro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} -*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

15 3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(3 S)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzamida;

3-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(3 S)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzamida; e/ou

20 3-{[(1S) - 1 -metil-2-(metilóxi)etil]óxi} -*N*-(1-metil- 1*H*-pirazol-3-il)-5-[(2,2,3-trimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]benzamida;

N-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-3-[(3 S)-tetraidrofurano-3-ilóxi]-5-[(2,2,3-trimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]benzamida;

25 3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi} -*N*-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(2,2,3-trimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]benzamida;

3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-5-[(3 S)-tetraidrofurano-3-ilóxi]benzamida;

3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil] óxi}-5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;

3-({2,2-dimetil-3-[(metilóxi)metil]-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il} óxi)-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil] óxi}-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)benzamida;

3-({2,2-dimetil-3-[(metilóxi)metil]-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il} óxi)-*N*-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3 *S*)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;

3-({2,2-dimetil-3-[(metilóxi)metil]-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il} óxi)-*N*-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3 *S*)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;

3-{[(1S)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi}-5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;

3-{[(1S) -2 -hidróxi- 1 -metiletil] óxi} -5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il) óxi]-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida;

3-[(2,2-dimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3 *S*)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;

3-[(2,2-dimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi) etil] óxi} -*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;

3-[(2-metil-1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil] óxi} -*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;

3-[(1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi) etil] óxi} -*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;

3-{[(1S)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;

3-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-1*H*-pirazol-3-ila -5-[(3 *S*)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;

3-[(1-metiletil)óxi]-5-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;

3-[(3-metil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-*N*-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3 *S*)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;

5 3-[(9-cloro-4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-(5-metilpirazin-2-il)-5-[(3 *S*)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;

N-(5-metilpirazin-2-il)-3-[(1-oxo-1,2,3,4-tetraidroisoquinolin-6-il)óxi]-5-[(3 *S*)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;

10 3-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-1*H*-pirazol-3-il -5-[(3 *S*)-tetraidrofurán-3-ilóxi]benzamida;

3-[(2-metil-1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil] óxi} -*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;

15 3-[(1,1-dióxido-3,4-diidro-2*H*-5,1,2-benzoxatiazepin-7-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi) etil] óxi} -*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;

3-[(5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatíepin-8-il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi) etil] óxi} -*N*-(5-metilpirazin-2-il benzamida;

20 3-[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-(5-metilpirazin-2-il benzamida;

3-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil] óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;

25 3-{[(1*S*)- 1 -metil-2-(metilóxi) etil] óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-10 benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il benzamida;

3-[(1-metiletil)óxi]-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il) óxi] -*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;

3-{[(1*S*)-2-hidróxi- 1 -metiletil] óxi} -5-[(4-metil-5-oxo-2, -2,3 5-tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-(5-metilpirazin-2-il benzamida;

3-[(2,3-dimetil-4-oxo-3,4-diidro-2*H*-1,3-benzoxazin-7-il)óxi]-
5-{[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi}-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)benzamida;

3-[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi}-5-[(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-
tetraidro-1,4-benzoxazepin-8-il)óxi]-*N*-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-
5 il)benzamida;

3-[(7-fluoro-5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiepín-8-
il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-*N*-(5-metilpirazin-2-
il)benzamida;

3-[(7-fluoro-5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiepín-8-
10 il)óxi]-5-{[(1*S*)-1-metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;

3-[(7-fluoro-5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiepín-8-
il)óxi]-5-{[(1*S*)-2-hidróxi- 1 -metiletil]óxi}-*N*-(5-metilpirazin-2-il
benzamida;

3-[(5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiepín-8-il)óxi]-5-
15 {[(1*S*)-2-hidróxi-1-metiletil]óxi}-*N*-(5-metilpirazin-2-il)benzamida;

e

3-[(5,5-dióxido-3,4-diidro-2*H*-1,5-benzoxatiepín-8-il)óxi]-5-
{[(1*S*)- 1 -metil-2-(metilóxi)etil]óxi}-*N*-1*H*-pirazol-3-il benzamida;

ou um sal ou pró-droga farmacêuticamente aceitável do
20 mesmo.

13. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que
compreende um composto, como definido em qualquer uma das
reivindicações 1 a 11 ou um sal ou pró-droga farmacêuticamente aceitável do
mesmo, juntamente com um diluente ou carreador farmacêuticamente
25 aceitável.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das
reivindicações 1 a 11 ou um sal ou pró-droga farmacêuticamente aceitável do
mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso como um medicamento.

15. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 11 ou um sal ou pró-droga farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para tratamento de uma doença mediada por GLK.

5 16. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 ou um sal ou pró-droga farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para tratamento de diabetes tipo 2,

10 17. Método para tratar doenças mediadas por GLK, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11 ou um sal ou pró-droga farmacêuticamente aceitável do mesmo, a um mamífero em necessidade de tal tratamento.

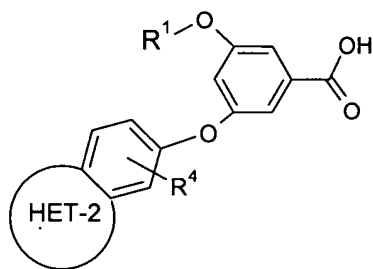
18. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a doença mediada por GLK é diabetes tipo 2,

15 19. Composto de fórmula (I), de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11 ou um sal ou pró-droga farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para uso como um medicamento para o tratamento de uma doença mediada por GLK.

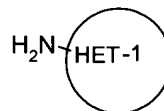
20 20. Composto, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a doença mediada por GLK é diabetes.

25 21. Processo para a preparação de um composto de fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que compreende um processo a) a e) (em que as variáveis são definidas para os compostos de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, a menos que de outra forma declarado):

(a) reação de um ácido de fórmula (III) ou derivado inativado deste com um composto de fórmula (IV), em que R^1 é da forma definida anteriormente ou uma versão protegida deste;

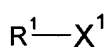


(III)

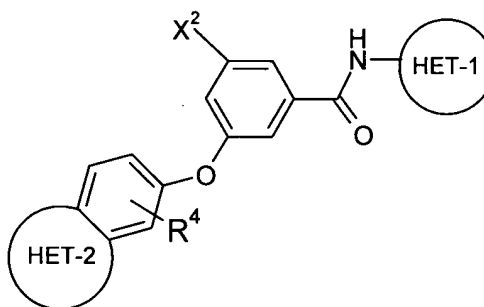


(IV);

(b) reação de um composto de fórmula (V) com um composto de fórmula (VI),



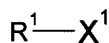
(V)



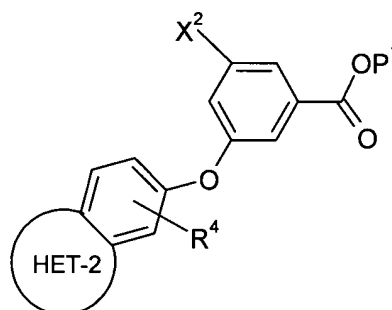
(VI)

em que X^1 é um grupo de partida e X^2 é um grupo hidroxila ou X^1 é um grupo hidroxila e X^2 é um grupo de partida e em que R^1 é da forma definida anteriormente ou uma versão protegida deste;

processo (b) poderia ser realizado usando o éster intermediário de fórmula (VII), em que P^1 é um grupo protetor da forma descrita daqui em diante, seguido por hidrólise de éster e formação de amida pelos procedimentos descritos em outro lugar e bem conhecidos pelos versados na técnica;

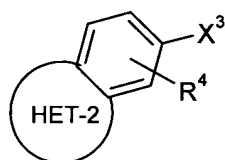


(V)

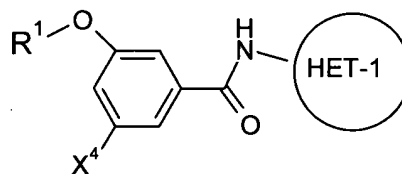


(VII)

(c) reação de um composto de fórmula (VIII) com um composto de fórmula (IX)



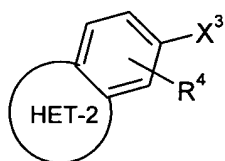
(VIII)



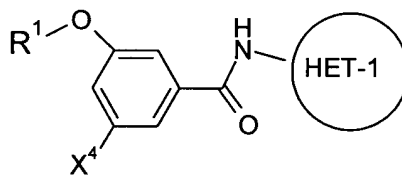
(IX)

em que X^3 é um grupo de partida ou um reagente organometálico e X^4 é um grupo hidroxila ou X^3 é um grupo hidroxila e X^4 é um grupo de partida ou um reagente organometálico e em que R^1 é da forma definida anteriormente ou uma versão protegida deste;

5 processo (c) poderia ser realizado usando o éster intermediário de fórmula (X), seguido por hidrólise de éster e formação de amida por procedimentos descritos em outro lugar e bem conhecidos pelos versados na técnica;



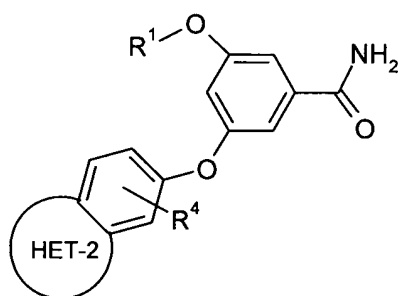
(VIII)



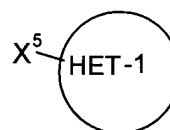
(IX)

(d) reação de um composto de fórmula (XI) com um composto

10 de fórmula (XII),



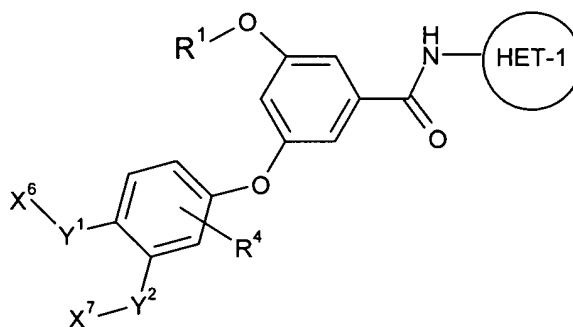
(XI)



(XII);

em que X^5 é um grupo de partida; e em que R^1 é da forma definida anteriormente ou uma versão protegida deste ou

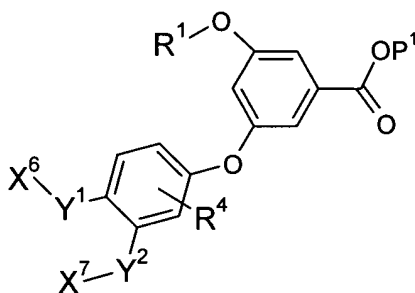
e) ciclização de um composto de fórmula (XIII) a um composto de fórmula (I)



(XIII)

em que Y^1 e Y^2 são 0-4 ligantes atômicos, em que cada átomo ligante é independentemente selecionado de C, N, S ou O (em que qualquer C ou S pode ser opcionalmente oxidado e qualquer átomo pode ser opcionalmente substituído desde que ele não seja quaternizado e não existam ligações S-S ou O-O), X^6 pode ser qualquer espécie nucleofílica e X^7 um grupo de partida ou vice versa e em que R^1 é da forma definida anteriormente ou uma versão protegida deste;

processo (e) poderia ser realizado usando o éster intermediário de fórmula (XIV), seguido por hidrólise de éster e formação de amida por procedimentos descritos em outro lugar e bem conhecidos pelos versados na técnica;



(XIV)

e desta forma, se necessário:

i) conversão de um composto de fórmula (I) em um outro composto de fórmula (I);

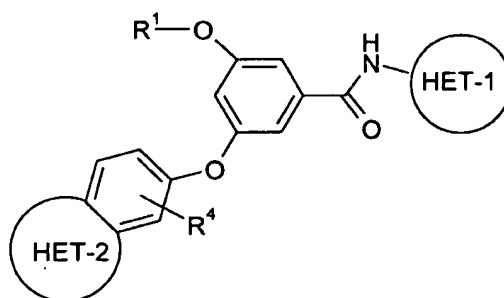
ii) remoção de qualquer um dos grupos protetores; e/ou

iii) formação de um sal ou pró-droga deste.

RESUMO

“COMPOSTO OU UM SAL OU PRÓ-DROGA DO MESMO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO OU UM SAL OU PRÓ-DROGA FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, MÉTODO PARA TRATAR DOENÇAS MEDIADAS POR GLK, E, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO”

São revelados compostos de fórmula (I)



(I)

em que R¹, R⁴, HET-1 e HET-2 são da forma descrita na especificação, e seus sais e pró-drogas, que são ativadores de glicoquinase (GLK) e são desta forma usados no tratamento, por exemplo, de diabetes tipo 2. São também descritos processos para preparar compostos de fórmula (I).