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

(21) BR 122017002946-0 A2

(22) Data do Depósito: 14/02/2014

(43) Data da Publicação Nacional: 21/08/2014

(54) Título: AMIDAS HETEROCÍCLICAS COMO INIBIDORES DE QUINASES

(51) Int. Cl.: C07D 403/12; C07D 413/14; C07D 403/14; C07D 409/12; C07D 413/12; (...).

(30) Prioridade Unionista: 15/02/2013 US 61/765,664; 15/03/2013 US 61/790,044.

(71) Depositante(es): GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED.

(72) Inventor(es): DEEPAK BANDYOPADHYAY; PATRICK M. EIDAM; PETER J. GOUGH; PHILIP ANTHONY HARRIS; JAE U. JEONG; JIANXING KANG; BRYAN WAYNE KING; AMI LAKDAWALA SHAH; ROBERT W. MARQUIS JR; LARA KATHRYN LEISTER; ATTIQ RAHMAN; JOSHI M. RAMANJULU; CLARK A. SEHON; ROBERT SINGHAUS JR; DAOHUA ZHANG.

(86) Pedido PCT: PCT IB2014059004 de 14/02/2014

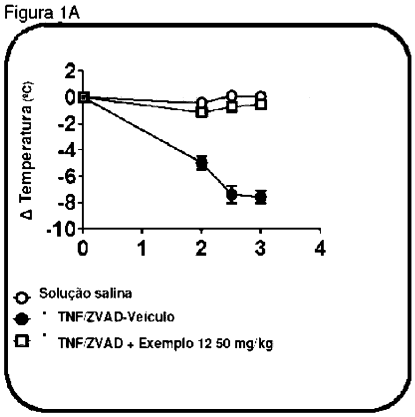
(87) Publicação PCT: WO 2014/125444 de 21/08/2014

(85) Data da Fase Nacional: 14/02/2017

(62) Pedido original do dividido: BR112015019627-6 - 14/02/2014

(57) Resumo: AMIDAS HETEROCÍCLICAS COMO INIBIDORES DE QUINASES A presente invenção refere-se a compostos tendo a fórmula (I): em que X, Y, Z1, Z2, Z3, Z4, R5, RA, m, A. L e B são conforme aqui definidos, e a métodos para produzir e usar os compostos.

Figura 1A



"AMIDAS HETEROCÍCLICAS COMO INIBIDORES DE QUINASES"

CAMPO DA TÉCNICA

[001] Pedido dividido do BR 11 2015 019627 6, depositado em 14/02/2014.

[002]A presente invenção refere-se a amidas heterocíclicas que inibem a RIP1 quinase e a métodos para produzir e usá-las.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[003]A proteína quinase 1 de interação com receptores (RIP1), originalmente conhecida como RIP, é uma proteína serina/treonina quinase da família TKL envolvida na sinalização imune inata. A RIP1 quinase é uma proteína que contém domínio RHIM, com um domínio quinase no N-terminal e um domínio de morte no C-terminal ((2005) *Trends Biochem. Sci*. 30, 151-159). O domínio de morte da RIP1 funciona como mediador na interação com outras proteínas contendo domínio de morte incluindo Fas e TNFR-1 ((1995) *Cell* 81 513-523), TRAIL-R1 e TRAIL-R2 ((1997) *Immunity* 7, 821-830) e TRADD ((1996) *Immunity* 4, 387-396), enquanto o domínio RHIM é fundamental para a ligação com outras proteínas que contêm o domínio RHIM, como TRIF ((2004) *Nat Immunol*. 5, 503-507), DAI ((2009) *EMBO Rep*. 10, 916-922) e RIP3 ((1999) *J. Biol. Chem*. 274, 16871-16875); (1999) *Curr. Biol*. 9, 539-542), e exerce muitos de seus efeitos através dessas interações. RIP1 é um regulador central da sinalização celular, e está envolvida na mediação de vias tanto pró-sobrevida como de morte celular programada, as quais serão discutidas abaixo.

[004]A função de RIP1 na sinalização celular foi avaliada sob várias condições [incluindo TLR3 ((2004) *Nat Immunol*. 5, 503-507), TLR4 ((2005) *J. Biol. Chem*. 280, 36560-36566), TRAIL ((2012) *J .Virol. Epub*, antes da versão impressa), FAS ((2004) *J. Biol. Chem*. 279, 7925-7933)], mas é entendida melhor no contexto da mediação de sinais subsequentes (*downstream*) do receptor de morte TNFR1 ((2003) *Cell* 114, 181-190). O engajamento do TNFR pelo TNF leva à sua oligomerização e ao recrutamento de múltiplas proteínas, inclusive da RIP1 linear poliubiquitinada ligada a K63

((2006) *Mol. Cell* 22, 245-257), TRAF2/5 ((2010) *J. Mol.* Biol. 396, 528-539), TRADD ((2008) *Nat. Immunol*. 9, 1037-1046) e de cIAPs ((2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 105, 11778-11783), para a cauda citoplasmática do receptor. Esse complexo que é dependente de RIP1 e atua como uma proteína do arcabouço (ou seja, independente de quinases), denominado complexo I, proporciona uma plataforma para a sinalização pró-sobrevida através da ativação das vias de NFκB e MAP quinases ((2010) *Sci. Signal*. 115, re4). Alternativamente, a ligação de TNF a seu receptor em condições promotoras da desubiquitinação de RIP1 (por proteínas como A20 e CYLD ou a inibição das cIAPs) resulta na internalização do receptor e na formação do complexo II ou DISC (complexo sinalizador indutor de morte) ((2011) *Cell Death Dis*. 2, e230). A formação do DISC, que contém RIP1, TRADD, FADD e caspase 8, resulta na ativação da caspase 8 e no aparecimento de morte celular apoptótica programada em um modo independente de RIP1 quinase ((2012) *FEBS J* 278, 877-887). A apoptose é uma forma em grande medida quiescente de morte celular, e está envolvida em processos rotineiros como o desenvolvimento e a homeostase celular.

[005]Em condições em que há formação do DISC e expressão de RIP3, mas em que a apoptose é inibida (como na deleção de FADD/caspase 8, inibição de caspases ou infecção viral), existe uma terceira possibilidade dependente de RIP1 quinase. Neste caso, RIP3 pode fazer parte desse complexo, tornar-se fosforilada por RIP1 e dar início a uma morte celular necrótica programada independente de caspases através da ativação de MLKL e PGAM5 ((2012) *Cell* 148, 213-227); ((2012) *Cell* 148, 228-243); ((2012) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 109, 5322-5327). Ao contrário da apoptose, a necrose programada (não deve ser confundida com necrose passiva que não é programada) resulta na liberação de padrões moleculares associados com perigo (DAMPs) pela célula. Esses DAMPs são capazes de fornecer um “sinal de perigo” às células e aos tecidos em volta, suscitando respostas pró-inflamatórias que incluem ativação do inflamassoma, produção de citocinas e recrutamento celular

((2008 *Nat. Rev. Immunol* 8, 279-289).

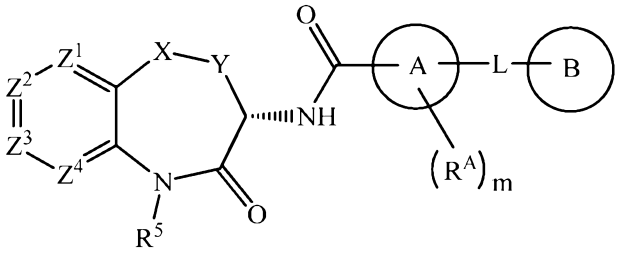
[006]A desregulação da morte celular programada mediada por RIP1 quinase foi vinculada a várias doenças inflamatórias, conforme demonstrado pelo uso do camundongo *knockout* (desabilitado) para RIP3 (em que a necrose programada mediada por RIP1 é completamente bloqueada) e pela Necrostatina-1 (um instrumento inibidor da atividade de RIP1 quinase com baixa biodisponibilidade oral). O camundongo *knockout* para RIP3 demonstrou ter proteção na doença intestinal inflamatória (inclusive colite ulcerativa e doença de Crohn) ((2011) *Nature* 477, 330-334), psoríase ((2011) *Immunity* 35, 572-582), necrose de fotorreceptores induzida pelo descolamento da retina ((2010) *PNAS* 107, 21695-21700), retinite pigmentosa ((2012) *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 109:36, 14598–14603), pancreatite aguda induzida por cerulеína ((2009) *Cell* 137, 1100-1111) e sepse/síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) ((2011) *Immunity* 35, 908-918). A necrostatina-1 demonstrou ser eficaz no alívio de lesão cerebral isquêmica ((2005) *Nat. Chem. Biol.* 1, 112-119), lesão por isquemia/reperfusão da retina ((2010) *J. Neurosci. Res*. 88, 1569-1576), doença de Huntington ((2011) *Cell Death Dis*. 2 e115), lesão renal por isquemia-reperfusão ((2012) *Kidney Int*. 81, 751-761), lesão renal induzida por cisplatina ((2012) *Ren. Fail*. 34, 373-377) e lesão cerebral traumática ((2012) *Neurochem. Res*. 37, 1849-1858). Outras doenças ou transtornos regulados ao menos em parte por apoptose dependente de RIP1, necrose ou produção de citocinas incluem malignidades hematológicas e de órgãos sólidos ((2013) *Genes Dev*. 27: 1640-1649), infecções bacterianas e infecções virais ((2014) *Cell Host & Microbe* 15, 23–35) (incluindo, entre outras, tuberculose e gripe ((2013) *Cell* 153, 1–14)) e doenças de depósito lisossômico (especialmente, doença de Gaucher, *Nature Medicine Advance Online Publication*, 19 January 2014, doi:10.1038/nm.3449).

[007]Uma pequena molécula inibidora potente, seletiva da atividade de RIP1 quinase bloquearia a necrose celular dependente de RIP1 e assim proporcionaria um

benefício terapêutico em doenças ou eventos associados com DAMPs, morte celular e/ou inflamação.

Sumário da invenção

[008]A invenção é dirigida para compostos de acordo com a Fórmula (I):



(I)

em que:

X é O, S, SO, SO_2, NH, CO, CH_2, CF_2, $CH(CH_3)$, CH(OH) ou $N(CH_3)$;

Y é CH_2 ou CH_2CH_2;

Z^1 é N, CH ou CR^1;

Z^2 é CH ou CR^2;

Z^3 é N, CH ou CR^3;

Z^4 é CH ou CR^4;

R^1 é flúor ou metila;

um entre R^2 e R^3 é halogênio, ciano, $(C_1\text{-}C_6)$alquila, halo$(C_1\text{-}C_4)$alquila, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, halo$(C_1\text{-}C_4)$alcoxi, hidroxila, $B(OH)_2$, -COOH, halo$(C_1\text{-}C_4)$alquilC$(OH)_2$-, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_1\text{-}C_4)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_4)$alquilSO_2-, $(C_1\text{-}C_4)$alquilSO_2NHC(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$alquilC(O)NH-, $((C_1\text{-}C_4)$alquil$)((C_1\text{-}C_4)$alquil$)$NC(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$alquilOC(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$alquilC(O)N$(C_1\text{-}C_4)$alquil)-, $(C_1\text{-}C_4)$alquilNHC(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_2\text{-}C_4)$alquilNHC(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_2\text{-}C_4)$alquilC(O)NH-, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_2\text{-}C_4)$alquilNHC(O)NH-, $(C_1\text{-}C_4)$alquil$SO_2(C_2\text{-}C_4)$alquilNHC(O)-, $(C_1\text{-}C_4)$alquilNHC(O)NH-, $(C_1\text{-}C_4)$alquilOC(O)NH-, hidroxi$(C_1\text{-}C_4)$alquilOC(O)NH-, heterocicloalquil-C(O)- de 5-6 membros, heterocicloalquil-$(C_1\text{-}C_4)$alquil-NHC(O)- de 5-6 membros, heterocicloalquil-$(C_1\text{-}C_4)$alcoxi- de 5-6 membros, cicloalquila de 3-6 membros, heteroarila de 5-6 membros ou heteroaril-C(O)NH de 5-6 membros,

em que o referido cicloalquila de 3-6 membros, heterocicloalquila de 5-6 membros e heteroarila de 5-6 membros são opcionalmente substituídos com 1 ou 2 substituintes, cada um destes selecionado independentemente a partir do grupo constituído por $(C_1\text{-}C_4)$alquila e -$(C_1\text{-}C_4)$alquil-CN;

e o outro entre R^2 e R^3 é halogênio ou $(C_1\text{-}C_6)$alquila;

R^4 é flúor, cloro ou metila;

R^5 é H ou metila;

A é fenila, heteroarila de 5-6 membros ou heterocicloalquila de 5-6 membros, em que a porção carbonila e L são 1,3-substituídos no anel A;

m é 0 ou m é 1 e R^A é $(C_1\text{-}C_4)$alquila; e

L é O, S, NH, $N(CH_3)$, CH_2, CH_2CH_2, $CH(CH_3)$, CHF, CF_2, CH_2O, $CH_2N(CH_3)$, CH_2NH ou CH(OH);

B é um $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquila, fenila, heteroarila de 5-6 membros ou heterocicloalquila de 5-6 membros opcionalmente substituídos;

em que o referido $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquila, fenila, heteroarila de 5-6 membros ou heterocicloalquila de 5-6 membros é não substituído ou é substituído com um ou dois substituintes, cada um destes selecionado independentemente a partir de halogênio, $(C_1\text{-}C_4)$alquila, halo$(C_1\text{-}C_4)$alquila, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi, halo$(C_1\text{-}C_4)$alcoxi, nitro e $(C_1\text{-}C_4)$alquilC(O)-;

ou a porção -L-B é $(C_3\text{-}C_6)$alquila, $(C_3\text{-}C_6)$alcoxi, halo$(C_3\text{-}C_6)$alcoxi, $(C_3\text{-}C_6)$alquenila ou $(C_3\text{-}C_6)$alqueniloxi;

ou um sal, especialmente um sal farmaceuticamente aceitável destes.

[009]Os compostos de acordo com a Fórmula (I), ou seus sais, especialmente seus sais farmaceuticamente aceitáveis, são inibidores de RIP1 quinase.

[010]Consequentemente, a presente invenção é também dirigida a um método para inibir RIP1 quinase, em que o método compreende contatar uma célula com um composto de acordo com a Fórmula (I), ou seu sal, especialmente um sal farmaceu-

ticamente aceitável.

[011]A invenção é ainda dirigida a um método para tratar uma doença ou transtorno mediado por RIP1 quinase, o qual compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a Fórmula (I), ou de seu sal, especialmente um sal farmaceuticamente aceitável, a um paciente (humano ou outro mamífero, especialmente humano) com necessidade desse tratamento. Tais doenças ou transtornos mediados por RIP1 quinase incluem doença intestinal inflamatória (inclusive doença de Crohn e colite ulcerativa), psoríase, descolamento da retina, retinite pigmentosa, artrite (inclusive artrite reumatoide, espondiloartrite, gota e SoJIA), rejeição do transplante, lesão por isquemia-reperfusão de órgãos sólidos, esclerose múltipla e síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral.

[012]A presente invenção é ainda dirigida a uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com a Fórmula (I), ou seu sal, especialmente um sal farmaceuticamente aceitável, e um excipiente farmaceuticamente aceitável. Especificamente, esta invenção é dirigida a uma composição farmacêutica para o tratamento de uma doença ou transtorno mediado por RIP1 quinase, em que a composição compreende um composto de acordo com a Fórmula (I), ou seu sal, especialmente um sal farmaceuticamente aceitável, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Descrição resumida dos desenhos

[013]A Figura 1A mostra a perda de temperatura ao longo do tempo em camundongos após a administração oral prévia do composto do Exemplo 12 ou veículo, seguida pela administração i.v. simultânea de TNF e zVAD de camundongo.

[014]A Figura 1B mostra a perda de temperatura em camundongos, depois de 2,5 horas da administração oral prévia do composto do Exemplo 12 ou de veículo, seguida pela administração i.v. simultânea de TNF e zVAD de camundongo.

[015]A Figura 2A mostra a perda de temperatura ao longo do tempo em camundongos, depois da administração oral prévia do composto do Exemplo 12 ou de veículo, seguida pela administração i.v. de TNF de camundongo;

[016]A Figura 2B mostra a perda de temperatura em camundongos, depois de 6 horas da administração oral prévia do composto do Exemplo 12 ou de veículo seguida pela administração i.v. de TNF de camundongo.

[017]A Figura 3A mostra os níveis celulares de ATP em células L929 de fibrossarcoma de camundongos previamente tratadas com o composto do Exemplo 77, seguido por tratamento com TNFα + QvD.

[018]A Figura 3B mostra os níveis celulares de ATP em células U937 de leucemia monocítica humana previamente tratadas com o composto do Exemplo 77, seguido por tratamento com TNFα + QvD.

[019]A Figura 4A mostra a perda de temperatura ao longo do tempo em camundongos depois da administração oral prévia do composto do Exemplo 161 ou de veículo, seguida pela administração i.v. simultânea de TNF e zVAD de camundongo;

[020]A Figura 4B mostra a perda de temperatura em camundongos, depois de 6 horas da administração oral prévia do composto do Exemplo 161 ou de veículo, seguida pela administração i.v. simultânea de TNF e zVAD de camundongo.

[021]A Figura 5A mostra a perda de temperatura ao longo do tempo em camundongos depois da administração oral prévia do composto do Exemplo 161 ou de veículo, seguida pela administração i.v. de TNF de camundongo.

[022]A Figura 5B mostra a perda de temperatura em camundongos, depois de 6 horas da administração oral prévia do composto do Exemplo 161 ou de veículo, seguida pela administração i.v. de TNF de camundongo.

[023]A Figura 6A mostra os níveis celulares de ATP em células L929 de fibrossarcoma de camundongo previamente tratadas com o composto do Exemplo 161, seguido por tratamento com TNFα + QvD.

[024]A Figura 6B mostra uma curva de IC_{50} de ATP em células U937 de leucemia monocítica humana previamente tratadas com o composto do Exemplo 161, seguido por tratamento com TNFα + QvD. Os dados estão normalizados para Nec-1 10 mM que foi definida em 100% de sobrevida.

[025]A Figura 7 é um padrão de difração de raios-x em pó (PXRD) de uma forma cristalina de (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (base livre) anidro.

Descrição detalhada da invenção

[026]Esta invenção é também dirigida a um composto da Fórmula (I) em que:

X é O, S, SO, SO_2, NH, CO, CH_2, CF_2, $CH(CH_3)$, CH(OH) ou $N(CH_3)$;

Y é CH_2 ou CH_2CH_2;

Z^1 é N, CH ou CR^1;

Z^2 é CH ou CR^2;

Z^3 é N, CH ou CR^3;

Z^4 é CH ou CR^4;

R^1 é flúor ou metila;

um entre R^2 e R^3 é halogênio, ciano, $(C_1$-$C_6)$alquila, halo$(C_1$-$C_4)$alquila, $(C_1$-$C_6)$alcoxi, hidroxila, $B(OH)_2$, -COOH, halo$(C_1$-$C_4)$alquil$C(OH)_2$-, $(C_1$-$C_4)$alcoxi$(C_1$-$C_4)$alcoxi, $(C_1$-$C_4)$alquilSO_2-, $(C_1$-$C_4)$alquil$SO_2NHC(O)$-, $(C_1$-$C_4)$alquil$C(O)NH$-, $((C_1$-$C_4)$alquil$)((C_1$-$C_4)$alquil$)NC(O)$-, $(C_1$-$C_4)$alquil$OC(O)$-, $(C_1$-$C_4)$alquil$C(O)N(C_1$-$C_4)$alquil)-, $(C_1$-$C_4)$alquil$NHC(O)$-, $(C_1$-$C_4)$alcoxi$(C_2$-$C_4)$alquil$NHC(O)$-, $(C_1$-$C_4)$alcoxi$(C_2$-$C_4)$alquil$C(O)NH$-, $(C_1$-$C_4)$alcoxi$(C_2$-$C_4)$alquil$NHC(O)NH$-, $(C_1$-$C_4)$alquil$SO_2(C_2$-$C_4)$alquil$NHC(O)$-, $(C_1$-$C_4)$alquil$NHC(O)NH$-, $(C_1$-$C_4)$alquil$OC(O)NH$-, hidroxi$(C_1$-$C_4)$alquil$OC(O)NH$-, heterocicloalquil-C(O)- de 5-6 membros, heterociclo-alquil-$(C_1$-$C_4)$alquil-NHC(O)- de 5-6 membros, heterocicloalquil-$(C_1$-$C_4)$alcoxi- de 5-6 membros, heteroarila de 5-6 membros ou heteroaril-C(O)NH de 5-6 membros,

em que o referido heterocicloalquila de 5-6 membros e heteroarila de 5-6

membros são opcionalmente substituídos com 1 ou 2 substituintes, cada um destes selecionado independentemente a partir do grupo constituído por (C_1-C_4)alquila e -(C_1-C_4)alquil-CN;

e o outro entre R^2 e R^3 é halogênio ou (C_1-C_6)alquila;

R^4 é flúor, cloro ou metila;

R^5 é H ou metila;

A é fenila, heteroarila de 5-6 membros ou heterocicloalquila de 5-6 membros, em que a porção carbonila e L são 1,3-substituídos no anel A;

m é 0 ou m é 1 e R^A é (C_1-C_4)alquila; e

L é O, S, NH, $N(CH_3)$, CH_2, CH_2CH_2, $CH(CH_3)$, CHF, CF_2, CH_2O, $CH_2N(CH_3)$, CH_2NH ou CH(OH);

B é um (C_3-C_6)cicloalquila, fenila, heteroarila de 5-6 membros ou heterocicloalquila de 5-6 membros opcionalmente substituídos;

em que o referido (C_3-C_6)cicloalquila, fenila, heteroarila de 5-6 membros heterocicloalquila de 5-6 membros é não substituído ou é substituído com um ou dois substituintes, cada um destes selecionado independentemente a partir de halogênio, (C_1-C_4)alquila, halo(C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alcoxi, halo(C_1-C_4)alcoxi, nitro e (C_1-C_4)alquilC(O)-;

ou a porção -L-B é (C_3-C_6)alquila, (C_3-C_6)alcoxi, halo(C_3-C_6)alcoxi, (C_3-C_6)alquenila ou (C_3-C_6)alqueniloxi;

ou um sal, especialmente um sal farmaceuticamente aceitável, destes.

[027]As definições alternativas para os vários grupos e grupos substituintes da Fórmula (I) fornecidas por todo o relatório descritivo destinam-se a descrever especificamente cada espécie de composto aqui revelados, individualmente, bem como grupos de uma ou mais espécies de compostos. O âmbito desta invenção inclui qualquer combinação dessas definições de grupos e de grupos substituintes. Os compostos da invenção são somente aqueles contemplados como “quimicamente

estáveis" conforme serão reconhecidos pelos técnicos no assunto.

[028]Neste relatório descritivo, o termo "alquila" representa um grupo hidrocarboneto linear ou ramificado saturado tendo o número especificado de átomos de carbono. O termo "(C_1-C_4)alquila" refere-se a uma porção alquila contendo de 1 a 4 átomos de carbono. Os alquilas exemplares incluem, entre outros, metila, etila, *n*-propila, isopropila, *n*-butila, isobutila, *s*-butila e *t*-butila.

[029]Quando um termo de substituinte, tal como "alquila" é usado em combinação com outro termo de substituinte, por exemplo, como em "hidroxi(C_1-C_4)alquila" ou "aril(C_1-C_4)alquila", o termo do substituinte de ligação (por exemplo, alquila) destina-se a abranger uma porção divalente, em que o ponto de ligação é através daquele substituinte de ligação. Os exemplos de grupos "aril(C_1-C_4)alquila" incluem, entre outros, benzila (fenilmetila), 1-metilbenzila (1-feniletila) e fenetila (2-feniletila). Os exemplos de grupos "hidroxi(C_1-C_4)alquila" incluem, entre outros, hidroximetila, hidroxietila e hidroxiisopropila.

[030]O termo "halo(C_1-C_4)alquila" representa um grupo tendo um ou mais átomos de halogênio, que podem ser iguais ou diferentes, em um ou mais átomos de carbono de uma porção alquila contendo de 1 a 4 átomos de carbono. Os exemplos de grupos "halo(C_1-C_4)alquila" incluem, entre outros, -CF_3 (trifluorometila), -CCl_3 (triclorometila), 1,1-difluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila e hexafluoroisopropila.

[031]"Alquenila" refere-se um grupo hidrocarboneto linear ou ramificado tendo ao menos 1 e até 3 ligações duplas carbono-carbono. Os exemplos incluem etenila e propenila.

[032]"Alcoxi" refere-se a um grupo "alquil-oxi-", contendo uma porção alquila anexada através de um átomo de oxigênio de ligação. Por exemplo, o termo "(C_1-C_4)alcoxi" representa uma grupo hidrocarboneto saturado linear ou ramificado tendo ao menos um 1 e até 4 átomos de carbono anexados através de um átomo de oxigênio de ligação. Os grupos "(C_1-C_4)alcoxi" exemplares incluem, entre outros, meto-

xi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *s*-butoxi e *t*-butoxi.

[033]O termo “halo(C_1-C_4)alcoxi” refere-se a um grupo "haloalquil-oxi-" contendo uma porção “halo(C_1-C_4)alquila” anexada através de um átomo de oxigênio de ligação, em que o halo(C_1-C_4)alquila” refere-se a uma porção tendo um ou mais átomos de halogênio, os quais podem ser iguais ou diferentes, em um ou mais átomos de carbono de uma porção alquila contendo de 1 a 4 átomos de carbono. Os grupos “halo(C_1-C_4)alcoxi” exemplares incluem, entre outros, -$OCHF_2$ (difluorometoxi), -OCF_3 (trifluorometoxi), -OCH_2CF_3 (trifluoroetoxi) e -$OCH(CF_3)_2$ (hexafluoroisopropoxi).

[034]Um grupo carbocíclico é um grupo cíclico no qual todos os membros do anel são átomos de carbono, e que pode ser saturado, parcialmente insaturado (não aromático) ou completamente insaturado (aromático). O termo "carbocíclico" inclui grupos cicloalquila e arila.

[035]“Cicloalquila” refere-se a um grupo hidrocarboneto cíclico, não aromático, saturado contendo o número especificado de átomos de carbono. Por exemplo, o termo “(C_3-C_6)cicloalquila” refere-se a um anel hidrocarboneto cíclico não aromático tendo de três a seis átomos de carbono. Os grupos “(C_3-C_6)cicloalquila” exemplares incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila.

[036]Os termos “cicloalquiloxi” ou “cicloalcoxi” referem-se a um grupo contendo uma porção cicloalquila, definida acima, anexada através de um átomo de oxigênio de ligação. Os grupos “(C_3-C_6)cicloalquiloxi” exemplares include ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi e ciclohexiloxi.

[037]"Arila" refere-se a um grupo ou porção compreendendo um radical hidrocarboneto aromático, monocíclico ou bicíclico contendo de 6 a 10 átomos de carbono no anel e tendo ao menos um anel aromático. Os exemplos de grupos "arila" são fenila, naftila, indenila e dihidroindenila (indanila). Em geral, nos compostos desta invenção, arila é fenila.

[038]Um grupo heterocíclico é um grupo cíclico tendo, como membros do anel, átomos de ao menos dois elementos diferentes, em que o grupo cíclico pode ser saturado, parcialmente insaturado (não aromático) ou completamente insaturado (aromático). Os termos "heterocíclico" ou “heterociclila” inclui grupos heterocicloalquila e heteroarila. Deve-se entender que os termos heterocíclico, heterociclila, heteroarila e heterocicloalquila destinam-se a abranger grupos estáveis quando um heteroátomo nitrogênio no anel é opcionalmente oxidado (por exemplo, grupos heteroarila contendo um N-óxido, tais como oxo-piridila (piridil-N-óxido) e oxo-oxadiazolila (oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazolila) ou quando um heteroátomo enxofre no anel é opcionalmente oxidado (por exemplo, grupos heterocicloalquila contendo porções sulfonas ou sulfóxido, tais como tetrahidrotienil-1-óxido (tetrahidrotienil sulfóxido, tetrahidrotiofenil sulfóxido) e tetrahidrotienil-1,1-dióxido (tetrahidrotienil sulfona)).

[039]"Heterocicloalquila" refere-se a um grupo não aromático, monocíclico ou bicíclico contendo 3-10 átomos o anel, sendo saturado ou tendo menos ou mais graus de insaturação e contendo uma ou mais (geralmente uma ou duas) substituições de heteroátomos selecionados independentemente a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio. Os exemplos de grupos “heterocicloalquila” incluem, entre outros, aziridinila, tiranila, oxiranila, azetidinila, oxetanila, tietanila, pirrolidinila, pirrolinila, pirazolidinila, pirazolinila, imidazolidinila, imidazolinila, oxazolinila, tiazolinila, tetrahidrofuranila, dihidrofuranila, tetrahidrotienila, 1,3-dioxolanila, piperidinila, piperazinila, tetrahidropiranila, dihidropiranila, tetrahidrotiopiranila, 1,3-dioxanila, 1,4-dioxanila, 1,3-oxatiolanila, 1,3-oxatianila, 1,3-ditianila, 1,4-oxatiolanila, 1,4-oxatianila, 1,4-ditianila, morfolinila, tiomorfolinila, hexahidro-1*H*-1,4-diazepinila, azabiciclo[3.2.1]octila, azabiciclo[3.3.1]nonila, azabiciclo[4.3.0]nonila, oxabiciclo[2.2.1]heptila, 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiranila e 1,5,9-triazaciclododecila.

[040]Os exemplos de grupos “heterocicloalquila de 4 membros” incluem oxetanila, tietanila e azetidinila.

[041]O termo "heterocicloalquila de 5-6 membros" representa um grupo aromático, monocíclico que é saturado ou parcialmente insaturado, contendo 5 ou 6 átomos no anel e que inclui um ou dois heteroátomos selecionados independentemente a partir de oxigênio, enxofre e nitrogênio. Os exemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquila de 5 a 6 membros incluem, entre outros pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, tetrahidrofuranila, tetrahidrotienila, tetrahidropiranila, tetrahidrotiopiranila, morfolinila e tiomorfolinila.

[042]"Heteroarila" representa um grupo ou porção compreendendo um radical aromático monocíclico ou bicíclico, contendo 5 a 10 átomos no anel, incluindo 1 a 4 heteroátomos selecionados independentemente a partir de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Esse termo também abrange grupos arila bicíclicos e heterocíclicos contendo uma porção arila no anel ou uma porção heterociclila no anel fundida a uma porção cicloalquila no anel.

[043]Os exemplos ilustrativos de heteroarilas incluem, entre outros, furanila, tienila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, tiazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, isotiazolila, piridinila (piridila), oxo-piridila (piridil-N-óxido), piridazinila, pirazinila, pirimidinila, triazinila, benzofuranila, isobenzofurila, 2,3-dihidrobenzofurila, 1,3-benzodioxolila, dihidrobenzodioxinila, benzotienila, indolizinila, indolila, isoindolila, dihidroindolila, benzimidazolila, dihidrobenzimidazolila, benzoxazolila, dihidrobenzoxazolila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, dihidrobenzoisotiazolila, indazolila, imidazopiridinila, pirazolopiridinila, benzotriazolila, triazolopiridinila, purinila, quinolinila, tetrahidroquinolinila, isoquinolinila, tetrahidroisoquinolinila, quinoxalinila, cinolinila, ftalazinila, quinazolinila, 1,5-naftiridinila, 1,6-naftiridinila, 1,7-naftiridinila, 1,8-naftiridinila e pteridinila.

[044]Neste relatório descritivo, "heteroarila de 5-6 membros" representa um grupo aromático monocíclico contendo 5 ou 6 átomos no anel, incluindo ao menos um átomo de carbono e 1 a 4 heteroátomos selecionados independentemente a partir

de nitrogênio, oxigênio e enxofre. Os grupos selecionados de 5 membros contêm um heteroátomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre no anel e, opcionalmente, contêm 1, 2 ou 3 átomos adicionais de nitrogênio no anel. Os grupos heteroarila selecionados de 6 membros contêm 1, 2 ou 3 heteroátomos de nitrogênio no anel. Os exemplos de grupos heteroarila de 5 membros incluem furila (furanila), tienila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, triazolila, tetrazolila, tiazolila, isotiazolila, tiadiazolila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila e oxo-oxadiazolila. Os grupos heteroarila selecionados de 6 membros incluem piridinila, oxo-piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila e triazinila.

[045]Os grupos heteroarila bicíclicos incluem grupos heteroarila 6,5-fundidos (heteroarila de 9 membros) e heteroarila 6,6-fundidos (heteroarila de 10 membros). Os exemplos de grupos heteroarila 6,5-fundidos (heteroarila de 9 membros) incluem benzotienila, benzofuranila, indolila, indolinila, isoindolila, isoindolinila, indazolila, indolizinila, isobenzofurila, 2,3-dihidrobenzofurila, benzoxazolila, benztiazolila, benzimidazolila, benzoxadiazolila, benztiadiazolila, benzotriazolila, 1,3-benzoxatiol-2-on-ila (2-oxo-1,3-benzoxatiolila), purinila e imidazopiridinila.

[046]Os exemplos de grupos heteroarila 6,6-fundidos (heteroarila de 10 membros) incluem quinolila, isoquinolila, ftalazinila, naftiridinila (1,5-naftiridinila, 1,6-naftiridinila, 1,7-naftiridinila, 1,8-naftiridinila), quinazolinila, quinoxalinila, 4H-quinolizinila, tetrahidroquinolinila, cinolinila e pteridinila.

[047]A menos que indicado de outra forma, todos os sistemas de anel bicíclico podem ser ligados em qualquer posição adequada em qualquer um dos anéis.

[048]Os termos "halogênio" e "halo" representam substituintes de cloro, flúor, bromo ou iodo. “Oxo” representa uma porção com ligação dupla ao oxigênio; por exemplo, se ligado diretamente a um átomo de carbono forma uma porção carbonila (C = O). "Hidroxi" ou “hidroxila” destina-se a significar o radical -OH. Neste relatório descritivo, o termo “ciano” refere-se ao grupo -CN.

[049]Neste relatório descritivo, o termo "opcionalmente substituído" indica que um

grupo (como um grupo alquila, cicloalquila, alcoxi, heterocicloalquila, arila ou heteroarila) ou anel ou porção (como anel ou porção carbocíclica ou heterocíclica) pode ser não substituído, ou o grupo, anel ou porção pode ser substituída com um ou mais substituintes como definidos. No caso em que grupos possam ter sido selecionados a partir de um número de grupos alternativos, os grupos selecionados podem ser iguais ou diferentes.

[050]O termo "independentemente" significa que, quando mais de um substituinte é selecionado a partir de um número de substituintes possíveis, aqueles substituintes podem ser iguais ou diferentes.

[051]O termo "farmaceuticamente aceitável" refere-se àqueles compostos, materiais, composições e formas farmacêuticas que são, no âmbito do juízo médico fundamentado, adequados ao uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação ou outro problema ou complicação, comensurados com uma relação risco/benefício razoável.

[052]Neste relatório descritivo, os termos "composto(s) da invenção" ou "composto(s) desta invenção" significam um composto da Fórmula (I), especialmente um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), conforme aqui definidas, em qualquer forma, ou seja, qualquer forma em sal ou não de sal (por exemplo, em forma de ácido ou base livre ou na de sal, especialmente um sal farmaceuticamente aceitável do(s) composto(s)) e qualquer uma de suas formas físicas (por exemplo, incluindo formas não sólidas (por exemplo, formas líquidas ou semilíquidas) e formas sólidas (por exemplo, formas amorfas ou cristalinas, formas polimórficas específicas, formas de solvato, incluindo formas em hidrato (por exemplo, mono-, di- e hemi- hidratos))), e misturas de várias formas.

[053]Consequentemente, incluem-se dentro da presente invenção os compostos da Fórmula (I), especialmente, compostos de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), conforme aqui definidas, em qualquer forma de sal ou não de sal e qualquer uma de

suas formas físicas e misturas de várias formas. Embora estejam incluídos dentro da presente invenção, será entendido que os compostos da Fórmula (I), especialmente, compostos de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), conforme aqui definidas, em qualquer forma de sal ou não de sal e qualquer uma de suas formas físicas, podem ter níveis variados de atividade, biodisponibilidades diferentes e propriedades distintas de manuseio para fins de formulação.

[054]Em uma modalidade dos compostos desta invenção, X é O, S, SO, SO_2, NH, CO, CH_2, CF_2, $CH(CH_3)$, $N(CH_3)$ ou CH(OH). Em uma modalidade específica, X é O, S, SO, SO_2, NH, CO, CH_2 ou $N(CH_3)$. Em outra modalidade, X é S, SO, SO_2 ou CO. Em ainda outra modalidade, X é CF_2, $CH(CH_3)$ ou CH(OH). Em mais outra modalidade, X é O, CH_2, NH ou $N(CH_3)$. Em modalidades selecionadas, X é O ou CH_2.

[055]Em uma modalidade dos compostos desta invenção, Y é CH_2 ou CH_2CH_2. Em outra modalidade, Y é CH_2CH_2. Em modalidades selecionadas, Y é CH_2.

[056]Em uma modalidade dos compostos esta invenção, Z^1, Z^2, Z^3 e Z^4 são todos CH. Em outra modalidade, Z^1 é CR^1 e Z^2, Z^3 e Z^4 são todos CH. Em mais outra modalidade, Z^1, Z^2 e Z^4 são todos CH e Z^3 é CR^3. Em mais outra modalidade, Z^1, Z^3 e Z^4 são todos CH e Z^2 é CR^2. Em ainda mais outra modalidade, Z^1, Z^2 e Z^3 são todos CH e Z^4 é CR^4. Em outra modalidade, Z^1 e Z^2 são CH, Z^3 é CR^3 e Z^4 é CR^4. Em outra modalidade, Z^1 e Z^4 são CH, Z^2 é CR^2 e Z^3 é CR^3. Em outra modalidade, Z^1 e Z^3 são CH, Z^2 é CR^2 e Z^4 é CR^4. Em outra modalidade, Z^1 é CH, Z^2 é CR^2, Z^3 é CR^3 e Z^4 é CR^4.

[057]Em ainda outra modalidade dos compostos desta invenção, ambos, Z^1 e Z^3, são N, Z^2 é CH e Z^4 é CH ou CR^4. Em ainda outra modalidade dos compostos desta invenção, ambos, Z^1 e Z^3, são N, Z^2 é CH ou CR^2 e Z^4 é CH. Em ainda outras modalidades, Z^1 é N, Z^2 é CR^2 e Z^3 e Z^4 são CH. Em ainda outras modalidades, Z^1 é N e Z^2, Z^3 e Z^4 são CH.

[058]Em uma modalidade dos compostos desta invenção, R^1 é flúor. Em outra

modalidade, R^1 é metila.

[059]Em uma modalidade, um entre R^2 e R^3 é halogênio, ciano, (C_1-C_6)alquila, halo(C_1-C_4)alquila, (C_1-C_6)alcoxi, halo(C_1-C_4)alcoxi, hidroxila, $B(OH)_2$, -COOH, halo(C_1-C_4)alquilC$(OH)_2$-, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alquilSO_2-, (C_1-C_4)alquilSO_2NHC(O)-, (C_1-C_4)alquilC(O)NH-, $((C_1-C_4)$alquil$)((C_1-C_4)$alquil$)$NC(O)-, (C_1-C_4)alquilOC(O)-, (C_1-C_4)alquilC(O)N(C_1-C_4)alquil)-, (C_1-C_4)alquilNHC(O)-, (C_1-C_4)alcoxi(C_2-C_4)alquilNHC(O)-, (C_1-C_4)alcoxi(C_2-C_4)alquilC(O)NH-, (C_1-C_4)alcoxi(C_2-C_4)alquilNHC(O)NH-, (C_1-C_4)alquil$SO_2(C_2-C_4)$alquilNHC(O)-, (C_1-C_4)alquilNHC(O)NH-, (C_1-C_4)alquilOC(O)NH-, hidroxi(C_1-C_4)alquilOC(O)NH-, heterocicloalquil-C(O)- de 5-6 membros, heterocicloalquil-(C_1-C_4)alquil-NHC(O)- de 5-6 membros, heterocicloalquil-(C_1-C_4)alcoxi- de 5-6 membros, cicloalquila de 3-6 membros, heteroarila de 5-6 membros ou heteroaril-C(O)NH de 5-6 membros,

em que o referido cicloalquila de 3-6 membros, heterocicloalquila de 5-6 membros e heteroarila de 5-6 membros são opcionalmente substituídos com 1 ou 2 substituintes, cada um destes selecionado independentemente a partir do grupo constituído por (C_1-C_4)alquila e -(C_1-C_4)alquil-CN;

e o outro entre R^2 e R^3 é halogênio, ciano ou (C_1-C_6)alquila.

[060]Em uma modalidade dos compostos desta invenção, um entre R^2 e R^3 é halogênio, ciano, (C_1-C_6)alquila, halo(C_1-C_4)alquila, (C_1-C_6)alcoxi, hidroxila, $B(OH)_2$, -COOH, halo(C_1-C_4)alquilC$(OH)_2$-, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alquilSO_2-, (C_1-C_4)alquilSO_2NHC(O)-, (C_1-C_4)alquilC(O)NH-, $((C_1-C_4)$alquil$)((C_1-C_4)$alquil$)$NC(O)-, (C_1-C_4)alquilOC(O)-, (C_1-C_4)alquilC(O)N(C_1-C_4)alquil)-, (C_1-C_4)alquilNHC(O)-, (C_1-C_4)alcoxi(C_2-C_4)alquilNHC(O)-, (C_1-C_4)alcoxi(C_2-C_4)alquilC(O)NH-, (C_1-C_4)alcoxi(C_2-C_4)alquilNHC(O)NH-, (C_1-C_4)alquil$SO_2(C_2-C_4)$alquilNHC(O)-, (C_1-C_4)alquilNHC(O)NH-, (C_1-C_4)alquilOC(O)NH-, hidroxi(C_1-C_4)alquilOC(O)NH-, heterocicloalquil-C(O)- de 5-6 membros, heterocicloalquil-(C_1-C_4)alquil-NHC(O)- de 5-6 membros, heterocicloalquil-(C_1-C_4)alcoxi- de 5-6 membros, heteroarila de 5-6 mem-

bros ou heteroaril-C(O)NH de 5-6 membros,

em que o referido heterocicloalquila de 5-6 membros e heteroarila de 5-6 membros são opcionalmente substituídos com 1 ou 2 substituintes, cada um destes selecionado independentemente a partir do grupo constituído por $(C_1$-$C_4)$alquila e -$(C_1$-$C_4)$alquil-CN;

e o outro entre R^2 e R^3 é halogênio ou $(C_1$-$C_6)$alquila.

[061]Em outra modalidade, R^2 é halogênio, ciano, $(C_1$-$C_6)$alquila, $(C_1$-$C_6)$alcoxi, halo$(C_1$-$C_4)$alcoxi, hidroxila, $B(OH)_2$, -COOH, halo$(C_1$-$C_4)$alquilC$(OH)_2$-, $(C_1$-$C_4)$alcoxi$(C_1$-$C_4)$alcoxi, cicloalquila de 3-5 membros ou heteroarila de 5-6 membros, em que o referido cicloalquila de 3-5 membros ou heteroarila de 5-6 membros é opcionalmente substituído com um substituinte $(C_1$-$C_3)$alquila; e Z^3 é CH ou CR^3 e R^3 é ciano, $(C_1$-$C_6)$alquila ou um heteroarila de 5-6 membros, opcionalmente substituído com um substituinte $(C_1$-$C_3)$alquila. Em outra modalidade, R^2 é halogênio, ciano, $(C_1$-$C_6)$alquila, hidroxila, $B(OH)_2$, -COOH, halo$(C_1$-$C_4)$alquilC$(OH)_2$-, $(C_1$-$C_4)$alcoxi$(C_1$-$C_4)$alcoxi ou heteroarila de 5-6 membros, em que o referido heteroarila de 5-6 membros é opcionalmente substituído com um substituinte $(C_1$-$C_3)$alquila; e Z^3 é CH.

[062]Em outra modalidade, R^3 é halogênio, $(C_1$-$C_6)$alquila, halo$(C_1$-$C_4)$alquila, $(C_1$-$C_6)$alcoxi, halo$(C_1$-$C_6)$alcoxi, $B(OH)_2$, -COOH, $(C_1$-$C_4)$alquilSO_2-, $(C_1$-$C_4)$alquilSO_2NHC(O)-, $(C_1$-$C_4)$alquilC(O)NH-, $((C_1$-$C_4)$alquil$)((C_1$-$C_4)$alquil$)$NC(O)-, $(C_1$-$C_4)$alquilOC(O)-, $(C_1$-$C_4)$alquilC(O)N$(C_1$-$C_4)$alquil)-, $(C_1$-$C_4)$alcoxi$(C_2$-$C_4)$alquilNHC(O)NH-, $(C_1$-$C_4)$alquil$SO_2(C_2$-$C_4)$alquilNHC(O)-, $(C_1$-$C_4)$alquilNHC(O)NH-, $(C_1$-$C_4)$alquilOC(O)NH-, hidroxi$(C_1$-$C_4)$alquilOC(O)NH-, heterocicloalquil-C(O)- de 5-6 membros, heterocicloalquil-$(C_1$-$C_4)$alquil-NHC(O)- de 5-6 membros, heterocicloalquil-$(C_1$-$C_4)$alcoxi- de 5-6 membros, heteroarila de 5-6 membros ou heteroaril-C(O)NH de 5-6 membros, em que o referido heterocicloalquila de 5-6 membros e heteroarila de 5-6 membros são opcionalmente substituídos com $(C_1$-$C_3)$alquila ou -$(C_1$-$C_3)$alquil-CN; e Z^2 é CH.

[063]Em outra modalidade, R^3 é halogênio, (C_1-C_6)alquila, halo(C_1-C_4)alquila, (C_1-C_6)alcoxi, $B(OH)_2$, -COOH, (C_1-C_4)alquilSO_2-, (C_1-C_4)alquil$SO_2NHC(O)$-, (C_1-C_4)alquil$C(O)NH$-, $((C_1-C_4)$alquil$)((C_1-C_4)$alquil$)NC(O)$-, (C_1-C_4)alquil$OC(O)$-, (C_1-C_4)alquil$C(O)N(C_1-C_4)$alquil-, (C_1-C_4)alcoxi(C_2-C_4)alquil$NHC(O)NH$-, (C_1-C_4)alquil$SO_2(C_2-C_4)$alquil$NHC(O)$-, (C_1-C_4)alquil$NHC(O)NH$-, (C_1-C_4)alquil$OC(O)NH$-, hidroxi(C_1-C_4)alquil$OC(O)NH$-, heterocicloalquil-C(O)- de 5-6 membros, heterocicloalquil-(C_1-C_4)alquil-NHC(O)- de 5-6 membros, heterocicloalquil-(C_1-C_4)alcoxi- de 5-6 membros, heteroarila de 5-6 membros ou heteroaril-C(O)NH de 5-6 membros, em que o referido heterocicloalquila de 5-6 membros e heteroarila de 5-6 membros são opcionalmente substituídos com (C_1-C_3)alquila ou -(C_1-C_3)alquil-CN; e Z^2 é CH.

[064]Em modalidades específicas, R^2 é flúor, cloro, bromo, -CN, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, -OH, $B(OH)_2$, $CF_3C(OH)_2$-, $CH_3OCH_2CH_2O$-, ciclopropila, 5*H*-tetrazol-5-ila, pirazol-3-ila ou 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ila.

[065]Em outras modalidades específicas, R^2 é flúor, cloro, bromo, -CN, $-CH_3$, -OH, $B(OH)_2$, $CF_3C(OH)_2$-, $CH_3OCH_2CH_2O$-, 5*H*-tetrazol-5-ila, pirazol-3-ila ou 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ila.

[066]Em outra modalidade específica, R^2 é cloro, bromo, -CN, $-CH_3$, -OH, $B(OH)_2$, $CF_3C(OH)_2$-, $CH_3OCH_2CH_2O$-, 5*H*-tetrazol-5-ila, pirazol-3-ila ou 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ila.

[067]Em modalidades específicas, R^3 é flúor, cloro, bromo, -CN, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $B(OH)_2$, -COOH, CH_3SO_2-, $CH_3SO_2NHC(O)$-, $CH_3C(O)NH$-, $(CH_3)_2NC(O)$-, $CH_3OC(O)$-, $(CH_3)C(O)N(CH_3)$-, $HOCH_2CH_2C(O)NH$-, $CH_3OCH_2CH_2NHC(O)NH$-, $CH_3SO_2CH_2CH_2NHC(O)$-, $CH_3CH_2NHC(O)NH$-, $CH_3OC(O)NH$-, morfolin-4-il-CO-, pirrolidin-1-il-$CH_2CH_2NHC(O)$-, piridin-2-ila, tetrahidrofuran-2-il-CH_2O-, pirrolidin-1-il-CH_2CH_2O-, tetrazol-5-ila, 1-(2-cianoetil)-tetrazol-5-ila, pirazol-1-ila, pirazol-3-ila, pirazol-4-ila, 1-metil-pirazol-3-ila, 1-metil-pirrol-4-il-C(O)NH-, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ila ou 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ila.

[068]Em outras modalidades específicas, R^3 é flúor, cloro, bromo, -OCH_3, $B(OH)_2$, -COOH, CH_3SO_2-, $CH_3SO_2NHC(O)$-, $CH_3C(O)NH$-, $(CH_3)_2NC(O)$-, $CH_3OC(O)$-, $(CH_3)C(O)N(CH_3)$-, $HOCH_2CH_2C(O)NH$-, $CH_3OCH_2CH_2NHC(O)NH$-, $CH_3SO_2CH_2CH_2NHC(O)$-, $CH_3CH_2NHC(O)NH$-, $CH_3OC(O)NH$-, morfolin-4-il-CO-, pirrolidin-1-il-$CH_2CH_2NHC(O)$-, tetrahidrofuran-2-il-CH_2O-, pirrolidin-1-il-CH_2CH_2O-, tetrazol-5-ila, 1-(2-cianoetil)-tetrazol-5-ila, pirazol-1-ila, pirazol-3-ila, 1-metil-pirazol-3-ila, 1-metil-pirrol-4-il-C(O)NH-, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ila ou 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ila.

[069]Em ainda outras modalidades, R^3 é flúor, cloro, bromo, -OCH_3, $B(OH)_2$, -COOH, CH_3SO_2-, $CH_3SO_2NHC(O)$-, $CH_3C(O)NH$-, $(CH_3)_2NC(O)$-, $CH_3OC(O)$-, $(CH_3)C(O)N(CH_3)$-, $HOCH_2CH_2C(O)NH$-, $CH_3OCH_2CH_2NHC(O)NH$-, $CH_3SO_2CH_2CH_2NHC(O)$-, $CH_3CH_2NHC(O)NH$-, $CH_3OC(O)NH$-, morfolin-4-il-CO-, pirrolidin-1-il-$CH_2CH_2NHC(O)$-, tetrahidrofuran-2-il-CH_2O-, pirrolidin-1-il-CH_2CH_2O-, tetrazol-5-ila, 1-(2-cianoetil)-tetrazol-5-ila, pirazol-1-ila, pirazol-3-ila, 1-metil-pirazol-3-ila, 1-metil-pirrol-4-il-C(O)NH- ou 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ila.

[070]Em uma modalidade dos compostos desta invenção, R^4 é flúor, cloro, metila ou trifluorometila. Em outra modalidade, R^4 é flúor. Em ainda outra modalidade, R^4 é metila.

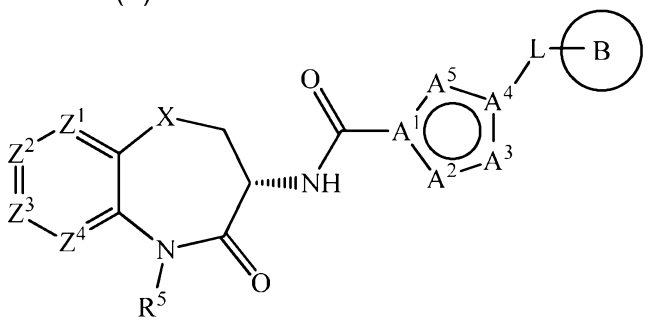
[071]Em uma modalidade dos compostos desta invenção, R^5 é H. Em outra modalidade, R^5 é metila.

[072]Em uma modalidade dos compostos desta invenção, A é fenila, heteroarila de 5-6 membros ou heterocicloalquila de 5-6 membros, em que a porção carbonila e L são 1,3-substituídos no anel A.

[073]Em outra modalidade, A é um heteroarila de 5 membros contendo um átomo de oxigênio ou de enxofre e opcionalmente contendo um ou dois átomos de nitrogênio; especificamente A é furila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila ou oxadiazolila (mais especificamente, 1, 2, 4-oxadiazolila ou 1, 3, 4-oxadiazolila). Em outra modali-

dade, A é um heteroarila de 5 membros contendo um átomo de nitrogênio e opcionalmente contendo um, dois ou três átomos adicionais de nitrogênio, especificamente; A é pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolil (mais especificamente, 1, 2, 3-triazolila ou 1, 2, 4-triazolila) ou tetrazolila. Em modalidades selecionadas, A é triazolila. Em ainda outra modalidade desta invenção, A é um heterocicloalquila de 5 ou 6 membros, especificamente, A é piperidinila ou pirrolidinila. Em mais outra modalidade desta invenção, A é um grupo aromático de 6 membros selecionado a partir de fenila e piridila.

[074]Outra modalidade desta invenção é direcionada a um composto de acordo com a Fórmula (II):



(II)

em que:

A^1 é C,

A^4 é C ou N,

e A^2, A^3 e A^5 são todos selecionados independentemente a partir de CH, CR^A, O, S, N, NH e NR^A para formar uma porção em anel furila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, oxadiazolila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila ou tetrazolila,

em que a referida porção em anel contém 0 ou 1 de CR^A e NR^A; e

em que X, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R^5, L e B são conforme aqui definidos,

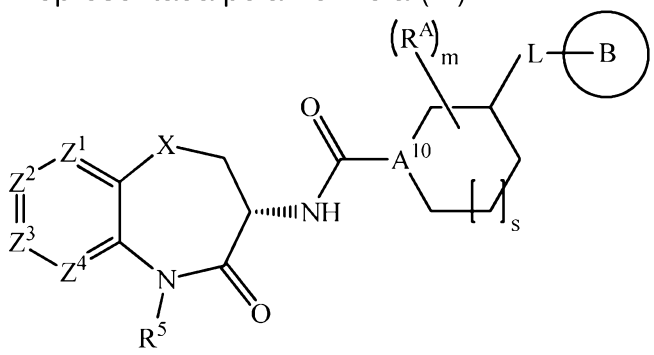
ou um sal, especialmente um sal farmaceuticamente aceitável, destes.

[075]Em modalidades selecionadas, A^1 é C, A^4 é C ou N e A^2, A^3 e A^5 são todos selecionados independentemente a partir de CH, O, N e NH para formar uma porção

em anel oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila ou tetrazolila.

[076]Em outras modalidades selecionadas, A^1 e A^4 são C e A^2, A^3 e A^5 são todos selecionados independentemente a partir de N e NH para formar uma porção em anel triazolila.

[077]Outra modalidade desta invenção, em que A é piperidinila ou pirrolidinila, pode ser representada pela Fórmula (III):

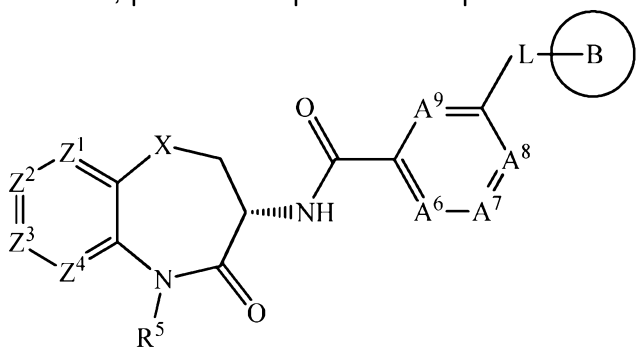


(III)

em que s é 0 ou 1, A^{10} é N e X, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R^5 R^A, m, L e B são conforme aqui definidos. Em modalidades específicas, m é 0 e A é uma porção piperidinila ou pirrolidinila não substituída.

[078]Em uma modalidade dos compostos desta invenção, m é 0. Em outra modalidade, m é 1 e R^A é (C_1-C_4)alquila, especificamente R^A é (C_1-C_2)alquila. Em modalidades selecionadas, R^A é metila.

[079]Outra modalidade adicional desta invenção, em que A é fenila, piridinila ou piridinil-N-óxido, pode ser representada pela Fórmula (IV):



(IV)

em que:

A^6, A^7, A^8 e A^9 são todos CH;

um entre A^6, A^7, A^8 e A^9 é CR^A e os outros entre A^6, A^7, A^8 e A^9 são CH;

um entre A^6, A^7, A^8 e A^9 é N e os outros entre A^6, A^7, A^8 e A^9 são CH;

um entre A^6, A^7, A^8 e A^9 é N-O e os outros entre A^6, A^7, A^8 e A^9 são CH;

e X, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R^5, L e B são conforme aqui definidos.

[080]Em uma modalidade dos compostos desta invenção, L é O, S, NH, $N(CH_3)$, CH_2, CH_2CH_2, $CH(CH_3)$, CHF, CF_2, CH_2O, $CH_2N(CH_3)$, CH_2NH ou CH(OH). Em outra modalidade, L é O, S, $N(CH_3)$, CH_2, CH_2CH_2, $CH(CH_3)$, CF_2, CH_2O, $CH_2N(CH_3)$ ou CH(OH). Em outra modalidade, L é CH_2O, CH_2CH_2, CH_2NH ou $CH_2N(CH_3)$. Em mais outra modalidade, L é $N(CH_3)$, $CH(CH_3)$ ou CH(OH). Em outra modalidade adicional, L é -(*R*)$CH(CH_3)$. Em ainda mais outra modalidade, L é O, CH_2 ou NH. Em uma modalidade selecionada, L é O. Em outra modalidade selecionada, L é CH_2.

[081]Em uma modalidade dos compostos desta invenção, B é um (C_3-C_6)cicloalquila opcionalmente substituído, fenila, heteroarila de 5-6 membros ou heterocicloalquila de 5-6 membros, opcionalmente substituídos; em que o referido (C_3-C_6)cicloalquila, fenila, heteroarila de 5-6 membros ou heterocicloalquila de 5-6 membros é não substituído ou é substituído com um ou dois substituintes, todos selecionados independentemente a partir de halogênio, (C_1-C_4)alquila, halo(C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alcoxi, halo(C_1-C_4)alcoxi, nitro e (C_1-C_4)alquilC(O)-.Em uma modalidade dos compostos desta invenção, B é um heteroarila de 5-6 membros ou heterocicloalquila de 5-6 membros opcionalmente substituído. Em uma modalidade, B é pirazolila, tienila, piridinila (piridila), oxo-piridila, pirimidinila, isoxazolila, morfolinila, tetrahidropiranila ou tetrahidrofuranila, opcionalmente substituídos, em que o pirazolila, tienila, piridinila (piridila), oxo-piridila, pirimidinila, isoxazolila, morfolinila, tetrahidropiranila ou tetrahidrofuranila é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes (C_1-C_4)alquila, selecionados independentemente. Em outra modalidade, B é pirazolila, tienila, piridinila (piridila), oxo-piridila, pirimidinila, isoxazolila, morfolinila ou tetrahidrofuranila, opcionalmente substituídos, em que o pirazolila, tienila, piridinila (piridi-

la), oxo-piridila, pirimidinila, isoxazolila, morfolinila ou tetrahidrofuranila é opcionalmente substituído com dois ou mais substituintes (C_1-C_4)alquila selecionados independentemente. Em modalidades específicas, B é tien-2-ila (tiofen-2-ila), 5-metil-tien-2-ila (5-metil-tiofen-2-ila), pirazol-1-ila, 3,5-dimetilpirazol-1-ila, 4-metilpirazol-1-ila, 3,5-dimetilisoxazol-4-ila, tetrahidropiran-3-ila, tetrahidrofuran-2-ila, morfolin-4-ila, piridin-2-ila, 2-oxo-piridin-1-ila, 6-metilpiridin-3-ila ou 2-metilpirimidin-5-ila.

[082]Em outras modalidades específicas, B é tien-2-il (tiofen-2-ila), 5-metil-tien-2-ila (5-metil-tiofen-2-ila), pirazol-1-ila, 3,5-dimetilpirazol-1-ila, 4-metilpirazol-1-ila, 3,5-dimetilisoxazol-4-ila, tetrahidrofuran-2-ila, morfolin-4-ila, piridin-2-ila, 2-oxo-piridin-1-ila, 6-metilpiridin-3-ila e 2-metilpirimidin-5-ila.

[083]Em modalidades específicas, B é tien-2-ila, pirazol-1-ila, 3,5-dimetilpirazol-1-ila, 4-metilpirazol-1-ila, 3,5-dimetilisoxazol-4-ila, tetrahidrofuran-2-ila, morfolin-4-ila, piridin-2-ila, 2-oxo-piridin-1-ila, 6-metilpiridin-3-ila e 2-metilpirimidin-5-ila.

[084]Em outra modalidade dos compostos desta invenção, B é (C_3-C_6)cicloalquila ou fenila não substituído. Em uma modalidade selecionada desta invenção, B é ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclohexila não substituído. Em uma modalidade específica, B é ciclopentila ou ciclohexila não substituído. Em outra modalidade selecionada dos compostos desta invenção, B é fenila não substituído.

[085]Em outra modalidade selecionada, B é fenila substituído. Em uma modalidade, B é fenila, substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados independentemente a partir de halogênio, (C_1-C_4)alquila, halo(C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alcoxi, halo(C_1-C_4)alcoxi, nitro e (C_1-C_4)alquilC(O)-. Em outras modalidades, B é fenila, substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados independentemente a partir de halogênio, (C_1-C_3)alquila e (C_1-C_3)alcoxi. Em modalidades específicas, B é fenila, substituído com um substituinte selecionado a partir de flúor, cloro, bromo, iodo, nitro, metila, etila, isopropila, trifluorometila, metoxi e -$COCH_3$. Em modalidades específicas, B é fenila, substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados independentemente a partir de

iodo, flúor, cloro, bromo, metila e metoxi.

[086]Em uma modalidade selecionada, B é fenila, substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados independentemente a partir de flúor, cloro, bromo e metila, especificamente B é fenila, substituído com 1 ou 2 substituintes flúor. Em modalidades específicas, B é ciclopentila, ciclohexila, 2-metilfenila, 4-metilfenila, 2-trifluorometilfenila, 2-fluorofenila, 3-fluorofenila, 4-fluorofenila, 2-iodofenila, 3-bromofenila, 4-bromofenila, 4-clorofenila, 2,5-difluorofenila, 2,4-difluorofenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila ou 4-metoxifenila. Em outras modalidades, B é 2,3-difluorofenila ou 2,6-difluorofenila.

[087]Em uma modalidade dos compostos desta invenção, a porção -L-B é (C_3-C_6)alquila, (C_3-C_6)alcoxi, halo(C_3-C_6)alcoxi, (C_3-C_6)alquenila ou (C_3-C_6)alqueniloxi. Em outra modalidade, a porção -L-B é (C_3-C_6)alquila, (C_3-C_6)alcoxi ou (C_3-C_5)alqueniloxi. Em modalidades específicas, -L-B é $-OCH_2CH{=}CH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ ou $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$. Em outras modalidades específicas, -L-B é $-OCH_2CH{=}CH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ ou $-CH_2CH(CH_3)_2$.

[088]Compostos representativos desta invenção incluem os compostos dos Exemplos. Será reconhecido que a presente invenção abrange compostos da Fórmula (I) na forma de base livre e de seus sais, por exemplo, um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Em uma modalidade a invenção refere-se a certos compostos da Fórmula (I) na forma de base livre. Em outra modalidade, a invenção refere-se a certos compostos da Fórmula (I) na forma de sal, especialmente, um sal farmaceuticamente aceitável. Será reconhecido ainda que, em uma modalidade, a invenção refere-se a certos compostos dos Exemplos na forma de base livre. Em outra modalidade, a invenção refere-se a certos compostos dos Exemplos na forma de sal, especialmente, um sal farmaceuticamente aceitável.

[089]Especificamente, esta invenção é direcionada para (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-

oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida; (S)-5-benzil-N-(6-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida; e 5-benzil-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, ou um de seus sais, especialmente um sal farmaceuticamente aceitável destes. Especificamente, esta invenção é direcionada para (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida; (S)-5-benzil-N-(6-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida; ou 5-benzil-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida ou um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[090]Mais especificamente, esta invenção é direcionada para (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida e (S)-5-benzil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, ou um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[091]Esta invenção é direcionada para (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida ou seu sal, especialmente um de seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Assim, um composto específico da invenção é (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (base livre). Em outra modalidade, o composto da invenção é um sal de (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida. Em outra modalidade, o composto da invenção é um sal farmaceuticamente aceitável de (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida. Em outra modalidade, o composto da invenção é um sal de adição de base de (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-

tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida. Em ainda outra modalidade, o composto da invenção é uma forma cristalina de (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (base livre) anidro, caracterizado pelo padrão de PXRD da Figura 7. Em ainda outra modalidade, um composto específico da invenção é uma forma cristalina de (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (base livre) anidro, caracterizado pelos dados de difração na Tabela 1.

[092]Esta invenção é direcionada para (S)-5-benzil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, ou seu sal, especialmente um sal farmaceuticamente aceitável. Assim, um composto específico da invenção é (S)-5-benzil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (base livre). Em outra modalidade, o composto da invenção é um sal de (S)-5-benzil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida. Em outra modalidade, o composto da invenção é um sal farmaceuticamente aceitável de (S)-5-benzil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida. Em outra modalidade, o composto da invenção é um sal de adição de base de (S)-5-benzil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

[093]Em uma modalidade específica, esta invenção é direcionada para um composto da Fórmula (I), em que:

X é O, S, SO, SO_2, NH, CO, CH_2 ou $N(CH_3)$;

Y é CH_2 ou CH_2CH_2;

Z^1, Z^2, Z^3 e Z^4 são todos CH; ou Z^1 é CR^1 e Z^2, Z^3 e Z^4 são todos CH; ou Z^1, Z^2 e Z^4 são todos CH e Z^3 é CR^3; ou Z^1, Z^3 e Z^4 são todos CH e Z^2 é CR^2; ou Z^1, Z^2 e Z^3 são todos CH e Z^4 é CR^4; ou Z^1 e Z^2 são CH, Z^3 é CR^3 e Z^4 é CR^4; ou Z^1 e Z^4 são

CH, Z^2 é CR^2 e Z^3 é CR^3; ou Z^1 e Z^3 são CH, Z^2 é CR^2 e Z^4 é CR^4; ou Z^1 é CH, Z^2 é CR^2, Z^3 é CR^3 e Z^4 é CR^4; ou ambos, Z^1 e Z^3, são N, Z^2 é CH e Z^4 é CH ou CR^4; ou ambos, Z^1 e Z^3, são N, Z^2 é CH ou CR^2 e Z^4 é CH; ou Z^1 é N, Z^2 é CR^2 e Z^3 e Z^4 são CH; ou Z^1 é N e Z^2, Z^3 e Z^4 são CH;

R^1 é metila,

R^2 é flúor, cloro, bromo, -CN, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, -OH, $B(OH)_2$, $CF_3C(OH)_2$-, $CH_3OCH_2CH_2O$-, ciclopropila, 5*H*-tetrazol-5-ila, pirazol-3-ila ou 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ila;

R^3 é flúor, cloro, bromo, -CN, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $B(OH)_2$, -COOH, CH_3SO_2-, $CH_3SO_2NHC(O)$-, $CH_3C(O)NH$-, $(CH_3)_2NC(O)$-, $CH_3OC(O)$-, $(CH_3)C(O)N(CH_3)$-, $HOCH_2CH_2C(O)NH$-, $CH_3OCH_2CH_2NHC(O)NH$-, $CH_3SO_2CH_2CH_2NHC(O)$-, $CH_3CH_2NHC(O)NH$-, $CH_3OC(O)NH$-, morfolin-4-il-CO-, pirrolidin-1-il-$CH_2CH_2NHC(O)$-, piridin-2-ila, tetrahidrofuran-2-il-CH_2O-, pirrolidin-1-il-CH_2CH_2O-, tetrazol-5-ila, 1-(2-cianoetil)-tetrazol-5-ila, pirazol-1-ila, pirazol-3-ila, pirazol-4-ila, 1-metil-pirazol-3-ila, 1-metil-pirrol-4-il-C(O)NH-, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ila ou 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ila;

R^4 é flúor, cloro, metila ou trifluorometila;

R^5 é H ou metila;

A é furila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, 1, 2, 4-oxadiazolila, 1, 3, 4-oxadiazolila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, 1, 2, 3-triazolila, 1, 2, 4-triazolila, tetrazolila, piperidinila, pirrolidinila, fenila ou piridila;

m é 0 ou m é 1 e R^A é metila;

L é O, S, $N(CH_3)$, CH_2, CH_2CH_2, $CH(CH_3)$, -(*R*)$CH(CH_3)$, CF_2, CH_2O, $CH_2N(CH_3)$ ou CH(OH); e

B é tien-2-ila, 5-metil-tien-2-ila, pirazol-1-ila, 3,5-dimetilpirazol-1-ila, 4-metilpirazol-1-ila, 3,5-dimetilisoxazol-4-ila, tetrahidropiran-3-ila, tetrahidrofuran-2-ila, morfolin-4-ila, piridin-2-ila, 2-oxo-piridin-1-ila, 6-metilpiridin-3-ila, 2-metilpirimidin-5-ila,

ciclopentila, ciclohexila, fenila, 2-metilfenila, 4-metilfenila, 2-trifluorometilfenila, 2-fluorofenila, 3-fluorofenila, 4-fluorofenila, 2-iodofenila, 3-bromofenila, 4-bromofenila, 4-clorofenila, 2,5-difluorofenila, 2,4-difluorofenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila, 4-metoxifenila, 2,3-difluorofenila ou 2,6-difluorofenila;

ou -L-B-R^B é $-OCH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ ou $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$;

ou seu sal, especialmente um sal farmaceuticamente aceitável.

[094]Em outra modalidade específica, esta invenção é direcionada para um composto da Fórmula (I), em que:

X é O, S, SO, SO_2, NH, CO, CH_2 ou $N(CH_3)$;

Y é CH_2 ou CH_2CH_2;

Z^1, Z^2, Z^3 e Z^4 são todos CH; ou Z^1 é CR^1 e Z^2, Z^3 e Z^4 são todos CH; ou Z^1, Z^2 e Z^4 são todos CH e Z^3 é CR^3; ou Z^1, Z^3 e Z^4 são todos CH e Z^2 é CR^2; ou Z^1, Z^2 e Z^3 são todos CH e Z^4 é CR^4; ou Z^1 e Z^3 são CH, Z^2 é CR^2 e Z^4 é CR^4; ou ambos, Z^1 e Z^3, são N, Z^2 é CH e Z^4 é CH ou CR^4; ou Z^1 é N, Z^2 é CR^2 eZ^3 e Z^4 são CH; ou Z^1 é N e Z^2, Z^3 e Z^4 são CH;

R^1 é metila,

R^2 é flúor, cloro, bromo, -CN, $-CH_3$, -OH, $B(OH)_2$, $CF_3C(OH)_2$-, $CH_3OCH_2CH_2O$-, 5*H*-tetrazol-5-ila, pirazol-3-ila ou 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ila;

R^3 é flúor, cloro, bromo, $-OCH_3$, $B(OH)_2$, -COOH, CH_3SO_2-, $CH_3SO_2NHC(O)$-, $CH_3C(O)NH$-, $(CH_3)_2NC(O)$-, $CH_3OC(O)$-, $(CH_3)C(O)N(CH_3)$-, $HOCH_2CH_2C(O)NH$-, $CH_3OCH_2CH_2NHC(O)NH$-, $CH_3SO_2CH_2CH_2NHC(O)$-, $CH_3CH_2NHC(O)NH$-, $CH_3OC(O)NH$-, morfolin-4-il-CO-, pirrolidin-1-il-$CH_2CH_2NHC(O)$-, tetrahidrofuran-2-il-CH_2O-, pirrolidin-1-il-CH_2CH_2O-, tetrazol-5-ila, 1-(2-cianoetil)-tetrazol-5-ila, pirazol-1-ila, pirazol-3-ila, 1-metil-pirazol-3-ila, 1-metil-pirrol-4-il-C(O)NH-, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ila ou 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ila;

R^4 é flúor, cloro, metila ou trifluorometila;

R^5 é H ou metila;

A é furila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, 1, 2, 4-oxadiazolila, 1, 3, 4-oxadiazolila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, 1, 2, 3-triazolila, 1, 2, 4-triazolila, tetrazolila, piperidinila, pirrolidinila, fenila ou piridila;

m é 0 ou m é 1 e R^A é metila;

L é O, S, $N(CH_3)$, CH_2, CH_2CH_2, $CH(CH_3)$, CF_2, CH_2O, $CH_2N(CH_3)$ ou CH(OH); e

B é tien-2-ila, 5-metil-tien-2-ila, pirazol-1-ila, 3,5-dimetilpirazol-1-ila, 4-metilpirazol-1-ila, 3,5-dimetilisoxazol-4-ila, tetrahidrofuran-2-ila, morfolin-4-ila, piridin-2-ila, 2-oxo-piridin-1-ila, 6-metilpiridin-3-ila, 2-metilpirimidin-5-ila, ciclopentila, ciclohexila, fenila, 2-metilfenila, 4-metilfenila, 2-trifluorometilfenila, 2-fluorofenila, 3-fluorofenila, 4-fluorofenila, 2-iodofenila, 3-bromofenila, 4-bromofenila, 4-clorofenila, 2,5-difluorofenila, 2,4-difluorofenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila ou 4-metoxifenila;

ou -L-B-R^B é $-OCH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ ou $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$;

ou seu sal, especialmente, um sal farmaceuticamente aceitável.

[095]Em outra modalidade específica, esta invenção é direcionada para um composto da Fórmula (I), em que:

X é O, CH_2, NH ou $N(CH_3)$;

Y é CH_2 ou CH_2CH_2;

Z^1, Z^2, Z^3 e Z^4 são todos CH; ou Z^1 é CR^1 e Z^2, Z^3 e Z^4 são todos CH; ou Z^1, Z^2 e Z^4 são todos CH e Z^3 é CR^3; ou Z^1, Z^3 e Z^4 são todos CH e Z^2 é CR^2; ou Z^1, Z^2 e Z^3 são todos CH e Z^4 é CR^4; ou Z^1 e Z^3 são CH, Z^2 é CR^2 e Z^4 é CR^4; ou ambos, Z^1 e Z^3, são N, Z^2 é CH e Z^4 é CH ou CR^4; ou Z^1 é N, Z^2 é CR^2 eZ^3 e Z^4 são CH; ou Z^1 é N e Z^2, Z^3 e Z^4 são CH;

R^1 é metila,

R^2 é cloro, bromo, -CN, $-CH_3$, -OH, $B(OH)_2$, $CF_3C(OH)_2$-, $CH_3OCH_2CH_2O$-, 5*H*-tetrazol-5-ila, pirazol-3-ila ou 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ila;

R^3 é flúor, cloro, bromo, $-OCH_3$, $B(OH)_2$, -COOH, CH_3SO_2-, $CH_3SO_2NHC(O)$-, $CH_3C(O)NH$-, $(CH_3)_2NC(O)$-, $CH_3OC(O)$-, $(CH_3)C(O)N(CH_3)$-, $HOCH_2CH_2C(O)NH$-, $CH_3OCH_2CH_2NHC(O)NH$-, $CH_3SO_2CH_2CH_2NHC(O)$-, $CH_3CH_2NHC(O)NH$-, $CH_3OC(O)NH$-, morfolin-4-il-CO-, pirrolidin-1-il-$CH_2CH_2NHC(O)$-, tetrahidrofuran-2-il-CH_2O-, pirrolidin-1-il-CH_2CH_2O-, tetrazol-5-ila, 1-(2-cianoetil)-tetrazol-5-ila, pirazol-1-ila, pirazol-3-ila, 1-metil-pirazol-3-ila, 1-metil-pirrol-4-il-C(O)NH- ou 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-ila;

R^4 é flúor ou metila;

A é furila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, 1, 2, 4-oxadiazolila, 1, 3, 4-oxadiazolila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, 1, 2, 3-triazolila, 1, 2, 4-triazolila, tetrazolila, piperidinila, pirrolidinila, fenila ou piridila;

m é 0 ou m é 1 e R^A é metila;

L é O, S, $N(CH_3)$, CH_2, CH_2CH_2, $CH(CH_3)$, CF_2, CH_2O, $CH_2N(CH_3)$ ou CH(OH); e

B é tien-2-ila, pirazol-1-ila, 3,5-dimetilpirazol-1-ila, 4-metilpirazol-1-ila, 3,5-dimetilisoxazol-4-ila, tetrahidrofuran-2-ila, morfolin-4-ila, piridin-2-ila, 2-oxo-piridin-1-ila, 6-metilpiridin-3-ila, 2-metilpirimidin-5-ila, ciclopentila, ciclohexila, fenila, 2-metilfenila, 4-metilfenila, 2-trifluorometilfenila, 2-fluorofenila, 3-fluorofenila, 4-fluorofenila, 2-iodofenila, 3-bromofenila, 4-bromofenila, 4-clorofenila, 2,5-difluorofenila, 2,4-difluorofenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila ou 4-metoxifenila;

ou -L-B é $-OCH_2CH{=}CH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ ou $-CH_2CH(CH_3)_2$;

ou seu sal farmaceuticamente aceitável.

[096]Em outra modalidade específica, esta invenção é direcionada para um composto da Fórmula (I), em que X é O ou CH_2; Y é CH_2; Z^1, Z^2 e Z^4 são todos CH e Z^3 é

CR^3; ou Z^1, Z^3 e Z^4 são todos CH e Z^2 é CR^2; ou Z^1, Z^2 e Z^3 são todos CH e Z^4 é CR^4; ou Z^1 e Z^3 são CH, Z^2 é CR^2 e Z^4 é CR^4; R^2 é flúor, cloro, bromo, ou $-CH_3$; R^3 é 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ila; R^4 é flúor; R^5 é H ou metila; A é triazolila; m é 0; L é CH_2; e B é ciclopentila ou fenila; ou seu sal, especialmente um sal farmaceuticamente aceitável.

[097]Os compostos desta invenção contêm um ou mais centros assimétricos (também conhecidos como centro quiral), como um carbono quiral ou uma porção -SO- quiral. A estereoquímica do centro quiral de carbono presente em compostos desta invenção é geralmente representada nos nomes do composto e/ou nas estruturas químicas aqui ilustradas. Os compostos desta invenção contendo um ou mais centros quirais podem estar presentes como misturas racêmicas, misturas diastereoisoméricas, misturas enriquecidas enantiomericamente, misturas enriquecidas diastereoisomericamente ou como estereoisômeros individuais enantiomérica ou diastereoisomericamente puros.

[098]Os estereoisômeros individuais de um composto desta invenção podem ser resolvidos (ou misturas de estereoisômeros podem ser enriquecidas) utilizando métodos conhecidos pelos técnicos no assunto. Por exemplo, tal resolução pode ser realizada (1) pela formação de sais, complexos ou outros derivados diastereoisoméricos; (2) pela reação seletiva com um reagente específico para o estereoisômero, por exemplo, por oxidação ou redução enzimática; ou (3) por cromatografia gasosa-líquida ou gasosa em um ambiente quiral, por exemplo, em um suporte quiral tal como sílica com um ligante quiral incorporado ou na presença de um solvente quiral. O técnico no assunto reconhecerá que, quando o estereoisômero desejado é convertido em outra entidade química por um dos procedimentos de separação descritos acima, uma etapa adicional é necessária para liberar a forma desejada. Alternativamente, estereoisômeros específicos podem ser sintetizados por síntese assimétrica utilizando reagentes, substratos, catalisadores ou solventes opticamente ativos, ou

convertendo um enantiômero no outro por transformação assimétrica.

[099]A invenção também inclui várias formas deuteradas dos compostos desta invenção, da qual, um exemplo específico é N-[(3S)-7-deutério-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il]-5-(fenilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida. Cada átomo disponível de hidrogênio ligado a um átomo de carbono pode ser substituído independentemente por um átomo de deutério. Qualquer técnico no assunto saberá o modo como sintetizar formas deuteradas dos compostos desta invenção. Por exemplo, α-aminoácidos α-deuterados estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparados por técnicas convencionais (ver, por exemplo: Elemes, Y. and Ragnarsson, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1996, 6, 537-40). O emprego de tais compostos pode permitir o preparo de compostos nos quais o átomo de hidrogênio em um centro quiral é substituído por um átomo de deutério. Outros materiais de partida deuterados disponíveis comercialmente podem ser empregados para preparar análogos deuterados dos compostos desta invenção (ver, por exemplo: metil-d_3-amina disponibilizada pela Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI), ou podem ser sintetizados utilizando técnicas convencionais empregando reagentes deuterados (por exemplo, por redução utilizando deutereto de lítio-alumínio ou borodeutereto de sódio ou por troca de halogênio-metal seguida por extinção com D_2O ou metanol-d_3).

[0100]O técnico no assunto reconhecerá que solvatos (especialmente, hidratos) de um composto da Fórmula (I), especialmente um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), incluindo solvatos de sais de um composto da Fórmula (I), especialmente um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), podem ser formados quando moléculas do solvente são incorporadas na rede cristalina durante a cristalização. A presente invenção abrange em seu âmbito todas as formas estequiométricas e não estequiométricas possíveis de sais e/ou hidratos.

[0101]Quando um composto descrito ou seu sal é nomeado ou retratado pela estrutura, deverá ser entendido que o composto ou sal, incluindo seus solvatos (espe-

cialmente, hidratos), pode existir em formas cristalinas, não cristalinas ou uma mistura dessas formas. O composto ou sal, ou seus solvatos (especialmente hidratos), podem também exibir polimorfismo (ou seja, a capacidade de ocorrer em diferentes formas cristalinas). Essas formas cristalinas diferentes são tipicamente conhecidas como “polimorfos”. Deverá ser entendido que, quando nomeado ou retratado por estrutura, o composto descrito, ou seus solvatos (especialmente hidratos), também incluem todos os seus polimorfos. Os polimorfos possuem a mesma composição química, mas estes diferem no empacotamento, arranjo geométrico e outras propriedades descritivas do estado sólido cristalino. Os polimorfos, portanto, podem dispor de propriedades físicas distintas tais como relacionadas à forma, densidade, dureza, deformação, estabilidade e dissolução. Os polimorfos exibem tipicamente diferentes pontos de fusão, espectros no IV e padrões de difração de raios-x em pó, os quais podem ser utilizados para identificação. Qualquer técnico no assunto reconhecerá que polimorfos diferentes podem ser produzidos, por exemplo, modificando ou ajustando as condições utilizadas para cristalizar/recristalizar o composto. É bem sabido e entendido pelos técnicos no assunto que o aparelho empregado, a umidade, a temperatura, a orientação dos cristais no pó e outros parâmetros envolvidos para obter um padrão de difração de raios-x no pó (PXRD) podem provocar alguma variabilidade no aspecto, nas intensidades e nas posições das linhas no padrão de difração. Um padrão de difração de raios-x no pó que está “substancialmente de acordo” com aquele da Figura aqui fornecida é um padrão de PXRD que seria considerado pelo técnico no assunto representativo de um composto possuindo a mesma forma de cristal que o composto que forneceu o padrão de PXRD da Figura. Por exemplo, o padrão de PXRD pode ser idêntico àquele da Figura 7, ou mais provavelmente pode ser um pouco diferente. Tal padrão de PXRD pode não mostrar necessariamente cada uma das linhas dos padrões de difração aqui apresentados, e/ou pode mostrar uma ligeira mudança no aspecto, intensidade ou um desvio na posição das

referidas linhas, resultantes de diferenças nas condições envolvidas na obtenção dos dados. O técnico no assunto é capaz de determinar se uma amostra de um composto cristalino possui a mesma forma, ou uma forma diferente de uma forma aqui descrita pela comparação de seus padrões de PXRD. Por exemplo, o técnico no assunto pode sobrepor um padrão de PXRD de uma amostra de uma forma cristalina de (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (base livre) anidro ao padrão de PXRD da Figura 7 e, utilizando a perícia e o conhecimento na técnica, determinar rapidamente se o padrão de PXRD da amostra está substancialmente de acordo com o padrão de PXRD da Figura 7. Se o padrão de PXRD estiver substancialmente de acordo com a Figura 7, a forma da amostra pode ser identificada de modo rápido e exato como igual àquela da forma cristalina de (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (base livre) anidro aqui descrita. Do mesmo modo, o técnico no assunto é capaz de determinar se um dado ângulo de difração (expresso em °2θ) obtido de um padrão de PXRD está aproximadamente na mesma posição que um valor recitado.

[0102]Tendo em vista o seu potencial uso na Medicina, os sais dos compostos da Fórmula (I), especialmente um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), são de preferência farmaceuticamente aceitáveis. Os sais farmaceuticamente aceitáveis adequados podem incluir sais de adição de ácidos ou de bases.

[0103]Neste relatório descritivo, o termo “farmaceuticamente aceitável” significa um composto que é adequado para o uso farmacêutico. Os sais e solvatos (por exemplo, hidratos e hidratos de sais) dos compostos da invenção que são adequados para o uso na Medicina são aqueles em que o contraíon ou o solvente associado é farmaceuticamente aceitável. Os sais e solvatos com contraíons ou solventes associados não farmaceuticamente aceitáveis são abrangidos pelo âmbito da presente invenção, por exemplo, para uso como intermediários no preparo de outros compos-

tos da invenção e de seus sais e solvatos.

[0104]Os sais podem ser preparados *in situ* durante o isolamento e purificação finais de um composto da Fórmula (I), especialmente um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV). Se um composto básico da Fórmula (I-IV) for isolado como sal, a forma correspondente em base livre daquele composto pode ser preparada por qualquer método adequado conhecido na técnica, incluindo o tratamento do sal com uma base inorgânica ou orgânica, adequadamente uma base inorgânica ou orgânica com pK_a mais alto que a forma em base livre do composto. Do mesmo modo, se um composto descrito contendo um ácido carboxílico ou outro grupo funcional ácido for isolado como sal, a forma correspondente em ácido livre daquele composto pode ser preparada por qualquer método adequado conhecido na técnica, incluindo o tratamento do sal com um ácido inorgânico ou orgânico, adequadamente um ácido inorgânico ou orgânico com pK_a mais baixo que a forma em ácido livre do composto. Esta invenção também provê a conversão de um sal de um composto desta invenção, por exemplo, um sal cloridrato, em outro sal de um composto desta invenção, por exemplo, um sal sulfato.

[0105]Os sais dos compostos da Fórmula (I), especialmente compostos das Fórmulas (I-IV), contendo uma amina básica ou outro grupo funcional básico podem ser preparados por qualquer método adequado conhecido na técnica, tal como o tratamento da base livre com um ácido. Os exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis assim formados incluem acetato, adipato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, benzoato, canforato, canfossulfonato (cansilato), caprato (decanoato), caproato (hexanoato), caprilato (octanoato), carbonato, bicarbonato, cinamato, citrato, ciclamato, dodecilsulfato (estolato), etano-1,2-dissulfonato (edisilato), etanossulfonato (esilato), formato, fumarato, galactarato (mucato), gentisato (2,5-dihidroxibenzoato), glicoheptonato (gliceptato), gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicerofosforato, glicolato, hipurato, bromidrato, cloridrato, iodidrato, isobutirato, lactato, lacto-

bionato, laurato, maleato, malato, malonato, mandelato, metanossulfonato (mesilato), naftaleno-1,5-dissulfonato (napadisilato), naftalenossulfonato (napsilato), nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato, difosfato, proprionato, piroglutamato, salicilato, sebacato, estearato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, *p*-toluenossulfonato (tosilato), undecilenato, 1-hidroxi-2-naftoato, 2,2-dicloroacetato, 2-hidroxietanossulfonato (isetionato), 2-oxoglutarato, 4-acetamidobenzoato e 4-aminosalicilato.

[0106]Os sais dos compostos descritos contendo um ácido carboxílico ou outro grupo funcional ácido podem ser preparados reagindo com uma base adequada. Tal sal farmaceuticamente aceitável pode ser criado com uma base que forneça um cátion farmaceuticamente aceitável, o qual inclui sais de metais alcalinos (especialmente sódio e potássio), sais de metais alcalinos terrosos (especialmente cálcio e magnésio), sais de alumínio e sais de amônio, bem como sais criados a partir de bases orgânicas fisiologicamente aceitáveis como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, diciclohexilamina, *N*,*N*'-dibenziletilenodiamina, 2-hidroxietilamina, *bis*-(2-hidroxietil)amina, tri-(2-hidroxietil)amina, procaína, dibenzilpiperidina, dehidroabietilamina, *N*,*N*'-bisdehidroabietilamina, glucamina, *N*-metilglucamina, colidina, colina, quinina, quinolina, e aminoácidos básicos como lisina e arginina. Em uma modalidade, o sal de adição de base farmaceuticamente aceitável de um composto da Fórmula (I) é seu sal de sódio ou sal de potássio.

[0107]Tendo em vista que os compostos desta invenção destinam-se ao uso em composições farmacêuticas, será rapidamente entendido que todos estes são de preferência fornecidos em forma substancialmente pura, por exemplo, pelo menos 60% puro, mais adequadamente pelo menos 75% puro e de preferência pelo menos 85%, especialmente pelo menos 98% puro (% são em peso com base em peso). Preparados impuros dos compostos podem ser utilizados para preparar as formas mais puras usadas nas composições farmacêuticas.

Métodos sintéticos gerais

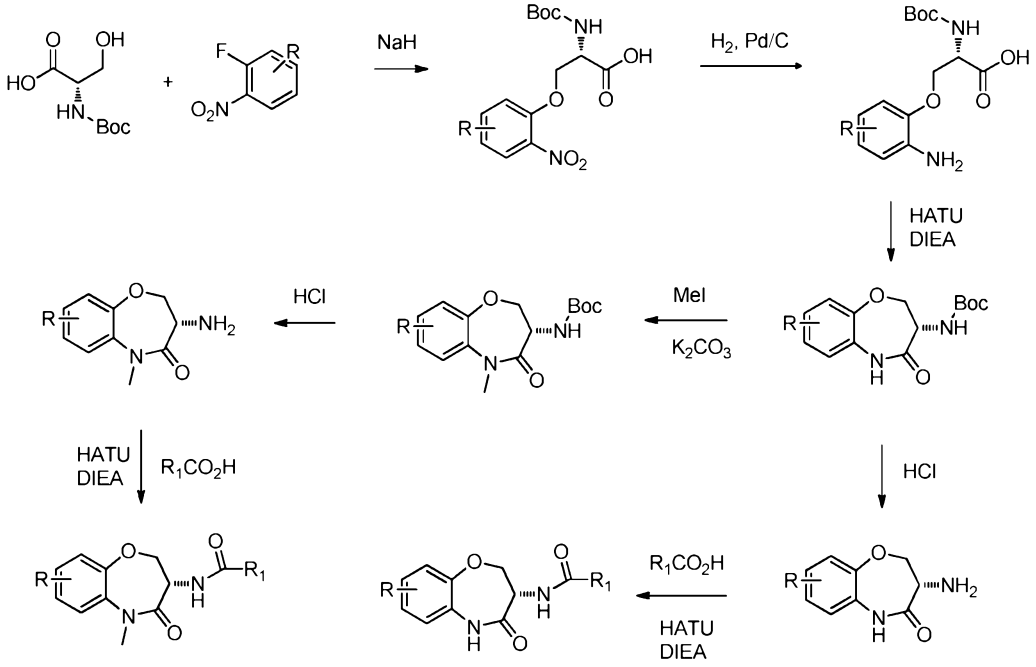
[0108]Os compostos desta invenção podem ser preparados por meio dos procedimentos sintéticos ilustrados nos Esquemas abaixo ou utilizando o conhecimento de um técnico com competência em química orgânica. A síntese fornecida nesses Esquemas pode ser aplicada para produzir compostos da invenção com uma variedade de grupos R diferentes, empregando os precursores apropriados, os quais são adequadamente protegidos se necessário, para obter a compatibilidade com as reações aqui delineadas. A desproteção subsequente, quando necessária, fornece compostos da natureza em geral revelada. Embora sejam mostrados com compostos somente das Formulas (I-IV), os Esquemas são ilustrativos de processos que podem ser utilizados para criar os compostos da invenção.

[0109]Os intermediários (compostos usados no preparo dos compostos da invenção) podem também estar presentes como sais. Assim, em referência aos intermediários, a expressão “composto(s) da Fórmula (número)” significa um composto com aquela fórmula estrutural ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto.

[0110](S)-N-(4-Oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carboxamidas podem ser preparadas via o método geral delineado no Esquema 1. Boc-L-serina pode ser condensada com um 1-fluoro-2-nitrobenzeno substituído apropriado com uma base, seguido por redução do grupo nitro para a amina e a ciclização para a (S)-3-amino-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona protegida por Boc, utilizando uma amida como agente de acoplamento. O grupo protetor Boc pode ser removido utilizando condições ácidas, e a amina livre resultante pode ser aplicada ao ácido apropriado utilizando uma amida como agente de acoplamento. A (S)-3-amino-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona protegida por Boc pode também ser metilada para fornecer (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona protegida por Boc, a qual pode ser então desprotegida utilizando condições ácidas, e a amina livre resultante pode ser acoplada a um ácido apropriado utilizando uma

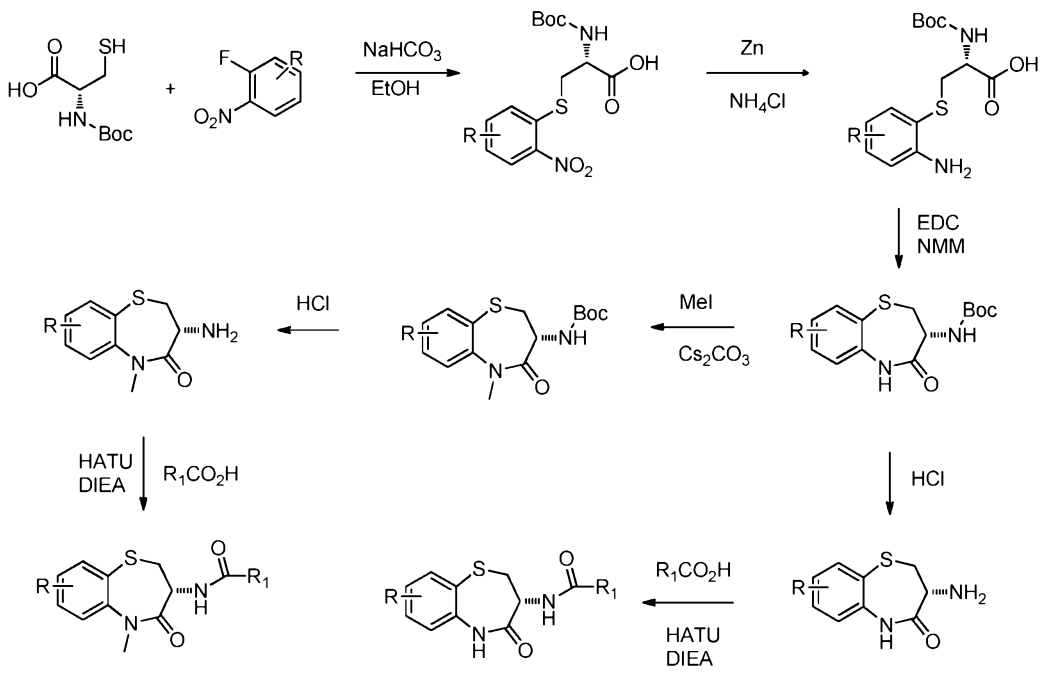
amida como agente de acoplamento.

Esquema 1



[0111](R)-N-(4-Oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)carboxamidas podem ser preparada via o método geral delineado no Esquema 2. Boc-L-cisteína pode ser condensada com um 1-fluoro-2-nitrobenzeno substituído apropriado com uma base, seguido por redução do grupo nitro para amina e ciclização para a (R)-3-amino-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4(5H)-ona protegida por Boc e utilizando uma amida como agente de acoplamento. O grupo protetor Boc pode ser removido utilizando condições ácidas, e a amina livre resultante pode ser aplicada a um ácido apropriado utilizando uma amida como agente de acoplamento. A (R)-3-amino-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4(5H)-ona protegida por Boc pode também ser metilada para fornecer a (R)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4(5H)-ona protegida por Boc, a qual pode então ser desprotegida utilizando condições ácidas, e a amina livre resultante pode ser acoplada a um ácido apropriado utilizando uma amida como agente de acoplamento.

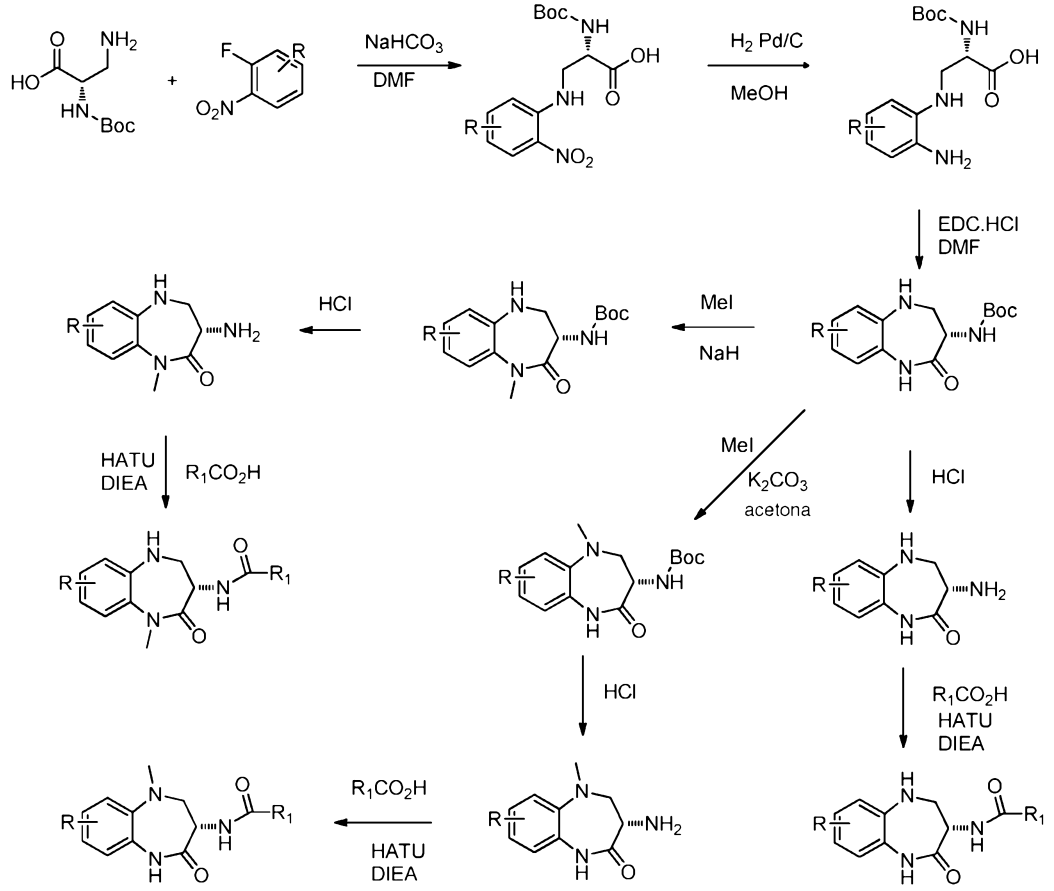
Esquema 2



[0112](S)-N-(2-Oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carboxamidas podem ser preparadas via o método geral delineado no Esquema 3. 3-Aminoalanina pode ser condensada com o 1-fluoro-2-nitrobenzeno substituído apropriado com uma base, seguido por redução do grupo nitro para a amina e ciclização para a (S)-3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2(3H)-ona protegida por Boc utilizando uma amida como agente de acoplamento. O grupo protetor Boc pode ser removido utilizando condições ácidas e a amina livre resultante pode ser acoplada ao ácido apropriado utilizando uma amida como agente de acoplamento. A (S)-3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2(3H)-ona protegida por Boc pode também ser metilada com iodeto de metila utilizando hidreto de sódio como base para fornecer a (S)-3-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2(3H)-ona protegida por Boc, a qual pode então ser desprotegida utilizando condições ácidas, e a amina livre resultante pode ser acoplada ao ácido apropriado utilizando uma amida como agente de acoplamento. Alternativamente, a (S)-3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2(3H)-ona protegida por Boc pode também ser metilada com iodeto de metila utilizando carbonato de potássio como base em etanol para fornecer a (S)-3-amino-5-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2(3H)-ona protegida por

Boc, a qual pode ser então desprotegida utilizando condições ácidas, e a amina livre resultante pode ser acoplada ao ácido apropriado utilizando uma amida como agente de acoplamento.

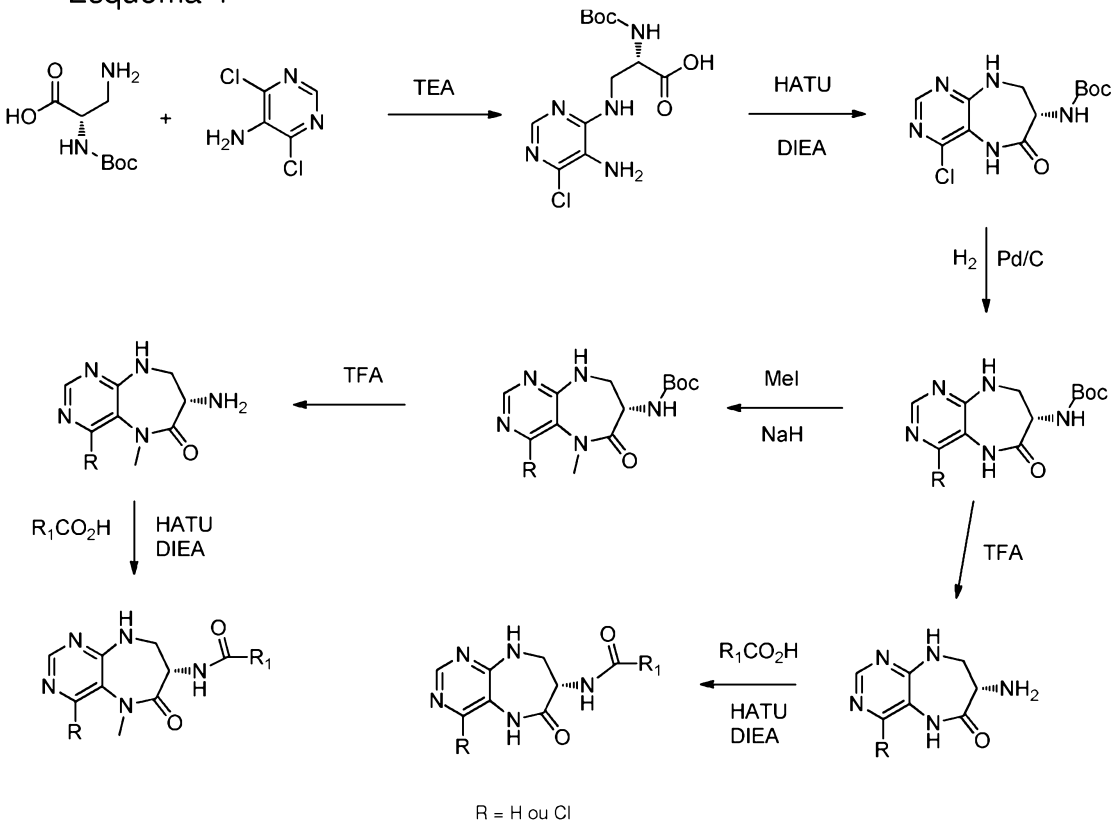
Esquema 3



[0113](S)-N-(6-Oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carboxamidas podem ser preparadas via o método geral delineado no Esquema 4. Boc-L-serina pode ser condensada com 4,6-dicloropirimidin-5-amina na presença de uma base como trietilamina, seguido por ciclização para a (S)-7-amino-4-cloro-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-ona protegida por Boc utilizando uma amida como agente de acoplamento. O cloreto pode ser removido por redução por meio de hidrogenação com um catalisador de paládio/carbono. O grupo protetor Boc pode então ser removido utilizando condições ácidas e a amina livre resultante pode ser acoplada ao ácido apropriado utilizando uma amida como agente de acoplamento. Alternativamente, a (S)-7-amino-8,9-dihidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-6(7H)-

ona protegida por Boc pode ser metilada na presença de uma base, desprotegida utilizando condições ácidas, e a amina livre resultante pode ser acoplada ao ácido apropriado utilizando uma amida como agente de acoplamento para produzir (S)-N-(5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carboxamidas (Esquema 4, R=H). Se o cloreto não for removido, então essa sequência pode ser repetida para produzir as (S)-N-(4-cloro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carboxamidas correspondentes (Esquema 4, R=Cl).

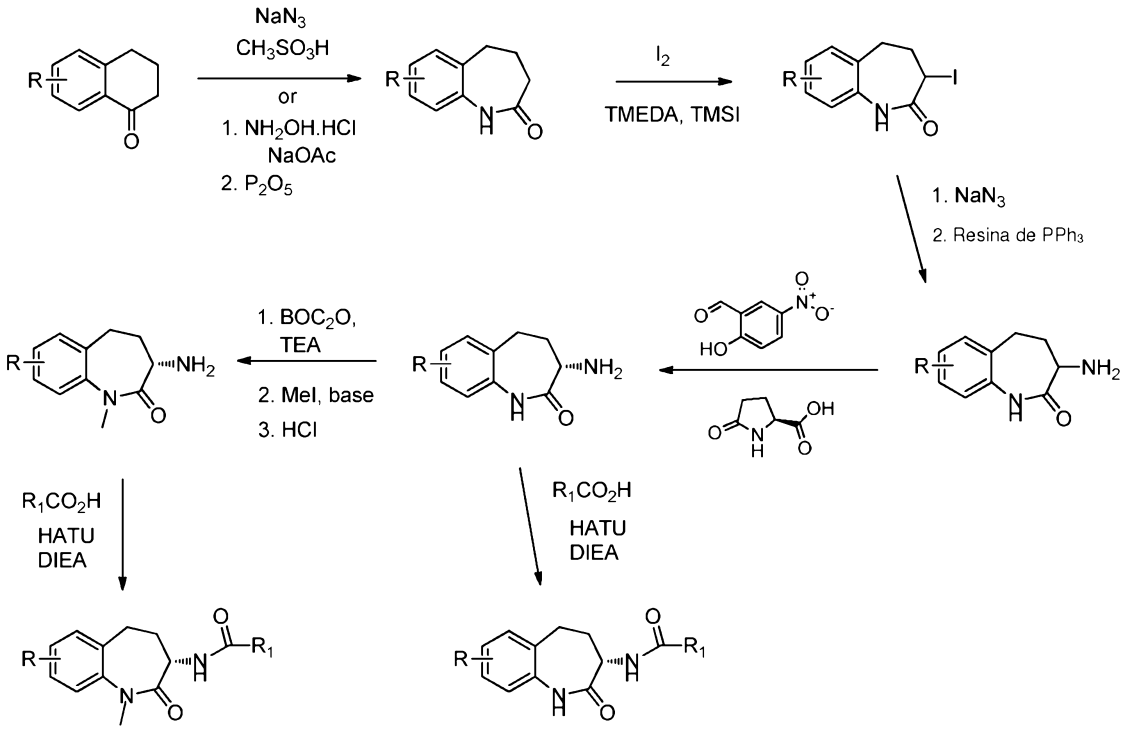
Esquema 4



[0114](S)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il) carboxamidas podem ser preparadas via o método geral delineado no Esquema 5. A tetralona apropriadamente substituída pode ser convertida na 1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona via reação de Schmidt mediada por ácido com azida sódica ou rearranjo de Beckmann das cetoximas correspondentes formadas da ração com hidroxilamina. A 1,3,4,5-tetrahidro-1-benzazepin-2-ona pode então ser convertida na α-iodobenzolactama por iodação mediada por iodotrimetilsilano, convertida subse-

quentemente na α-azidobenzolactama com azida sódica e, após uma redução de Staudinger com trifenilfosfina, produz a α-aminobenzolactama. Uma racemização/resolução da α-aminobenzolactama pode ser realizada utilizando ácido piroglutâmico e 5-nitrosalicilaldeído para produzir a (S)-3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona como descrito por Armstrong *et. al.* em *Tetrahedron Letters* 1994, páginas 3239-42. Essa amina pode então ser acoplada ao ácido apropriado utilizando uma amida como agente de acoplamento. Alternativamente, a amina pode ser protegida com um grupo protetor Boc, depois metilada no nitrogênio da lactama com iodeto de metila, em seguida desprotegida utilizando condições ácidas. A amina livre resultante pode ser acoplada ao ácido apropriado utilizando uma amida como agente de acoplamento.

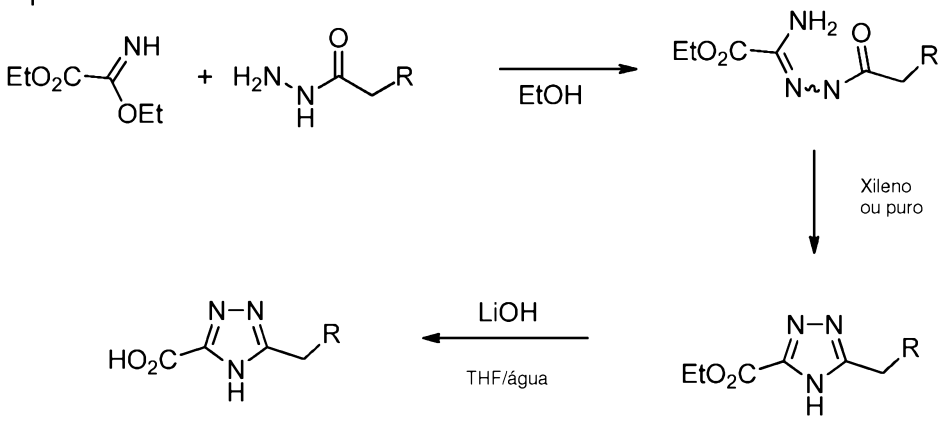
Esquema 5



[0115]Ácidos 5-substituídos-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílicos podem ser preparados via o método geral delineado no Esquema 6. A acetohidrazida apropriadamente substituída é condensada com 2-etoxi-2-iminoacetato de etila em etanol. O 2-amino-2-(2-hidrazono substituído)acetato de etila é então aquecido puro ou em um solvente

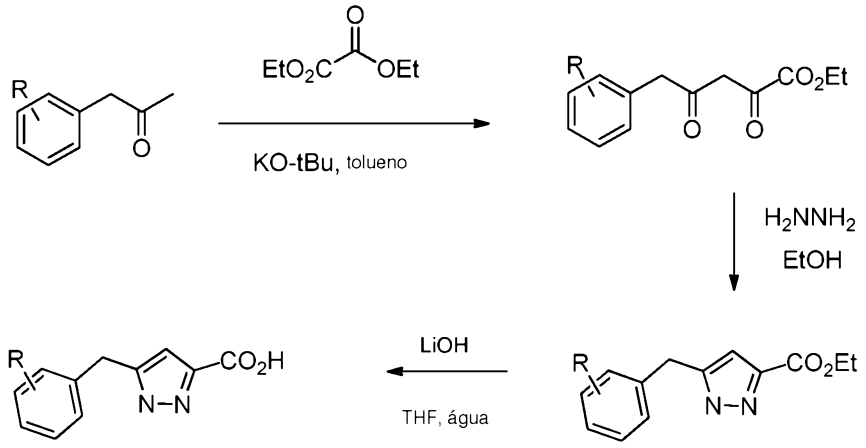
de alto ponto de ebulição, como xilenos, resultando em ciclização para o éster etil 5-substituído-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico. Este pode ser depois hidrolisado utilizando base aquosa, por exemplo, hidróxido de lítio em THF e água.

Esquema 6



[0116]Ácidos 5-benzil-1H-pirazol-3-carboxílicos podem ser preparados seguindo a rota mostrada no Esquema 7. A benzil metil cetona apropriadamente substituída é condensada com oxalato de dietila na presença de uma base como terc-butóxido de potássio em etanol. O 5-(fenil substituído)-2,4-dioxopentanoato de etila resultante é então condensado com hidrazina em etanol resultando na ciclização para o 5-benzil substituído-1H-pirazol-3-carboxilato de etila. Este pode ser então hidrolisado utilizando base aquosa, por exemplo hidróxido de lítio em THF e água.

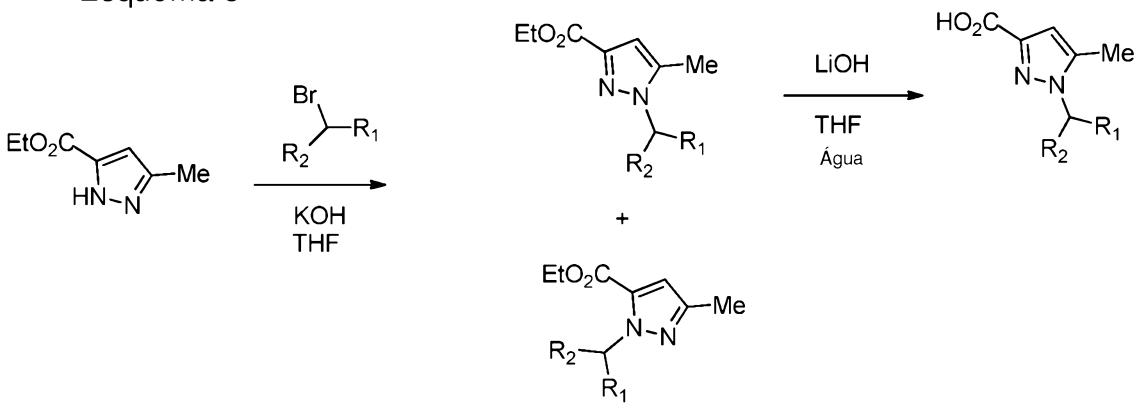
Esquema 7



[0117]Ácidos 5-metil-1-substituído-1H-pirazol-3-carboxílicos podem ser preparados seguindo a rota mostrada no Esquema 8. 3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etila é

alquilado na presença de uma base como hidróxido de potássio como o agente alquilante apropriado, como um alquila ou aril-brometo, para fornecer uma mistura do 5-metil-1-propil-1H-pirazol-3-carboxilato de etila desejado e o regioisômero indesejado etil oxalato do 3-metil-1-substituído-1H-pirazol-5-carboxilato de etila. Os 5-metil-1-substituído-1H-pirazol-3-carboxilatos de etila podem ser isolados por cromatografia e depois hidrolisados utilizando base aquosa, por exemplo, hidróxido de lítio em THF e água para produzir ácidos 5-metil-1-propil-1H-pirazol-3-carboxílicos.

Esquema 8



[0118]Os compostos desta invenção podem ser especialmente úteis para o tratamento de doenças ou transtornos mediados por RIP1 quinase. Tais doenças ou transtornos mediados por RIP1 quinase são doenças ou transtornos que são mediados pela ativação de RIP1 quinase e, sendo assim, são doenças ou transtornos em que a inibição de RIP1 quinase ofereceria benefício. Os compostos desta invenção podem ser especialmente úteis para o tratamento de doenças/transtornos que mais provavelmente são reguladas ao menos em parte por necrose programada, especialmente doença intestinal inflamatória (inclusive doença de Crohn e colite ulcerativa), psoríase, descolamento da retina, retinite pigmentosa, degeneração macular, pancreatite, dermatite atópica, artrite (inclusive artrite reumatoide, espondiloartrite, gota, SoJIA), lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjogren, esclerodermia sistêmica, síndrome anti-fosfolipídica (SAF), vasculite, osteoartrite, dano/doenças hepáticas (esteato-hepatite não alcoólica, esteato-hepatite alcoólica, hepatite autoimune,

doenças hepatobiliares autoimunes, colangite esclerosante primária (CEP)), nefrite, doença celíaca, púrpura trombocitopênica idiopática autoimune, rejeição do transplante, lesão por isquemia-reperfusão de órgãos sólidos, sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio (IM), doença de Hungtington, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doenças alérgicas (inclusive asma e dermatite atópica), esclerose múltipla, diabetes tipo I, granulomatose de Wegener, sarcoidose pulmonar, doença de Behcet, síndrome da febre associada à enzima conversora de interleucina-1 (também conhecida como caspase-1), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS) e peridontite.

[0119]Os compostos desta invenção podem ser especialmente úteis para o tratamento de doenças/transtornos que provavelmente são reguladas ao menos em parte por necrose programada, apoptose ou a produção de citocinas inflamatórias, especialmente doença intestinal inflamatória (inclusive doença de Crohn e colite ulcerativa), psoríase, descolamento da retina, retinite pigmentosa, degeneração macular, pancreatite, dermatite atópica, artrite (inclusive artrite reumatoide, espondiloartrite, gota, artrite idiopática juvenil de aparecimento sistêmico (SoJIA), artrite psoriática), lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjogren, esclerodermia sistêmica, síndrome anti-fosfolipídica (SAF), vasculite, osteoartrite, dano/doenças hepáticas (esteato-hepatite não alcoólica, esteato-hepatite alcoólica, hepatite autoimune, doenças hepatobiliares autoimunes, colangite esclerosante primária (CEP), toxicidade pelo acetaminofeno, hepatotoxicidade), dano/lesão renal (nefrite, transplante renal, cirurgia, administração de fármacos nefrotóxicos, por exemplo, cisplatina, lesão renal aguda (LRA)), doença celíaca, púrpura trombocitopênica idiopática autoimune, rejeição do transplante, lesão por isquemia-reperfusão de órgãos sólidos, sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), acidente vascular cerebral (AVC)), infarto do miocárdio (IM), aterosclerose, doença de Hungtington, doença de Alzhei-

mer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA), doenças alérgicas (inclusive asma e dermatite atópica), esclerose múltipla, diabetes tipo I, granulomatose de Wegener, sarcoidose pulmonar, doença de Behcet, síndrome da febre associada à enzima conversora de interleucina-1 (também conhecida como caspase-1), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS), peridontite, síndrome da deficiência de NEMO (síndrome da deficiência do gene modulador essencial de NF-kappa-B (também conhecido como IKK gama ou IKKG)), deficiência de HOIL-1 (deficiência da ubiquitina ligase-1 de IPR2 pela heme oxidase (também conhecida como RBCK1)), síndrome da deficiência do complexo de montagem da cadeia linear de ubiquitina (LUBAC), malignidades hematológicas e de órgãos sólidos, infecções bacterianas e infecções virais (como tuberculose e gripe) e doenças de depósito lisossômico (especialmente, doença de Gaucher e incluindo gangliosidose GM2, alfa-manosidose, aspartilglicosaminúria, doença de depósito de ésteres de colesterol, deficiência crônica da hexosaminidase A, cistinose, doença de Danon, doença de Fabry, doença de Farber, fucosidose, galactosialidose, gangliosidose GM1, mucolipidose, doença do armazenamento de ácido siálico livre tipo infantil, deficiência de hexoaminidase A juvenil, doença de Krabbe, deficiência da lipase ácida lisossômica, leucodistrofia metacromática, mucopolissacaridoses, deficiência múltipla de sulfatases, doença de Niemann-Pick, lipofusciose ceroide neuronal, doença de Pompe, picnodisostose, doença de Sandhoff, doença de Schindler, doença do armazenamento de ácido siálico, doença de Tay-Sachs e Wolman).

[0120] O tratamento das doenças/transtornos referido acima pode dizer respeito, mais especificamente, à melhora da lesão ou dano sustentado a órgãos, resultante das doenças indicadas. Por exemplo, os compostos desta invenção podem ser especialmente úteis para melhorar lesão ou dano ao tecido cerebral, após lesão cerebral isquêmica ou lesão cerebral traumática, ou para melhorar lesão ou dano ao te-

cido cardíaco, após infarto do miocárdio, ou para melhorar lesão ou dano ao tecido cerebral associado com a doença de Huntington, a doença de Alzheimer ou a doença de Parkinson, ou para melhorar lesão ou dano ao tecido hepático associado com esteato-hepatite não alcoólica, esteato-hepatite alcoólica, hepatite autoimune, doenças hepatobiliares autoimunes ou colangite esclerosante primária. Além disso, o tratamento de doenças/transtornos selecionados a partir daqueles descritos acima pode dizer respeito, mais especificamente, à melhora de lesão ou dano ao tecido hepático associado com superdosagem de acetaminofeno, ou à melhora de lesão o dano ao tecido renal após o transplante renal ou a administração de fármacos ou substâncias nefrotóxicas como, por exemplo, cisplatina.

[0121]Os compostos desta invenção podem ser especialmente úteis para o tratamento de doença intestinal inflamatória (inclusive doença de Crohn e colite ulcerativa), psoríase, descolamento da retina, retinite pigmentosa, artrite (inclusive artrite reumatoide, espondiloartrite, gota e SoJIA), rejeição do transplante, lesão por isquemia-reperfusão de órgãos sólidos, esclerose múltipla e/ou síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral. Mais especificamente, os compostos desta invenção podem ser especialmente úteis para o tratamento de doença intestinal inflamatória (inclusive doença de Crohn e colite ulcerativa), psoríase, descolamento da retina, retinite pigmentosa, artrite (inclusive artrite reumatoide, espondiloartrite, gota e artrite idiopática juvenil de aparecimento sistêmico (SoJIA)),rejeição do transplante e/ou lesão por isquemia-reperfusão de órgãos sólidos.

[0122]O tratamento de condições de doença mediadas por RIP1, ou mais amplamente, o tratamento de doença mediada pelo sistema imune, como, entre outras, doenças alérgicas, doenças autoimunes, prevenção de rejeição do transplante e as semelhantes, pode ser realizado utilizando um composto desta invenção em monoterapia ou em terapia combinada dupla ou múltipla, especialmente para o tratamento de casos refratários, tais como em combinação com outros agentes anti-

inflamatórios e/ou anti-TNF, que podem ser administrados em quantidades terapeuticamente eficazes como é conhecido na técnica.

[0123]Os compostos de qualquer uma das Fórmulas (I-IV) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser empregados isoladamente ou em combinação com outros agentes terapêuticos. As terapias combinadas de acordo com a presente invenção compreendem, portanto, a administração de ao menos um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, e ao menos outro agente terapeuticamente ativo. De preferência, as terapias combinadas de acordo com a presente invenção compreendem a administração de ao menos um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, e ao menos outro agente terapeuticamente ativo. O(s) composto(s) de qualquer uma das Fórmulas (I-IV) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e o(s) outro(s) agente(s) terapeuticamente ativo(s) podem ser administrados juntos em uma única composição farmacêutica ou separadamente e, quando administrados separadamente, pode ser simultânea ou sequencialmente em qualquer ordem. As quantidades do(s) composto(s) de qualquer uma das Fórmulas (I-IV) e de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e do(s) outro(s) agente(s) terapeuticamente ativo(s), e os momentos relativos de administração, serão selecionadas para que seja alcançado o efeito terapêutico combinado desejado. Assim, em um aspecto adicional, é provida uma combinação compreendendo um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, junto com um ou mais outros agentes terapeuticamente ativos. Em um aspecto, é provida uma combinação compreendendo (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, junto com um ou mais outros agentes terapeuticamente ativos. Em outro aspecto, é provida uma combinação compreendendo (S)-5-benzil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, ou seu sal farmaceuticamente

aceitável, junto com um ou mais outros agentes terapeuticamente ativos. Assim, em um aspecto desta invenção, um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, e uma composição farmacêutica compreendendo um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, podem ser utilizados em combinação ou incluir um ou mais outros agentes terapêuticos, por exemplo, um agente anti-inflamatório e/ou um agente anti-TNF.

[0124]Por exemplo, os compostos desta invenção podem ser administrados em combinação com outros agentes anti-inflamatórios para qualquer uma das indicações acima, inclusive corticosteroides orais ou tópicos (como prednisona (Deltasone®) e bundesonida), agentes anti-TNF (inclusive agentes biológicos anti-TNF), preparados de ácido 5-aminosalicíclico e mesalamina, hidroxicloroquina, tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina), metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina, inibidores de JAK (tofacitinibe), agentes biológicos anti-IL6, anti-IL1 ou agentes biológicos anti-IL12 ou IL23 (ustequinumabe (Stelara®)), agentes anti-integrina (natalizumabe (Tysabri®)), agentes biológicos anti-CD20 ou CD4 e outros inibidores de citocinas ou agentes biológicos direcionados aos receptores de células B ou células T ou interleucinas.

[0125]Os compostos desta invenção podem ser administrados em combinação com outros agentes anti-inflamatórios para qualquer uma das indicações acima, inclusive corticosteroides orais ou tópicos (como prednisona (Deltasone®) e bundesonida), agentes anti-TNF (inclusive agentes biológicos anti-TNF), preparados de ácido 5-aminosalicíclico e mesalamina, hidroxicloroquina, tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina), metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina, inibidores da calcineurina (ciclosporina, pimecrolimo, tacrolimo), ácido micofenólico (CellCept®), inibidores de mTOR (tensirolimo, everolimo), inibidores de JAK (tofacitinibe), (Xeljan®)), inibidores de Syk (fostamatinibe), agentes biológicos anti-IL6, anti-IL1 (anakinra (Kineret®),

canaquinumabe (Ilaris®), rilonacepte (Arcalyst®)), agentes antibiológicos anti-IL12 e IL23 (ustequinumabe (Stelara®)), agentes biológicos anti-IL17 (secuquinumabe), anti-CD22 (epratuzumabe), agentes anti-integrina (natalizumabe (Tysabri®)), vedolizumabe (Entyvio®)), agentes biológicos anti-IFNa (sifalimumabe), anti-CD20 ou CD4 e outros inibidores de citocinas ou agentes biológicos direcionados aos receptores de células T ou células B ou interleucinas.

[0126]Os exemplos de agentes biológicos anti-inflamatórios adequados incluem Actemra® (mAb anti-IL6R), mAbs anti-CD20 (rituximabe (Rituxan®) e ofatumumabe (Arzerra®)), abatacepte (Orencia®), anakinra (Kineret®), ustequinumabe (Stelara®) e belimumabe (Benlysta®). Os exemplos de outros agentes biológicos anti-inflamatórios adequados incluem Actemra® (tocilizumabe, mAb anti-IL6R), mAbs anti-CD20 (rituximabe (Rituxan®) e ofatumumabe (Arzerra®)), abatacepte (Orencia®), anakinra (Kineret®), Canakinumabe (Ilaris®), rilonacepte (Arcalyst®), secuquinumabe, epratuzumabe, sifalimumabe, ustequinumabe (Stelara®) e belimumabe (Benlysta®). Os exemplos de agentes biológicos anti-TNF adequados incluem etanecerpte (Enbrel®), adalimumabe (Humira®), infliximabe (Remicade®), certolizumabe (Cimzia®) e golimumabe (Simponi®).

[0127]Consequentemente, uma modalidade desta invenção é direcionada a um método para inibir RIP1 quinase, compreendendo contatar uma célula com um composto da invenção. Em outra modalidade, a invenção é direcionada a um método para tratar uma doença ou transtorno mediado por RIP1 quinase (especificamente, uma doença ou transtorno aqui recitado), compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), especialmente um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), ou seu sal, especialmente um sal farmaceuticamente aceitável, a um humano com necessidade desse tratamento.

[0128]Em uma modalidade específica, a invenção é direcionada a um método para tratar uma doença ou transtorno mediado por RIP1 quinase (especificamente, uma

doença ou transtorno aqui recitado), compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, a um humano com necessidade desse tratamento. Em outra modalidade específica, a invenção é direcionada a um método para tratar uma doença ou transtorno mediado por RIP1 quinase (especificamente, uma doença ou transtorno aqui recitado), compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de (S)-5-benzil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, ou de seu farmaceuticamente aceitável, a um humano com necessidade desse tratamento.

[0129]Especificamente, esta invenção provê um composto da invenção para uso em terapia. Esta invenção também provê um composto da Fórmula (I), especialmente um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso em terapia. Esta invenção provê especialmente um composto da Fórmula (I), especialmente um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de uma doença ou transtorno mediado por RIP1 quinase (por exemplo, uma doença ou transtorno aqui recitado).

[0130]Especificamente, esta invenção provê um composto aqui descrito, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso em terapia. Mais especificamente, esta invenção provê (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso em terapia. Esta invenção provê ainda (S)-5-benzil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso em terapia.

[0131]Em outra modalidade, esta invenção provê um composto da invenção para uso no tratamento de uma doença ou transtorno mediado por RIP1 quinase. Especi-

ficamente, esta invenção provê um composto aqui descrito, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de uma doença ou transtorno mediado por RIP1 quinase. Em outra modalidade, esta invenção provê um composto da Fórmula (I), especialmente um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de doenças/transtornos que provavelmente são reguladas ao menos em parte por necrose programada, apoptose ou a produção de citocinas inflamatórias, especialmente doença intestinal inflamatória (inclusive doença de Crohn e colite ulcerativa), psoríase, descolamento da retina, retinite pigmentosa, degeneração macular, pancreatite, dermatite atópica, artrite (inclusive artrite reumatoide, espondiloartrite, gota, artrite idiopática juvenil de aparecimento sistêmico (SoJIA)), lúpus eritematoso sistêmico (LES), síndrome de Sjogren, esclerodermia sistêmica, síndrome anti-fosfolipídica (SAF), vasculite, osteoartrite, dano/doenças hepáticas (esteato-hepatite não alcoólica, esteato-hepatite alcoólica, hepatite autoimune, doenças hepatobiliares autoimunes, colangite esclerosante primária (CEP)), nefrite, doença celíaca, púrpura trombocitopênica idiopática autoimune, rejeição do transplante, lesão por isquemia-reperfusão de órgãos sólidos, sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), acidente vascular cerebral (AVC)), infarto do miocárdio (IM), aterosclerose, doença de Hungtington, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA), doenças alérgicas (inclusive asma e dermatite atópica), esclerose múltipla, diabetes tipo I, granulomatose de Wegener, sarcoidose pulmonar, doença de Behcet, síndrome da febre associada à enzima conversora de interleucina-1 (também conhecida como caspase-1), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS), peridontite, síndrome da deficiência de NEMO (síndrome da deficiência do gene modulador essencial de NF-kappa-B (também conhecido como IKK gama ou IKKG)), deficiência de HOIL-1 (deficiência da ubiquitina ligase-1 de IRP2 pela heme-oxidase (também conhecida

como RBCK1)), síndrome da deficiência do complexo de montagem da cadeia de ubiquitina (LUBAC), malignidades hematológicas e de órgãos sólidos, infecções bacterianas e infecções virais (como tuberculose e gripe) e doenças de depósito lisossômico (especialmente, doença de Gaucher e incluindo gangliosidose GM2, alfa-manosidose, aspartilglicosaminúria, doença de depósito de ésteres de colesterol, deficiência crônica da hexosaminidase A, cistinose, doença de Danon, doença de Fabry, doença de Farber, fucosidose, galactosialidose, gangliosidose GM1, mucolipidose, doença do armazenamento de ácido siálico livre tipo infantil, deficiência de hexoaminidase A juvenil, doença de Krabbe, deficiência da lipase ácida lisossômica, leucodistrofia metacromática, mucopolissacaridoses, deficiência múltipla de sulfatases, doença de Niemann-Pick, lipofusciose ceroide neuronal, doença de Pompe, picnodisostose, doença de Sandhoff, doença de Schindler, doença do armazenamento de ácido siálico, doença de Tay-Sachs e Wolman), em que o tratamento das doenças/transtornos indicadas acima pode dizer respeito, mais especificamente, à melhora de lesão ou dano sustentado a órgãos, resultante das doenças indicadas.

[0132]Em outra modalidade, esta invenção provê um composto da Fórmula (I), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de doença intestinal inflamatória. Em outra modalidade, esta invenção provê um composto da Fórmula (I), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de doença de Crohn. Em outra modalidade, esta invenção provê um composto da Fórmula (I), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de colite ulcerativa. Em outra modalidade, esta invenção provê um composto da Fórmula (I), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de psoríase. Em outra modalidade, esta invenção provê um composto da Fórmula (I), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de descolamento da retina. Em outra modalidade, esta invenção provê um composto da Fórmula (I), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de retinite pigmentosa. Em outra modalidade, esta

invenção provê um composto da Fórmula (I), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de artrite. Em outra modalidade, esta invenção provê um composto da Fórmula (I), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de artrite reumatoide. Em outra modalidade, esta invenção provê um composto da Fórmula (I), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de espondiloartrite. Em outra modalidade, esta invenção provê um composto da Fórmula (I), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de gota. Em outra modalidade, esta invenção provê um composto da Fórmula (I), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de artrite idiopática juvenil de aparecimento sistêmico. Em outra modalidade, esta invenção provê um composto da Fórmula (I), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de rejeição do transplante. Em outra modalidade, esta invenção provê um composto da Fórmula (I), ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para uso no tratamento de lesão por isquemia-reperfusão de órgãos sólidos.

[0133]Esta invenção provê especificamente o uso de um composto da Fórmula (I), especialmente um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, como substância terapêutica ativa. Mais especificamente, é provido o uso dos compostos aqui descritos para o tratamento de uma doença ou transtorno mediado por RIP1 quinase. Consequentemente, a invenção provê o uso de um composto da Fórmula (I), especialmente um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, como substância terapêutica ativa no tratamento de um humano com necessidade desse tratamento, portador de uma doença ou transtorno mediado por RIP1 quinase.

[0134]A invenção provê ainda o uso de um composto da Fórmula (I), especialmente um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), ou de seu sal, especialmente um sal farmaceuticamente aceitável deste, na produção de um medicamento para uso no tratamento de uma doença ou transtorno mediado por RIP1 quinase, por

exemplo, as doenças e transtornos aqui recitados. Especificamente, a invenção também provê o uso de um composto aqui descrito, ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, na produção de um medicamento para uso no tratamento de uma doença ou transtorno mediado por RIP1 quinase, por exemplo, as doenças e transtornos aqui recitados. Mais especificamente, a invenção também provê o uso de (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, na produção de um medicamento para uso no tratamento de uma doença ou transtorno mediado por RIP1 quinase, por exemplo, as doenças e transtornos aqui recitados. A invenção provê ainda o uso de (S)-5-benzil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, na produção de um medicamento para uso no tratamento de uma doença ou transtorno mediado por RIP1 quinase, por exemplo, as doenças e transtornos aqui recitados. Desta forma, a invenção provê o uso de um composto da Fórmula (I), especialmente um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, na produção de um medicamento para uso no tratamento de um humano com necessidade desse tratamento, portador de uma doença ou transtorno mediado por RIP1 quinase.

[0135]Em uma modalidade, esta invenção provê o uso de um composto da Fórmula (I), especialmente um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, na produção de um medicamento para uso no tratamento de doenças/transtornos que provavelmente são reguladas ao menos em parte por necrose programada, apoptose ou a produção de citocinas inflamatórias, especialmente doença intestinal inflamatória (inclusive doença de Crohn e colite ulcerativa), psoríase, descolamento da retina, retinite pigmentosa, degeneração macular, pancreatite, dermatite atópica, artrite (inclusive artrite reumatoide, espondiloartrite, gota, artrite idiopática juvenil de aparecimento sistêmico (SoJIA)), lúpus eritema-

toso sistêmico (LES), síndrome de Sjogren, esclerodermia sistêmica, síndrome anti-fosfolipídica (SAF), vasculite, osteoartrite, dano/doenças hepáticas (esteato-hepatite não alcoólica, esteato-hepatite alcoólica, hepatite autoimune, doenças hepatobiliares autoimunes, colangite esclerosante primária (CEP)), nefrite, doença celíaca, púrpura trombocitopênica idiopática autoimune, rejeição do transplante, lesão por isquemia-reperfusão de órgãos sólidos, sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), acidente vascular cerebral (AVC)), infarto do miocárdio (IM), aterosclerose, doença de Hungtington, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica (ELA), doenças alérgicas (inclusive asma e dermatite atópica), esclerose múltipla, diabetes tipo I, granulomatose de Wegener, sarcoidose pulmonar, doença de Behcet, síndrome da febre associada à enzima conversora de interleucina-1 (também conhecida como caspase-1), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAPS), peridontite, síndrome da deficiência de NEMO (síndrome da deficiência do gene modulador essencial de NF-kappa-B (também conhecido como IKK gama ou IKKG)), deficiência de HOIL-1 (deficiência de ubiquitina ligase-1 de IRP2 pela heme-oxidase (também conhecida como RBCK1)), síndrome da deficiência do complexo de montagem da cadeia de ubiquitina (LUBAC), malignidades hematológicas e de órgãos sólidos, infecções bacterianas e infecções virais (como tuberculose e gripe) e doenças de depósito lisossômico (especialmente, doença de Gaucher e incluindo gangliosidose GM2, alfa-manosidose, aspartilglicosaminúria, Doença de depósito de ésteres de colesterol, deficiência crônica da hexosaminidase A, cistinose, doença de Danon, doença de Fabry, doença de Farber, fucosidose, galactosialidose, gangliosidose GM1, mucolipidose, doença do armazenamento de ácido siálico livre tipo infantil, deficiência de hexoaminidase A juvenil, doença de Krabbe, deficiência da lipase ácida lisossômica, leucodistrofia metacromática, mucopolissacaridoses, deficiência múltipla de sulfatases, doença de Niemann-Pick, lipofusciose ceroide neuronal, doença

de Pompe, picnodisostose, doença de Sandhoff, doença de Schindler, doença do armazenamento de ácido siálico, doença de Tay-Sachs e Wolman), em que o tratamento das doenças/transtornos indicadas acima pode dizer respeito, mais especificamente, à melhora de lesão ou dano sustentado a órgãos, resultante das doenças indicadas.

[0136]Em outra modalidade, esta invenção provê o uso de um composto da Fórmula (I), ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, na produção de um medicamento para uso no tratamento de doença intestinal inflamatória. Em outra modalidade, esta invenção provê o uso de um composto da Fórmula (I), ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, na produção de um medicamento para uso no tratamento de doença de Crohn. Em outra modalidade, esta invenção provê o uso de um composto da Fórmula (I), ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, na produção de um medicamento para uso no tratamento de colite ulcerativa. Em outra modalidade, esta invenção provê o uso de um composto da Fórmula (I), ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, na produção de um medicamento para uso no tratamento de psoríase. Em outra modalidade, esta invenção provê o uso de um composto da Fórmula (I), ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, na produção de um medicamento para uso no tratamento de descolamento da retina. Em outra modalidade, esta invenção provê o uso de um composto da Fórmula (I), ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, na produção de um medicamento para uso no tratamento de retinite pigmentosa. Em outra modalidade, esta invenção provê o uso de um composto da Fórmula (I), ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, na produção de um medicamento para uso no tratamento de artrite. Em outra modalidade, esta invenção provê o uso de um composto da Fórmula (I), ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, na produção de um medicamento para uso no tratamento de artrite reumatoide. Em outra modalidade, esta invenção provê o uso de um composto da Fórmula (I), ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, na produção de um medicamento para uso no

tratamento de espondiloartrite. Em outra modalidade, esta invenção provê o uso de um composto da Fórmula (I), ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, na produção de um medicamento para uso no tratamento de gota. Em outra modalidade, esta invenção provê o uso de um composto da Fórmula (I), ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, na produção de um medicamento para uso no tratamento de artrite idiopática juvenil de aparecimento sistêmico. Em outra modalidade, esta invenção provê o uso de um composto da Fórmula (I), ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, na produção de um medicamento para uso no tratamento de rejeição do transplante. Em outra modalidade, esta invenção provê o uso de um composto da Fórmula (I), ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, na produção de um medicamento para uso no tratamento de lesão por isquemia-reperfusão de órgãos sólidos.

[0137]Uma “quantidade” terapeuticamente “eficaz” destina-se a significar aquela quantidade de um composto que, quando administrada a um paciente com necessidade de tal tratamento, é suficiente para efetuar o tratamento, como aqui definido. Assim, por exemplo, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da Fórmula (I), especialmente um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, é uma quantidade de um agente da invenção que, quando administrada a um humano com necessidade desse tratamento, é suficiente para modular e/ou inibir a atividade de RIP1 quinase de tal modo que uma condição de doença que é mediada por aquela atividade seja reduzida, aliviada ou prevenida. A quantidade de um dado composto que corresponderá a tal quantidade variará dependendo de fatores como o composto específico (por exemplo, a potência (pIC_{50}), a eficácia (EC_{50}) e a meia-vida biológica do composto específico), a condição de doença e sua gravidade, a identidade (por exemplo, idade, tamanho e peso) do paciente com necessidade de tratamento, porém, pode, não obstante, ser determinada rotineiramente pelo técnico no assunto. Do mesmo modo, a duração do

tratamento e o período de tempo de administração (período de tempo entre as doses e o momento das doses, por exemplo, antes, durante/depois de refeições) do composto variarão de acordo com a identidade do mamífero com necessidade de tratamento (por exemplo, peso), o composto específico e suas propriedades (por exemplo, propriedades farmacocinéticas), a doença ou transtorno e sua gravidade e a composição específica e o método em uso, porém, podem, não obstante ser determinados pelo técnico no assunto.

[0138]"Tratar" ou "tratamento" destina-se a significar ao menos o abrandamento de uma doença ou transtorno em um paciente. Os métodos de tratamento para o abrandamento de uma doença ou transtorno incluem o uso dos compostos nesta invenção em qualquer maneira convencionalmente aceitável, por exemplo, para prevenção, retardo, profilaxia, terapia ou cura de uma doença ou transtorno mediado por RIP1 quinase, conforme descrito acima.

[0139]Os compostos da invenção podem ser administrados por qualquer via de administração adequada, inclusive administração sistêmica e administração tópica. A administração sistêmica inclui administração oral, administração parenteral, administração transdérmica, administração retal e administração por inalação. Administração parenteral refere-se a vias de administração diferentes da enteral, transdérmica ou por inalação, e é tipicamente por injeção ou infusão. A administração parenteral inclui injeção intravenosa, intramuscular e subcutânea ou infusão. Inalação refere-se à administração nos pulmões do paciente, seja inalada através da boca ou através das vias nasais. A administração tópica inclui aplicação à pele.

[0140]Os compostos da invenção podem ser administrados uma vez ou de acordo com um esquema de administração, em que um número de doses é administrado em intervalos variados de tempo por um determinado período de tempo. Por exemplo, as doses podem ser administradas uma vez, duas, três ou quatro vezes ao dia. As doses podem ser administradas até que o efeito terapêutico desejado seja alcan-

çado ou indefinidamente para manter o efeito terapêutico desejado. Os esquemas de administração adequados para um composto da invenção dependem das propriedades farmacêuticas daquele composto, como absorção, distribuição e meia-vida, e podem ser determinados pelo técnico no assunto. Além disso, os esquemas de administração adequados, inclusive a duração em que tais esquemas são administrados, para um composto da invenção dependem da doença ou transtorno em tratamento, da gravidade da doença ou transtorno em tratamento, da idade e condição física do paciente em tratamento, do histórico médico do paciente a ser tratado, da natureza da terapia concomitante, do efeito terapêutico desejado e de fatores semelhantes ao alcance do conhecimento e perícia do técnico no assunto. Será entendido ainda por tais técnicos no assunto que os sistemas de administração adequados poderão necessitar de ajuste dado à resposta individual de um paciente ao esquema de administração ou ao longo do tempo à medida que o paciente necessite de alteração. As doses diárias totais variam de 1 mg a 2000 mg, de preferência, as doses diárias totais variam de 1 mg a 250 mg.

[0141]Para uso em terapia, os compostos da invenção serão normalmente, mas não necessariamente, formulados em uma composição farmacêutica antes da administração a um paciente. Dessa forma, a invenção também é direcionada a composições farmacêuticas compreendendo um composto da invenção e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[0142]Em uma modalidade, é provida uma composição farmacêutica compreendendo (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (base livre) e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em outra modalidade, é provida uma composição farmacêutica compreendendo (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em outra modalidade, é provida

uma composição farmacêutica compreendendo (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (base livre) cristalina com o padrão de PXRD da Figura 7 e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em outra modalidade, é provida uma composição farmacêutica compreendendo (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (base livre) cristalina, caracterizada pelos dados de difração da Tabela 1, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em uma modalidade, é provida uma composição farmacêutica compreendendo (S)-5-benzil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (base livre) e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em outra modalidade, é provida uma composição farmacêutica compreendendo (S)-5-benzil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[0143]As composições farmacêuticas da invenção podem ser preparadas e embaladas em forma a granel, em que uma quantidade eficaz de um composto da invenção pode ser extraída e depois fornecida ao paciente, tal como com pós, xaropes e soluções injetáveis. Alternativamente, as composições farmacêuticas da invenção podem ser preparadas e embaladas em forma de dose unitária. Para aplicação oral, por exemplo, um ou mais comprimidos ou cápsulas podem ser administrados. Uma dose da composição farmacêutica contém ao menos uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto desta invenção (ou seja, um composto da Fórmula (I), especialmente um composto de qualquer uma das Fórmulas (I-IV), ou seu sal, especialmente um sal farmaceuticamente aceitável). Quando preparadas em forma de dose unitária, as composições farmacêuticas podem conter de 1 mg a 1000 mg de um composto desta invenção.

[0144]Tal como aqui previsto, as formas em dose unitária (composições farmacêu-

ticas) contendo de 1 mg a 1000 mg de um composto da invenção podem ser administradas uma vez, duas, três ou quatro vezes ao dia, de preferência, uma, duas ou três vezes ao dia e, mais preferivelmente, uma ou duas vezes ao dia para efetuar o tratamento de uma doença ou transtorno mediado por RIP1 quinase.

[0145]As composições farmacêuticas da invenção contêm tipicamente um composto da invenção. Contudo, em certas modalidades, as composições farmacêuticas da invenção contêm mais de um composto da invenção. Adicionalmente, as composições farmacêuticas da invenção podem opcionalmente compreender ainda um ou mais compostos farmaceuticamente ativos adicionais.

[0146]Neste relatório descritivo, "excipiente farmaceuticamente aceitável" significa um material, composição ou veículo envolvido em dar a forma ou consistência à composição. É necessário que cada excipiente seja compatível com os outros ingredientes da composição farmacêutica quando misturados, tal modo a evitar interações que reduziriam a eficácia do composto da invenção quando administrado a um paciente e interações que resultariam em composições farmacêuticas não farmaceuticamente aceitáveis. Além disso, cada excipiente deverá, evidentemente, ser de pureza suficientemente alta para torná-lo farmaceuticamente aceitável.

[0147]Os compostos da invenção e o excipiente ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis serão formulados tipicamente em uma forma farmacêutica adaptada para administração ao paciente pela via de administração desejada. As formas farmacêuticas convencionais incluem aquelas adaptadas para (1) administração oral tais como comprimidos, cápsulas, *caplets*, pílulas, pastilhas, pós, xaropes, elixires, suspensões, soluções, emulsões, sachês e *cachets*; (2) administração parental tais como soluções, suspensões e pós estéreis para reconstituição; (3) administração transdérmica tais como adesivos transdérmicos; (4) administração retal tais como supositórios; (5) inalação tais como aerossóis e soluções; e (6) administração tópica tais como cremes, pomadas, loções, soluções, pastas, *sprays*, espumas e géis.

[0148]Os excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados variarão dependendo da forma farmacêutica específica escolhida. Além disso, os excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados podem ser escolhidos para uma determinada função à qual poderão servir na composição. Por exemplo, certos excipientes farmaceuticamente aceitáveis podem ser escolhidos por sua habilidade em facilitar a produção de formas farmacêuticas uniformes. Certos excipientes farmaceuticamente aceitáveis podem ser escolhidos por sua habilidade em facilitar a produção de formas farmacêuticas estáveis. Certos excipientes farmaceuticamente aceitáveis podem ser escolhidos por sua habilidade em facilitar a locomoção ou o transporte do composto ou dos compostos da invenção uma vez administrados ao paciente de um órgão, ou parte do corpo, a outro órgão, ou parte do corpo. Certos excipientes farmaceuticamente aceitáveis podem ser escolhidos por sua habilidade em reforçar a aderência do paciente.

[0149]Os excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem os seguintes tipos de excipientes: diluentes, agentes de preenchimento, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes, deslizantes, agentes de granulação, agentes de revestimento, agentes hidratantes, solventes, cossolventes, agentes de suspensão, emulsificantes, adoçantes, agentes flavorizantes, agentes mascaradores do sabor, agentes corantes, agentes antiaglomerantes, umectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes promotores da viscosidade, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, surfactantes e agentes de tamponamento. O técnico no assunto reconhecerá que certos excipientes farmaceuticamente aceitáveis podem servir para mais de uma função e podem servir para funções alternativas dependendo da quantidade presente do excipiente na formulação e de quais outros ingredientes estão presentes na formulação.

[0150]Os técnicos no assunto possuem o conhecimento e a habilidade na técnica que lhes possibilitam selecionar excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequa-

dos em quantidades apropriadas para uso na invenção. Além disso, há uma série de recursos à disposição do técnico no assunto que descrevem excipientes farmaceuticamente aceitáveis e que podem ser úteis na seleção de excipientes farmaceuticamente aceitáveis adequados. Os exemplos incluem *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company), *The Handbook of Pharmaceutical Additives* (Gower Publishing Limited) e *The Handbook of Pharmaceutical Excipients* (a American Pharmaceutical Association e a Pharmaceutical Press).

[0151]As composições farmacêuticas da invenção são preparadas utilizando técnicas e métodos conhecidos pelos técnicos no assunto. Alguns dos métodos comumente usados na técnica estão descritos no *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company). Dessa forma, outra modalidade desta invenção é um método para preparar uma composição farmacêutica, compreendendo a etapa de misturar (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (base livre) cristalina, tendo o padrão de PXRD da Figura 7, com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Em outra modalidade, é provido um método para preparar uma composição farmacêutica compreendendo a etapa de misturar (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (base livre) cristalina, caracterizada pelos dados de difração na Tabela 1, com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[0152]Em um aspecto, a invenção é direcionada para uma forma farmacêutica oral sólida, tal como um comprimido ou cápsula, compreendendo uma quantidade eficaz de um composto da invenção e um diluente ou material de preenchimento. Os diluentes e materiais de preenchimento adequados incluem lactose, sacarose, dextrose, manitol, sorbitol, amido (por exemplo, amido de milho, amido de batata e amido pré-gelatinizado), celulose e seus derivados (por exemplo, celulose microcristalina), sulfato de cálcio e fosfato de cálcio dibásico. A forma farmacêutica oral sólida pode

compreender ainda um aglutinante. Os aglutinantes adequados incluem amido (por exemplo, amido de milho, amido de batata e amido pré-gelatinizado), gelatina, acácia, alginato de sódio, ácido algínico, tragacanta, goma guar, povidona e celulose e seus derivados (por exemplo, celulose microcristalina). A forma farmacêutica oral sólida pode compreender ainda um desintegrantes. Os desintegrantes adequados incluem crospovidona, amido glicolato de sódio, croscarmelose, ácido algínico e carboximetilcelulose sódica. A forma farmacêutica oral sólida pode compreender ainda um lubrificante. Os lubrificantes adequados incluem ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de cálcio e talco.

Exemplos

[0153]Os exemplos a seguir ilustram a invenção. Esses exemplos não se destinam a limitar o âmbito da presente invenção, mas, sim, a fornecer orientação ao técnico no assunto para preparar e utilizar os compostos, as composições e os métodos da presente invenção. Embora modalidades específicas da presente invenção sejam descritas, o técnico no assunto reconhecerá que várias mudanças e modificações podem ser efetuadas sem que, contudo, se desviem do espírito e do âmbito da invenção.

[0154]As reações aqui descritas podem ser aplicáveis à produção de compostos da invenção com uma variedade de grupos substituintes diferentes (por exemplo, R^1, R^2, etc.), conforme definidos neste pedido de patente. O técnico no assunto reconhecerá que, se um determinado substituinte não for compatível com os métodos sintéticos aqui descritos, o substituinte pode ser protegido com um grupo protetor adequado que seja estável frente às condições da reação. O grupo protetor pode ser removido em um ponto adequado na sequência de reações para fornecer um intermediário ou o composto alvo desejado. Os técnicos no assunto conhecem bem os grupos protetores adequados e os métodos para proteger e desproteger diferentes substituintes, utilizando tais grupos protetores adequados, cujos exemplos podem

ser encontrados em T. Greene and P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3a ed.), John Wiley & Sons, NY (1999).

[0155]Os nomes para os compostos intermediários e finais aqui descritos foram gerados utilizando o programa do *software* de nomeação ACD/Name Pro V6.02, disponibilizado pela Advanced Chemistry Development, Inc., 110 Yonge Street, 14th Floor, Toronto, Ontario, Canadá, M5C 1T4 (http://www.acdlabs.com/) ou o programa de nomeação em ChemDraw, Struct=Name Pro 12.0, parte do ChemBioDraw Ultra, disponibilizado pela CambridgeSoft. 100 CambridgePark Drive, Cambridge, MA 02140 E.U.A. (www.cambridgesoft.com).

[0156]Será reconhecido pelos técnicos no assunto que em certos casos esses programas podem nomear um composto retratado estruturalmente como um tautômero daquele composto. Deverá ser entendido que qualquer referência a um composto nomeado ou um composto retratado estruturalmente destina-se a abranger todos os tautômeros de tais compostos e quaisquer misturas de seus tautômeros.

Exemplos

[0157]Nas descrições experimentais a seguir, podem ser usadas as abreviações abaixo:

Abreviação	Significado
AcOH	Ácido acético
aq	aquoso
BOC, tBOC	*terc*-butoxicarbonila
BuOH	butanol
$CDCl_3$	Clorofórmio deuterado
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
CH_2Cl_2 ou DCM	Cloreto de metileno ou diclorometano
CH_3CN ou MeCN	acetonitrila
CH_3NH_2	metilamina

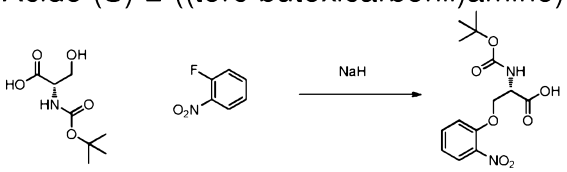
d	dia
DAST	Trifluoreto de dietilaminoenxofre
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	1,2-diclorometano
DIEA ou DIPEA	diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	*N,N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
equiv	equivalentes
Et	etila
Et_3N ou TEA	trietilamina
Et_2O	Éter dietílico
EtOAc	Acetato de etila
FCC	cromatografia ultrarrápida em coluna
h	hora(s)
HATU	Hexafluorofostato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio
HCl	Ácido clorídrico
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
ICl	Monocloreto de iodo
i-Pr_2NEt	*N',N'*-diisopropiletilamina
KO*t*-Bu	terc-butóxido de potássio
KOH	hidróxido de potássio
LCMS	cromatografia líquida-espectroscopia de massa
LiHDMS	hexametildisilazida de lítio

LiOH	hidróxido de lítio
Me	metila
MeOH ou CH_3OH	metanol
$MgSO_4$	Sulfato de magnésio
min.	minuto(s)
MS	Espectro de massa
µw	Micro-onda
$NaBH_4$	borohidreto de sódio
Na_2CO_3	carbonato de sódio
$NaHCO_3$	bicarbonato de sódio
NaOH	hidróxido de sódio
Na_2SO_4	sulfato de sódio
NBS	N-Bromossuccinimida
N_2H_2	hidrazina
NH_4Cl	cloreto de amônio
NH_4OH	hidróxido de amônio
$NiCl_2•6H_2O$	Cloreto de níquel (II) hexahidratado
NMP	*N*-metil-2-pirrolidona
NMR	Resonância magnética nuclear
Pd/C	Paládio suportado em carbono
Ph	fenila
$POCl_3$	cloreto de fosforila
PSI	Libra-força por polegada quadrada
rm ou mistura rxn	mistura de reação
rt	temperatura ambiente
salmoura	cloreto de sódio aquoso saturado
sat.	saturado

sm	Material de partida
TEA	trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	tetrametiletilenodiamina
TMSI	Iodeto de trimetilsilila
$TMSN_3$	trimetilsilil azida
T3P	2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinane-2,4,6-trióxido
t_R ou Rf	Tempo de retenção

Preparo 1

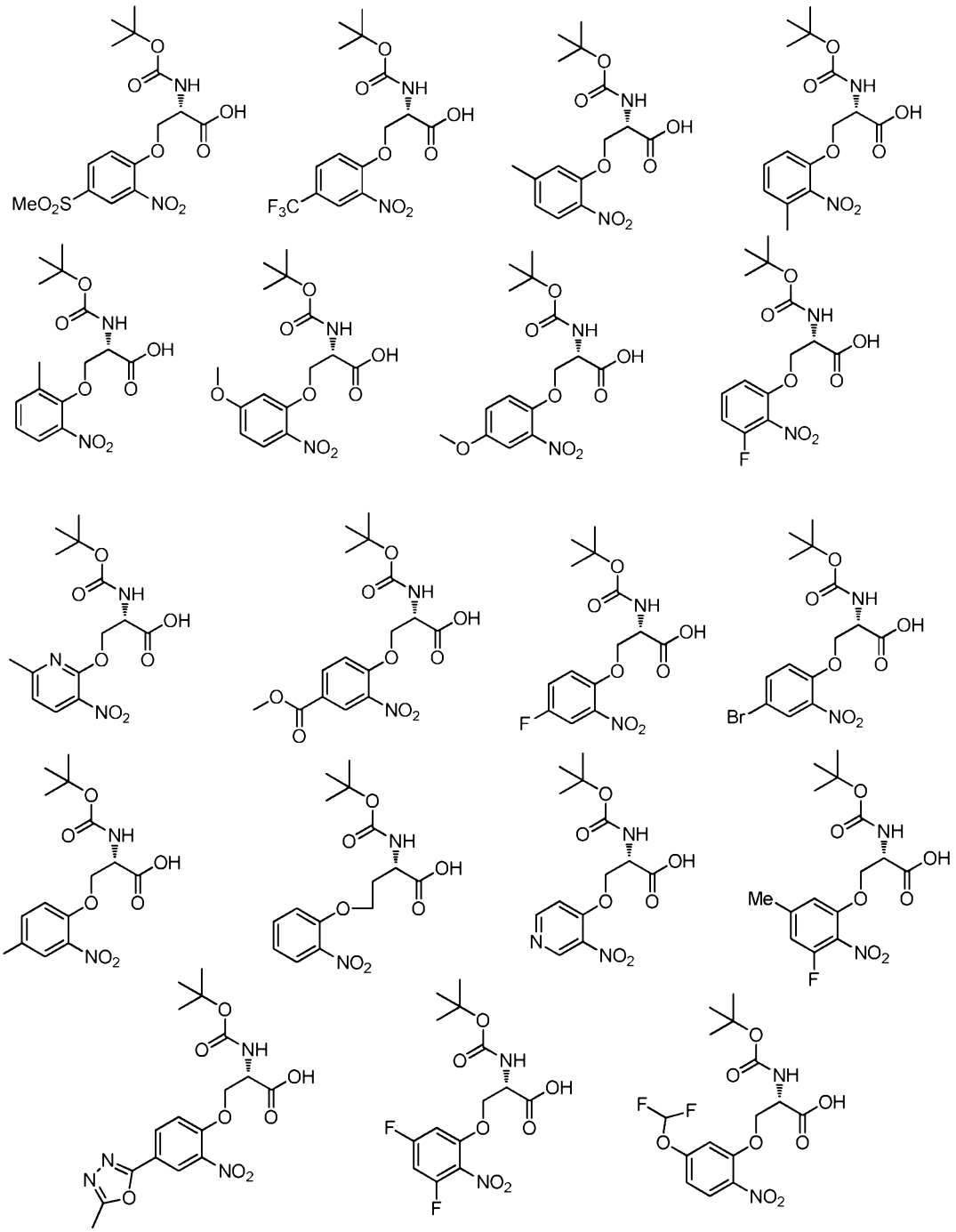
Ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-nitrofenoxi)propanoico

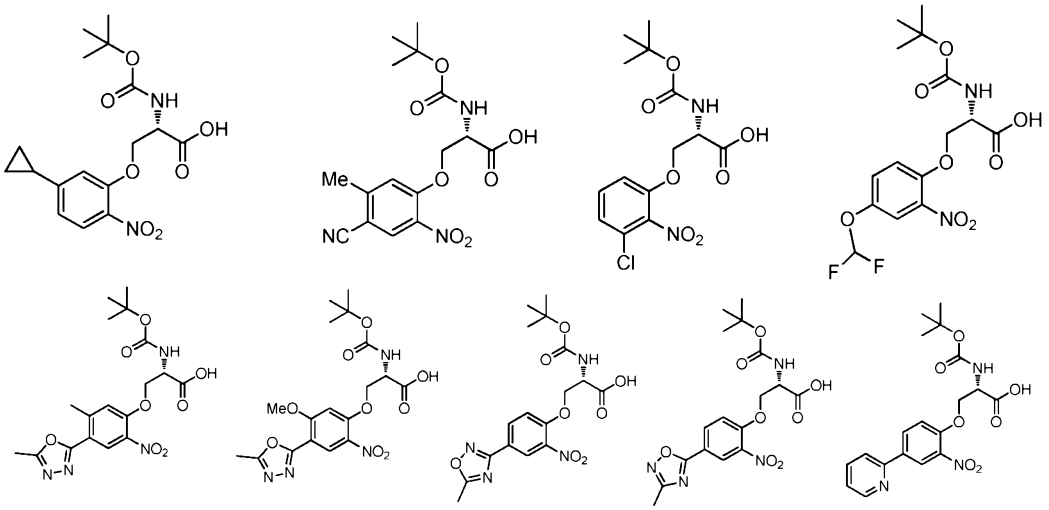


[0158]A uma suspensão de hidreto de sódio (9,75 g, 244 mmol) em DMF (250 mL), adicionou-se uma solução de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropanoico (25 g, 122 mmol) em 50 mL de DMF gota a gota durante 10 minutos a 0 °C. Observou-se evolução vigorosa de gás. Uma vez cessada a evolução gasosa, 1-fluoro-2-nitrobenzeno (12,85 mL, 122 mmol) foi adicionado gota a gota puro a 0°C. Deixou-se a mistura de reação agitar à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi particionada entre acetato de etila (1000 mL) e solução de HCl 0,5 M (1000 mL). As camadas foram separadas, a camada orgânica foi lavada com água (3 x 400 ml), salmoura (400 mL) e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto. O composto bruto foi purificado por coluna de sílica gel utilizando MeOH 0-10% em DCM para fornecer ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-nitrofenoxi)propanoico (32 g, 76 mmol, 62,3% de rendimento) em forma de semissólido amarelo avermelhado. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

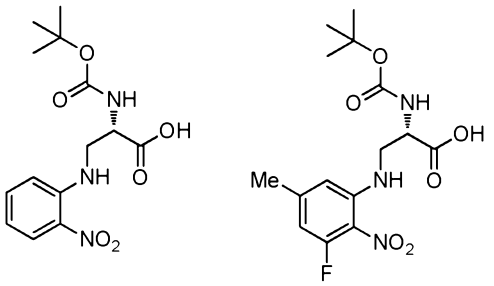
d ppm 7,88 (dd, *J*=8,46; 1,64 Hz, 1 H), 7,52 - 7,61 (m, 1 H), 7,06 - 7,15 (m, 2 H), 5,68 (br. d., 1 H), 4,75 (br. s., 1 H), 4,60 - 4,72 (m, 1 H), 2,07 (s, 2 H), 1,48 (s, 9 H). MS (m/z) 325,13 ($M-H^+$).

[0159]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



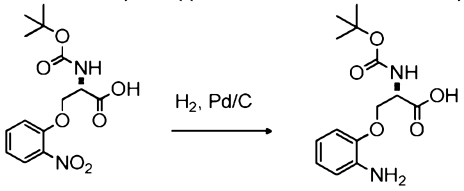


[0160]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados utilizando ácido (S)-3-amino-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-propanoico como descrito por Scott B. Hoyt *et. al.* no Pedido de Patente WO 2008/106077.



Preparo 2

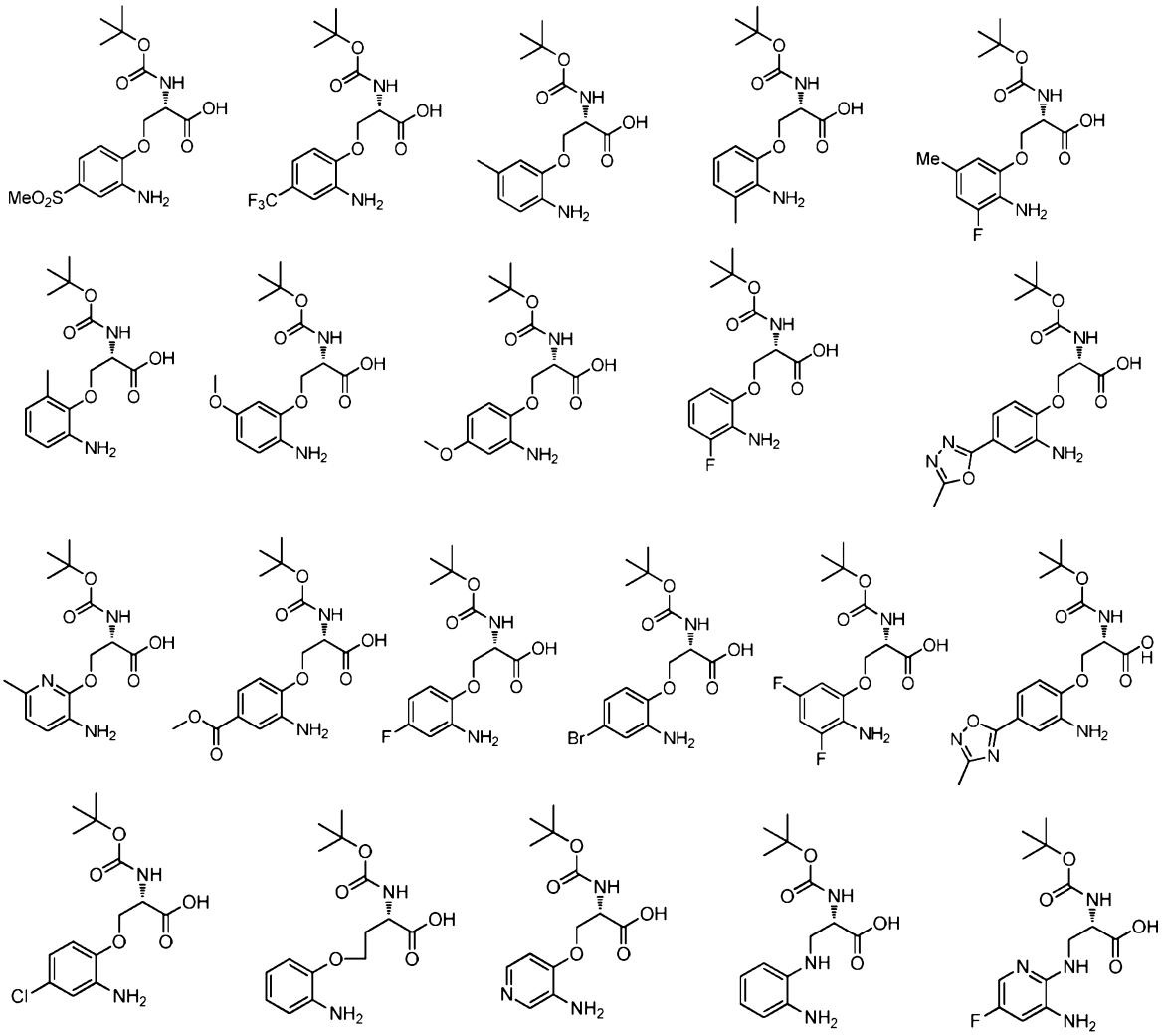
Ácido (S)-3-(2-aminofenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico

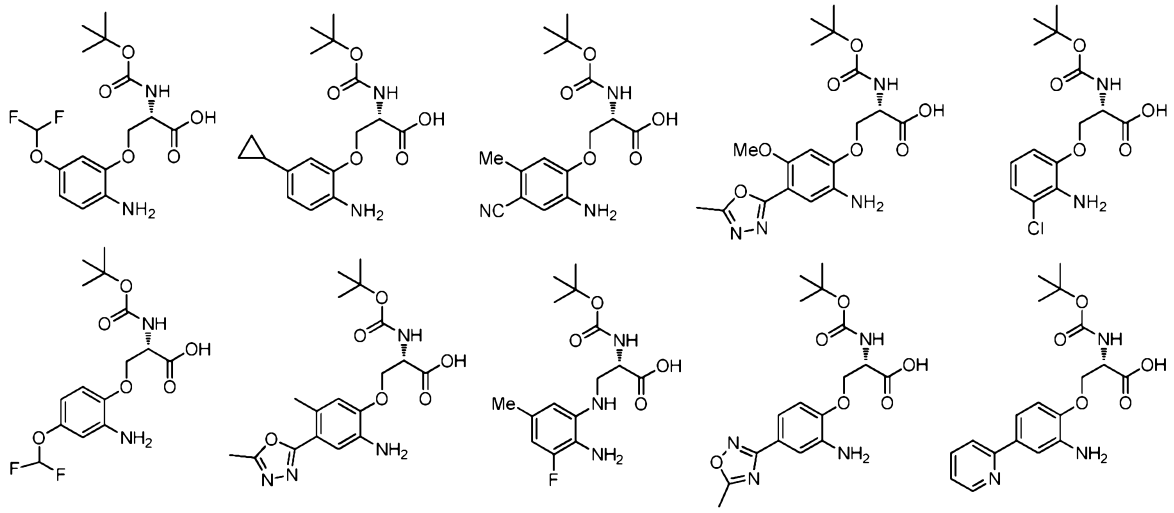


[0161]Uma solução de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(2-nitrofenoxi)propanoico (32 g, 98 mmol) e Pd/C (2,82 g, 2,65 mmol) em metanol (500 mL) foi hidrogenada utilizando o aparelho de Parr com 60 PSI a rt por 2 horas. A TLC (MeOH 10% em DCM; Rf: 0,4) mostra a conversão completa de todo o material de partida, e a mistura de reação foi filtrada através de um leito de celite. O leito de celite foi lavado com metanol (130 mL, 3 vezes) e o filtrado combinado foi concen-

trado para fornecer ácido (S)-3-(2-aminofenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (32 g, 95 mmol, 97% de rendimento) em forma de semissólido marrom claro. O resíduo foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,42 (br. s., 1H), 6,74 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,64 - 6,70 (m, 1H), 6,57 - 6,62 (m, 1H), 6,47 (td, J = 7,6; 1,6 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 9,5; 4,9 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 9,6; 3,5 Hz, 1H), 1,41 (s, 9H). MS (m/z) 295,19 ($M-H^+$), 222,15 (grupo - tBuO).

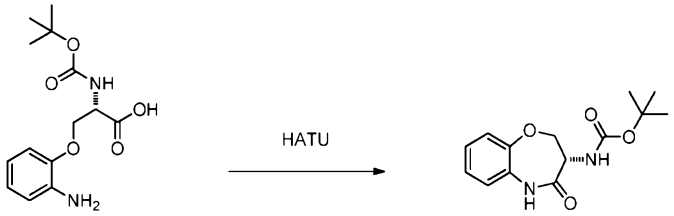
[0162]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.





Preparo 3

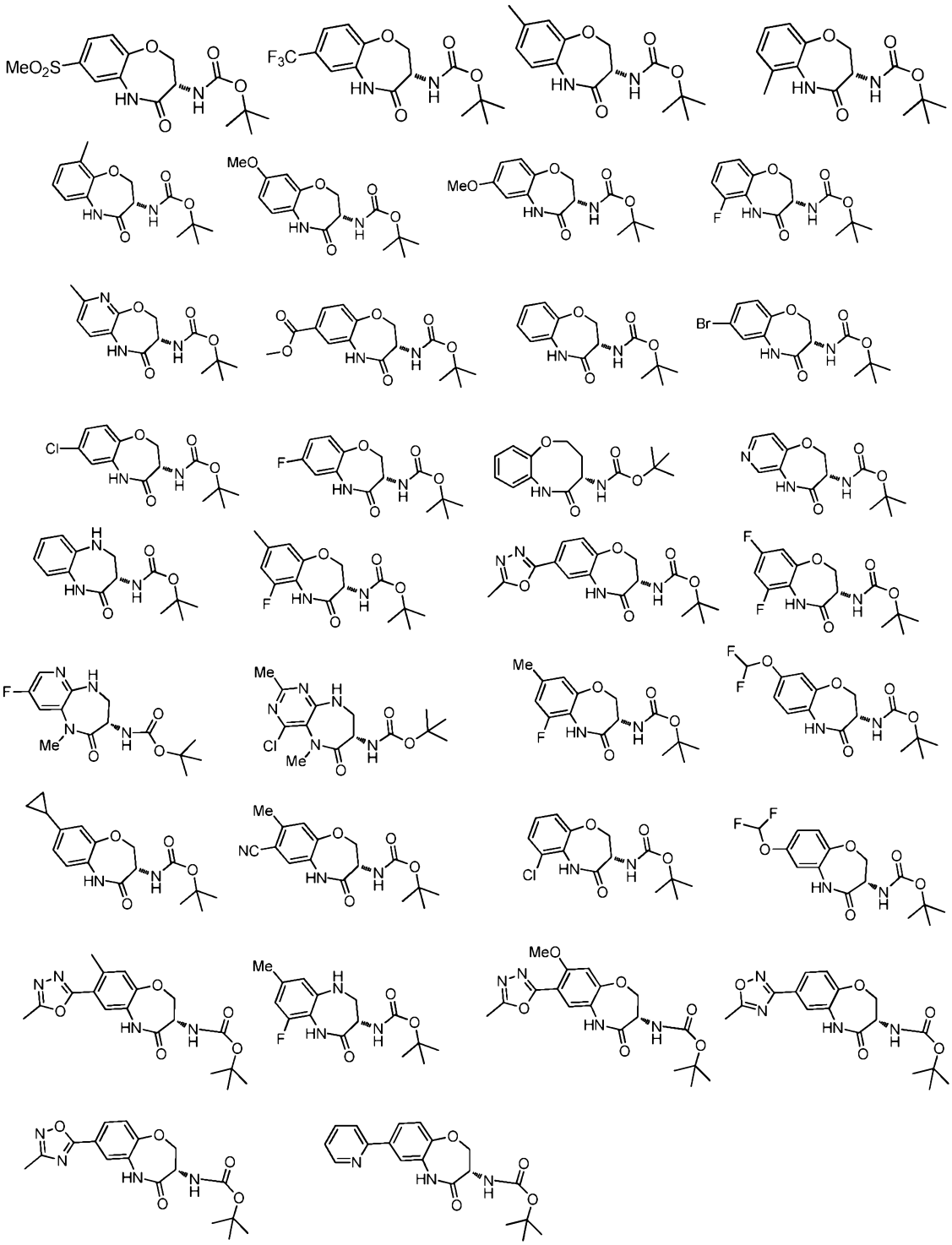
(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila



[0163]A uma solução de ácido (S)-3-(2-aminofenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (23 g, 78 mmol) e DIPEA (14,91 mL, 85 mmol) em DMSO (230 mL) agitada sob nitrogênio a 10 °C, adicionou-se HATU (29,5 g, 78 mmol) em porções durante 15 minutos. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas. A reação foi interrompida com água (900 mL) (resultando na formação de um sólido) e foi agitada a 18 °C por 20 minutos. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água em excesso (3 vezes) e seco no vácuo (alto vácuo) para fornecer (4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (18g, 61,6 mmol, 79% de rendimento) em forma de sólido marrom claro. TLC: EtOAc 50% em hexano; Rf: 0,55. 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) d ppm 9,92 (s, 1 H), 6,99 - 7,21 (m, 5 H), 4,17 - 4,45 (m, 3 H), 1,36 (s, 9 H). MS (m/z): 179,16 ([M-BOC] + H^+).

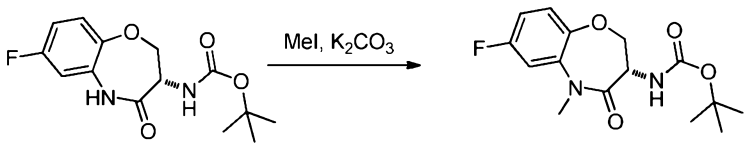
[0164]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títu-

los dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



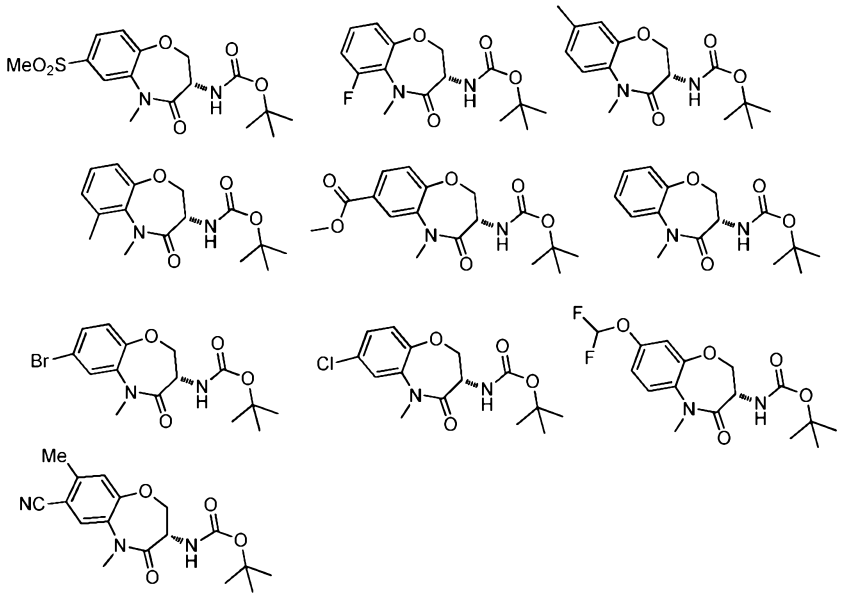
Preparo 4

(7-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila



[0165]A uma suspensão de (7-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (0,89 g, 2,70 mmol) e K_2CO_3 (0,392 g, 2,84 mmol) em DMF (10,0 mL) a rt, adicionou-se uma solução de MeI (0,161 mL, 2,57 mmol) em DMF. A mistura de reação foi agitada a rt durante a noite, depois 0,74 eq adicionais de MeI e K_2CO_3 foram acrescentados e a reação foi monitorada por LCMS. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, então lavada com água (2x), NH_4Cl aquoso saturado e salmoura. A fase orgânica foi concentrada no vácuo então purificada por FCC [EtOAc/Hex: 15-50%] para obter o produto desejado (640 mg, 76%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,44 (dd, J = 9,9; 3,0 Hz, 1H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 7,10 (td, J = 8,5; 3,0 Hz, 1H), 4,23 - 4,42 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). MS (m/z) 211,1 ([M-BOC] + H^+).

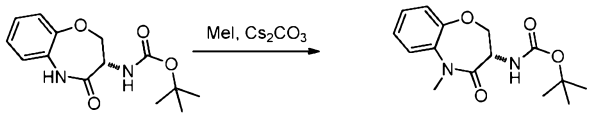
[0166]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àquele descrito acima.



Preparo 5

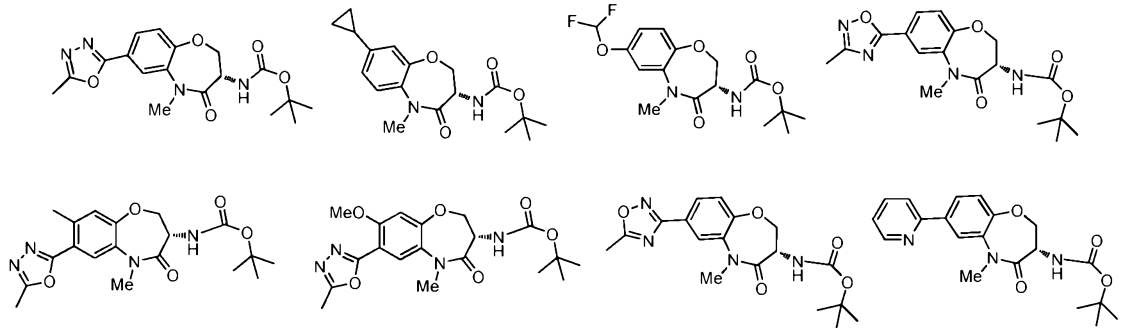
(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de(S)-

terc-butila



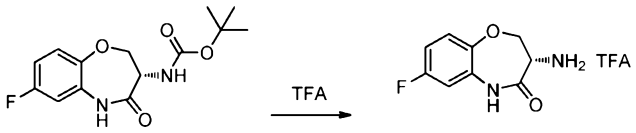
[0167]A uma solução de (4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (30 g, 108 mmol) e Cs_2CO_3 (49,2 g, 151 mmol) em DMF (300 mL) agitada sob nitrogênio à temperatura ambiente, adicionou-se iodeto de metila (8,09 mL, 129 mmol) gota a gota durante 15 minutos. A mistura de reação foi agitada a rt por 16 horas. A TLC (EtOAc 30% em hexano; Rf: 0,4) mostra que a reação foi concluída. A reação foi despejada em água gelada (1500 mL) e formou um sólido, o sólido resultante foi filtrado, o bolo filtrado foi lavado com água (duas vezes) e seco no vácuo para fornecer o composto bruto. Este foi triturado com Et_2O 5% em hexano (300 mL) para fornecer (5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (19 g, 62,7 mmol, 58,1% de rendimento) em forma de sólido marrom. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,47 (dd, J = 7,7; 1,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 2H), 7,14 - 7,21 (m, 2H), 4,25 - 4,41 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 1,34 (s, 9H). MS (m/z) 193,33 ([M-BOC] + H^+).

[0168]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àquele descrito acima.



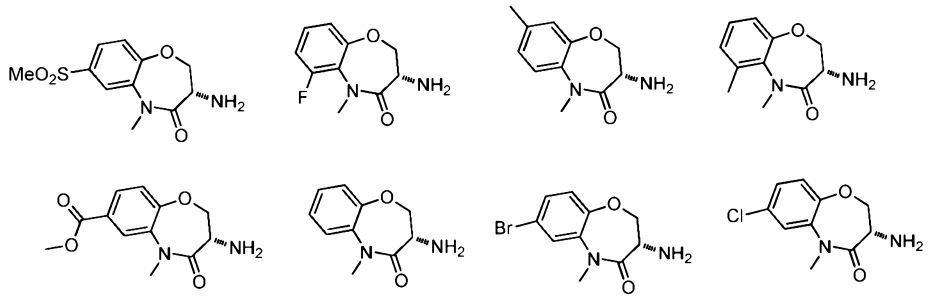
Preparo 6

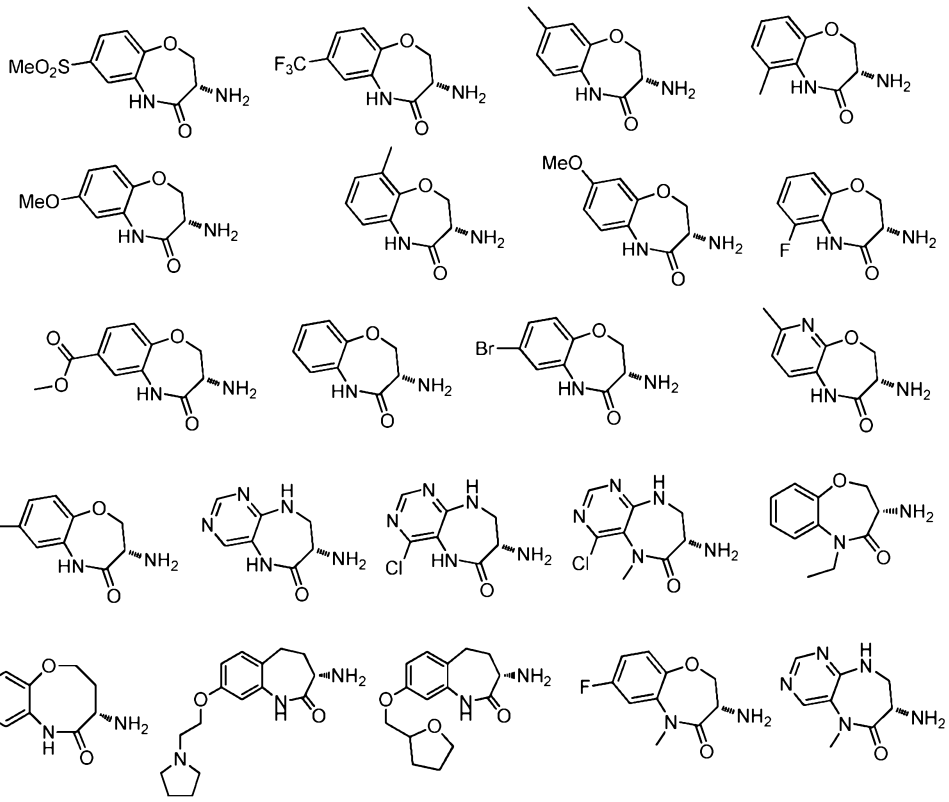
Trifluoroacetato de (S)-3-amino-7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona



[0169]A uma suspensão de (7-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (105,0 mg, 0,354 mmol) em DCM (1,5 mL), adicionou-se TFA (0,191 mL, 2,481 mmol). A reação ficou homogênea quase que imediatamente e foi deixada agitar a rt and monitorada por LCMS (aproximadamente 2 horas). A reação foi diluída com éter etílico, depois concentrada sob pressão reduzida (repetido 3 vezes) para fornecer o produto desejado em forma de sal de TFA. A amostra foi separada por destilação azeotrópica uma vez com tolueno. Pressupõe-se recuperação quantitativa.

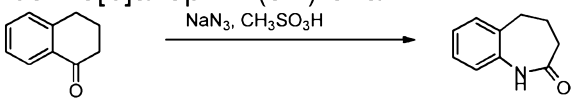
[0170]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àquele descrito acima.





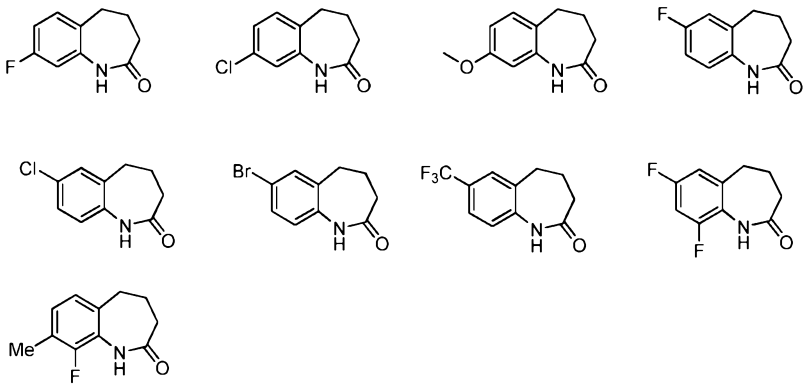
Preparo 7

4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona



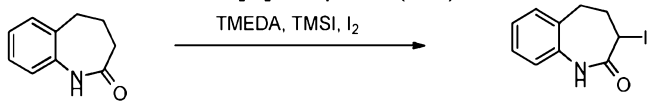
[0171]A uma solução de 3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (4,55 mL, 34,2 mmol) em ácido metanossulfônico (40 mL) resfriada em um banho de gelo/salmoura, adicionou-se azida sódica (2,5 g, 38,5 mmol) em 5 porções ao longo de 15 minutos. Evolução moderada de gás. A mistura foi agitada, resfriada por 15 minutos, depois a rt por 30 minutos. A reação foi despejada sobre gelo e agitada por 10 minutos. O sólido resultante foi filtrado, enxaguado com água e hexanos e seco para fornecer 6,10 g de sólido bronzeado. ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 9,51 (br. s., 1H), 7,16 - 7,29 (m, 2H), 7,04 - 7,12 (m, 1H), 6,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,68 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,04 - 2,19 (m, 4H); MS (m/z) 162,0 (M+H$^+$).

[0172]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



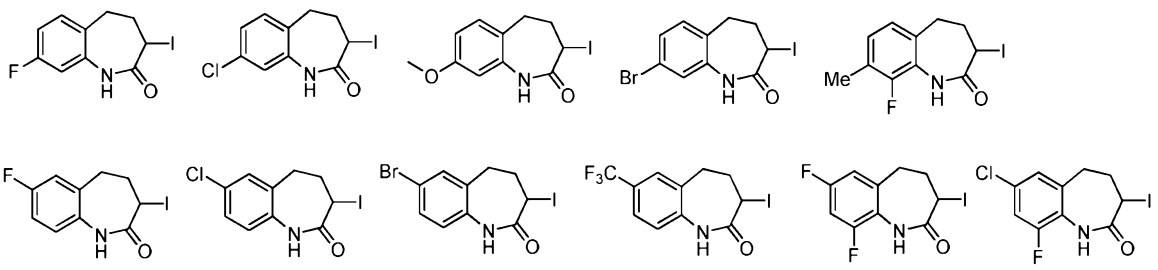
Preparo 8

3-iodo-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona



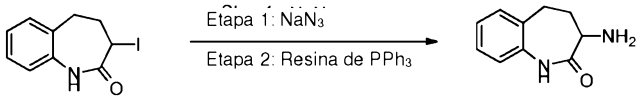
[0173]A uma mistura de 4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (10,6 g, 65,8 mmol) em DCM (150 mL) resfriada em um banho de gelo/água, adicionou-se TMEDA (29,8 mL, 197 mmol), depois TMSI foi adicionado gota a gota ao longo de 20 minutos (26,9 mL, 197 mmol). A mistura foi agitada, resfriada por 60 minutos, adicionou-se iodo (25,03 g, 99 mmol), e a mistura foi agitada resfriada por outros 60 minutos. A reação foi interrompida com $Na_2S_2O_3$ 5% e agitada por 15 minutos. O sólido resultante foi filtrado e seco para fornecer 11,3 g de sólido bronzeado. As camadas do filtrado foram separadas. As camadas orgânicas foram concentradas que se formasse um sólido que foi triturado em éter dietílico, filtrado e seco para fornecer 5,52 g de sólido marrom (87% de rendimento, ambos os lotes). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,93 (s, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,09 - 7,17 (m, 1H), 6,99 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 9,1; 6,8 Hz, 1H), 2,52 - 2,81 (m, 4H); MS (m/z) 288,0 ($M+H^+$).

[0174]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



Preparo 9

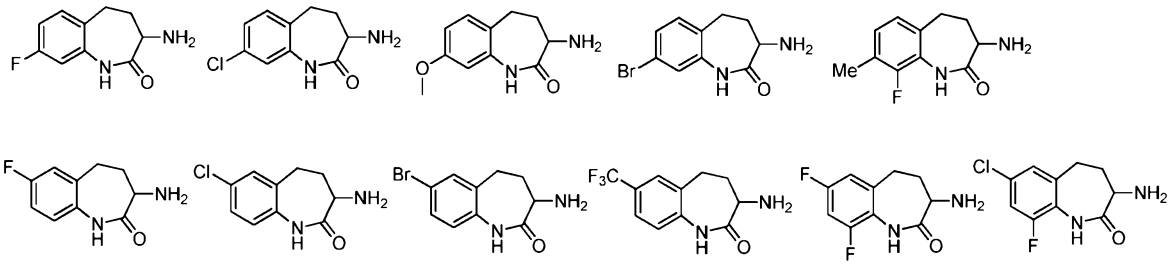
3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona



[0175]Etapa 1: A uma solução de 3-iodo-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (16,8 g, 58,5 mmol) em N,N-dimetilformamida (DMF) (100 mL), adicionou-se azida sódica (4,57 g, 70,2 mmol) (exoterma leve), e a mistura foi agitada a rt por 1 hora. Um precipitado formou-se depois de 30 minutos. Adicionou-se gelo à reação, que foi então diluída com 300 mL de água. Mais sólido precipitou-se, e a mistura foi agitada por 10 minutos. O sólido bronzeado foi filtrado, enxaguado com água e usado tal e qual na etapa seguinte (não foi seco porque a etapa seguinte continha água). Uma pequena quantidade foi seca para análise por H NMR. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10,05 (s, 1H), 7,20 - 7,33 (m, 2H), 7,06 - 7,17 (m, 1H), 7,00 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 11,6; 8,1 Hz, 1H), 2,65 - 2,81 (m, 2H), 2,41 (tt, J = 12,7; 7,8 Hz, 1H), 2,04 - 2,17 (m, 1H); MS (m/z) 203,0 ($M+H^+$).

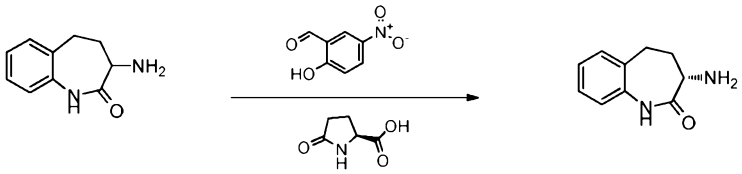
[0176]Etapa 2: A uma solução de 3-azido-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona em THF (120 mL), adicionou-se 1,0 mL de água e resina de PPh_3 (carga: 21,5 g, 3 mmol/g, 1,1 eq, 64,4 mmol, Aldrich). Agitou-se a rt por 20 horas. A reação foi filtrada para remover a resina, enxaguada com THF e o filtrado foi concentrado. O sólido foi triturado em DCM 10%/éter dietílico, filtrado e seco para fornecer um sólido bronzeado (9,13 g, 85% de rendimento durante 2 etapas). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,68 (br. s., 1H), 7,18 - 7,29 (m, 2H), 7,04 - 7,13 (m, 1H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,13 (dd, J = 11,4; 7,8 Hz, 1H), 2,55 - 2,70 (m, 2H), 2,27 (tt, J = 12,9; 7,7 Hz, 1H), 1,70 - 1,83 (m, 1H), 1,62 (br. s., 2H); MS (m/z) 177,0 ($M+H^+$).

[0177]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



Preparo 10

(S)-3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona

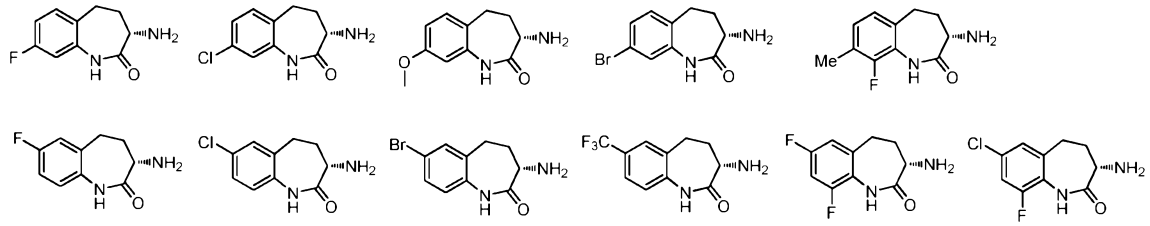


[0178]A uma solução de 3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (24,1 g, 127 mmol) em isopropanol (300 mL) a 70 ºC, adicionou-se ácido L-piroglutâmico (16,42 g, 127 mmol). Agitou-se por 30 minutos. Adicionou-se 400 mL mais de isopropanol para facilitar a agitação. Depois, adicionou-se 2-hidroxi-5-nitrobenzaldeído (0,638 g, 3,82 mmol) e a mistura foi agitada a 70 ºC por 3,5 dias. A mistura foi resfriada para rt, o sólido foi filtrado e enxaguado com isopropanol e hexanos. O sólido foi seco para fornecer um sólido bronzeado em forma de sal do ácido piroglutâmico (33 g, 84%). %ee = 97,4% a 220 nm e 97,8% a 254 nm. MS (m/z) 177,0 ($M+H^+$).

[0179](S)-3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona, sal do ácido piroglutâmico (33 g), foi basificada com uma quantidade mínima de NH_4OH concentrado e extraída quatro vezes com DCM. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas até que se formasse um sólido que foi triturado em éter dietílico, filtrado e seco para fornecer um sólido de cor laranja claro/ bronzeado em forma de base livre (19,01 g, 81%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,70 (br. s., 1H), 7,17 - 7,30 (m, 2H), 7,05 - 7,13 (m, 1H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 11,5; 8,0 Hz, 1H), 2,56 - 2,73 (m, 2H), 2,28 (tt, J = 12,9; 7,6 Hz, 1H), 2,04 (br. s., 2H), 1,69 - 1,83 (m, 1H); MS (m/z)

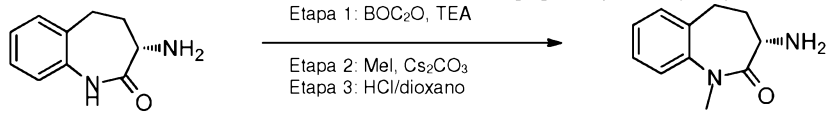
177,0 ($M+H^+$).

[0180]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



Preparo 11

(S)-3-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona, sal de HCl



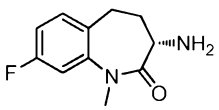
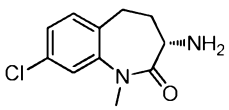
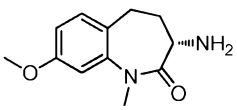
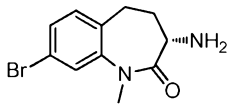
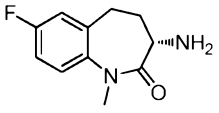
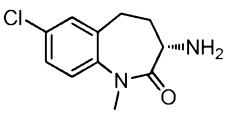
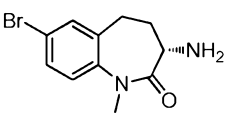
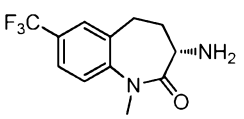
[0181]Etapa 1: A uma mistura de (S)-3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (0,615 g, 3,49 mmol) em DCM (20 mL), adicionou-se TEA (0,730 mL, 5,24 mmol) e BOC_2O (0,851 mL, 3,66 mmol). A reação foi agitada a rt por 1 hora, diluída com água e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi concentrada e seca para fornecer 950 mg de (2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila em forma de sólido esbranquiçado. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,71 (s, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,08 - 7,15 (m, 1H), 6,95-7,03 (m, 2H), 3,87 (dt, J = 12,1; 8,2 Hz, 1H), 2,61 - 2,70 (m, 2H), 2,19 (ddd, J = 12,0; 8,0; 4,0 Hz, 1H), 2,01 - 2,12 (m, 1H), 1,34 (s, 9H); MS (m/z) 277 ($M+H^+$).

[0182]Etapa 2: A uma mistura de carbonato de césio (1,592 g, 4,89 mmol) e (2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (950 mg, 3,40 mmol) em N,N-Dimetilformamida (DMF) (10 mL), adicionou-se iodometano (0,262 mL, 4,19 mmol). A reação foi agitada a rt por 20 horas, depois se adicionou água (30 mL) e a mistura foi agitada vigorosamente por 15 minutos. O sólido resultante foi filtrado, enxaguado com água e hexanos e seco para fornecer 800 mg de (1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila

em forma de sólido esbranquiçado. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,34 - 7,39 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,86 (dt, J = 11,6; 8,3 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,60 - 2,66 (m, 2H), 2,01 - 2,13 (m, 2H), 1,33 (s, 9H); MS (m/z) 291 ($M+H^+$).

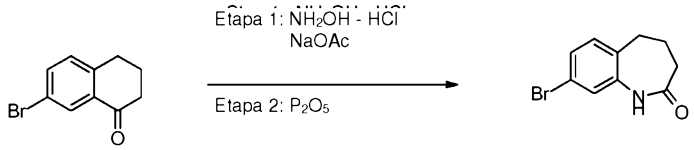
[0183]Etapa 3: A uma solução de (1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (800 mg, 2,73 mmol) em DCM (20 mL), adicionou-se HCl (4,0 M em dioxano) (4,0 mL, 16,00 mmol). A mistura foi agitada a rt por 1,5 horas, então concentrada e seca para fornecer 670 mg de (S)-3-amino-1-metil-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona, sal de HCl em forma de sólido bronzeado. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,33 (br. s., 3H), 7,39 - 7,43 (m, 2H), 7,36 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 11,4; 8,1 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,70 - 2,77 (m, 2H), 2,44 (ddd, J = 12,1; 8,0; 4,2 Hz, 1H), 2,07 - 2,17 (m, 1H); MS (m/z) 191 ($M+H^+$).

[0184]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.

Preparo 12

8-bromo-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona



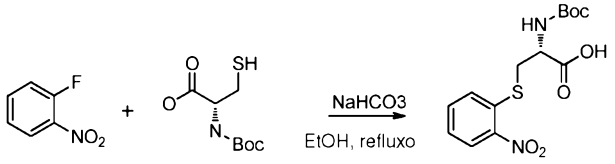
[0185]Etapa 1: A uma solução de acetato de sódio (7,47 g, 91 mmol) em água (13,33 mL), adicionou-se cloridrato de hidroxilamina (6,33 g, 91 mmol), depois etanol (40 mL) e 7-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (10,25 g, 45,5 mmol). A pasta

branca foi aquecida a 80 ºC por 45 minutos. A reação foi retirada do calor, agitada por 10 minutos, então despejada sobre gelo e agitada até que o gelo se derretesse. O sólido resultante foi filtrado, enxaguado com água e seco para fornecer um sólido branco (10,58 g, 95%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 11,29 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,2; 2,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,66 (dt, J = 16,9; 6,3 Hz, 4H), 1,74 (quin, J = 6,4 Hz, 2H); MS (m/z) 240/242 ($M+H^+$), padrão de separação com bromo.

[0186]Etapa 2: A ácido metanossulfônico (100 mL), adicionou-se pentóxido de fósforo (9,70 g, 68,3 mmol) e a mistura foi aquecida a 90ºC por 1,5 horas. A mistura foi retirada do calor e 7-bromo-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona oxima (10,58 g, 43,2 mmol) foi adicionada em porções durante 10 minutos. A mistura foi aquecida a 80 ºC por 20 horas. A reação foi retirada do calor e despejada sobre gelo, então se adicionou NaOH 50% p/p lentamente junto com gelo para controlar a temperatura. O precipitado resultante foi agitado por 10 minutos, filtrado, enxaguado com água e seco para fornecer um pó rosa que era 80% puro (9.81 g, 74%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,61 (s, 1H), 7,19 - 7,32 (m, 2H), 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 2,66 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,04 - 2,21 (m, 4H); MS (m/z) 240/242 ($M+H^+$), padrão de separação com bromo.

Preparo 13

Ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((2-nitrofenil)tio)propanoico

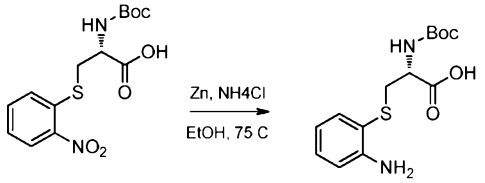


[0187]A uma solução de ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-mercaptopropanoico (5,02 g, 22,69 mmol) em água (32 mL), adicionou-se $NaHCO_3$ (5,72 g, 68,1 mmol), agitou-se a 25 ºC e uma solução de 1-fluoro-2-nitrobenzeno (3,20 g, 22,69 mmol) em etanol (40 mL) foi lentamente adicionada. A mistura de reação foi agitada ao refluxo por 4 horas e resfriada para rt. A LCMS indicou que a reação estava concluída. O etanol foi removido sob vácuo e a fase aquosa resultante foi

diluída com água (50 mL), lavada com éter (2 x 100 mL), (descartada a fase de éter, a LCMS mostrou um produto secundário). A fase aquosa foi acidificada para pH 4 com HCl 1N aquoso e extraída com DCM (2x300 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura, secas com Na_2SO_4 e concentradas no vácuo para fornecer o composto do título em forma de sólido amarelo, ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((2-nitrofenil)tio)propanoico (7 g, 20,4 mmol, 90% de rendimento). MS (m/z) 343 ($M+H^+$).

Preparo 14

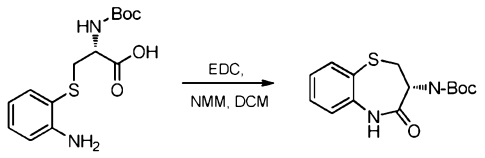
Ácido (R)-3-((2-aminofenil)tio)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico



[0188]A uma solução de ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-((2-nitrofenil)tio)propanoico (0,8 g, 2,337 mmol) em MeOH (100 mL), adicionou-se cloreto de amônio (0,250 g, 4,67 mmol) e zinco (1,528 g, 23,37 mmol) a 25 °C. Depois de agitada a rt por 1 hora, a mistura foi aquecida para 75 ºC por 2 horas. A mistura resultante foi então filtrada diretamente através de celite e a celite foi lavada com MeOH fervente (2x100 mL). A fase orgânica combinada foi parcialmente concentrada sob vácuo (25 mL) e o resíduo foi deixado em repouso durante a noite a rt. Os sais sólidos foram eliminados por filtração, então se adicionou DCM (100 mL) e água (100 mL) ao filtrado, a fase orgânica resultante foi lavada com água (3x100 ml), seca com Na_2SO_4 e concentrada no vácuo para fornecer o composto do título ácido (R)-3-((2-aminofenil)tio)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (700 mg, 2.241 mmol, 96% de rendimento) em forma de sólido. MS (m/z) 313 ($M+H^+$).

Preparo 15

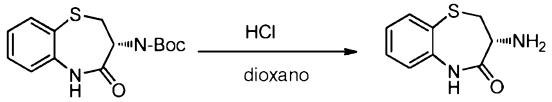
(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)carbamato de (R)-terc-butila



[0189]A uma solução de ácido (R)-3-((2-aminofenil)tio)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (3,3g, 10,56 mmol) em DCM (100 mL), adicionou-se cloridrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (2,228 g, 11,62 mmol). Agitou-se a rt por 5 minutos, então se adicionou 4-metilmorfolina (1,742 mL, 15,85 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25 °C por 5 horas. A LCMS mostrou o produto e que a reação estava concluída. Removeu-se todo o DCM, adicionou-se 200 mL de EtOAc e a mistura foi lavada com água, HCl 0,1N (aq), $NaHCO_3$ (aq) e salmoura. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto. A purificação por ISCO (eluindo com EtOAc 0-70% em hexano) forneceu o composto do título puro, (4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)carbamato de (R)-terc-butila (1,5 g, 5,10 mmol, 48,2% de rendimento). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7,73 - 7,57 (m, 1 H), 7,39 (td, *J* = 1,4 ; 7,6 Hz, 2 H), 7,27 - 7,03 (m, 2 H), 5,58 (br. s., 1 H), 4,49 (dt, *J* = 7,2; 11,8 Hz, 1 H), 3,85 (dd, *J* = 6,7; 11,0 Hz, 1 H), 2,95 (t, *J* = 11,4 Hz, 1 H), 1,42 (s, 9 H). MS (m/z) 295 ($M+H^+$).

Preparo 16

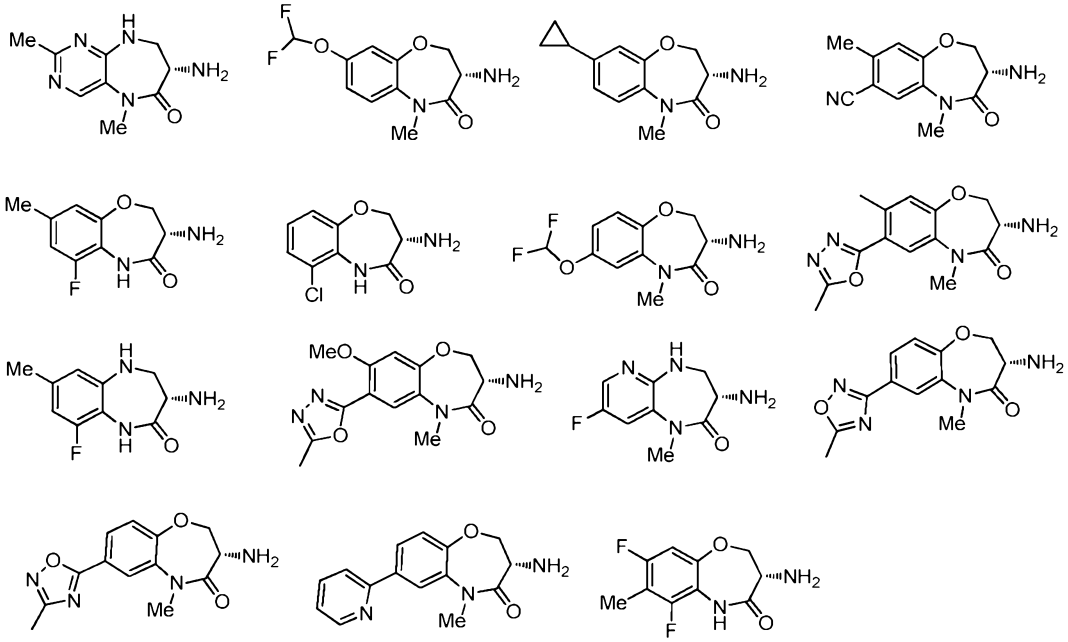
(R)-3-amino-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4(5H)-ona, cloridrato



[0190]A uma solução de (4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)carbamato de (R)-terc-butila (100 mg, 0,340 mmol) em dioxano (3 mL), adicionou-se HCl (0,425 mL, 1,699 mmol, 4M em dioxano). A mistura de reação foi agitada a 25 °C por 18 horas. A LCMS indicou o produto sem material de partida. Removeu-se todos os solventes e o sólido foi lavado com éter e usado sem purificação adicional. MS (m/z) 195 ($M+H^+$).

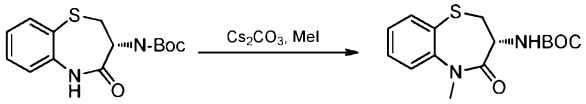
[0191]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títu-

los dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



Preparo 17

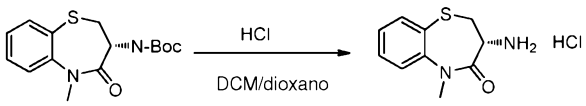
(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)carbamato de (R)-terc-butila



[0192]A uma solução de (4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)carbamato de (R)-terc-butila (200 mg, 0,679 mmol) em N,N-dimetilformamida, (DMF) (5 mL), adicionou-se Cs_2CO_3 (332 mg, 1,019 mmol). A mistura de reação foi agitada a rt por 5 minutos, então MeI (0,051 mL, 0,815 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada a rt por 3 horas e a LCMS mostrou que a reação estava concluída. Adicionou-se EtOAc, lavou-se com água, salmoura e secou-se com Na_2SO_4. Removeu-se todo o para fornecer o composto do título, (5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)carbamato de (R)-terc-butila (200 mg, 0,649 mmol, 95% de rendimento). MS (m/z) 309 ($M+H^+$).

Preparo 18

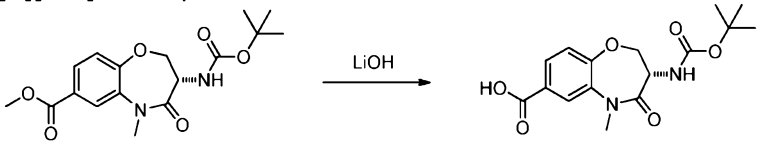
(R)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4(5H)-ona, cloridrato



[0193]A uma solução de (5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)carbamato de (R)-terc-butila (290 mg, 0,940 mmol) em DCM (3 mL), adicionou-se HCl (7,05 mL, 28,2 mmol, 4M em dioxano). A mistura de reação foi agitada a 25 °C por 3 horas. A LCMS indicou o produto sem material de partida. Removeu-se todos os solventes, e o sólido (200 mg, 87%) foi lavado com éter e hexano e usado sem purificação adicional. MS (m/z) 209 ($M+H^+$).

Preparo 19

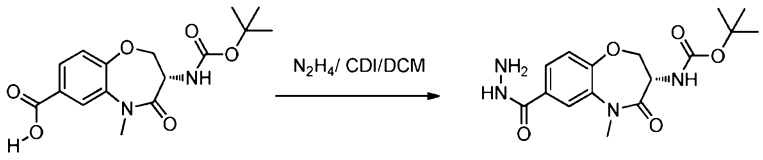
Ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-7-carboxílico



[0194]A uma solução de éster (500,0 mg, 1,427 mmol) em THF (16 mL)/água (5 mL), adicionou-se LiOH (2,141 mL, 2,141 mmol) em solução com água (1,0 mL). Depois de 3 horas, a mistura de reação foi despejada em água fria (70 mL), depois extraída duas vezes com EtOAc. A fase aquosa foi acidificada para pH~3 então extraída duas vezes com EtOAc para obter o produto desejado. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada, então concentrada no vácuo. O sólido foi separado por destilação azeotrópica duas vezes com tolueno, depois concentrada para um sólido final que era suficientemente puro para ser usado na etapa seguinte. Não pareceu ser necessária purificação adicional. Rendimento: 456 mg (90%) sólido branco. MS (m/z) 337,3 ($M+H^+$).

Preparo 20

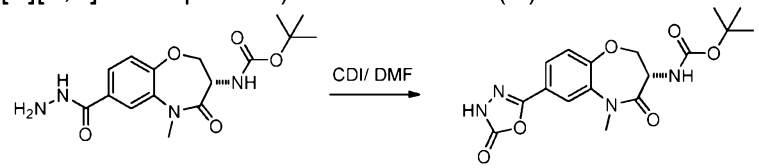
(7-(hidrazinacarbonil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila



[0195]A uma suspensão de ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-7-carboxílico (228 mg, 0,678 mmol) em DCM seco (5,5 mL), adicionou-se CDI (115 mg, 0,712 mmol) em forma sólida. A mistura de reação foi agitada a rt por 1 hora e 30 minutos, depois essa mistura foi adicionada lentamente gota a gota a uma solução agitada separada de hidrazina anidra (217 mg, 6,78 mmol) em 3,0 mL de DCM seco a rt. Depois de 1 hora, a mistura de reação foi diluída com DCM, então lavada com água e salmoura. Após secagem da amostra com Na_2SO_4 e concentração, o produto sólido tinha pureza suficiente para ser levado à etapa seguinte (164 mg, 69%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,84 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,55 (br. s., 1H), 4,30 - 4,41 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 1,34 (s, 9H). MS (m/z) 351,3 ($M+H^+$).

Preparo 21

(5-metil-4-oxo-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila

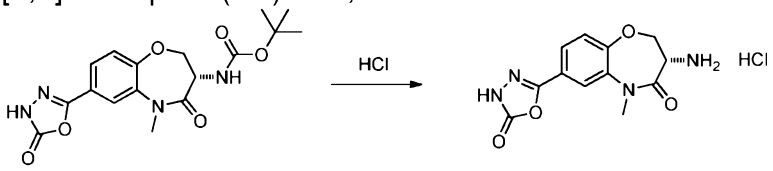


[0196]A uma solução de (7-(hidrazinacarbonil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (191,0 mg, 0,545 mmol) em N,N-dimetilformamida (DMF) (3,0 mL), adicionou-se TEA (0,114 mL, 0,818 mmol) seguido por CDI (97 mg, 0,600 mmol). A mistura foi agitada a rt. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, depois lavada com HCl diluído frio, água (2x) e salmoura. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada, então concentrada no vácuo. O resíduo foi lavado com pequena quantidade de DCM, depois filtrado e coletado em forma de pó branco que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional

(150,0 mg, 80%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 12,67 (br. s., 1H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,32 - 4,45 (m, 3H), 1,35 (s, 9H). MS (m/z) 377,3 ($M+H^+$).

Preparo 22

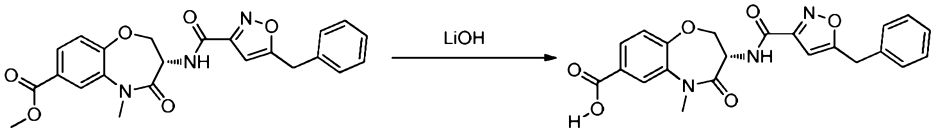
(S)-3-amino-5-metil-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona, cloridrato



[0197]A uma solução de (5-metil-4-oxo-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (40,0 mg, 0,106 mmol) em DCM (1,0 mL), adicionou-se uma solução de HCl 4M em 1,4 dioxano (0,531 mL, 2,126 mmol). A mistura foi agitada a rt por 1 hora. A mistura de reação foi concentrado no vácuo, depois separada por destilação azeotrópica duas vezes com tolueno para obter o produto desejado. MS (m/z) 277,1 ($M+H^+$).

Preparo 23

Ácido (S)-3-(5-benzilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-7-carboxílico

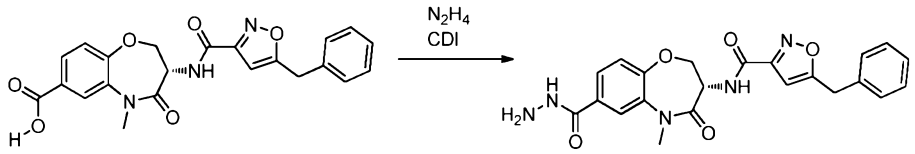


[0198]A uma solução de 3-(5-benzilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-7-carboxilato de (S)-metila (332 mg, 0,762 mmol) em THF (6 mL)/água (2,0 mL), adicionou-se LiOH (1,144 mL, 1,144 mmol) em solução com água. A reação foi agitada a rt por aproximadamente 2 horas. A mistura de reação foi diluída com água então extraída com EtOAc duas vezes. A fase aquosa foi acidificada para pH~3,0, depois extraída com EtOAc. A última fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, então filtrada e concentrada no vácuo para fornecer o produto desejado em forma sólida. O sólido foi aquecido em tolueno, depois decantado para

fornecer o produto sólido final que foi usado diretamente na etapa seguinte. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 13,18 (br. s., 1H), 8,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,87 (dt, J = 11,8; 7,7 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 11,6; 10,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 9,9; 7,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H). MS (m/z) 422,3 ($M+H^+$).

Preparo 24

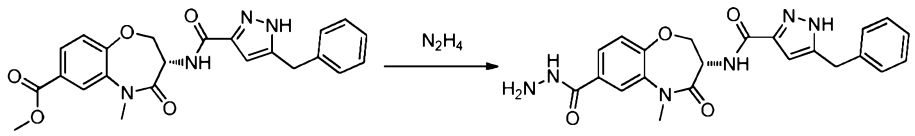
(S)-5-benzil-N-(7-(hidrazinacarbonil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida



[0199]A uma suspensão de ácido (S)-3-(5-benzilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-7-carboxílico (178,0 mg, 0,422 mmol) em DCM (6,0 mL), adicionou-se CDI (75 mg, 0,465 mmol). A mistura de reação foi agitada a rt por 1 hora e 30 minutos. Depois, a mistura foi adicionada lentamente gota a gota a uma solução de hidrazina (0,199 mL, 6,34 mmol) em 0,50 mL de DCM. Depois de 1 hora, a LCMS indicou aproximadamente 79% de conversão para o produto desejado. A mistura de reação foi diluída com DCM, então lavada com água e salmoura. Após secagem da amostra com Na_2SO_4 e concentração, o produto sólido tinha pureza suficiente para ser levado à etapa seguinte. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,86 (s, 1H), 8,90 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,8; 7,9 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 11,6; 10,1 Hz, 1H), 4,54 (br. s., 2H), 4,44 (dd, J = 9,9; 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,33 (s, 3H). MS (m/z) 436,2 ($M+H^+$).

Preparo 25

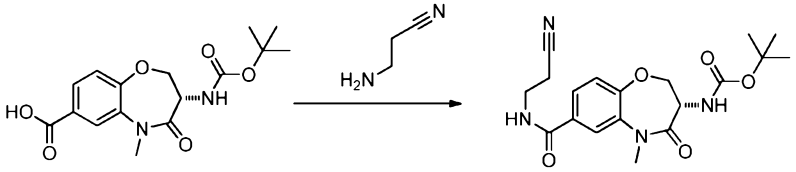
(S)-5-benzil-N-(7-(hidrazinacarbonil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida



[0200]A uma solução de 3-(5-benzil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-7-carboxilato de (S)-metila (191,0 mg, 0,440 mmol) em MeOH (5,0 mL), adicionou-se hidrazina monoidratada (0,058 mL, 1,199 mmol) em solução com MeOH (1,0 mL). A mistura de reação foi submetida ao refluxo durante a noite, depois diluída com EtOAc e particionada com água. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada, então concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por FCC (MeOH-DCM: 0-7,0%]) para fornecer o produto desejado (119,0 mg, 62,3%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 13,22 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,34 (m, 6H), 6,37 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 11,6; 7,8 Hz, 1H), 4,48 - 4,62 (m, 3H), 4,36 - 4,47 (m, 1H), 3,99 (s, 2H). MS (m/z) 435,2 ($M+H^+$).

Preparo 26

(7-((2-cianoetil)carbamoil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila

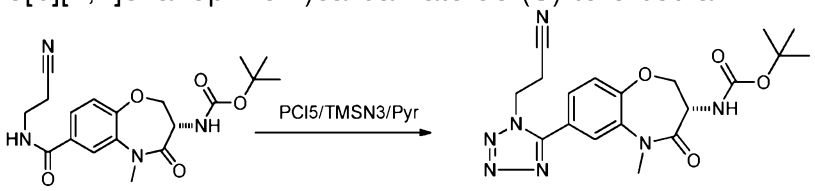


[0201]A uma suspensão de ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-7-carboxílico (185,0 mg, 0,550 mmol) em DCM (5,0 mL), adicionou-se 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (88 mg, 0,660 mmol) em solução com DCM (0,10 mL) gota a gota durante 1 minuto. A mistura de reação foi agitada a rt por 1 hora e tornou-se uma solução homogênea. A mistura de reação foi resfriada em um banho gelado, então 3-aminopropanonitrila (154 mg, 2,200 mmol) foi adicionada gota a gota em solução com DCM (0,25 mL). Depois de 10 minutos, o banho de gelo foi retirado, então solução de ácido cítrico 10% aquosa foi adicionada e a mistura foi agitada vigorosamente for 15 minutos. A fase orgânica

foi separada, lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado, salmoura, depois seca com Na_2SO_4 e concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por FCC [EtOAc-Hex: 45-80%] para fornecer o produto desejado (190,0 mg, 89%).MS (m/z) 389,3 ($M+H^+$).

Preparo 27

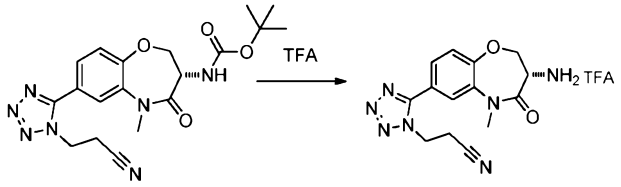
(7-(1-(2-cianoetil)-1H-tetrazol-5-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila



[0202]A uma solução de (7-((2-cianoetil)carbamoil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (188,0 mg, 0,484 mmol) e piridina (0,243 mL, 3,00 mmol) em DCM (2,0 mL), adicionou-se pentacloreto de fósforo (161 mg, 0,774 mmol). A mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 3,0 horas. A mistura de reação foi resfriada para rt, então se adicionou $TMSN_3$ (0,257 mL, 1,936 mmol) e a mistura de reação foi agitada durante a noite. Em 20 horas, 5,0 equivalentes de TMS-N_3, seguidos por 3,0 equivalentes de piridina foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida em um banho de óleo a 45 graus C por ~ 4 horas. A mistura de reação foi cuidadosamente interrompida com algumas gotas de $NaHCO_3$ aquoso saturado inicialmente, então, depois de 5 minutos, depois $NaHCO_3$ em excesso foi adicionado e a mistura foi agitada por 15 minutos. A fase orgânica foi separada e lavada com ácido cítrico 10% aquoso e salmoura. A solução orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por FCC (EtOAc-Hex: 50 -70%) para fornecer o produto desejado (152,0 mg, 72%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,2; 2,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,73 - 4,87 (m, 2H), 4,35 - 4,54 (m, 3H), 3,24 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H). MS (m/z) 414,3 ($M+H^+$).

Preparo 28

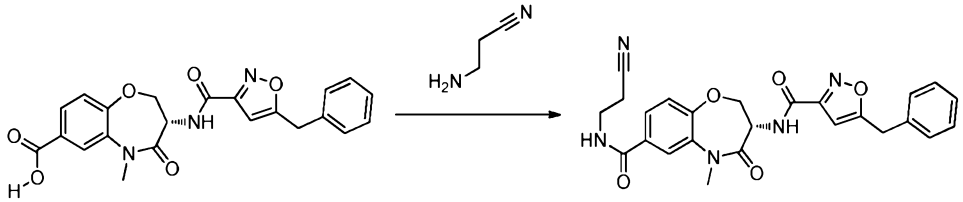
(S)-3-(5-(3-amino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)-1H-tetrazol-1-il)propanonitrila, sal do ácido trifluoroacético



[0203]A uma solução de (7-(1-(2-cianoetil)-1H-tetrazol-5-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (152 mg, 0,368 mmol) em DCM (1,0 mL), adicionou-se TFA (0,50 mL, 6,49 mmol). A mistura foi agitada a rt por 1 hora, então a mistura de reação foi concentrada no vácuo até que se formasse um resíduo que foi separado por destilação azeotrópica com tolueno para fornecer um produto sólido que foi usado diretamente na etapa seguinte (149,0 mg, 95%). MS (m/z) 314,2 ($M+H^+$).

Preparo 29

(S)-3-(5-benzilisoxazol-3-carboxamido)-N-(2-cianoetil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-7-carboxamida

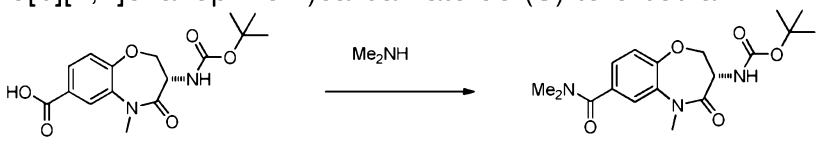


[0204]A uma suspensão de ácido (S)-3-(5-benzilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-7-carboxílico (87,0 mg, 0,206 mmol) em DCM (2,0 mL), adicionou-se 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (33,1 mg, 0,248 mmol) em solução com DCM (0,10 mL) gota a gota durante 1 minuto. A mistura de reação foi agitada a rt por 1 hora e tornou-se uma solução homogênea. A mistura de reação foi resfriada em um banho gelado, depois 3-aminopropanonitrila (57,9 mg, 0,826 mmol) foi adicionada gota a gota em solução com DCM (0,25 mL). O banho de gelo foi retirado, então se adicionou uma solução de ácido cítrico 10% aquoso e a mistura foi agitada vigorosamente por 15 minutos. A fase orgânica foi separa-

da, lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura, então seca com sulfato de sódio e concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por FCC(EtOAc-Hex: 60-80%) para fornecer o produto desejado (67,0 mg, 68.5%). MS (m/z) 474,4 ($M+H^+$).

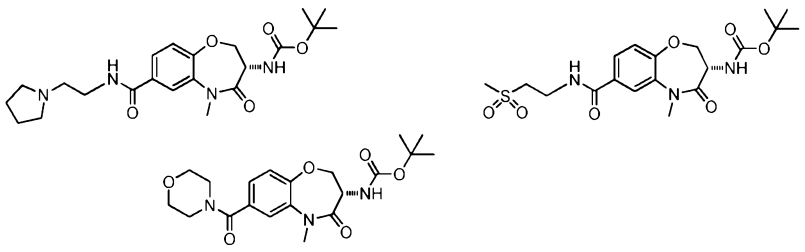
Preparo 30

(5-metil-7-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila



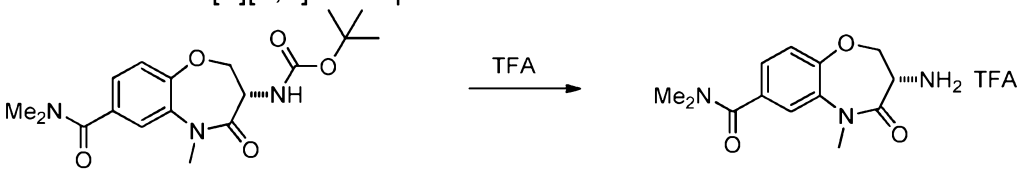
[0205]A uma solução de ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-7-carboxílico (100,0 mg, 0,297 mmol DMSO (2,0 mL), adicionou-se DIEA (0,109 mL, 0,624 mmol) depois HATU (113 mg, 0,297 mmol). Após 5 minutos, adicionou-se dimetilamina (0,156 mL, 0,312 mmol e a mistura de reação foi agitada a rt. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, então lavada NH_4Cl aquoso saturado, água e salmoura. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada no vácuo, O resíduo foi purificado por FCC [EtOAc-Hex: 15-50%] para fornecer o produto desejado (44,0 mg, 40.7%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,31 (m, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,27 - 4,44 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,99 (br. s., 6H), 1,35 (s, 9H). MS (m/z) 364,0 ($M+H^+$).

[0206]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



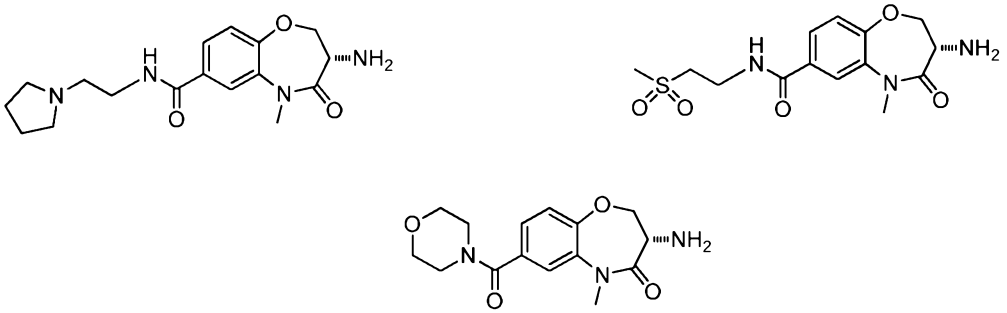
Preparo 31

Trifluoroacetato de (S)-3-amino-N,N,5-trimetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-7-carboxamida



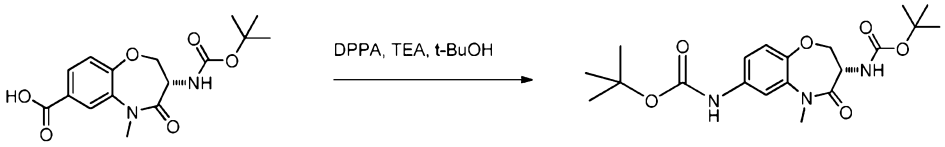
[0207]A uma suspensão de (5-metil-7-(*N,N*-dimetilcarbamoil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (46,0mg, 0,113 mmol) em DCM (1,5 mL), adicionou-se TFA (0,175 mL, 2,269 mmol). A mistura de reação foi agitada por 4 horas a rt e demonstrou estar concluída por LC/MS. A mistura de reação foi concentrada no vácuo, depois separada por destilação azeotrópica duas vezes com tolueno. O resíduo foi usado sem purificação adicional e diretamente na etapa seguinte. MS (m/z) 264,0 ($M+H^+$).

[0208]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



Preparo 32

(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-3,7-diil)dicarbamato de (S)-di-terc-butila

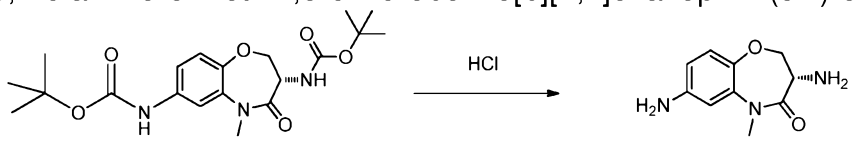


[0209]Uma mistura de ácido (S)-3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-7-carboxílico (78,0 mg, 0,232 mmol), difenilfosforilazida (DPPA) (0,070 mL, 0,325 mmol), TEA (0,091 mL, 0,649 mmol) e tBuOH

(0,439 mL, 4,59 mmol) em tolueno foi primeiramente aquecida para 70 graus C, por 30 minutos, depois para 100 graus C durante a noite. Após 20 minutos, algum produto desejado foi observado; a mistura de reação foi deixada durante a noite e pareceu ter-se concluído. O solvente foi removido no vácuo, então o resíduo foi purificado por FCC [E/H 25%]. (Nenhum trabalho laboratorial foi necessário, e a amostra foi bem purificada pela coluna); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,47 (br. s., 1H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,5; 1,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,30 - 4,39 (m, 1H), 4,20 - 4,26 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,35 (s, 9H). MS (m/z) 408,3 ($M+H^+$).

Preparo 33

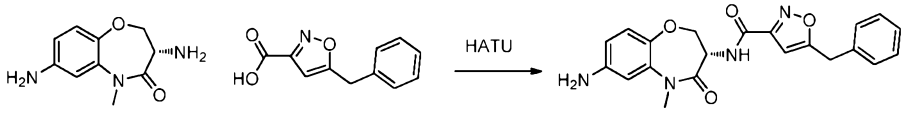
(S)-3,7-diamino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona



[0210]A uma suspensão de (5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-3,7-diil)dicarbamato de (S)-di-terc-butila (75,0 mg, 0,184 mmol) em DCM (1,5 mL), adicionou-se HCl (0,782 mL, 3,13 mmol). A mistura de reação foi agitada durante a noite a rt. O solvente foi evaporado, então o resíduo foi separado por destilação azeotrópica com tolueno para obter um resíduo sólido que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional; pressupõe-se rendimento quantitativo. MS (m/z) 208,1 ($M+H^+$).

Preparo 34

(S)-N-(7-amino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-benzilisoxazol-3-carboxamida

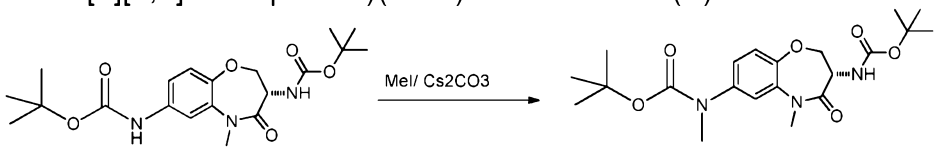


[0211]Uma solução de ácido 5-benzilisoxazol-3-carboxílico (37,4 mg, 0,184 mmol) e HATU (77 mg, 0,202 mmol) em acetonitrila (2,5 mL) (1 mL) foi agitada por 1 hora. Essa mistura foi adicionada lentamente a uma segunda mistura de N-metilmorfolina

(0,9 equivalentes) (0,182 mL, 1,656 mmol) e (S)-3,7-diamino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona, 2 cloridrato (51,5 mg, 0,184 mmol). A LCMS mostrou predominantemente um produto 70% mais 23% bis-acoplado. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, então lavada com água e salmoura. Após secagem com sulfato de sódio e filtração, a amostra foi concentrada no vácuo e purificada por FCC [EtOAc-Hex: 20 - 60%]. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,39 (m, 5H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,43 (dd, J = 8,6; 2,5 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,77 - 4,87 (m, 1H), 4,36 - 4,44 (m, 1H), 4,20 - 4,27 (m, 3H), 3,22 (s, 3H). MS (m/z) 393,2 ($M+H^+$).

Preparo 35

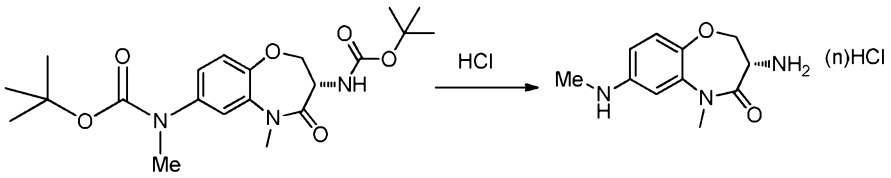
(3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butila



[0212]A uma suspensão de (5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-3,7-diil)dicarbamato de (S)-di-terc-butila (60,0 mg, 0,147 mmol) em DMF (1,0 mL), adicionou-se Cs_2CO_3 (48,0 mg, 0,147 mmol) depois MeI (9,21 µL, 0,147 mmol). A mistura de reação foi combinada com um segundo lote de reação em escala de 40 mg, e ambos foram processados juntos. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, então lavada sucessivamente com água e salmoura. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e filtrada. O resíduo concentrado foi purificado por FCC (EtOAc-Hex: 15 -35%) para fornecer 86,0 mg de uma mistura do produto desejado com algum material de partida (7:3 por LC/MS) que foi usada na etapa seguinte. MS (m/z) 422,4 ($M+H^+$).

Preparo 36

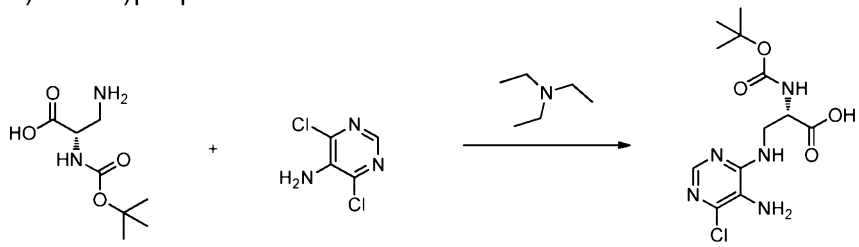
(S)-3-amino-5-metil-7-(metilamino)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona



[0213]A uma mistura de (3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-il)(metil)carbamato de (S)-terc-butila da etapa anterior (86,0 mg, 0,204 mmol) em DCM (3,0 mL), adicionou-se HCl (1,020 mL, 4,08 mmol) em solução de HCl 4 M com 1,4 dioxano. A mistura de reação foi agitada a rt durante a noite, então 0,5 mL adicionais de HCl 4M HCl em 1,4 dioxano foram acrescentados, e a agitação prosseguiu por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada no vácuo, depois separada por destilação azeotrópica com tolueno para fornecer um sólido residual contendo o produto desejado e que foi usado diretamente na etapa seguinte. MS (m/z) 222.1 ($M+H^+$).

Preparo 37

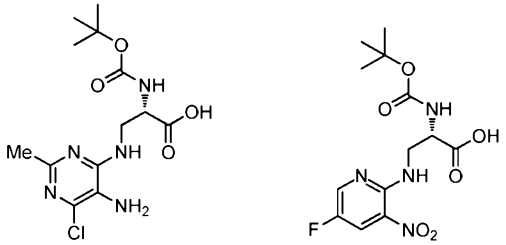
Ácido (S)-3-((5-amino-6-cloropirimidin-4-il)amino)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico



[0214]A uma suspensão de 4,6-dicloropirimidin-5-amina (0,402 g, 2,448 mmol) e trietilamina (0,751 mL, 5,39 mmol) em BuOH (10 mL), adicionou-se ácido (S)-3-amino-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (0,5 g, 2,448 mmol) a rt. A mistura de reação foi aquecida a 90 °C. Após aquecimento por 1 hora, mais 10 mL de BuOH e EtOH (15 mL) foram adicionados à mistura de reação. Após aquecimento por 2 dias (Observação: algum material de partida ainda permanecia), a mistura de reação foi concentrada, então diluída com água e EtOAc. Depois da separação, a solução aquosa foi extraída com EtOAc (x2) e foi depois acidificada com HCl 1N (pH em torno de 3). Após extração com EtOAc (x3), a solução orgânica combinada foi lavada

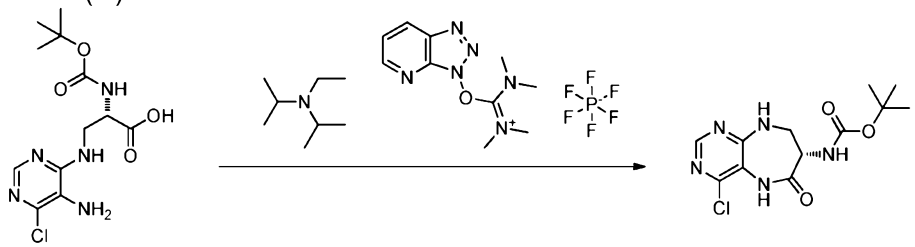
com salmoura, seca com $MgSO_4$. Após filtração e evaporação no vácuo, obteve-se ácido (S)-3-((5-amino-6-cloropirimidin-4-il)amino)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (430 mg, 1,296 mmol, 52,9% de rendimento) em forma de sólidos amarronzados, o qual foi usado na reação seguinte sem purificação adicional. MS (m/z) 332,2 ($M+H^+$). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 12,67 (br. s., 1H), 7,75 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 - 6,91 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,24 (td, J = 8,0; 5,3 Hz, 1H), 3,71 - 3,82 (m, 1H), 3,55 - 3,68 (m, 1H), 1,35 - 1,41 (m, 9H).

[0215]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando um método análogo àqueles descritos acima, usando 4,6-dicloro-2-metilpirimidin-5-amina e 2-cloro-5-fluoro-3-nitropiridina em DMSO como solvente a 70 °C.



Preparo 38

(4-cloro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-terc-butila

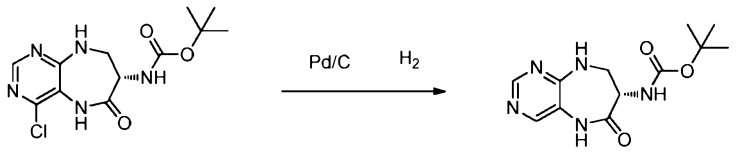


[0216]A uma solução de ácido (S)-3-((5-amino-6-cloropirimidin-4-il)amino)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (300 mg, 0,904 mmol) e HATU (378 mg, 0,995 mmol) em DMSO (4,0 mL), adicionou-se DIEA (0,237 mL, 1,356 mmol) a rt. Depois de 5 horas a rt, outros 378 mg de HATU e 0,24 mL de DIEA foram adicionados. Após agitação durante a noite a rt, adicionou-se água, então se extraiu com EtOAc (x3). A solução orgânica combinada foi lavada com salmoura e seca com $MgSO_4$. Após fil-

tração e evaporação no vácuo, o material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Biotage, cartucho de 25 g, EtOAc 10% para 60% em hexano) para fornecer (4-cloro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-terc-butila (125 mg, 0,394 mmol, 43,6% de rendimento) em forma de sólido incolor. MS (m/z) 314,2 ($M+H^+$). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,49 (s, 1H), 8,14 - 8,22 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,95 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,23 - 4,34 (m, 1H), 3,41 - 3,51 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

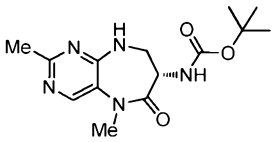
Preparo 39

(6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-terc-butila



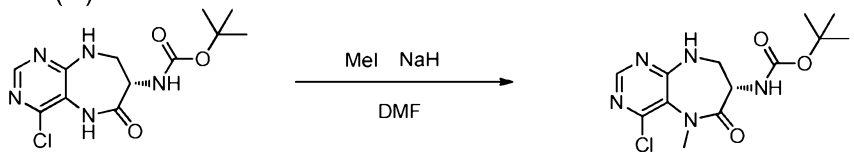
[0217]A uma suspensão de (4-cloro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-terc-butila (300 mg, 0,956 mmol) em EtOH (5 mL), EtOAc (5,00 mL) e MeOH (7,5 mL), adicionou-se Pd/C (153 mg, 0,143 mmol) a rt. A mistura de reação foi agitada sob balão de H_2 por 3 horas. A mistura de reação foi filtrada e lavada com EtOAc e MeOH. O filtrado combinado foi evaporado no vácuo e o sólido resultante, (6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-terc-butila (260 mg, 0,912 mmol, 95% de rendimento), foi usado para a reação seguinte sem purificação adicional. MS (m/z) 280,2 ($M+H^+$). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 10,32 (s, 1H), 9,41 (br. s., 1H), 8,50 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,06 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,36 - 4,50 (m, 1H), 3,53 - 3,63 (m, 1H), 3,40 - 3,52 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

[0218]O intermediário seguinte, usado para o preparo dos compostos nos títulos dos exemplos, foi sintetizado a partir de (4-cloro-2,5-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-terc-butila empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



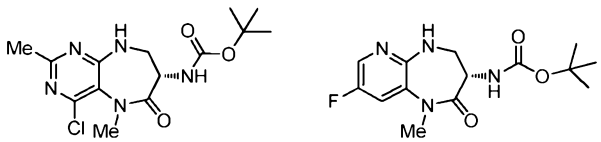
Preparo 40

(4-cloro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-terc-butila



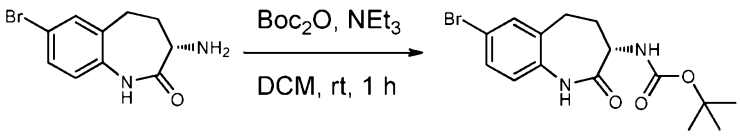
[0219]A uma solução de (4-cloro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-terc-butila (0,7 g, 2,231 mmol) em DMF (10 ml), adicionou-se NaH (0,094 g, 2,343 mmol) a rt. Depois de 30 minutos a rt, adicionou-se iodometano (0,146 ml, 2,343 mmol) e agitou-se por 1 hora e 20 minutos. A adição de água desencadeou uma precipitação. O sólido foi filtrado e lavado com água e hexano. O sólido úmido foi coletado e seco a 50 °C em um forno a vácuo para fornecer (4-cloro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)carbamato de (S)-terc-butila (620 mg, 1,797 mmol, 81% de rendimento) em forma de sólido incolor, que foi usado para a reação seguinte sem purificação adicional. MS (m/z) 328,2 ($M+H^+$). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,18 (s, 1H), 8,09 (br. d, 1H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,38 - 4,48 (m, 1H), 3,37 - 3,54 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

[0220]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



Preparo 41

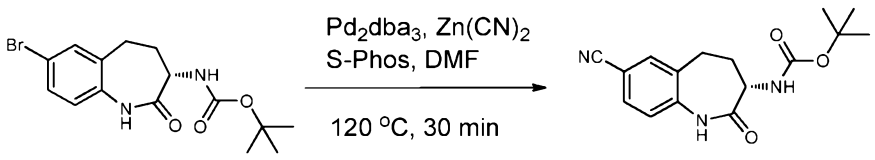
(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila



[0221]A uma mistura de (S)-3-amino-7-bromo-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (800 mg, 3,14 mmol) em DCM (20 mL), adicionou-se NEt_3 (0,656 mL, 4,70 mmol) e BOC_2O (0,764 mL, 3,29 mmol). A mistura foi agitada a rt por 1 hora e, depois, diluída com H_2O (20 mL). A camada orgânica foi separada e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por Isco Combiflash (EtOAc 20%-80%/Hexano; coluna: 40 g, RediSep). As frações coletadas que continham o produto foram combinadas e concentradas para fornecer o produto desejado em forma de sólido branco (900 mg, 81% de rendimento). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 9,21 (s, 1H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 5,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,17 - 4,31 (m, 1H), 2,76 - 2,95 (m, 1H), 2,52 - 2,68 (m, 2H), 1,94 - 2,01 (m, 1H), 1,39 (s, 9H); MS (m/z): 355 ($M+H^+$).

Preparo 42

(7-ciano-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de *terc*-butila

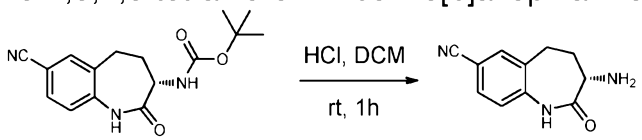


[0222](7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de *terc*-butila (200 mg, 0,563 mmol), cianeto de zinco (99 mg, 0,845 mmol), Pd_2dba_3 (258 mg, 0,282 mmol) e S-Phos (277 mg, 0,676 mmol) foram misturados em um frasco de micro-ondas de 5 mL. O frasco foi lavado 3 vezes com jatos de N_2, e então 2 mL de DMF foram adicionados. A mistura de reação foi submetida a micro-ondas utilizando um Emrys Optimizer (150 W, absorção normal, 120 °C, 20 minutos). A mistura foi então filtrada, e o filtrado concentrado. O resíduo foi purificado por Isco Combiflash (EtOAc 20%-50%/Hexano; coluna: 40 g, RediSep). As frações coletadas que continham o produto foram combinadas e concentradas para fornecer o produto desejado

em forma de óleo marrom. Esse óleo foi liofilizado até que se formasse um sólido amarelo claro (146 mg, 86% de rendimento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 9,18 (s, 1H), 7,47 - 7,59 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,26 (dt, J = 11,4; 7,7 Hz, 1H), 2,84 - 3,00 (m, 1H), 2,62 - 2,79 (m, 2H), 1,98 - 2,12 (m, 1H), 1,41 (s, 9H); MS (m/z): 302 ($M+H^+$).

Preparo 43

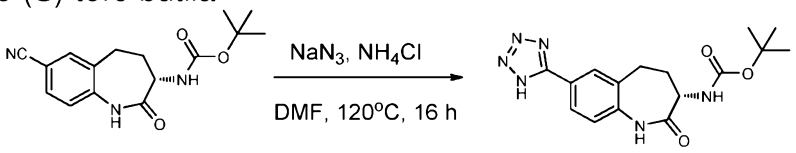
3-amino-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina-7-carbonitrila



[0223]A uma mistura de (7-ciano-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butila (70 mg, 0,234 mmol) em DCM (5 mL), adicionou-se HCl (4N em dioxano) (0,31 mL, 1,23 mmol). A mistura de reação foi agitada a rt por 1 hora. A mistura foi então concentrada e seca. Esse material bruto levado à etapa seguinte sem purificação (47 mg, 100% de rendimento). MS (m/z): 202 ($M+H^+$).

Preparo 44

(2-oxo-7-(1H-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila



[0224](7-ciano-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (100 mg, 0,332 mmol) foi dissolvido em DMF (2 mL), depois azida sódica (64,9 mg, 0,999 mmol) e cloreto de amônio (53,8 mg, 1,006 mmol) foram adicionados. A mistura foi mantida a 120 °C por 16 horas. A mistura foi filtrada, depois o filtrado foi concentrado e o resíduo purificado por Isco Combiflash (MeOH 2%-10%/CH_2Cl_2, NEt_3 10% em MeOH; coluna: 12 g, RediSep). As frações coletadas que continham o produto foram combinadas e concentradas para fornecer o produto desejado em forma de óleo incolor (114 mg, 100% de rendimento). MS (m/z): 345

(M+H+).

Preparo 45

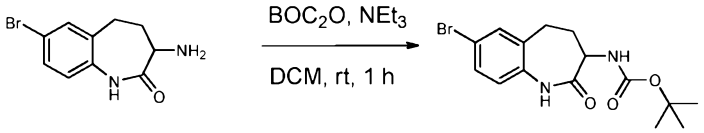
(S)-3-amino-7-(1H-tetrazol-5-il)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona



[0225](2-oxo-7-(1H-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (114 mg, 0,332 mmol) foi dissolvido em DCM (2 mL), então se adicionou HCl (4 N em dioxano, 0,83 mL). A mistura foi mantida a rt por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada até que se formasse um sólido esbranquiçado. MS (m/z): 245 (M+H+).

Preparo 46

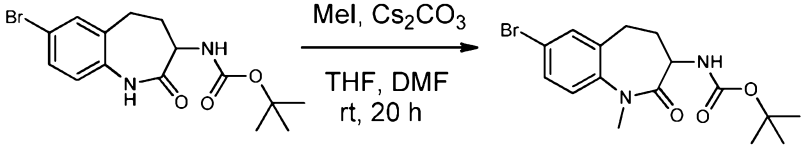
(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butila



[0226]A uma mistura de 3-amino-7-bromo-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (1,7 g, 6,66 mmol) em DCM (50 mL), adicionou-se NEt3 (1,393 mL, 10,00 mmol) e BOC2O (1,625 mL, 7,00 mmol). A mistura foi mantida a rt por 1 hora. A mistura de reação foi então diluída com água e a camada orgânica foi separada, concentrada e seca sob alto vácuo por 16 horas. Esse material bruto foi levado à etapa seguinte sem purificação adicional (2,36 g, 100% de rendimento). MS (m/z): 355 (M+H+).

Preparo 47

(7-bromo-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butila

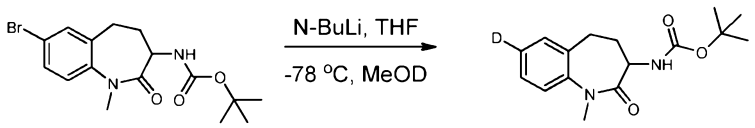


[0227]A uma mistura de carbonato de césio (3,04 g, 9,33 mmol) e (7-bromo-2-oxo-

2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butila (2,36 g, 6,66 mmol) em 1 mL de uma solução mista de DMF e THF (50 mL), adicionou-se iodometano (0,500 mL, 8,00 mmol). A mistura de reação foi mantida a rt por 20 horas. A mistura foi então filtrada, e o filtrado concentrado. O resíduo foi purificado por Isco Combiflash (EtOAc 10%-50%/Hexano; coluna: 330 g, RediSep). As frações coletadas que continham o produto foram combinadas e concentradas para fornecer o produto desejado em forma de sólido branco (1,6 g, 65% de rendimento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 7,44 (dd, J = 8,5; 2,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,23 (dt, J = 11,5; 7,5 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,73 - 2,91 (m, 1H), 2,49 - 2,65 (m, 2H), 1,87 - 2,03 (m, 1H), 1,42 (s, 9H); MS (m/z): 369 ($M+H^+$).

Preparo 48

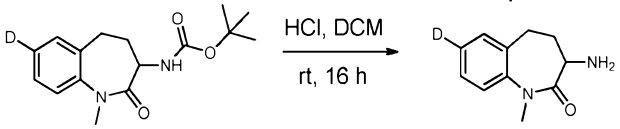
(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il)carbamato-d1 de 1,1-dimetila



[0228](7-bromo-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato (80 mg, 0,217 mmol) de terc-butila foi dissolvido em 50 mL de THF e depois resfriado para -78 °C. N-butil-lítio (2,5M em hexano) (0,217 mL, 0,542 mmol) foi adicionado gota a gota a -78 °C. A mistura de reação foi mantida a -78 °C por 30 minutos, então foi interrompida por MeOD. A mistura foi lavada com $NaHCO_3$ (aq) saturado. A camada orgânica foi separada e purificada por Isco Combiflash (EtOAc 20%-80%/Hexano; coluna: 12 g, RediSep). As frações coletadas que continham o produto foram combinadas e concentradas para fornecer o produto desejado em forma de sólido branco (64 mg, 100% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,41 (s, 9 H) 1,95 (dd, J=7,45; 3,92 Hz, 1 H) 2,51 - 2,68 (m, 2 H) 2,73 - 2,98 (m, 1 H) 3,41 (s, 3 H) 4,19 - 4,34 (m, 1 H) 5,37 - 5,64 (m, 1 H) 7,11 - 7,24 (m, 2 H) 7,23 - 7,38 (m, 1 H); MS (m/z): 292 ($M+H^+$).

Preparo 49

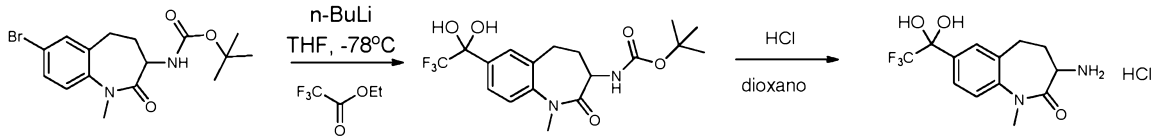
3-amino-1-metil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona-d1



[0229](1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il)carbamato-d1 de 1,1-dimetiletila (64 mg) foi dissolvido em 2mL de DCM, então 0,54 mL de HCl (4N em dioxano) foram adicionados gota a gota. A mistura de reação foi mantida a rt por 4 horas. A mistura foi então concentrada e o material bruto foi levado à etapa seguinte sem purificação adicional (35 mg, 84% de rendimento). MS (m/z): 192 ($M+H^+$).

Preparo 50

3-amino-1-metil-7-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona



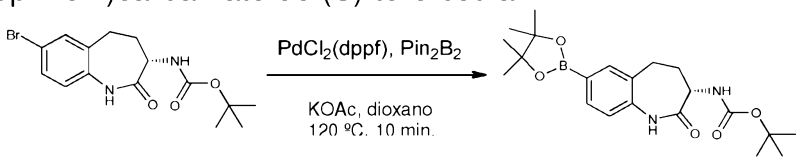
[0230](7-bromo-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de terc-butila (100 mg, 0.271 mmol) foi dissolvido em 50mL de THF e então resfriado para -78 °C. N-butil-lítio (2,5 M em hexano, 0,271 mL, 0,677 mmol) foi adicionado gota a gota a -78 °C. Essa mistura foi mantida a -78 °C por 30 minutos, então 2,2,2-trifluoroacetato de etila (0,129 mL, 1,083 mmol) foi adicionado gota a gota a -78 °C. A mistura tornou-se uma solução incolor após a adição. Essa mistura foi mantida a -78 °C por 1 hora, depois foi lentamente aquecida até rt. A mistura de reação foi interrompida por MeOH, e então lavada com NH_4Cl (aq) saturado. A camada orgânica foi separada e concentrada. O resíduo foi purificado por Isco CombiFlash (EtOAc 20%-80%/Hexano; coluna: 40 g, RediSep). As frações coletadas que continham o produto foram combinadas e concentradas para fornecer o produto desejado em forma de óleo amarelo (24 mg, 23% de rendimento). MS (m/z): 404 ($M+H^+$).

[0231][1-metil-2-oxo-7-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-

benzazepin-3-il]carbamato de 1,1-dimetila (125 mg, 0,324 mmol) foi dissolvido em DCM (2 mL), e então se adicionou HCl (4N em dioxano) (0,809 mL, 3,24 mmol). A solução amarela foi mantida à temperatura ambiente por 16 horas. Essa solução foi então concentrada para fornecer a 3-amino-1-metil-7-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona em forma de óleo amarelo (92 mg, 100% de rendimento). MS (m/z): 304 ($M+H^+$).

Preparo 51

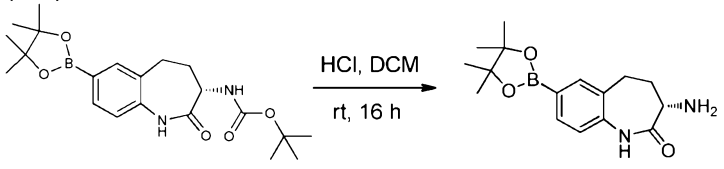
(2-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila



[0232](7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (200 mg, 0,563 mmol), bis(pinacolato)diboro (157 mg, 0,619 mmol), aduto PdCl2(dppf)-CH_2Cl_2 (46,0 mg, 0,056 mmol) e acetato de potássio (182 mg, 1,858 mmol) foram misturados em 1,4-dioxano (2 mL). A mistura de reação foi introduzida em um Emrys Optimizer (150 W, absorção normal, 120 °C, 10 min). A mistura de reação foi então particionada entre H_2O e DCM. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca com $MgSO_4$ e concentrada até que se formasse um resíduo marrom. Esse resíduo foi purificado por Isco Combiflash (EtOAc 10%-80%/Hexano; coluna: 40 g, RediSep). As frações coletadas que continham o produto foram combinadas e concentradas para fornecer o produto desejado em forma de sólido branco (82 mg, 36% de rendimento). MS (m/z): 402 ($M+H^+$).

Preparo 52

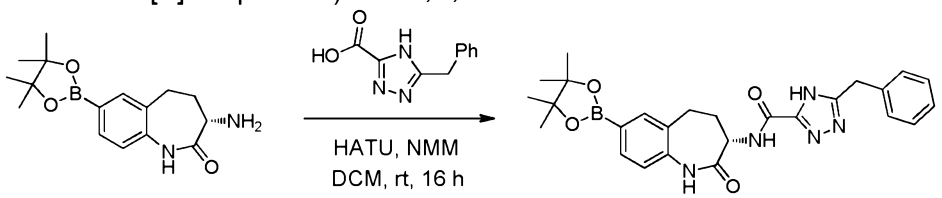
(S)-3-amino-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona



[0233](2-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (82 mg, 0,205 mmol) foi dissolvido em 2 mL de DCM, e então HCl (4N em dioxano, 1,408 mL, 5,63 mmol) foi adicionado gota a gota. A solução de reação foi mantida a rt por 16 horas. A solução foi então concentrada até que se formasse um óleo amarelo (62 mg, 100% de rendimento). MS (m/z): 302 ($M+H^+$).

Preparo 53

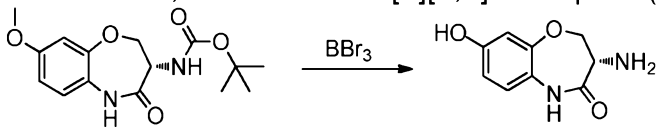
(S)-5-benzil-N-(2-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



[0234]A uma solução agitada magneticamente de ácido 5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (41,7 mg, 0,205 mmol) em 5 mL de DCM a rt, adicionou-se 4-metilmorfolina (66,4 mg, 0,657 mmol) e HATU (94 mg, 0,246 mmol). Uma solução de (S)-3-amino-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (62 mg, 0.205 mmol) em 2 mL de DCM foi adicionada a essa mistura. A mistura de reação foi mantida a rt por 16 horas. A mistura bruta foi então purificada por Isco Combiflash (EtOAc 20%-50%/Hexano; coluna: 40 g, Redi-Sep). As frações coletadas que continham o produto foram combinadas e concentradas para fornecer o produto desejado em forma de sólido amarelo (65 mg, 65% de rendimento). MS (m/z): 488 ($M+H^+$).

Preparo 54

(S)-3-amino-8-hidroxi-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona

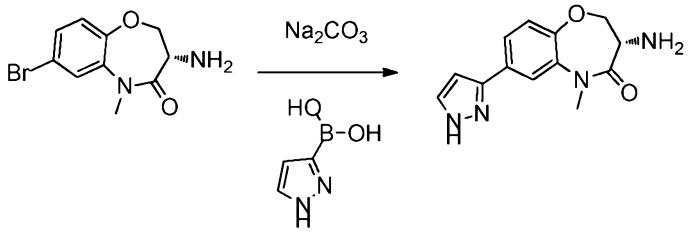


[0235](8-metoxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (300 mg, 0,973 mmol) foi dissolvido em DCM (15 mL) e resfriado em

um banho de gelo/salmoura. Depois, tribrometo de boro (2,92 mL, 2,92 mmol) foi adicionado e a reação foi agitada e resfriada por 10 minutos. Retirou-se o banho de gelo e agitou-se a rt por 60 minutos. Adicionou-se outros 2,0 mL de BBr_3 e agitou-se por 45 minutos, em seguida, outros 2 mL de BBr_3 foram adicionados e adicionados por mais 20 minutos. A reação foi resfriada em um banho gelado, interrompida com 5 mL de $NaHCO_3$ saturado e agitada vigorosamente por 5 minutos. O pH da solução aquosa era ~ 7-8. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi extraída com MeOH 10%/DCM: ambas as fases orgânicas continham impurezas, e a fase aquosa continha a maior parte do produto. A fase aquosa foi concentrada para fornecer 2,4 g de sólido bruto (continha sais inorgânicos). Usado tal e qual na etapa seguinte. MS (m/z) 195.0 ($M+H^+$).

Preparo 55

(S)-3-amino-5-metil-7-(1H-pirazol-3-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona

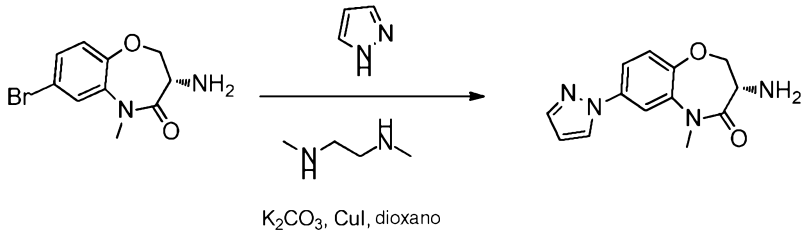


[0236](S)-3-amino-7-bromo-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (50,5 mg, 0,186 mmol), ácido (1H-pirazol-3-il)borônico (31,3 mg, 0,279 mmol), carbonato de sódio (59,2 mg, 0,559 mmol) e $Pd(PPh_3)_4$ (21,53 mg, 0,019 mmol) foram combinados em DME (2 mL) e água (0,7 mL), e a reação foi aquecida a 85 ºC em banho de óleo por 3 horas. Após 2 horas, mais $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg) e ácido borônico (15 mg) foram adicionados. Depois de 3 horas no banho de óleo, a reação foi colocada no forno de micro-ondas a 120 ºC por 15 minutos. A reação foi particionada entre MeOH 10%/DCM e água. As fases orgânicas foram concentradas e purificadas por Biotage (coluna com 4 g de sílica; MeOH 0,5-5%/DCM (mais NH_4OH), 15 minutos) para fornecer 30 mg de óleo amarelo claro com 60% de rendimento. ^1H NMR

(DMSO-d_6) δ: 7,79 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,72 (br. s., 2H); MS (m/z) 259,1 ($M+H^+$).

Preparo 56

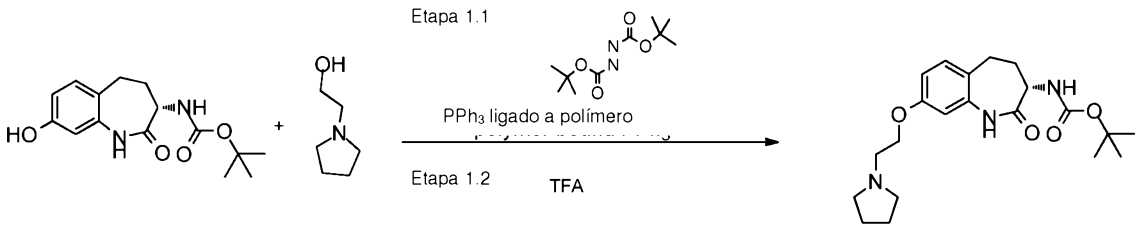
(S)-3-amino-5-metil-7-(1H-pirazol-1-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona



[0237](S)-3-amino-7-bromo-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (100 mg, 0,369 mmol), 1H-pirazol (50,2 mg, 0,738 mmol) e carbonato de potássio (153 mg, 1,107 mmol) foram adicionados a 1,4-dioxano (2,0 mL), e a mistura foi desgaseificada por 10 minutos sob nitrogênio. Depois, adicionou-se iodeto de cobre (I) (35,1 mg, 0,184 mmol) e N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (0,020 mL, 0,184 mmol) e a mistura foi aquecida a 100ºC por 3 dias. Resfriou-se para rt, diluiu-se com água e MeOH 10%/DCM e separou-se as camadas. A fase orgânica foi concentrada e purificada por Biotage (coluna com 12 g de sílica; MeOH 0,5-3%/DCM (mais NH_4OH), 15 minutos; 3-4,5%, 3 minutos; 4,5%, 5 minutos) para fornecer 18 mg de sólido marrom claro com 19% de rendimento. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,54 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,7; 2,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,54 - 6,59 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 9,9; 7,6 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 3,68 (br. s., 1H), 3,36 (s, 3H), 1,75 (br. s., 2H); MS (m/z) 259,1 ($M+H^+$).

Preparo 57

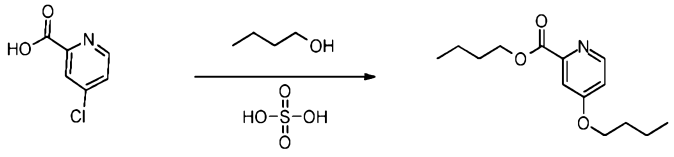
(2-oxo-8-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butil



[0238]PPh_3 ligado a polímero (carga: 3 mmol/g, 2,5 equivalentes, 330 mg), (8-hidroxi-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (130 mg, 0,400 mmol) e 2-(pirrolidin-1-il)etanol (0,094 mL, 0,800 mmol) foram combinados em THF (4 mL). Em seguida, adicionou-se azodicarboxilato de di-terc-butila (184 mg, 0,800 mmol) e a mistura foi agitada a rt por 3 dias. Adicionou-se 0,5 equivalentes mais dos seguintes reagentes: PPh_3 ligado à resina, azodicarboxilato de di-terc-butila e 2-(pirrolidin-1-il)etanol e agitou-se por outras 24 horas. A reação foi filtrada através de um pequeno tampão de Celite, enxaguando com MeOH 10%/DCM. O filtrado foi concentrado, particionado entre DCM e NaOH 6N NaOH e as camadas foram separadas. O produto bruto foi concentrado e purificado por Biotage (coluna com 4 g de sílica; MeOH 1-5%/DCM (mais NH_4OH), 15 minutos) para fornecer 74 mg de espuma branca com 46% de rendimento. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,64 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,3; 2,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,96 - 4,10 (m, 2H), 3,88 (dt, J = 11,9; 8,3 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,54 - 2,62 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,09 - 2,22 (m, 2H), 1,95 - 2,07 (m, 2H), 1,62 - 1,71 (m, 5H), 1,34 (s, 9H); MS (m/z) 390,3 ($M+H^+$).

Preparo 58

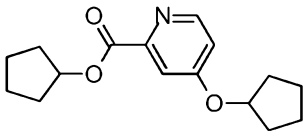
4-butoxipicolinato de butila



[0239]A uma mistura de ácido 4-cloropicolínico (1 g, 6,35 mmol) e butan-1-ol (5,80 ml, 63,5 mmol), adicionou-se ácido sulfúrico (0,101 ml, 1,904 mmol) e aqueceu-se a 80 °C por 2 dias. Depois de resfriada para rt, a mistura de reação foi diluída com água e neutralizada com solução de NaOH 1N para pH 5-6, então foi extraída com

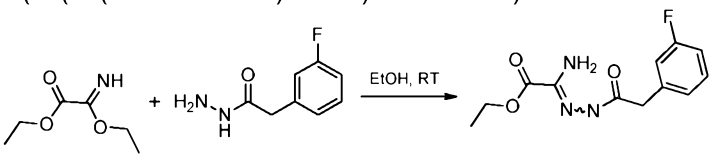
EtOAc (x3). Após secagem com $MgSO_4$, filtração e evaporação no vácuo, o resíduo foi purificado por Biotage (cartucho de 50 g, EtOAc 0% para 40% em hexano) para fornecer 4-butoxipicolinato de butila (765 mg, 3,04 mmol, 48,0% de rendimento). MS (m/z) 252,1 ($M+H^+$), ^1H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,55 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 5,7; 2,7 Hz, 1H), 4,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,77 - 1,87 (m, 4H), 1,43-1,57 (m, 4H), 0,97-1,03 (m, 6H).

[0240]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



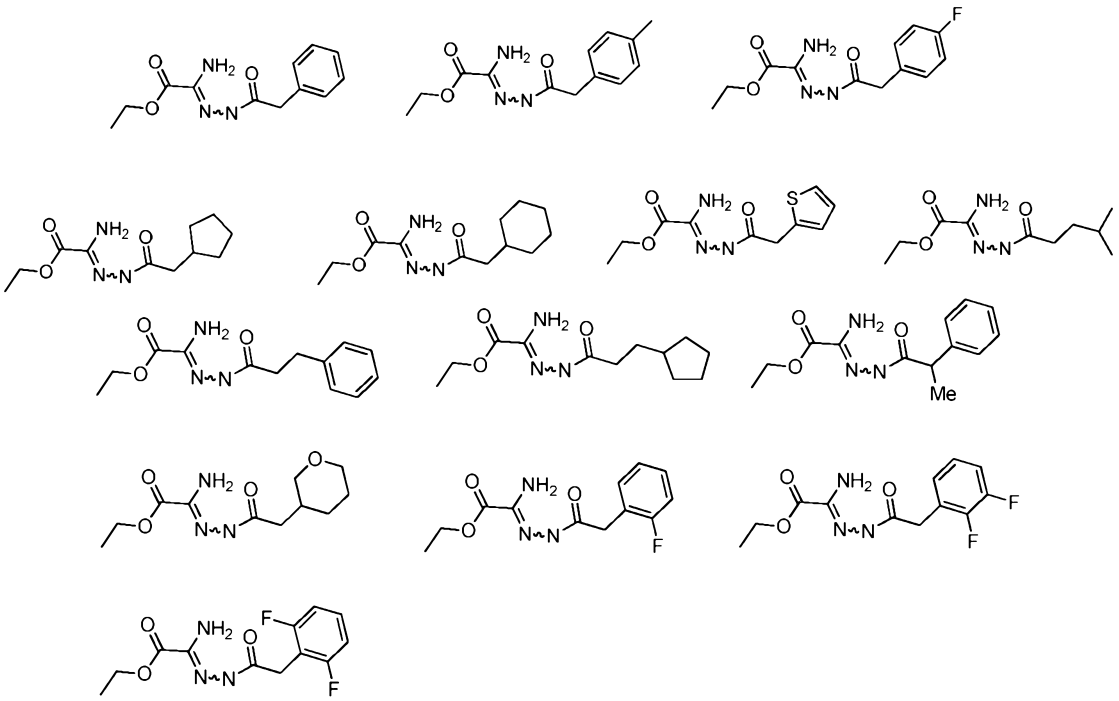
Preparo 59

2-amino-2-(2-(2-(3-fluorofenil)acetil)hidrazono)acetato de etila



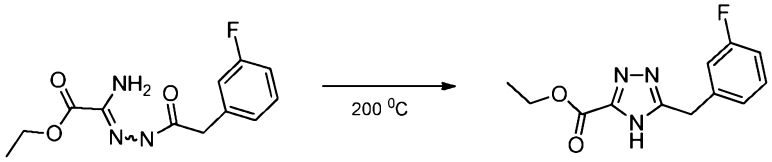
[0241]2-(3-Fluorofenil)acetohidrazida (2,90 g, 17,22 mmol) e 2-etoxi-2-iminoacetato de etila (2,5 g, 17,22 mmol) em etanol (30 mL) foi agitada sob nitrogênio a rt durante a noite e a suspensão resultante foi filtrada. O sólido branco foi lavado com EtOH e seco sob vácuo para fornecer o composto do título, 2-amino-2-(2-(2-(3-fluorofenil)acetil)hidrazono)acetato de etila (3 g, 11,23 mmol, 65,2% de rendimento), que foi usado sem purificação adicional. MS (m/z) 268 ($M+H^+$).

[0242]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



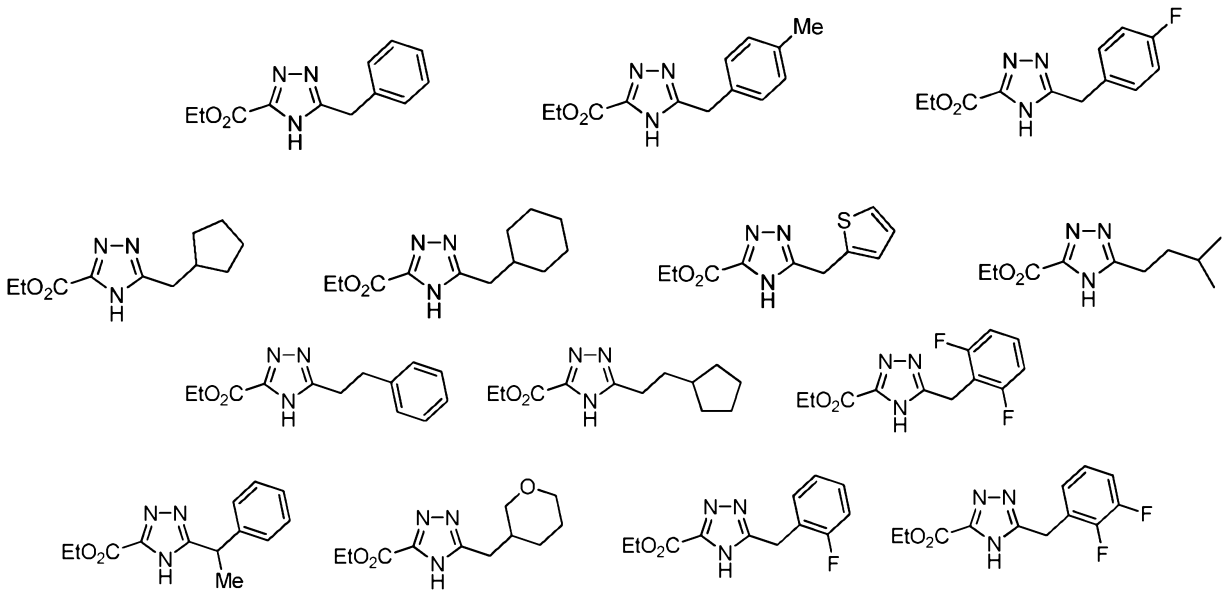
Preparo 60

5-(3-fluorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etila



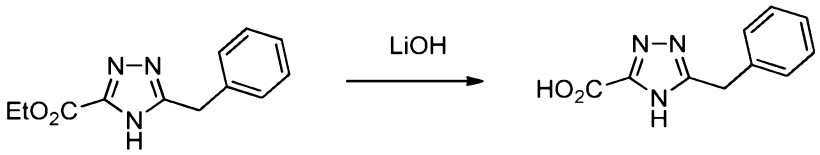
[0243]2-amino-2-(2-(2-(3-fluorofenil)acetil)hidrazono)acetato de etila (3 g, 11,23 mmol) em um balão foi colocado em um banho de óleo pré-aquecido a 200 °C por 15 minutos. O fundido foi deixado resfriar, o sólido resultante foi coletado em MeOH (20 mL) e depois o solvente foi evaporado. O sólido branco resultante foi suspenso em éter (30 mL), agitado por 10 minutos, separado por filtração, lavado com éter (40 mL) e seco sob vácuo para fornecer o composto do título, 5-(3-fluorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etila (1,2 g, 4.81 mmol, 42,9% de rendimento), que foi usado sem purificação adicional. MS (m/z) 250 ($M+H^+$).

[0244]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



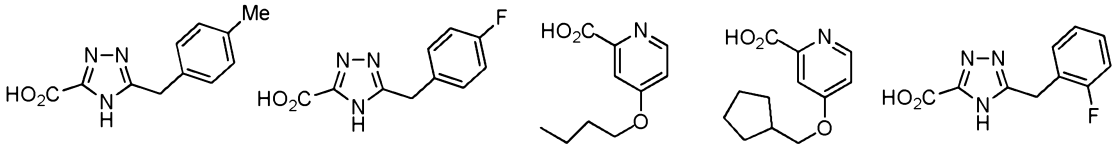
Preparo 61

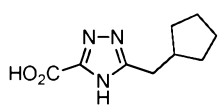
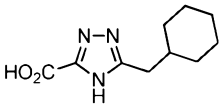
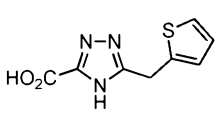
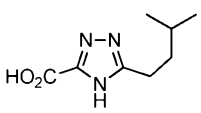
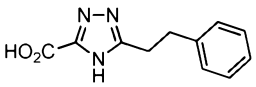
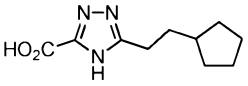
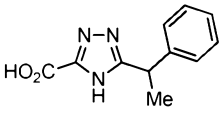
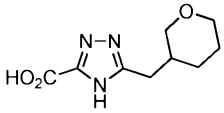
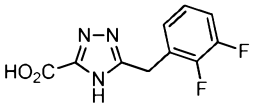
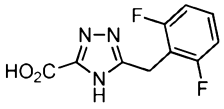
Ácido 5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico



[0245]A uma solução de 5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etila (8,29 g, 35,85 mmol) em THF (100 mL), adicionou-se uma solução de hidróxido de lítio (2,00 g, 84 mmol) em água (20 mL). A mistura foi agitada por 20 horas à temperatura ambiente. A reação foi concentrada para remover o THF e HCl concentrado foi adicionado até pH ~ 2, em cujo ponto, um sólido precipitou-se. A suspensão foi agitada por 15 minutos em um banho de gelo/água, filtrada, enxaguada com água fria e seca sob vácuo para fornecer 6,93 g (80% de rendimento) de cloridrato do ácido 5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico. MS (m/z) 204 ($M+H^+$).

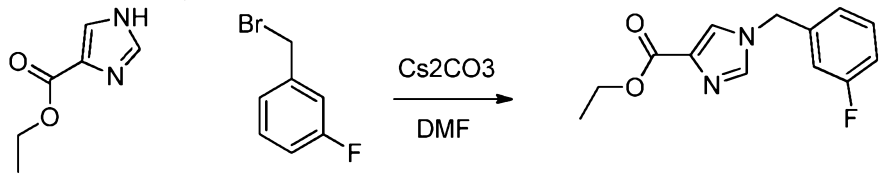
[0246]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



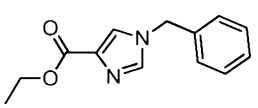
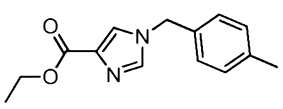
Preparo 62

1-(3-fluorobenzil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etila



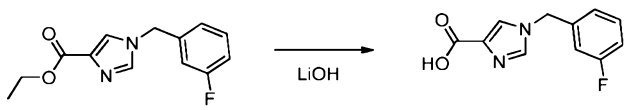
[0247]A uma solução de 1H-imidazol-4-carboxilato de etila (1 g, 7,14 mmol), Cs_2CO_3 (2,56 g, 7,85 mmol) em N,N-Dimetilformamida (DMF) (5 mL), adicionou-se 1-(bromometil)-3-fluorobenzeno (1,349 g, 7,14 mmol). A mistura de reação foi agitada por 5 horas. A LCMS mostrou que a reação estava concluída com o produto. Adicionou-se 150 mL de EtOAc, extraiu-se com água, salmoura e secou-se com Na_2SO_4. Todos os solventes foram evaporados para fornecer o produto bruto, 1-(3-fluorobenzil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etila (1,7 g, 6,85 mmol, 96% de rendimento). MS (m/z) 250 ($M+H^+$).

[0248]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.

Preparo 63

Ácido 1-(3-fluorobenzil)-1H-imidazol-4-carboxílico



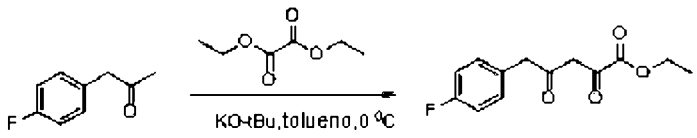
[0249]Hidróxido de lítio recentemente preparado (34,2 mL, 68,5 mmol) foi adicionado a uma solução agitada à temperatura ambiente de 1-(3-fluorobenzil)-1H-imidazol-4-carboxilato de etila (1,7 g, 6.8, mmol) em THF (25 mL) sob N_2. A reação foi então agitada a rt durante a noite e a LCMS mostrou sua conclusão. A reação foi concentrada e depois dissolvida em H_2O (10 mL). HCl 2N foi adicionado gota a gota até o pH=3. O sólido branco que se precipitou da reação foi separado por filtração e lavado com H_2O frio. O sólido foi seco sob vácuo durante a noite para obter o produto do título, ácido 1-(3-fluorobenzil)-1H-imidazol-4-carboxílico (1,2 g, 79,5%). MS (m/z) 221 ($M+H^+$).

[0250]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



Preparo 64

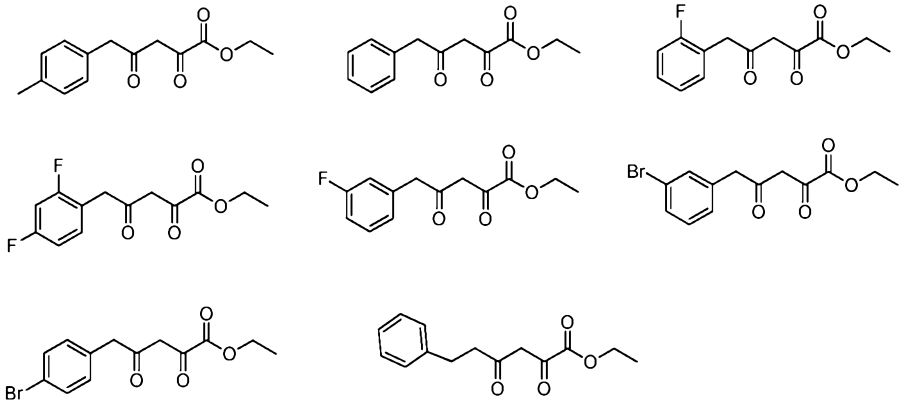
5-(4-fluorofenil)-2,4-dioxopentanoato de etila



[0251]A uma solução de 1-(4-fluorofenil)propan-2-ona (25 g, 164 mmol), oxalato de dietila (28,8 g, 197 mmol) em tolueno (300 mL) agitada sob nitrogênio a 0°C, adicionou-se terc-butóxido de potássio (23,97 g, 214 mmol) em tolueno (300 mL). A mistura de reação foi agitada a 0 ºC por 2 mais horas e então a rt durante a noite. A LCMS indicou que a reação estava concluída. Todo o tolueno foi removido, o resíduo dissolvido em água, neutralizado para pH = 6 e extraído duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura e secas com Na_2SO_4. Todos os solventes foram removidos para fornecer o composto do título, utilizado

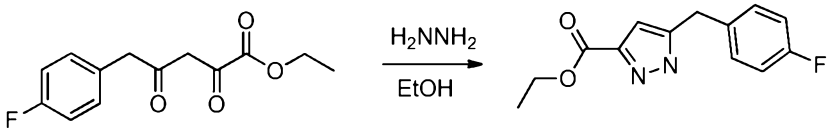
sem purificação adicional (32 g, 77%). MS (m/z) 253 ($M+H^+$).

[0252]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



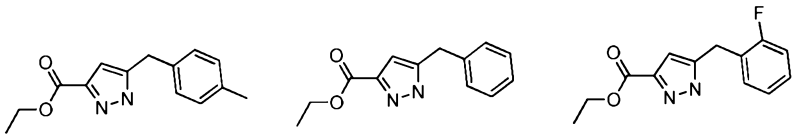
Preparo 65

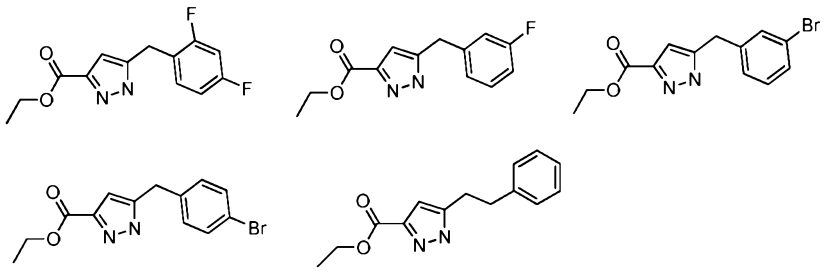
5-(4-fluorobenzil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila



[0253]Hidrazina (1,095 mL, 34,9 mmol) foi adicionada a uma solução agitada à temperatura ambiente de 5-(4-fluorofenil)-2,4-dioxopentanoato de etila (8 g, 31,7 mmol) em etanol (100 mL) sob N_2. A reação foi então aquecida ao refluxo (banho de óleo a 95 ºC) até que considerada concluída por HPLC (3 horas). A reação foi concentrada e purificada por cromatografia em sílica gel (carga de sólido, Isco, EtOAc 0-45% em hexano). Somente as frações puras foram combinadas e concentradas para obter o produto 5-(4-fluorobenzil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (4 g, 16,11 mmol, 50,8% de rendimento). MS (m/z) 249 ($M+H^+$).

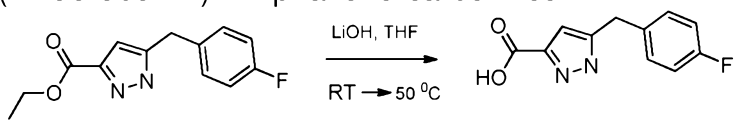
[0254]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.





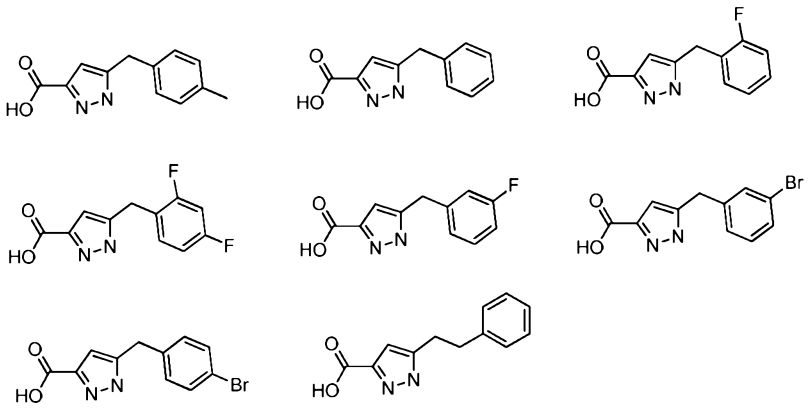
Preparo 66

Ácido 5-(4-fluorobenzil)-1H-pirazol-3-carboxílico



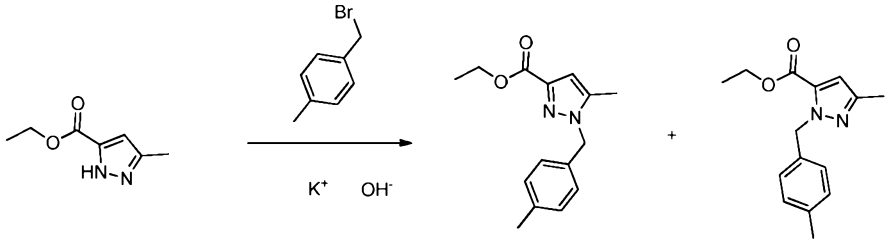
[0255]Uma solução de LiOH 2M aquoso (64,5 mL, 129 mmol) recentemente preparada foi adicionada a uma solução agitada à temperatura ambiente de 5-(4-fluorobenzil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (4 g, 16,11 mmol) em THF (65 mL) sob N_2. A reação foi então agitada a rt por 12 horas e a LCMS mostrou que estava 70% concluída. Aqueceu-se a 50 ºC por 2 horas e a reação foi concluída. A reação foi concentrada e depois dissolvida em 20 mL de H_2O. À solução aquosa agitada, adicionou-se HCl 2N HCl gota a gota até que o pH=4. P sólido branco que se precipitou da reação foi separado por filtração e lavado com H_2O frio. O sólido foi seco sob vácuo durante a noite (a 40 ºC) para obter o produto do título, ácido 5-(4-fluorobenzil)-1H-pirazol-3-carboxílico (3g, 85%). MS (m/z) 221 ($M+H^+$). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 12,59 - 13,70 (m, 1H), 7,01 - 7,41 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 3,95 (s, 2H).

[0256]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



Preparo 67

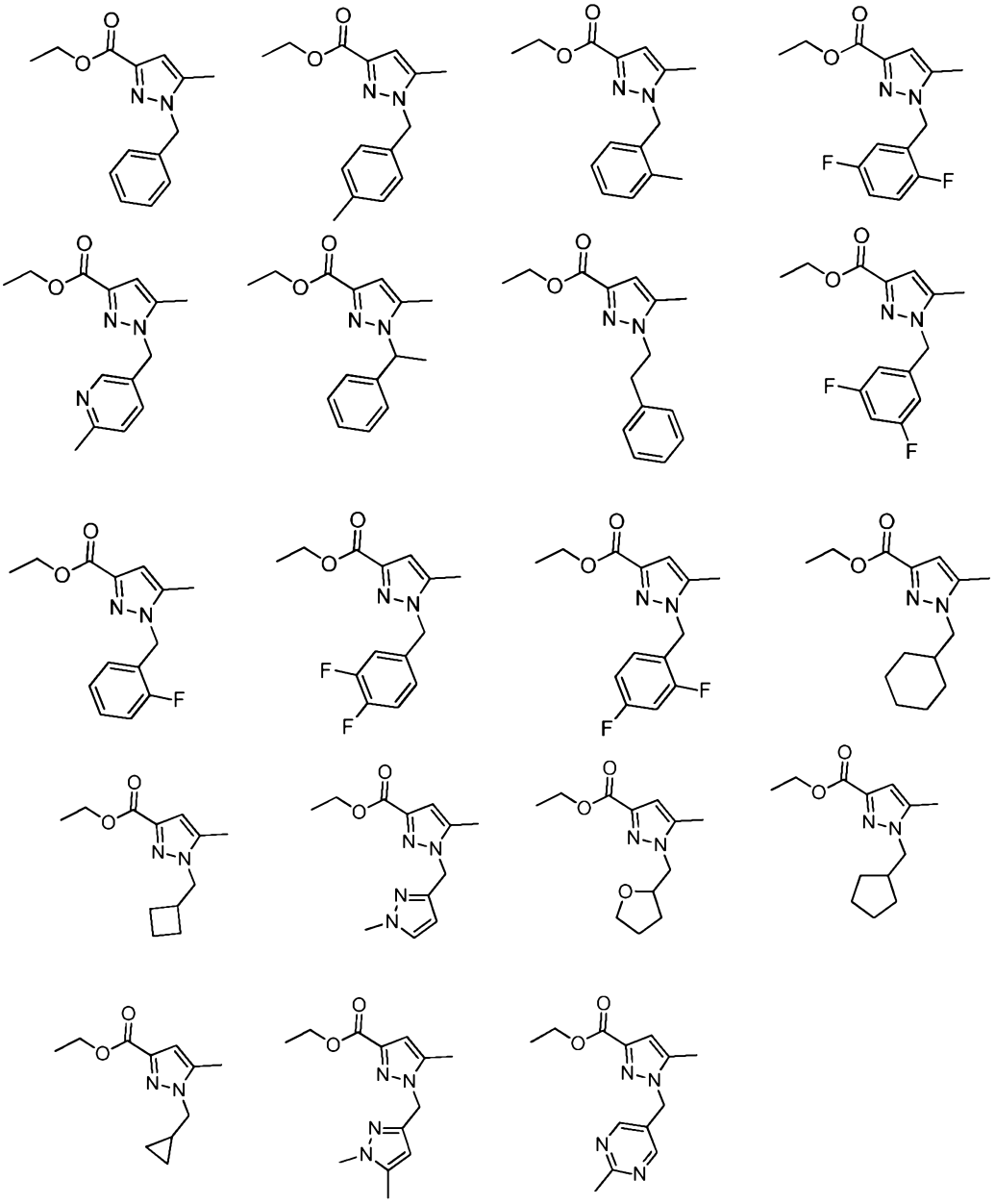
5-metil-1-(4-metilbenzil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila



[0257]A uma solução de 3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etila (607 mg, 3,94 mmol) em THF (20 mL), adicionou-se KOH (221 mg, 3.94 mmol). Após agitação por 1 hora a rt, a mistura de reação transformou-se na suspensão, então 1-(bromometil)-4-metilbenzeno (729 mg, 3,94 mmol) foi adicionado e aquecido ao refluxo. Depois de uma noite, a mistura de reação foi resfriada para rt e concentrada. O resíduo foi submetido ao Biotage (cartucho 50g / EtOAc 5% pré-umedecido/Hex / eluente: EtOAc 5% para 25%, depois mantido em EtOAc 25%/Hex) para fornecer 5-metil-1-(4-metilbenzil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (833 mg, 3,16 mmol, 80% de rendimento) em forma do produto desejado e o regioisômero 3-metil-1-(4-metilbenzil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila (58 mg, 0,220 mmol, 5,59% de rendimento). 5-metil-1-(4-metilbenzil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,13 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,62 (br. s., 1H), 5,36 (br. s., 2H), 4,42 (dd, J = 7,1; 1,3 Hz, 2H), 2,34 (br. s., 3H), 2,19 (s, 3H), 1,35 - 1,50 (m, 3H); MS (m/z) 259,1 ($M+H^+$). O regioisômero 3-metil-1-(4-metilbenzil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) d: 7,05 - 7,24 (m, 4H), 6,66 (br. s., 1H), 5,67 (br. s., 2H), 4,19 - 4,42 (m, 2H),

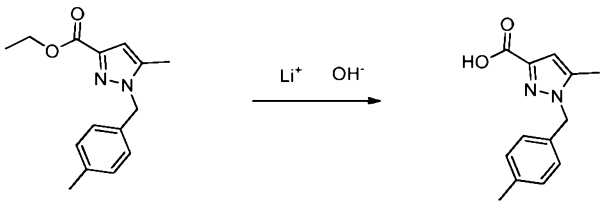
2,32 (d, J = 3,0 Hz, 6H), 1,27 - 1,40 (m, 3H).

[0258]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



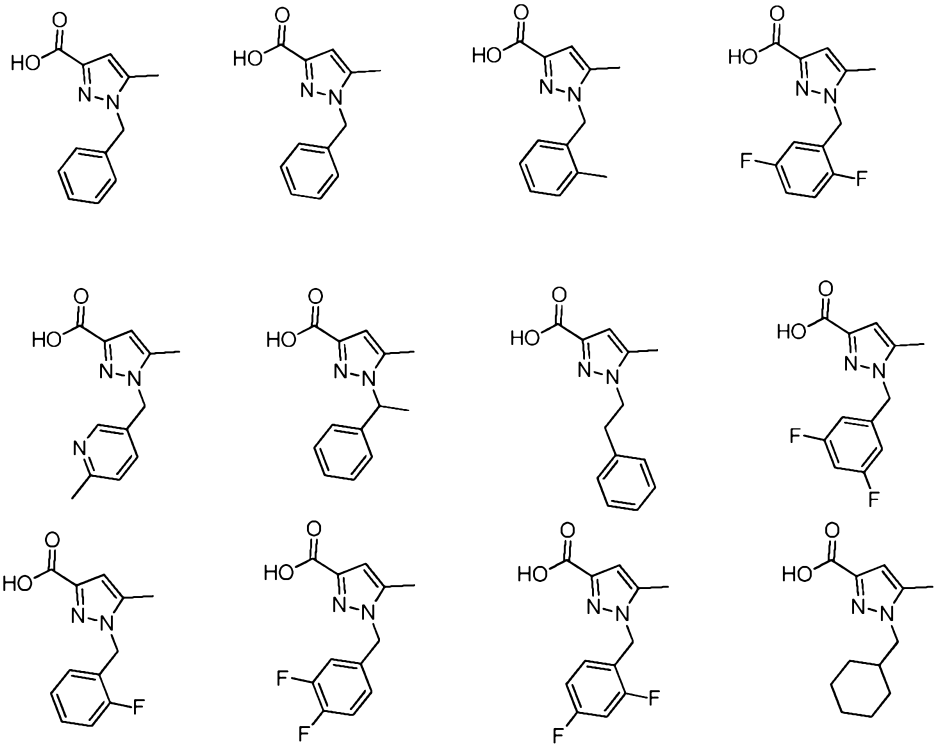
Preparo 68

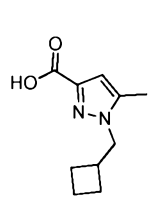
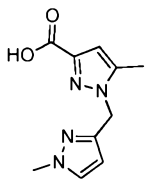
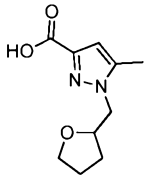
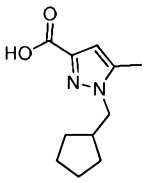
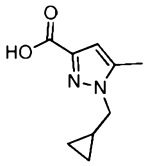
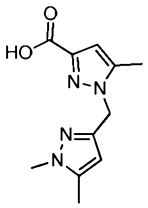
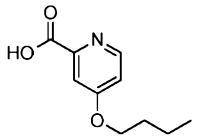
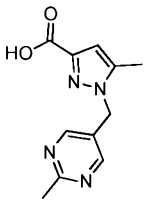
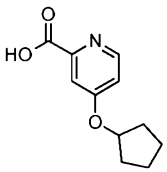
Ácido 5-metil-1-(4-metilbenzil)-1H-pirazol-3-carboxílico



[0259]A uma solução de 5-metil-1-(4-metilbenzil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (830 mg, 3,21 mmol) em THF (3,0 mL) e água (3,0 mL), adicionou-se hidróxido de lítio, H_2O (539 mg, 12,85 mmol) a rt. Após agitação durante a noite a rt, a mistura de reação foi concentrada no vácuo. A solução aquosa foi diluída com água (5 mL) e acidificada com HCl 1N (aproximadamente 5,1 mL) para pH 3-4. O sólido branco resultante foi coletado e seco em forno a vácuo para fornecer ácido 5-metil-1-(4-metilbenzil)-1H-pirazol-3-carboxílico (670 mg, 2,88 mmol, 90% de rendimento) em forma de sólido branco. MS (m/z) 231,1 ($M+H^+$). ^1H NMR (DMSO-d_6) d: 12,58 (br. s., 1H), 7,16 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

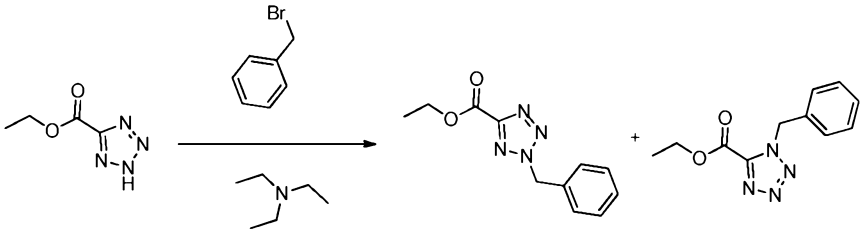
[0260]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



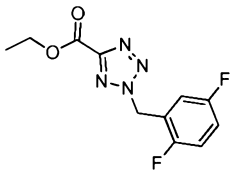
Preparo 69

2-benzil-2H-tetrazol-5-carboxilato de etila



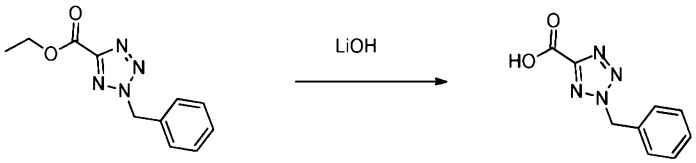
[0261]A uma solução de 2H-tetrazol-5-carboxilato de etila, sal de sódio (800 mg, 4,85 mmol) em DMF (8 mL), adicionou-se (bromometil)benzeno (1,151 mL, 9,69 mmol) a rt. Após agitação por 48 horas a rt, Et_3N (1,013 mL, 7,27 mmol) foi adicionado à mistura de reação, que foi então agitada durante a noite. Após adição de água, a mistura de reação foi extraída com EtOAc. A solução orgânica combinada foi lavada com água e salmoura, seca com $MgSO_4$. Após filtração e concentração, o resíduo foi submetido ao Biotage (cartucho com 50 g de sílica; eluente: EtOAc 5% para 15%, depois mantido EtOAc 15%/Hex) para fornecer 2-benzil-2H-tetrazol-5-carboxilato de etila (342 mg, 1.473 mmol, 30.4% de rendimento, não otimizado) como produto principal: MS (m/z) 233.1 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO-d_6) d: 7,36 - 7,46 (m, 5H), 6,05 (s, 2H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, 3H). O regioisômero 1-benzil-1H-tetrazol-5-carboxilato de etila (87 mg, 0.375 mmol, 7,73% de rendimento) foi obtido como produto secundário: ^1H NMR (DMSO-d_6) d: 7,29 - 7,43 (m, 5H), 5,92 (s, 2H), 4,44 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, 3H) (Observação: alguma mistura de ambos os produtos foi também obtida).

[0262]O intermediário a seguir, utilizado para o preparo dos compostos nos títulos de exemplos, foi sintetizado empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



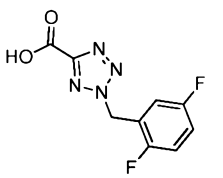
Preparo 70

Ácido 2-benzil-2H-tetrazol-5-carboxílico



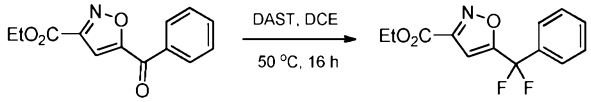
[0263]A uma solução de 2-benzil-2H-tetrazol-5-carboxilato de etila (338 mg, 1,455 mmol) em THF (3 mL) e água (3.00 mL), adicionou-se LiOH (183 mg, 4,37 mmol). Após agitação por 1 hora a rt, a mistura de reação foi concentrada no vácuo e a solução aquosa residual foi acidificada com HCl 1N (pH em torno de ~2-3). Uma pequena quantidade de sólidos brancos precipitou-se. Após coletar os sólidos, a solução aquosa foi colocada em uma capela e deixou-se que a água evaporasse lentamente. Outro sólido branco foi obtido (essa etapa foi seguida duas vezes mais. Observação: algum produto era ainda detectado na água). O sólido combinado foi seco em um forno a vácuo a 50 °C para fornecer ácido 2-benzil-2H-tetrazol-5-carboxílico (167,4 mg, 0,820 mmol, 56,3% de rendimento) em forma de sólidos brancos. MS (m/z) 205,0 ($M+H^+$). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 14,30 (br. s., 1H), 7,33 - 7,49 (m, 5H), 6,03 (s, 2H).

[0264]O intermediário a seguir, utilizado para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foi sintetizado empregando métodos análogos àqueles descritos acima.



Preparo 71

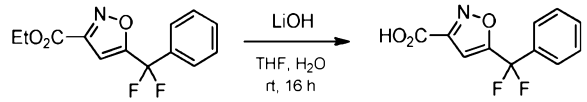
5-(difluoro(fenil)metil)isoxazol-3-carboxilato de etila



[0265]5-benzoilisoxazol-3-carboxilato de etila (630 mg, 2,57 mmol) foi dissolvido em 2 mL de dicloroetano (DCE), e então uma solução de DAST (0,944 mL, 7,71 mmol) em 2 mL de DCE foi adicionada gota a gota a 0 °C. A mistura de reação foi mantida a 50 °C por 16 horas e, depois, foi concentrada. O resíduo marrom resultante foi purificado por Isco Combiflash (EtOAc 10%-30%/Hexano; coluna: 80 g Isco RediSep). As frações coletadas que continham o produto foram combinadas e concentradas para fornecer o produto desejado em forma de óleo amarelo (207 mg, 31% de rendimento). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 7,56 - 7,64 (m, 2H), 7,45 - 7,56 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 4,45 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H); MS (m/z): 268 ($M+H^+$).

Preparo 72

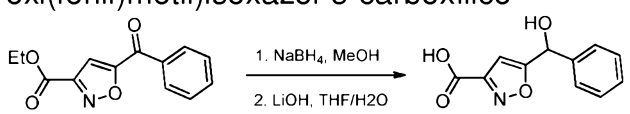
Ácido 5-(difluoro(fenil)metil)isoxazol-3-carboxílico



[0266]5-(difluoro(fenil)metil)isoxazol-3-carboxilato de etila (207 mg, 0,775 mmol) foi dissolvido em 2 mL de THF e então hidróxido de lítio monoidratado (48,8 mg, 1,162 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi mantida a rt por 16 horas. A mistura de reação foi neutralizada adicionando uma solução de HCl 4N/dioxano gota a gota. A mistura foi então filtrada, e o filtrado foi concentrado até um óleo amarelo (185 mg, 100% de rendimento). MS (m/z): 240 ($M+H^+$).

Preparo 73

Ácido 5-(hidroxi(fenil)metil)isoxazol-3-carboxílico

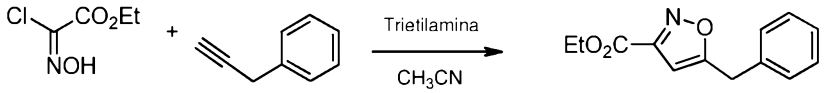


[0267]5-benzoilisoxazol-3-carboxilato de etila (400 mg, 1,631 mmol) foi dissolvido

em 5 mL de MeOH e então $NaBH_4$ (93 mg, 2,447 mmol) foi adicionado a 0 °C. A mistura de reação foi mantida a rt por 16 horas. A mistura foi concentrada e depois particionada entre $NaHCO_3$ (aq) saturado e DCM. A camada orgânica foi concentrada e dissolvida em 1 mL de THF. Uma solução aquosa de LiOH (1,2 mL, solução 50 mg/mL) foi adicionada a essa solução de THF. A mistura foi mantida a rt por 16 horas. Uma solução de HCl (0,8 mL, 4N em dioxano) foi adicionada à mistura. A camada orgânica foi separada e concentrada até um óleo amarelo (190 mg, 53% de rendimento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7,26 - 7,54 (m, 6H), 6,50 (s, 2H), 5,91 (s, 1H); MS (m/z): 220 ($M+H^+$).

Preparo 74

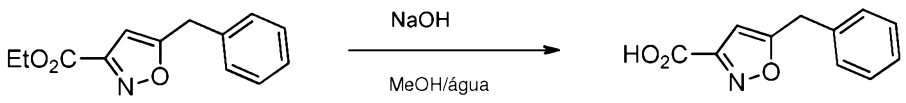
5-benzilisoxazol-3-carboxilato de etila



[0268]Uma solução do 2-cloro-2-(hidroxiimino)acetato de etila (39,1 g, 258 mmol) foi dispensada em uma solução de prop-2-in-1-ilbenzeno (10 g, 86 mmol) e trietilamina (29,4 mL, 430 mmol) em CH_3CN (300 mL). Após permanecer em repouso durante a noite a 80 °C, o solvente foi removido no vácuo. O produto bruto foi dissolvido em EtOAc (200 mL) e lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio (50 mL), água (50 mL) e salmoura saturada (50 mL). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de sódio e evaporada no vácuo para fornecer 5-benzilisoxazol-3-carboxilato de etila (6 g, 25.9 mmol, 30% de rendimento) em forma de sólido amarelo. Usado diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (m/z): 232 ($M+H^+$).

Preparo 75

Ácido 5-benzilisoxazol-3-carboxílico

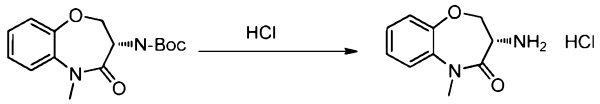


[0269]Uma solução do 5-benzilisoxazol-3-carboxilato de etila (6 g, 25,9 mmol) foi dispensada em uma solução do hidróxido de sódio (2,1 mL, 78 mmol) em metanol

(100 mL) e água (10 mL). Após permanecer em repouso por 2 horas a 20 °C, o solvente foi removido no vácuo. O resíduo foi acidificada com HCl diluído (20 mL) e então extraído com EtOAc (50 mL). A fase orgânica foi lavada com água (20 mL) e salmoura saturada (20 mL) e seca com sulfato de sódio. A evaporação no vácuo forneceu ácido 5-benzilisoxazol-3-carboxílico (3,2 g, 15,31 mmol, 59,0% de rendimento) em forma de sólido amarelo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 14,0 (bs, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 5H), 6,6 (s, 1H), 4,2 (s, 2H); MS (m/z): 204 ($M+H^+$).

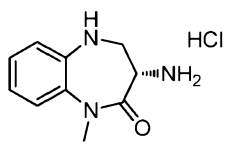
Preparo 76

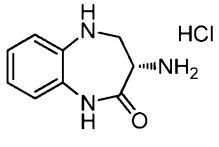
Cloridrato de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona

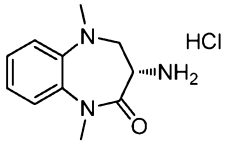


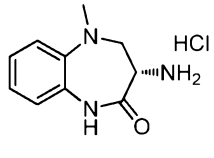
[0270]A uma solução de (5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (28 g, 96 mmol)) em DCM (300 mL), adicionou-se HCl 4M (71,8 mL, 287 mmol), e a reação agitada sob nitrogênio à temperatura ambiente por 3 horas. Os solventes foram evaporados até a secagem completa para produzir o composto bruto que foi triturado com éter dietílico (200 mL), filtrado e seco no vácuo para fornecer cloridrato de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (22,2 g, 97 mmol, 101% de rendimento) em forma de sólido marrom. MS (m/z): 193,20 ($M+H^+$).

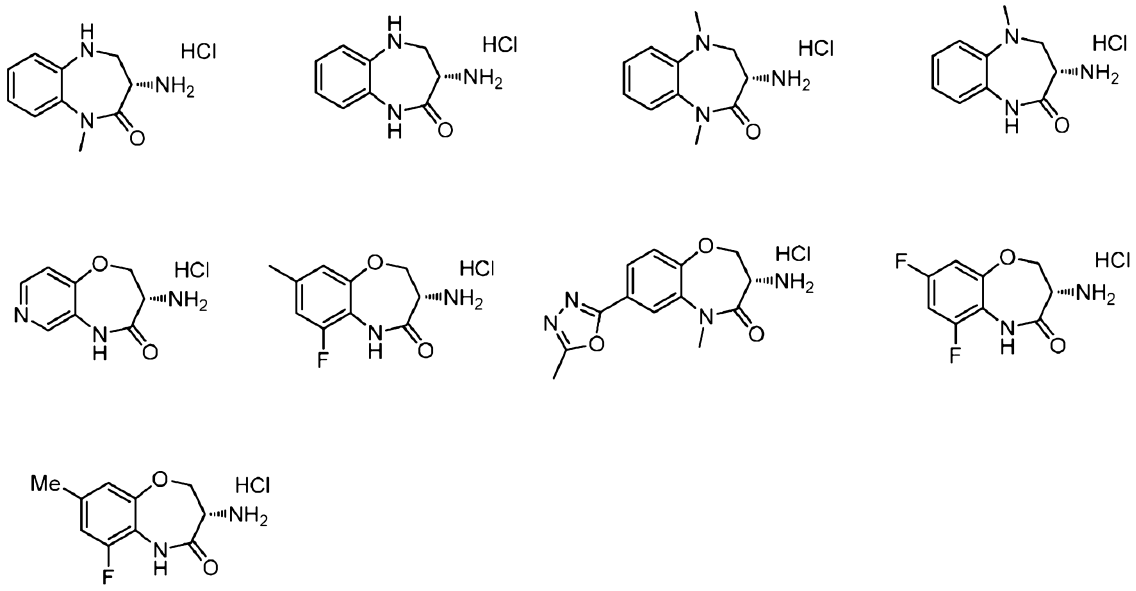
[0271]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.





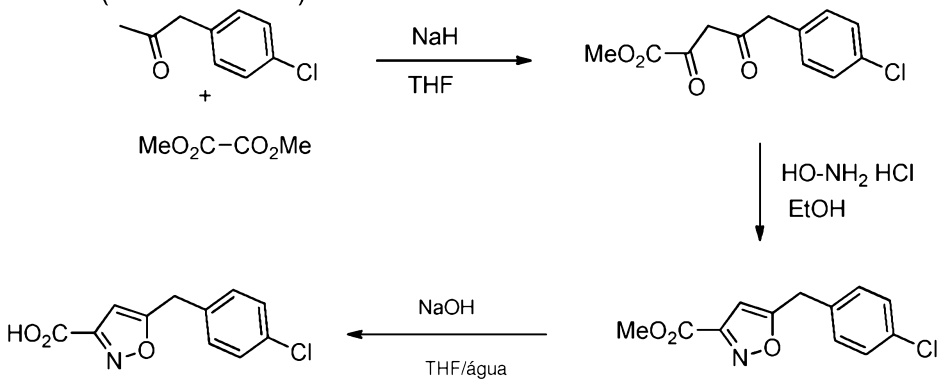






Preparo 77

Ácido 5-(4-Clorobenzil)isoxazol-3-carboxílico



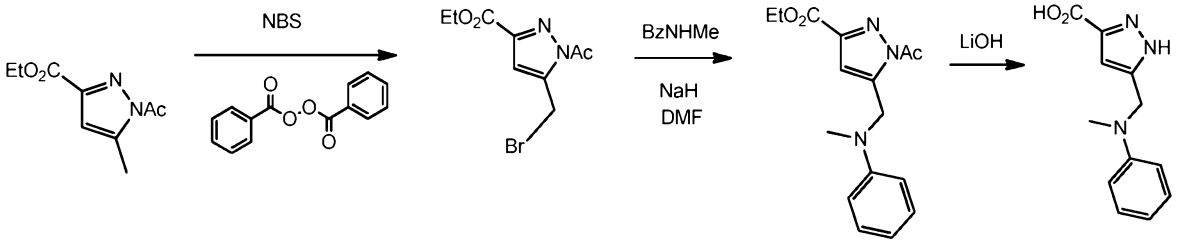
[0272]A uma solução de 1-(4-clorofenil)propan-2-ona (10 g, 59,3 mmol) em THF (150 mL) em um banho de gelo, adicionou-se NaH (1,423 g, 59,3 mmol) em porções durante 30 minutos. Adicionou-se oxalato de dimetila (7,0 g, 59,3 mmol) à temperatura ambiente por 1 hora e a mistura foi agitada a 25 °C por 2 horas. O solvente foi removido no vácuo e o resíduo foi dissolvido em EtOAc que foi lavado com água. A fase aquosa foi separada e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4, filtradas e concentradas no vácuo para fornecer 5-(4-clorofenil)-2,4-dioxopentanoato de metila (15 g, 50,1 mmol, 84% de rendimento), em forma de óleo, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (m/z): 255/257 ($M+H^+$).

[0273]A uma solução de 5-(4-clorofenil)-2,4-dioxopentanoato de metila (5 g, 19,63 mmol) em etanol (80 mL), adicionou-se cloridrato de hidroxilamina (1,364 g, 19,63 mmol) e então a mistura foi agitada a 78 °C por 2 horas monitoradas. O solvente foi removido no vácuo e o resíduo foi dissolvido em EtOAc que foi lavado com água. A fase aquosa foi separada e extraída com EtOAc. As fases orgânicas combinadas foram secas com Na_2SO_4, filtradas e concentradas no vácuo para fornecer 5-(4-clorobenzil)isoxazol-3-carboxilato de metila (4,7 g, 16,81 mmol, 86% de rendimento) em forma de sólido, que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional. MS (m/z): 252/254 ($M+H^+$).

[0274]A uma solução de 5-(4-clorobenzil)isoxazol-3-carboxilato de metila (100 mg, 0,397 mmol) em THF (5 mL) em um banho de gelo, adicionou-se uma solução de NaOH (15,89 mg, 0,397 mmol) em água (5 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas. O solvente foi removido no vácuo e o resíduo foi dissolvido em água. A solução aquosa foi acidificada pela adição de HCl 1N para pH=2-3. O sólido resultante que se depositou foi coletado por filtração e seco no vácuo para fornecer ácido 5-(4-clorobenzil)isoxazol-3-carboxílico puro (90 mg, 0,360 mmol, 91% de rendimento) em forma de sólido branco. MS (m/z): 238/240 ($M+H^+$).

Preparo 78

Ácido 5-((metil(fenil)amino)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico



[0275]A uma mistura de 1-acetil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (2 g, 10,19 mmol) e NBS (1,996 g, 11,21 mmol) em CCl_4 (20 mL), adicionou-se peroxianidrido benzoico (0,123 g, 0,51 mmol) à temperatura ambiente, seguido de refluxo por 5 horas. A LCMS mostrou o produto com algum material de partida deixado. Removeu-se todo o solvente e o resíduo foi purificado por cromatografia ultrarrápida por carga

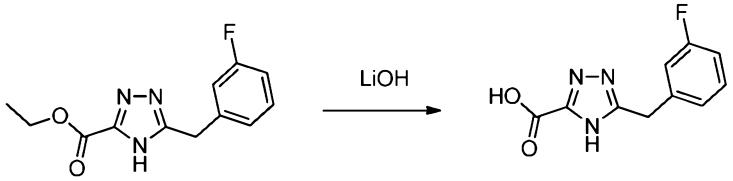
sólida (eluindo com acetato de etila 0-30% em hexano) para fornecer o produto. As frações foram combinadas e removeram-se todos os solventes para fornecer o produto bruto 1-acetil-5-(bromometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (1,6 g, 5,82 mmol, 57,1% de rendimento) MS (m/z) 232 /234 (M + H^+, - Acetil)

[0276]A uma solução de N-metilanilina (42,9 mg, 0,4 mmol) em DMF (2 mL) a 20 °C, adicionou-se NaH (21,84 mg, 0,546 mmol). A mistura de reação foi agitada por 5 minutos. Depois, adicionou-se 1-acetil-5-(bromometil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (100 mg, 0,364 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por mais 3 horas. A LCMS indicou que a reação estava concluída. A reação foi interrompida com gotas de água e os solventes foram removidos até a secagem completa. O 1-acetil-5-((metil(fenil)amino)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila bruto (100 mg, 91%) foi usado para hidrólise sem purificação adicional. MS (m/z) 260 (M + H^+ - Acetil).

[0277]A uma solução de 1-acetil-5-((metil(fenil)amino)metil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila (110 mg, 0,365 mmol) em THF (2 mL), adicionou-se uma solução de LiOH (1,825 mL, 3,65 mmol) em água (1,0 mL) . A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas e então aquecida a 50 ºC por 4 horas, quando então a LCMS mostrou que a hidrólise estava concluída. Resfriou-se para 0 ºC e HCl 1 foi adicionado até pH=2. O sólido resultante foi filtrado e seco sob vácuo. O ácido 5-((metil(fenil)amino)metil)-1H-pirazol-3-carboxílico (80 mg, 95%) foi usado como tal sem purificação adicional. MS (m/z) = 231 (M + H^+)

Preparo 79

Ácido 5-(3-fluorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico

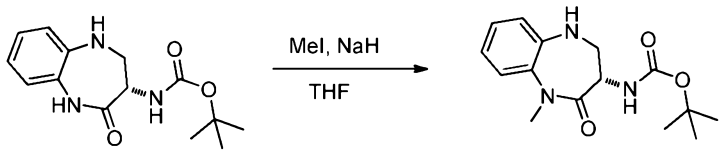


[0278]LiOH preparado recentemente (11,03 mL, 22,07 mmol) foi adicionado a uma solução agitada à temperatura de 5-(3-fluorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de

etila (1,1 g, 4,41 mmol) em THF (10 mL) sob N_2. A reação foi então agitada a rt por 5 horas e a LCMS mostrou que a reação estava concluída. A reação foi concentrada e então dissolvida em 10,0 mL de H_2O. HCl 2N foi adicionado gota a gota até que o pH= 4. O sólido branco que se precipitou da reação foi separado por filtração e lavado com H_2O gelado. O sólido foi seco sob vácuo durante a noite para obter o produto do título ácido 5-(3-fluorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (750 mg, 3,39 mmol, 77% de rendimento). MS (m/z) 222 ($M+H^+$).

Preparo 80

(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila

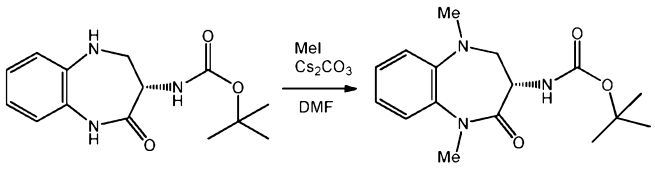


[0279]A uma suspensão de NaH (72,1 mg, 1,803 mmol) em THF (25 mL) agitada sob nitrogênio à temperatura ambiente, adicionou-se uma solução de (2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (500 mg, 1,803 mmol) em THF (10 mL) gota a gota durante 5 minutos. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e então iodometano (0,114 mL, 1,821 mmol) foi adicionado gota a gota durante 2 minutos. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 36 horas. A reação foi interrompida com água (40 mL) e extraída com EtOAc (3 x 75 mL). A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada para fornecer o produto bruto (700 mg). Este foi purificado por coluna de sílica gel usando EtOAc 25-50% em hexano para fornecer (1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (340 mg, 1,162 mmol, 64% de rendimento) em forma de sólido esbranquiçado. MS (m/z) 192,15 ([M-BOC] + H^+).

Preparo 81

(1,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato

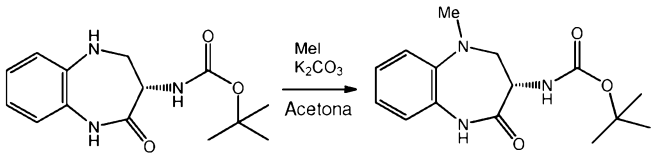
de (S)-terc-butila



[0280]A uma solução de (2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (167 mg, 0,602 mmol) em DMF (2 mL), adicionou-se Cs_2CO_3 (785 mg, 2,409 mmol) seguido por MeI (0,113 mL, 1,807 mmol). A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A solução foi diluída com EtOAc e lavada com água e salmoura, seca com Na_2SO_4 e concentrada. O material bruto foi purificado por coluna Biotage (EA 10 para 60%/Hexano) para fornecer (1,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (123 mg, 0,403 mmol, 66,9% de rendimento).

Preparo 82

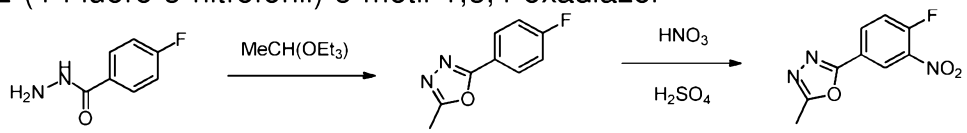
(1-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila



[0281]A uma suspensão de (2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (500 mg, 1,803 mmol) e carbonato de potássio (336 mg, 2,434 mmol) em acetona (10 mL), adicionou-se iodometano (1,240 mL, 19,83 mmol). A mistura de reação foi fechada com vedação e aquecida a 80 °C utilizando o operador CEM Microwave por 40 minutos. Após resfriar, a mistura de reação foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto (600 mg). O produto bruto foi purificado por cromatografia ultrarrápida em sílica gel (100-200 mesh) utilizando acetato de etila 20-40% em hexano como eluente para fornecer 1-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (390 mg, 1,298 mmol, 72,0% de rendimento). TLC: EtOAc 30% em hexano; Rf: 0,35. MS (m/z) 290,21 ($M+H^+$).

Preparo 83

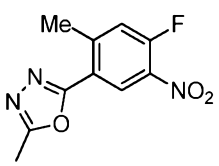
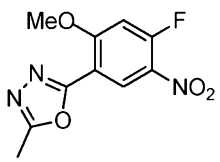
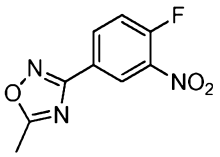
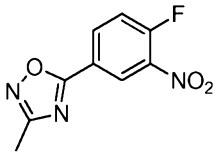
2-(4-Fluoro-3-nitrofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol



[0282]Uma suspensão de 4-fluorobenzohidrazida (18 g, 117 mmol) em 1,1,1-trietoxietano (85 mL, 467 mmol) foi aquecida a 150 °C. Após o refluxo por 24 horas a 150 °C, a solução de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, então um sólido precipitou-se. Após ser submetido a fluxos de nitrogênio por 2-3 minutos, o sólido resultante foi tratado com éter etílico 1-2% em hexano. Após coleta e lavagem do sólido com hexano seguido por secagem no vácuo a 50 ºC, 2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (17,80 g, 99 mmol, 85% de rendimento) foi obtido em forma de sólido marrom claro: MS (m/z) 179,0 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,97 - 8,10 (m, 2H), 7,38 - 7,51 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).

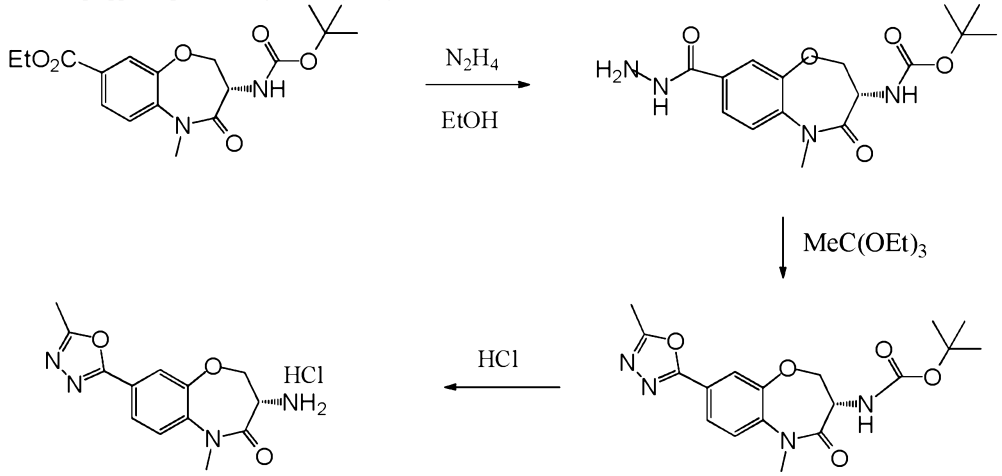
[0283]A uma suspensão (uma solução parcial, próxima da cor vermelho escuro) de 2-(4-fluorofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (2 g, 11,23 mmol) em H_2SO_4 concentrado (fumegante) (8 mL) a 0 °C, adicionou-se ácido nítrico (1,394 ml, 28,1 mmol) (a cor da solução havia se tornado amarelo alaranjado). Após 30 minutos a 0 °C, a solução de reação foi despejada em água fria (em torno de 300 mL). O sólido resultante foi coletado por filtração e lavado com água. O sólido bronzeado claro foi seca em um forno a vácuo a 50 ºC durante a noite para fornecer 2-(4-fluoro-3-nitrofenil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (2,28 g, 10,22 mmol, 91% de rendimento); MS (m/z) 224,0 ($M+H^+$); ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,61 (dd, J = 7,1; 2,3 Hz, 1H), 8,38 (ddd, J = 8,8; 4,3; 2,3 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 11,1; 8,8 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H).

[0284]Os intermediários a seguir, utilizados para o preparo de compostos nos títulos dos exemplos, foram sintetizados empregando métodos análogos àqueles descritos acima.

Preparo 84

(S)-3-amino-5-metil-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona, Cloreto do bis-cloridrato



[0285]Uma mistura de 3-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-8-carboxilato de (S)-etila (0,45 g, 1,235 mmol) e hidrazina anidra (0,465 mL, 14,82 mmol) em EtOH (5,0 mL) foi aquecida ao refluxo durante a noite. O solvente foi removido no vácuo, então o resíduo resultante foi suspenso em éter etílico, filtrado e lavado com éter etílico contendo etanol 5% para produzir (8-(hidrazinacarbonil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (253,0 mg, 58,5%) ; MS (m/z): 351,3 ($M+H^+$).

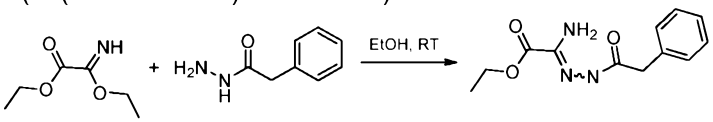
[0286]Uma suspensão de (8-(hidrazinacarbonil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (253,0 mg, 0,722 mmol) em 1,1,1-trietoxietano (2896 µL, 15,89 mmol) foi aquecida a 150 °C sob nitrogênio. Depois de 2 horas, a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente. Quando do resfriamento, o produto sólido precipitou-se e foi coletado por filtração depois lavado com uma pequena quantidade de éter etílico para fornecer (5-metil-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-

il)carbamato de (S)-terc-butila (165,0 mg, rendimento: 61%). ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) d: 7,89 (dd, J = 8,5; 1,9 Hz, 1H), 7,66 - 7,78 (m, 2H), 7,25 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,42 (br. s., 3H), 3,33 (br. s., 3H), 2,60 (s, 3H), 1,35 (s, 9H); MS (m/z): 375,3 (M+H$^+$).

[0287]A uma solução de (5-metil-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (165,0 mg, 0,441 mmol) em DCM (3,0 mL), adicionou-se uma solução de HCl 4M em 1,4 dioxano (1,653 mL, 6,61 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora. O produto sólido precipitou-se da mistura de reação e foi coletado por filtração, depois lavado com éter etílico para produzir (S)-3-amino-5-metil-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona, sal cloreto do bis-cloridrato (150,0 mg, 89%). MS (m/z): 275,1 (M+H$^+$).

Preparo 85

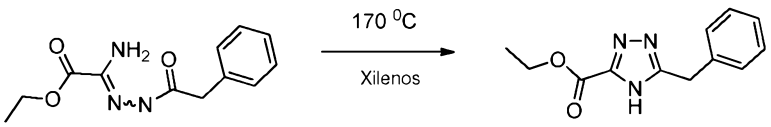
2-amino-2-(2-(2-fenilacetil)hidrazono)acetato de etila



[0288]A uma solução de 2-fenilacetohidrazida (20 g, 133 mmol) em etanol (75 mL) e éter dietílico (250 mL), adicionou-se 2-etoxi-2-iminoacetato de etila (20 g, 138 mmol). Agitou-se à temperatura ambiente for 4 horas. Um precipitado começou a formar-se depois de 10 minutos. O sólido resultante foi separado por filtração, enxaguado com éter dietílico e seco para fornecer 2-amino-2-(2-(2-fenilacetil)hidrazono)acetato de etila (27,85 g, rendimento: 82%) em forma de sólido branco, que foi usado sem purificação adicional. MS (m/z) 250 (M+H$^+$).

Preparo 86

5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etila

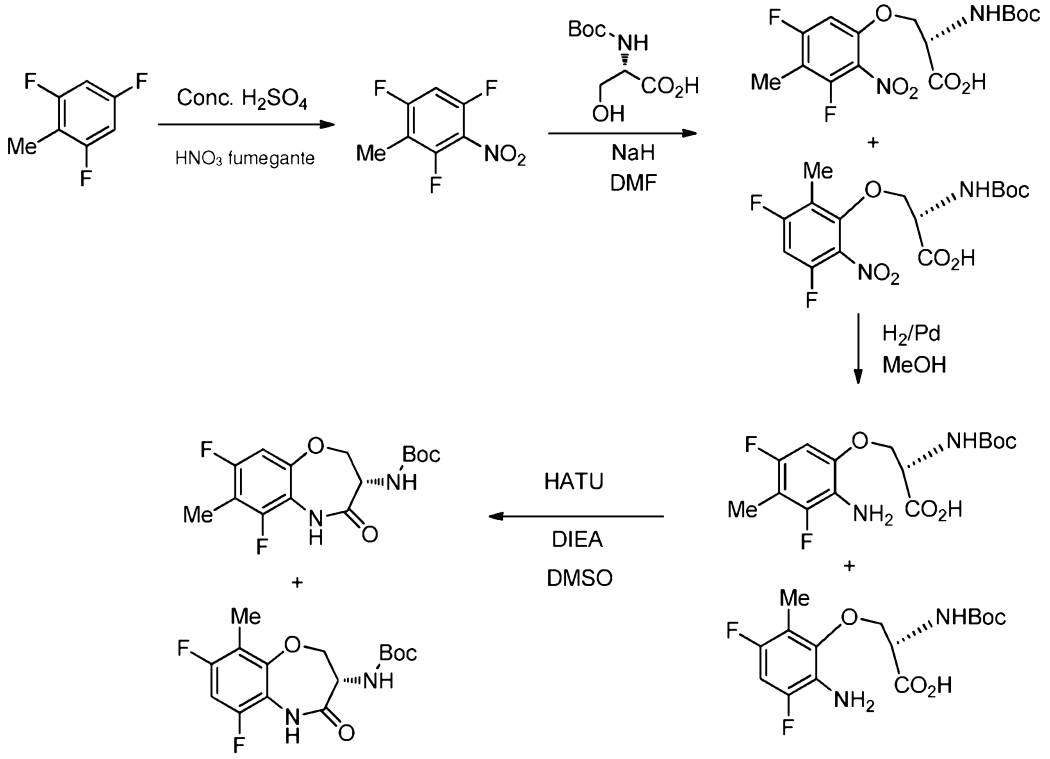


[0289]2-amino-2-(2-(2-fenilacetil)hidrazono)acetato de etila (27,85 g, 109 mmol) foi suspenso em xilenos (300 mL) e aquecido a 170 ºC por 24 horas com um aparelho

(Trap) de Dean-Stark. Inicialmente, uma mistura muito espessa formou-se e que ficou amarela clara e homogênea à medida que a reação progrediu. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente e um sólido precipitou-se. Adicionou-se éter dietílico e a mistura de reação foi agitada por 15 minutos em um banho de gelo/água. O sólido foi separado por filtração, enxaguado com éter dietílico e hexanos e seco para fornecer 5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etila (24,67 g, 95% de rendimento) em forma de sólido branco, que foi usado sem purificação adicional. MS (m/z) 232 ($M+H^+$).

Preparo 87

(6,8-difluoro-7-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila



[0290]A uma solução de 1,3,5-trifluoro-2-metilbenzeno (6,0 g, 41,1 mmol) em ácido sulfúrico (46,0 mL, 862 mmol) agitada a -10 °C, adicionou-se uma mistura de ácido nítrico (1,835 mL, 41,1 mmol) em ácido sulfúrico (15,32 mL, 287 mmol) gota a gota durante 10 minutos. A mistura de reação foi agitada de -10 a 15 °C por 1,5 horas, quando então a TLC indicou que o material de partida havia sido consumido. A mis-

tura de reação foi despejada em gelo-água (500 mL), extraída com DCM (250 mL), e a camada orgânica foi lavada com água (100 mL), seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada para fornecer 1,3,5-trifluoro-2-metil-4-nitrobenzeno (6,9 g, 31,3 mmol, 76% de rendimento) em forma de líquido amarelo. TLC: EtOAc 20% em hexano; Rf: 0,65. GCMS (m/z) 191 (M^+).

[0291]A uma solução de 1,3,5-trifluoro-2-metil-4-nitrobenzeno (6,9 g, 36,1 mmol) e NaH (2,89 g, 72,2 mmol) em DMF (70 mL) agitada sob nitrogênio a 0 °C, adicionou-se uma solução de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropanoico (7,41 g, 36,1 mmol) em DMF (70 mL) gota a gota durante 5 minutos. A mistura de reação foi agitada a 0-25 °C por 3 horas, quando então a TLC indicou que o material de partida havia sido consumido. Adicionou-se, então, HCl 0,5M (250 mL) e a fase aquosa foi extraída com EtOAc (500 mL). A camada orgânica foi lavada com água (100 mL x 2), seguida por salmoura (100 mL). A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada para produzir o ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluoro-2-metil-6-nitrofenoxi)propanoico bruto e ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluoro-4-metil-2-nitrofenoxi)propanoico (mistura 1:1) (12 g, 32 mmol, 89% de rendimento) em forma de goma amarela. Esse composto bruto foi levado à etapa seguinte. TLC: MeOH 10% em DCM; Rf: 0,3. MS (m/z) 375 ($M-H^+$).

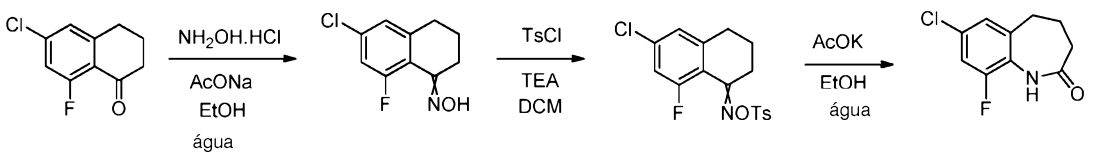
[0292]A uma solução do composto ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluoro-2-metil-6-nitrofenoxi)propanoico e ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-(3,5-difluoro-4-metil-2-nitrofenoxi)propanoico (1:1) (12 g, 32 mmol) em metanol (250 mL) agitada sob nitrogênio à temperatura ambiente, adicionou-se paládio suportado em carbono (2,55 g, 2,392 mmol) em porções durante 5 minutos. O conteúdo foi agitado sob hidrogênio a uma pressão de 60 PSI a 25 °C por 3 horas, quando então a TLC indicou que o material de partida havia sido consumido. A mistura de reação foi filtrada através de uma camada de celite, lavada com excesso de metanol (300 mL)

e concentrada para fornecer o composto bruto ácido (S)-3-(2-amino-3,5-difluoro-4-metilfenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico e ácido (S)-3-(2-amino-3,5-difluoro-6-metilfenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (mistura 1:1) (9 g, 92% de recuperação). TLC: MeOH 10% em DCM; Rf: 0,4. Esse composto foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

[0293]A uma solução do composto ácido (S)-3-(2-amino-3,5-difluoro-4-metilfenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico e ácido (S)-3-(2-amino-3,5-difluoro-6-metilfenoxi)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propanoico (1:1) (9 g, 26,0 mmol) e DIEA (6,81 mL, 39,0 mmol) em DMSO (90 mL) agitada sob nitrogênio a 20 °C, adicionou-se HATU (9,88 g, 26,0 mmol) em porções durante 5 minutos. A mistura de reação foi agitada a 25 °C por 20 horas, quando então a TLC indicou que o material de partida havia sido consumido. A reação foi interrompida com água (500 mL), extraída com EtOAc (300 mL) e a camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada para fornecer o produto bruto. Este foi purificado por HPLC preparativa fornecendo uma mistura regioisomérica de (6,8-difluoro-7-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila e (6,8-difluoro-9-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (1,98 g, 23%) em forma de sólido marrom claro. O regioisômero desejado foi isolado por HPLC quiral (coluna: Chiralpak-IC (250*30*5.0 µ), fase móvel: n-hexano:IPA (80:20), vazão: 30 mL/minuto) da mistura regioisomérica (2,57 g, 7,8 mmol) para fornecer (6,8-difluoro-7-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (710 mg, 27% de recuperação) em forma de sólido esbranquiçado. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,8 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 4,35 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,35 (s, 9H). MS (m/z) 329 ($M+H^+$).

Preparo 88

7-Cloro-9-fluoro-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona



[0294]A uma solução de 6-cloro-8-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (3,2 g, 16,11 mmol) em etanol (32 mL) e água (16 mL) agitada ao ar à temperatura ambiente, adicionou-se acetato de sódio (2,64 g, 32,2 mmol) e cloridrato de hidroxilamina (2,239 g, 32,2 mmol) em uma carga. A mistura de reação foi agitada a 100 °C por 1 hora. A reação foi monitorada por TLC utilizando acetato de etila 20% em hexano como fase móvel (eluição duas vezes). Quando concluída a reação, a mistura de reação foi evaporada até que completamente seca, e 25 mL de água foram adicionados. A suspensão foi agitada por 5 minutos e filtrada, lavada com água (10 mL), hexano (10 mL) e seca sob vácuo para fornecer 6-cloro-8-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona oxima (3,35g, 15,68 mmol, 97% de rendimento) em forma de sólido marrom claro, como mistura 1:1 de estereoisômeros syn e anti. MS (m/z) 214/216 ($M+H^+$).

[0295]A uma solução de 6-cloro-8-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona oxima (3,2 g, 14,98 mmol) e TEA (6,26 mL, 44,9 mmol) em DCM (90 mL) agitada sob nitrogênio a 5 °C, adicionou-se cloreto de tosila (8,57 g, 44,9 mmol) em porções durante 5 minutos. A mistura de reação foi deixada agitar a rt por 18 horas. Depois de concluída a reação (monitorada por TLC, acetato de etila 20% em hexano), a mistura de reação foi diluída com água, extraída com DCM (2 x 90 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com água (2 x 50mL), e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio anidro e evaporadas sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto. O produto bruto foi adicionado a uma coluna de sílica gel e eluído com Hexano/EtOAc. As frações coletadas com produto, provenientes da eluição com EtOAc 5-6% EtOAc, foram concentradas sob pressão reduzida para fornecer 6-cloro-8-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona O-tosil oxima (3,0 g, 6,61 mmol, 44,1% de rendimento) em forma de sólido marrom claro, como uma mis-

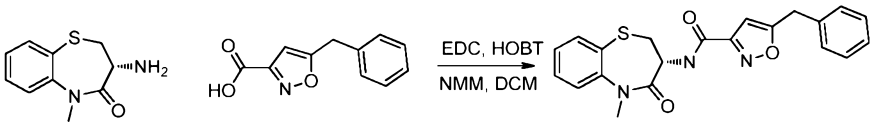
tura 4:1 não atribuída de estereosiômeros syn e anti. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 7,95 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,8 (m, 2H); MS (m/z) 368/370 ($M+H^+$).

[0296]A uma solução de 6-cloro-8-fluoro-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona O-tosil oxima (3 g, 8,16 mmol) em etanol (150 mL) e água (80 mL), adicionou-se acetato de potássio (17,61 g, 179 mmol) e a mistura de reação foi agitada a 100 °C por 16 horas. Quando concluída a reação (a reação foi monitorada por TLC ; acetato de etila 30% em hexano), a mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida para remover o etanol, permanecendo a camada aquosa que foi diluída adicionalmente com água (5mL) e resfriada por 30 minutos a 5 °C. O precipitado sólido resultante formado foi separado por filtração, lavado com água fria, hexano e seco sob vácuo para fornecer 7-cloro-9-fluoro-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (1 g, 4,16 mmol, 51,0% de rendimento) em forma de sólido marrom. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,43 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,15 (m, 4H); MS (m/z) 213/215 ($M+H^+$).

Exemplo 1

Método A

(R)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida



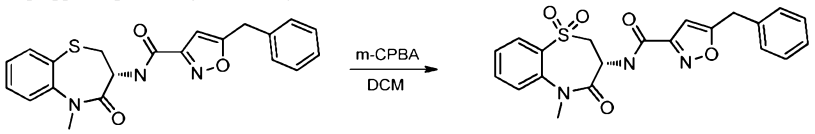
[0297]A uma solução de ácido 5-benzilisoxazol-3-carboxílico (208 mg, 0,919 mmol) em DCM (30 mL), adicionou-se cloridrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (129 mg, 0,674 mmol) e 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidratado (103 mg, 0,674 mmol), depois 4-metilmorfolina (0,202 mL, 1,839 mmol). Agitou-se a rt por 5 minutos, então adicionado (R)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]tiazepin-4(5H)-ona, cloridrato (150 mg, 0,613 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25 °C por 5 horas. A LCMS mostrou o produto e que a reação estava concluída. Removeu-se todo o DCM e adicionou-se 200 mL de EtOAc e

a mistura foi lavada com água, 0.1N HCl aq, $NaHCO_3$ aq e salmoura. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e concentrada sob pressão reduzida para fornecer o produto bruto. A purificação por ISCO (eluindo com EtOAc 0-50% em hexano) forneceu o composto do título como (R)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida. O resíduo foi triturado com éter e hexano. O sólido resultante foi filtrado, enxaguado com hexano e coletado (200 mg, 83%). 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 8,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 7,44 - 7,19 (m, 6 H), 6,52 (s, 1 H), 4,62 - 4,43 (m, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 3,52 (dd, *J* = 6,8; 11,4 Hz, 1 H), 3,71- 3,44 (m, 1 H), 3,30 (s, 3 H). MS (m/z) 394 ($M+H^+$).

Exemplo 2

Método B

(R)-5-benzil-N-(5-metil-1,1-dioxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida



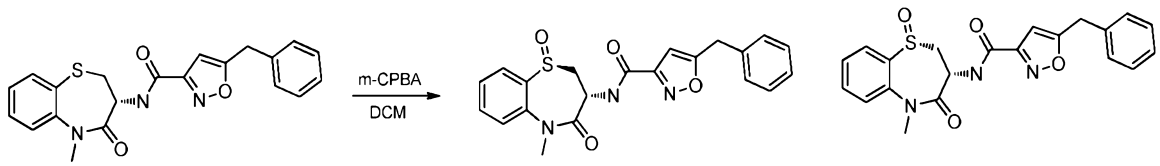
[0298]A uma solução de (R)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (69 mg, 0,175 mmol) em DCM (15 mL), adicionou-se ácido 3-clorobenzoperoxoico (101 mg, 0,438 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada por 1 hora a 0 °C e aquecida para rt, então agitada por 12 horas a rt. A reação foi interrompida com uma solução fria de NaOH aquosa 1N. Após extração com DCM, a solução orgânica combinada foi lavada com solução de $Na_2S_2O_3$ 2,5% aquosa e salmoura. Após secagem com $MgSO_4$, filtração e concentração, o resíduo foi submetido à cromatografia em coluna (ISCO 40 g, eluente: EtOAc 5% para 50%/Hex) para fornecer (R)-5-benzil-N-(5-metil-1,1-dioxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (60 mg, 0,141 mmol, 80% de rendimento) em forma de goma. Trituração com DCM e hexano para

fornecer o sólido branco. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 9,14 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 8,06 - 7,90 (m, 2 H), 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,64 (t, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,49 - 7,19 (m, 5 H), 6,52 (s, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 4,72 (dt, *J* = 7,5; 11,2 Hz, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 4,14 - 3,95 (m, 2 H), 3,29 (s, 3 H), MS (m/z) 426 ($M+H^+$).

Exemplos 3 e 4

Método C

5-benzil-N-((1S,3R)-5-metil-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida e 5-benzil-N-((1R,3R)-5-metil-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida



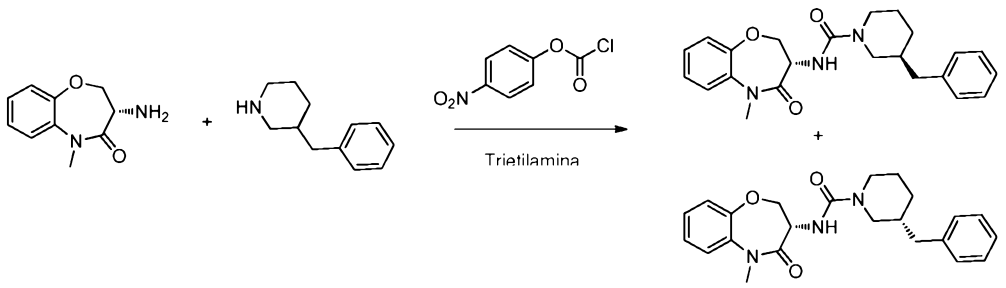
[0299]A uma solução de (R)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (75 mg, 0,191 mmol) em DCM (15 mL), adicionou-se ácido 3-clorobenzoperoxoico (54,8 mg, 0,238 mmol) a 0 °C. A mistura de reação foi agitada por 1 hora a 0 °C e aquecida para rt, então agitada por 12 horas a rt. A reação foi interrompida com solução fria de NaOH 1N aquoso. Após extração com DCM, a solução orgânica combinada foi lavada com solução de $Na_2S_2O_3$ 2,5% aquoso e salmoura. Após secagem com $MgSO_4$, filtração e concentração, o resíduo foi submetido à cromatografia em coluna (ISCO 40 g, eluente: EtOAc 0% para 40%, depois para 60%/Hex) para fornecer 2 isômeros, 5-benzil-N-((1R,3R)-5-metil-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (64 mg, 0,156 mmol, 82% de rendimento)) e 5-benzil-N-((1S,3R)-5-metil-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (14 mg, 0,034 mmol, 17,94% de rendimento. 5-benzil-N-((1S,3R)-5-metil-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida. MS (m/z) 410 ($M+H^+$). 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 9,06 (d, J =

7,8 Hz, 1 H), 7,88 - 7,75 (m, 1 H), 7,73 - 7,63 (m, 2 H), 7,55 -7,44 (m, 1 H), 7,42 - 7,20 (m, 4 H), 6,54 (s, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 4,73 (dt, J = 7,6; 11,1 Hz, 1 H), 4,22 (s, 2 H),3,83 (dd, J = 7,5; 14,5 Hz, 1 H), 3,53 (dd, J = 11,1; 14,4 Hz, 1 H), 3,25 (s, 3 H). 5-benzil-N-((1R,3R)-5-metil-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]tiazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida, MS (m/z) 410 ($M+H^+$), ^1H NMR (DMSO-d_6) 8,89 - 9,19 (m, 1H), 7,56 - 7,86 (m, 4H), 7,22 - 7,48 (m, 5H), 6,51 (s, 1H), 4,45 - 4,65 (m, 2H), 4,13 - 4,35 (m, 3H), 3,30 (s, 3H).

Exemplo 5

Método D

3-Benzil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)piperidina-1-carboxamida



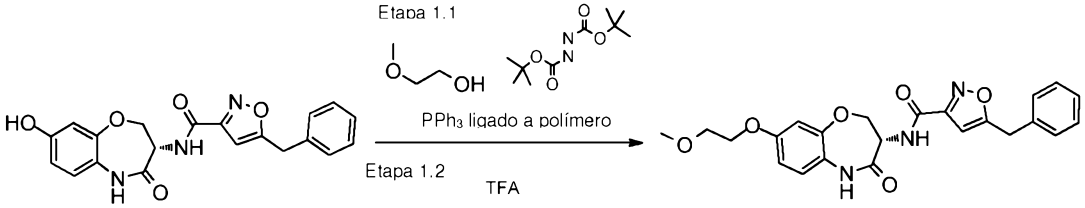
[0300]A uma suspensão de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona, cloridrato (100 mg, 0,437 mmol) e Et_3N (0,152 mL, 1.093 mmol) em THF (4 mL), adicionou-se carbonocloridrato de 4-nitrofenila (97 mg, 0,481 mmol) a 0 °C. Após 45 minutos, 3-benzilpiperidina (0,085 mL, 0,481 mmol) e Et_3N (0,091 mL, 0,656 mmol) foram adicionados e aquecidos para rt. Depois de 2 horas a rt, a mistura de reação foi concentrada, então diluída com MeOH-DMSO (2 mL, 1:1). Após filtração através do filtro de seringa Acrodisc CR 25 mm com membrana de PTFE 0,2 uM, a solução foi purificada por HPLC (Waters, coluna: Waters Sunfire 30x150 mm, eluente: Acetonitrila:Água TFA 50-100%, vazão: 50 mL/minuto) para fornecer 3-benzil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)piperidina-1-carboxamida (52,2 mg, 0,123 mmol, 28,2% de rendimento, não otimizado) em mistura de diastereoisômeros. MS (m/z) 393,9 ($M+H^+$). Após separação utilizando uma

coluna quiral (Chiralpak IA-H, eluente: Cossolvente: IPA,% Cossolvente: 30% Isocrática, Vazão = 4 mL/minuto), dois diastereoisômeros foram obtidos sem atribuição da estereoquímica absoluta ao C-3 piperidina. Isômero A (9,9 mg): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,14-7,36 (m, 9H), 5,50 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,86 (dt, J = 11,1; 6,8 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 9,7; 7,5 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 11,2; 9,7 Hz, 1H), 3,87 (dt, J = 13,1; 1,6 Hz, 1H), 3,72 - 3,81 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,88 (ddd, J = 12,9; 11,4; 3,2 Hz, 1H), 2,52 - 2,69 (m, 2H), 2,45 (dd, J = 13,6; 8,1 Hz, 1H), 1,65 - 1,81 (m, 3H), 1,36 - 1,46 (m, 1H), 1,06 - 1,18 (m, 1H), MS (m/z) 393,9 ($M+H^+$), Isômero B (13,9 mg): ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,09 - 7,73 (m, 9H), 5,51 (br. s., 1H), 4,79 - 4,92 (m, 1H), 4,59 - 4,70 (m, 1H), 4,10 - 4,20 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,77 - 2,93 (m, 1H), 2,40 - 2,67 (m, 3H), 1,63 - 1,81 (m, 3H), 1,38 - 1,49 (m, 1H), 1,06 - 1,20 (m, 1H), MS (m/z) 393,9 ($M+H^+$).

Exemplo 6

Método E

(S)-5-benzil-N-(8-(2-metoxietoxi)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida



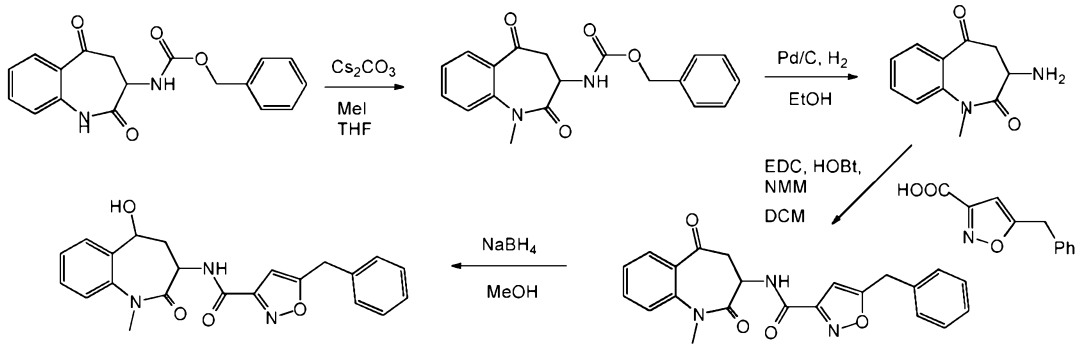
Exemplo 21

[0301]PPh_3 ligado a polímero (carga 1,6 mmol/g, 2,5 eq, 268 mg), (S)-5-benzil-N-(8-hidroxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (65 mg, 0,171 mmol) e 2-metoxietanol (0,027 mL, 0,343 mmol) foram combinados em THF (3 mL). Em seguida, adicionou-se azodicarboxilato de di-terc-butila (79 mg, 0,343 mmol) e a mistura foi agitada a rt por 20 horas. Adicionou-se TFA (0,066 mL, 0,857 mmol) e a mistura foi agitada por 1 hora. A reação foi filtrada através de Celite, enxaguada com MeOH 10%/DCM e concentrada. O produto bruto foi particionado entre DCM e $NaHCO_3$ saturado e as camadas foram separadas. As fases orgânicas

foram concentradas e purificadas por cromatografia ultrarrápida, Biotage (coluna com 4 g de sílica; MeOH 0,5-3%/DCM (mais NH_4OH), 15 minutos) para fornecer 37 mg de espuma branca com 48% de rendimento. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,92 (s, 1H), 8,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 5H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,70 - 6,79 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,80 (dt, J = 10,8; 7,4 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,5; 6,7 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,01 - 4,13 (m, 2H), 3,60 - 3,68 (m, 2H), 3,30 (s, 3H); MS (m/z) 438,3 ($M+H^+$).

Exemplo 7

5-Benzil-N-(1-hidroxi-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida



[0302](2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de benzila (400 mg, 1,233 mmol) foi dissolvido em 10 mL de THF, e então Cs_2CO_3 (1,0 g, 3,08 mmol) foi adicionado, seguido por iodeto de metila (0,116 mL, 1,850 mmol). A mistura de reação foi mantida à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi então filtrada. O filtrado foi concentrado e então purificado por Isco Combiflash (EtOAc 15%-80%/Hexano; coluna: 40 g Isco RediSep). As frações que continham o produto foram combinadas e concentradas para fornecer (1-metil-2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il) carbamato de benzila em forma de óleo amarelo (290 mg, 70% de rendimento). 1H NMR ($CDCl_3$) d ppm 7,53 - 7,72 (m, 2H), 7,26 - 7,44 (m, 6H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,02 - 5,18 (m, 2H), 4,95 (ddd, J = 12,6; 6,6; 4,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,33 (dd, 1H), 2,94 (dd, J = 19,3; 12,8 Hz, 1H); MS (m/z): 339 (M+H+).

[0303](1-metil-2,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il) carbamato de benzila (290 mg, 0,857 mmol) foi dissolvido em etanol (20 mL). Adicionou-se paládio suportado em carbono (carga 10% em peso, 91 mg, 0,857 mmol). A mistura de reação foi mantida à temperatura ambiente por 3 horas sob um balão de hidrogênio. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado até um óleo amarelo, que se transformou em sólido branco quando em repouso sob alto vácuo por 16 horas para produzir 3-amino-1-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[b]azepina-2,5-diona (158 mg, 90% de rendimento). 1H NMR (MeOH-d4) d ppm 7,60 - 7,88 (m, 2H), 7,23 - 7,59 (m, 2H), 4,50 - 4,72 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,11 - 3,38 (m, 1H), 2,08 - 2,31 (m, 1H); MS (m/z): 205 (M+H+).

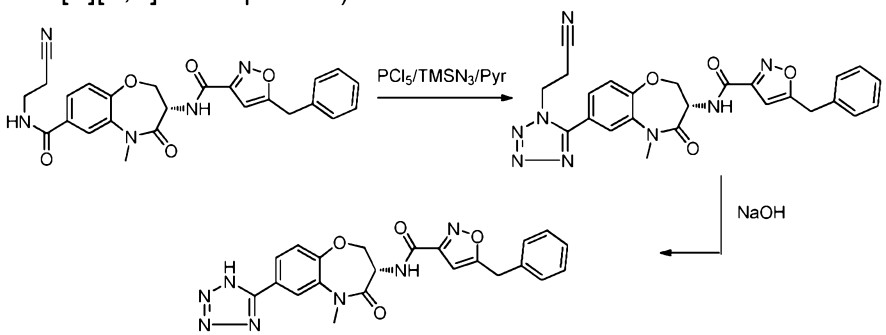
[0304]Ácido 5-benzilisoxazol-3-carboxílico (29,8 mg, 0,147 mmol) foi dissolvido em DCM (2 mL), então, N-hidroxibenzotriazol (24,75 mg, 0,162 mmol) e EDC (31,0 mg, 0,162 mmol) foram adicionados. A mistura foi mantida à temperatura ambiente por 10 minutos. N-metilmorfolina (0,057 mL, 0,514 mmol) e 3-amino-5-metil-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepina-1,4(5H)-diona (30 mg, 0,147 mmol) foram então adicionadas. A mistura de reação foi mantida à temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi depois concentrada e o resíduo foi purificado por Isco Combiflash (EtOAc 10%-50%/Hexano; coluna: 24 g Isco RediSep). As frações que continham o produto foram combinadas e concentradas para fornecer 5-benzil-N-(5-metil-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida em forma de óleo transparente que se transformou em sólido branco quando em repouso sob alto vácuo por 16 horas (42 mg, 73% de rendimento). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d ppm 3,00 (dd, J=19,33; 12,76 Hz, 1 H) 3,39 - 3,48 (m, 4 H) 4,13 (s, 2 H) 5,26 (ddd, J=12,76; 6,44; 3,79 Hz, 1 H) 6,35 (s, 1 H) 7,19 - 7,43 (m, 7 H) 7,55 - 7,72 (m, 2 H) 7,99 (d, J=6,57 Hz, 1 H); MS (m/z): 390 (M+H+).

[0305]5-Benzil-N-(5-metil-1,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (20 mg, 0,051 mmol) foi dissolvido em 2mL de MeOH, en-

tão $NaBH_4$ (2,91 mg, 0,077 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente. A mistura foi mantida a rt por 16 horas. A mistura foi depois concentrada e particionada entre NaHCO3 (aq) saturado e DCM. A camada orgânica foi concentrada e o resíduo foi purificado por Isco Combiflash (MeOH1%-10%/CH_2Cl_2, NEt3 10% em MeOH; coluna: 4 g RediSep). As frações coletadas que continham o produto foram combinadas e concentradas para fornecer 5-benzil-N-(1-hidroxi-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida em forma de óleo transparente (14 mg, 70% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,34 (d, J=4,55 Hz, 1 H) 2,44 (ddd, J=12,13; 10,86; 7,58 Hz, 1 H) 2,67 (td, J=11,68; 8,21 Hz, 1 H) 3,43 (s, 3 H) 4,12 (s, 2 H) 4,51 (dt, J=10,48; 7,89 Hz, 1 H) 5,06 (t, J=3,66 Hz, 1 H) 6,32 (s, 1 H) 7,13 - 7,45 (m, 8 H) 7,67 (dd, J=6,69; 2,15 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=7,07 Hz, 1 H); MS (m/z): 392 ($M+H^+$).

Exemplo 8

(S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-7-(1H-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida



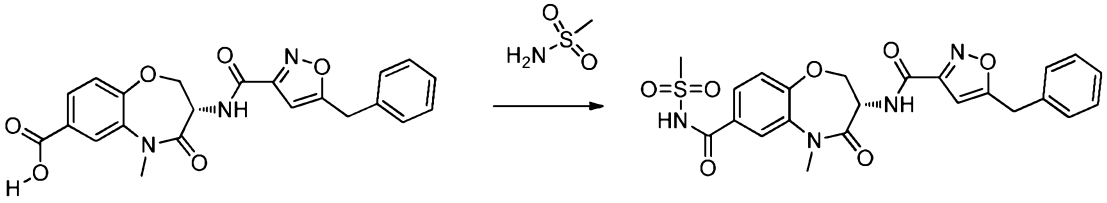
[0306]Etapa 1: (S)-5-benzil-N-(7-(1-(2-cianoetil)-1H-tetrazol-5-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida. A uma solução de (S)-3-(5-benzilisoxazol-3-carboxamido)-N-(2-cianoetil)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-7-carboxamida (69,0 mg, 0,146 mmol) e piridina (0,071 mL, 0,874 mmol) em DCM (2,0 mL), adicionou-se pentacloreto de fósforo (45,5 mg, 0,219 mmol). A mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 3,0 horas, então mais PCl_5 0,5 eq foi adicionado. A mistura de reação foi resfriada para rt, adi-

cionou-se então $TMSN_3$ (0,110 mL, 0,831 mmol) e a mistura de reação foi agitada durante a noite a rt. Depois de 20 horas, mais TMS-N_3 4,0 eq e piridina 0,3 eq foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi cuidadosamente interrompida com algumas gotas de $NaHCO_3$ aquoso saturado, seguido, depois de 5 minutos, por $NaHCO_3$ em excesso. A mistura foi agitada por 15 minutos. A fase orgânica foi separada e lavada com ácido cítrico 10% aquoso e salmoura. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada e concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por FCC (EtOAc-Hex: 50 -70%). MS (m/z) 499,3 ($M+H^+$).

[0307]Etapa 2: (S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-7-(1H-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida. A uma solução de (S)-5-benzil-N-(7-(1-(2-cianoetil)-1H-tetrazol-5-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida (42,0 mg, 0,084 mmol) em THF (2,0 mL), adicionou-se NaOH 2,0 M (0,051 mL, 0,101 mmol). A mistura de reação foi agitada por 2 horas, então interrompida com HCl 1 N frio e extraída com EtOAc. A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca com Na_2SO_4, filtrada depois concentrada no vácuo. O produto sólido obtido foi usado sem purificação adicional (36,0 mg, 96%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (dd, J = 8,3; 2,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,87 - 4,96 (m, 1H), 4,67 (dd, J = 11,6; 10,1 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 9,9; 7,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), MS (m/z) 446,3 ($M+H^+$).

Exemplo 9

(S)-3-(5-benzilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-N-(metilsulfonil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-7-carboxamida



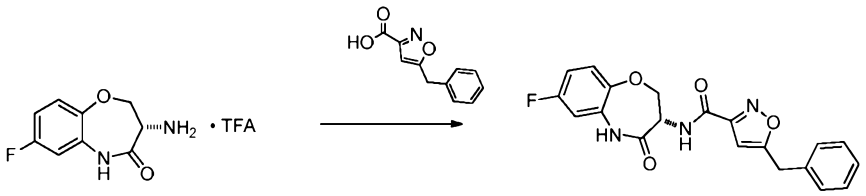
[0308]A uma suspensão de ácido (S)-3-(5-benzilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-

oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-7-carboxílico (60,0 mg, 0,142 mmol) em DCM (2,0 mL), adicionou-se 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (22,83 mg, 0,171 mmol) em solução com DCM (0,10 mL) gota a gota durante 1 minuto. A mistura de reação foi agitada a rt por 1 hora e se tornou uma solução homogênea. Essa mistura foi adicionada gota a gota a uma mistura de metanossulfonamida (54,2 mg, 0,570 mmol), TEA (0,079 mL, 0,570 mmol) e DMAP (1,044 mg, 8,54 µmol) em 1,0 mL de DCM, e a agitação prosseguiu ao longo de 2 horas a rt. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, então lavada com ácido cítrico 10% aquoso, água e salmoura. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada depois concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por FCC[MeOH-DCM: 0-4.0%] para fornecer o produto desejado (26,0 mg, 36,6%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 6H), 7,20 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,6; 7,8 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 11,7; 10,0 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,7; 7,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,32 (br. s., 3H), 2,95 (s, 3H), MS (m/z) 499,1 ($M+H^+$).

Exemplo 10

Método F

(S)-5-benzil-N-(7-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida



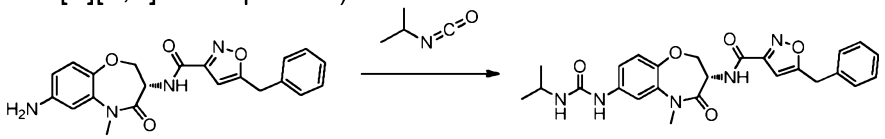
[0309]A uma solução de ácido 5-benzilisoxazol-3-carboxílico (79 mg, 0,390 mmol) e DIEA (0,186 mL, 1,064 mmol) em DMSO (1 mL), adicionou-se HATU (135 mg, 0,355 mmol) em uma porção. Após agitação a rt por 5 minutos, uma solução de (S)-3-amino-7-fluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona, sal do ácido trifluoroacético (110,0 mg, 0,355 mmol) em DMSO (1 mL) foi adicionada gota a gota à mistu-

ra. A reação foi deixada agitar a rt por 2 horas. A análise por LCMS indicou que o material de partida ainda permanecia. Uma quantidade adicional de DIEA (0,20 mL) e HATU (0,11 g) foi acrescentada e a reação deixada agitar por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, depois lavada com água (3x), NH_4Cl e salmoura. Após secagem da solução com Na_2SO_4 e concentração no vácuo, o resíduo foi purificado por FCC [EtOAc/Hex: 25-60%] para fornecer o produto desejado (50 mg, 37%). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 10,21 (s, 1H), 8,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 5H), 7,17 (dd, J = 8,6; 5,6 Hz, 1H), 6,92 - 7,00 (m, 2H), 6,55 - 6,59 (m, 1H), 4,83 (dt, J = 10,5; 7,5 Hz, 1H), 4,38 - 4,53 (m, 2H), 4,23 (s, 2H). MS (m/z) 382.9($M+H^+$).

Exemplo 11

Método G

(S)-5-benzil-N-(7-(3-isopropilureído)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida

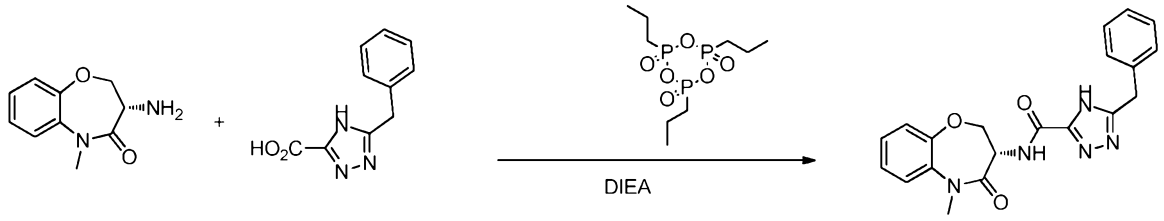


[0310]A uma solução de (S)-N-(7-amino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-benzilisoxazol-3-carboxamida (50,0 mg, 0,112 mmol) em DMF (0,50 mL) a 0 °C, adicionou-se 2-isocianatopropano (0,023 mL, 0,235 mmol). Depois de 2 dias, mais 2-isocianatopropano (0,023 mL, 0,235 mmol) foi adicionado e a reação prosseguiu. A mistura de reação foi diluída com EtOAc, depois foi lavada sucessivamente com NH_4Cl saturado, água e salmoura. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4, filtrada depois concentrada no vácuo. O resíduo foi purificado por FCC [EtOAc/Hex-45 -80%]. ^1H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 5H), 7,12 - 7,16 (m, 1H), 7,05 - 7,09 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,83 (dt, J = 11,4; 8,1 Hz, 1H), 4,46 - 4,53 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 9,9; 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,71 - 3,81 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), MS (m/z) 478,2 ($M+H^+$).

Exemplo 12

Método H

(S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



[0311]Uma mistura de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona, cloridrato (4,00 g, 16,97 mmol), ácido 5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico, cloridrato (4,97 g, 18,66 mmol) e DIEA (10,37 mL, 59,4 mmol) em isopropanol (150 mL) foi agitada vigorosamente por 10 minutos e então 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (T3P) (50% em peso em EtOAc) (15,15 mL, 25,5 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada a rt por 10 minutos e então interrompida com água e concentrada para remover o isopropanol. O material bruto resultante é dissolvido em EtOAc e lavado com HCl 1M, $NaHCO_3$ saturado e salmoura. As fases orgânicas foram concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (coluna com 220 g de sílica; EtOAc 20-90%/hexanos, 15 minutos; 90%, 15 minutos) para fornecer o composto do título em forma de espuma de cor laranja (5,37 g, 83%). ^{1}H NMR (MeOH-d_4) δ: 7,40 - 7,45 (m, 1H), 7,21 - 7,35 (m, 8H), 5,01 (dd, J = 11,6; 7,6 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 9,9; 7,6 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 11,4; 9,9 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,41 (s, 3H); MS (m/z) 378,3 ($M+H^+$).

Preparo alternativo:

[0312]A uma solução de cloridrato de (S)-3-amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (100 g, 437 mmol), cloridrato do ácido 5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (110 g, 459 mmol) em DCM (2,5 L), adicionou-se DIPEA (0,267 L, 1531 mmol) a 15 °C. A mistura de reação foi agitada por 10 minutos e 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano ≥50% e peso em aceta-

to de etila (0,390 L, 656 mmol) foi lentamente adicionado a 15 °C. Após agitação por 60 minutos a rt, a LCMS mostrou que a reação estava concluída, quando então, esta foi interrompida com água, particionada entre DCM e lavada com HCl 0,5N aquoso (2 L), $NaHCO_3$ aquoso saturado (2 L), salmoura (2 L) e água (2 L). A fase orgânica foi separada e carvão ativado (100 g) e sulfato de sódio (200 g) foram adicionados. A solução escura foi agitada por 1 hora antes de ser filtrada. O filtrado foi então concentrado sob pressão reduzida para fornecer o produto em forma de espuma bronzeada (120 g). O produto foi seco sob alto vácuo a 50 °C por 16 horas. A análise por ^1H NMR mostrou a presença de acetato de etila 4-5% em peso. A amostra foi dissolvida em EtOH (650 mL) e agitada por 30 minutos, depois dos quais, o solvente foi removido utilizando um rotavapor (banho-maria T=45 °C). O produto foi seco sob alto vácuo por 16 horas a rt (118 g, 72% de rendimento). O produto foi seco adicionalmente sob alto vácuo a 50 °C por 5 horas. A análise por ^1H NMR mostrou <1% de EtOH e nenhum acetato de etila. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4,12 (s, 2 H), 4,31 - 4,51 (m, 1 H), 4,60 (t, *J*=10,36 Hz, 1 H), 4,83 (dt, *J*=11,31 ; 7,86 Hz, 1 H), 7,12 - 7,42 (m, 8 H), 7,42 - 7,65 (m, 1 H), 8,45 (br. s., 1 H), 14,41 (br. s., 1 H). MS (m/z) 378 ($M + H^+$).

Cristalização:

[0313](S)-5-Benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (100 mg) foi dissolvido em 0,9 mL de tolueno e 0,1 mL de metilciclohexano a 60 °C, depois agitado bruscamente à temperatura ambiente (20 °C) por 4 dias. Após 4 dias, um sólido esbranquiçado foi recuperado (76 mg, 76% de recuperação). O padrão de difração de raios-x em pó (PXRD) desse material é mostrado na Figura 7 e os dados correspondentes de difração são fornecidos na Tabela 1.

[0314]A análise de PXRD foi conduzida utilizando um difratômetro PANanalytical X'Pert Pro equipado com anodo de cobre no tubo de raios-x, fendas programáveis e

detector X'Celerator com um filtro de níquel ajustado. A tensão e a corrente do gerador foram definidas para 45 kV e 40 mA, respectivamente, para gerarem o padrão de difração em pó da radiação de cobre Kα sobre a faixa de 2 - 40°2θ. O espécime em teste foi ligeiramente triturado utilizando um almofariz de ágata e pilão, e o pó fino resultante foi montado sobre uma placa de silício de fundo zero.

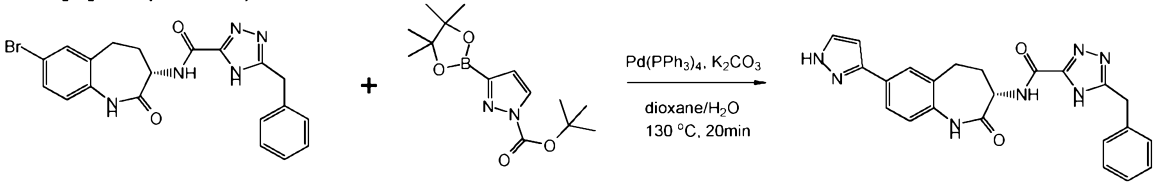
Tabela 1.

Ângulo de difração (º2θ)
5,70
8,46
11,46
16,36
17,10
19,82
21,63
22,03
23,11
23,75
24,35
24,94

Exemplo 13

Método I

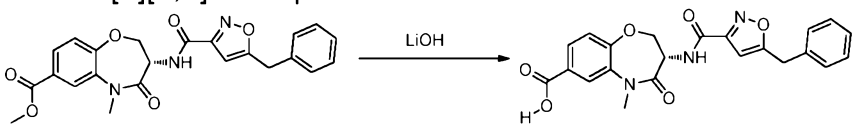
(S)-5-benzil-N-(2-oxo-7-(1H-pirazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



[0315](S)-5-benzil-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (60 mg, 0,136 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butila (40,1 mg, 0,136 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (29,8 mg, 0,026 mmol) e K_2CO_3 (107 mg, 0,775 mmol) foram misturados em 1,4-dioxano (2 mL) e água (1 mL). A mistura de reação foi colocada em um Emrys Optimizer (150 W, absorção normal) e submetida a micro-ondas a 130 °C por 20 minutos. A mistura de reação foi filtrada e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (Waters Sunfire 30x150 mm, CH_3CN 26-60%:H_2O (TFA 0,1%), 50 mg/mL). As frações coletadas que continham o produto foram combinadas, neutralizadas por $NaHCO_3$ e depois concentradas para fornecer o produto desejado em forma de sólido branco (6 mg, 11% de rendimento). ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 10,05 (s, 1H), 8,31 (br. s., 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65 - 7,75 (m, 2H), 7,19 - 7,42 (m, 5H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,38 (dt, J = 11,2; 7,9 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,66 - 2,90 (m, 2H), 2,42 – 2,51 (m, 1H), 2,28 (br. s., 1H); MS (m/z): 428 ($M+H^+$).

Exemplo 14

Ácido (S)-3-(5-benzilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-7-carboxílico



Exemplo 78

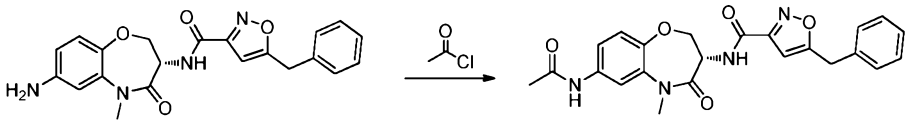
[0316]A uma solução de 3-(5-benzilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepina-7-carboxilato de (S)-metila (332 mg, 0,762 mmol) em THF (6 mL)/água (2,0 mL), adicionou-se LiOH (1,144 mL, 1,144 mmol) em solução com água. A reação foi agitada a rt por aproximadamente 2 horas. A mistura de reação foi diluída com água então extraída duas vezes com EtOAc. A fase aquosa foi acidificada para pH~3.0 depois extraída com EtOAc. A última fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 depois filtrada e concentrada no vácuo para fornecer o produto

desejado em forma de sólido. O sólido foi aquecido em tolueno então decantado para fornecer o produto sólido final que foi usado diretamente na etapa seguinte. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 13,18 (br. s., 1H), 8,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,87 (dt, J = 11,8; 7,7 Hz, 1H), 4,64 (dd, J = 11,6; 10,1 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 9,9; 7,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), MS (m/z) 422,3 ($M+H^+$).

Exemplo 15

Método J

(S)-N-(7-acetamido-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-benzilisoxazol-3-carboxamida

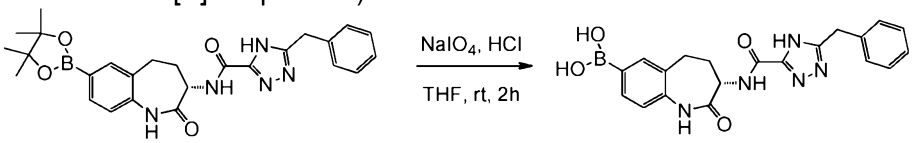


[0317](S)-N-(7-acetamido-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-benzilisoxazol-3-carboxamida. A uma solução de (S)-N-(7-amino-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-benzilisoxazol-3-carboxamida (60,0 mg, 0,153 mmol) em THF (2,0 mL) a 0 °C, adicionou-se DIEA (0,061 mL, 0,352 mmol) depois AcCl (10,87 µL, 0,153 mmol). A mistura de reação foi monitorada por LCMS. A reação mostrou a massa desejada depois de 10 minutos com todo o material de partida consumido. A mistura de reação foi concentrada para um resíduo sólido. O sólido foi suspenso em uma pequena quantidade de DCM e 1 mL de EtOAc 25%/Hex. A suspensão foi ligeiramente aquecida, então resfriada e filtrada para coletar o produto sólido. O sólido foi lavado com éter etílico, produzindo 56 mg de pó sólido; a análise por NMR mostra muitas impurezas, de modo que a amostra foi submetida à análise por FCC [MeOH-DCM:0-3,0%]. Rendimento = 18 mg. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10,11 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,42 (m, 6H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,6; 8,0 Hz, 1H), 4,49 - 4,56 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 9,9; 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), MS (m/z) 435,3 ($M+H^+$).

Exemplo 16

Método K

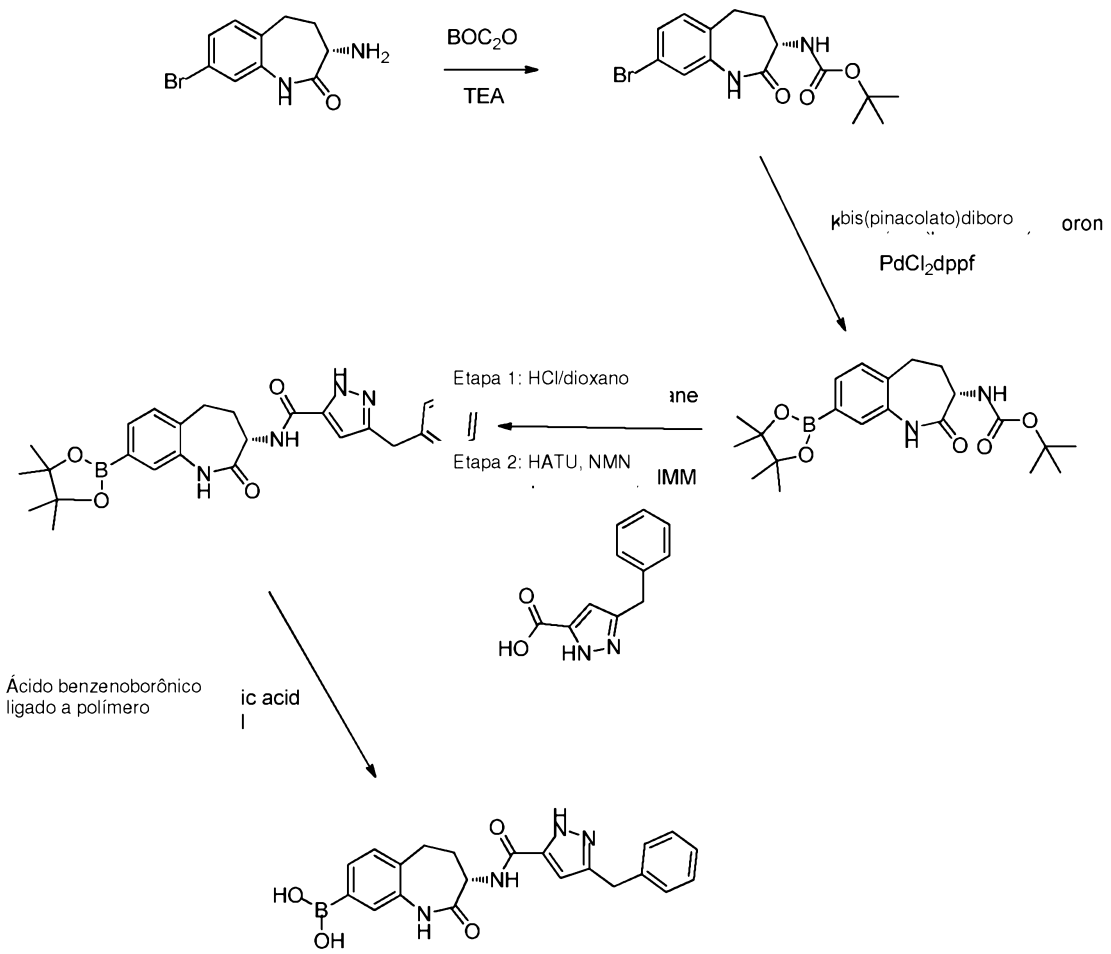
Ácido (S)-(3-(5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-il)borônico



[0318](S)-5-benzil-N-(2-oxo-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (65 mg, 0,133 mmol) foi dissolvido em 2mL de THF, depois periodato de sódio (28,5 mg, 0,133 mmol) foi adicionado, seguido por HCl (1N em H_2O, 0,041 mL, 1,334 mmol). A mistura foi mantida a rt por 2 horas. A mistura foi então concentrada e o resíduo foi purificado por Isco Combiflash (MeOH 2%-10%/CH_2Cl_2, NEt_3 10% em MeOH; coluna: 40 g RediSep). As frações coletadas que continham o produto foram combinadas e concentradas para fornecer o produto desejado em forma de óleo incolor, que foi então liofilizado para um sólido branco (36 mg, 67% de rendimento). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 2,11 - 2,32 (m, 1 H) 2,57 - 2,74 (m, 1 H) 2,74 - 2,89 (m, 1 H) 2,97 (td, J=13,33; 7,96 Hz, 1 H) 4,12 - 4,22 (m, 2 H) 4,49 - 4,65 (m, 1 H) 6,98 - 7,17 (m, 1 H) 7,19 - 7,43 (m, 5 H) 7,51 - 7,66 (m, 1 H) 7,71 (br. s., 1 H); MS (m/z): 406 ($M+H^+$).

Exemplo 17

Ácido (S)-(3-(3-benzil-1H-pirazol-5-carboxamido)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)borônico



[0319]A uma mistura de (S)-3-amino-8-bromo-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (1,0 g, 3,92 mmol) em DCM (30 mL), adicionou-se TEA (0,820 mL, 5,88 mmol) e BOC_2O (0,956 mL, 4,12 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 horas e um sólido precipitou-se. Adicionou-se água e a mistura foi agitada por 5 minutos e o sólido foi filtrado e seco para fornecer 869 mg de (8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila em forma de sólido amarelo claro. As camadas do filtrado foram separadas, e a orgânica foi concentrada até um sólido. O sólido foi triturado em éter dietílico, filtrado e seco para fornecer 390 mg de sólido amarelo claro. Rendimento = 87%. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,81 (s, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,86 (dt, J = 12,0; 8,1 Hz, 1H), 2,56 - 2,72 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,06 (td, J = 12,3; 7,3 Hz, 1H), 1,34 (s, 9H); MS (m/z) 355/357 (padrão de separação de bromo) ($M+H^+$).

[0320] Nitrogênio foi borbulhado através de uma mistura de (8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (385 mg, 1,084 mmol), acetato de potássio (532 mg, 5,42 mmol) e bis(pinacolato)diboro (330 mg, 1,301 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL) por 5 minutos. Depois, adicionou-se o aduto $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 (89 mg, 0,108 mmol) e a mistura foi aquecida a 95 ºC por 2 horas. A reação foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com água e acetato de etila e filtrada através de um tampão de Celite. As camadas do filtrado foram separadas. A camada orgânica foi concentrada e purificada por Biotage (coluna com 10 g de sílica, E/H, 10-50% 10 minutos; 70%, 5 minutos) para fornecer 344 mg de (2-oxo-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila em forma de sólido bronzeado com 77% de rendimento. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,83 (dt, J = 11,9; 8,3 Hz, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,30 (s, 12H); MS (m/z) 403,4 ($M+H^+$).

[0321]A uma mistura de (2-oxo-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)carbamato de (S)-terc-butila (70 mg, 0,174 mmol) em DCM (3 mL), adicionou-se HCl 4,0 M em dioxano (218 µL, 0,870 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 dias, concentrada para remover os solventes e fornecer (S)-3-benzil-N-(2-oxo-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida que foi usado tal e qual na etapa seguinte. MS (m/z) 303,3 ($M+H^+$).

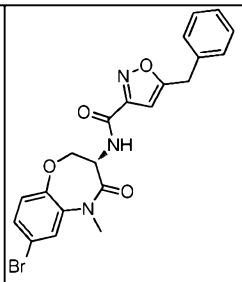
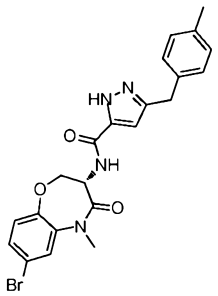
[0322]Uma solução de ácido 3-benzil-1H-pirazol-5-carboxílico (38,7 mg, 0,191 mmol) e HATU (79 mg, 0,209 mmol) em CH_3CN (1 mL) e DMSO (0,3 mL) foi agitada por 40 minutos. Depois, foi adicionada a uma mistura de N-metilmorfolina (0,067 mL, 0,609 mmol) e (S)-3-amino-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (proveniente da etapa anterior) em CH_3CN (1 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 40 minutos. Adicionou-se água (5

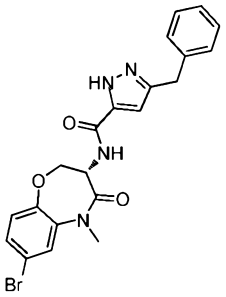
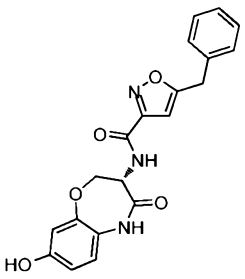
mL) lentamente enquanto se agitava vigorosamente. Um sólido precipitou-se e foi agitado por 5 minutos, filtrado e seco para fornecer 60 mg de sólido marrom claro com 70% de rendimento. ^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,58 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 4H), 7,19 - 7,26 (m, 4H), 6,49 (br. s., 1H), 4,54 (dd, J = 11,6; 8,1 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,98 (td, J = 13,2; 8,0 Hz, 1H), 2,75 - 2,83 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,16 - 2,28 (m, 1H), 1,36 (s, 12H); MS (m/z) 487,5 ($M+H^+$).

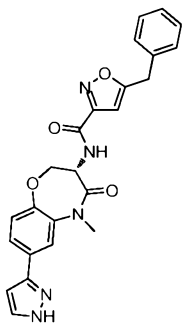
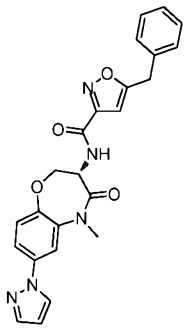
[0323]A uma solução de (S)-3-benzil-N-(2-oxo-8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida (45 mg, 0,093 mmol) em THF (2 mL), adicionou-se ácido benzeno-borônico, ligado a polímero [5 eq, 0,46 mmol, 170 mg (pressupondo uma carga de 2,6 mmol/g), carga 2,6-3,2 mmol/g] e HCl concentrado (0,039 mL, 0,463 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 dias. A reação não estava total-mente concluída, de modo que se adicionou mais ácido benzenoborônico, ligado a polímero (50 mg), e a mistura foi agitada por outras 4 horas, então filtrada para re-mover a resina e concentrada. Adicionou-se água (3 mL) e um sólido formou-se. O sólido foi filtrado e purificado por cromatografia em coluna (coluna com 4 g de sílica; acetato de etila 50-100%/hexanos, depois metanol 10%/acetato de etila) para forne-cer 9 mg de ácido (S)-(3-(3-benzil-1H-pirazol-5-carboxamido)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)borônico em forma de sólido esbranquiçado com 33% de rendimento. ^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,46 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 4H), 7,21 - 7,26 (m, 3H), 6,48 (br. s., 1H), 4,56 (dd, J = 11,2; 8,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,92 - 3,03 (m, 1H), 2,73 - 2,81 (m, 1H), 2,63 (br. s., 1H), 2,20 (m, 1H); MS (m/z) 405.4 ($M+H^+$).

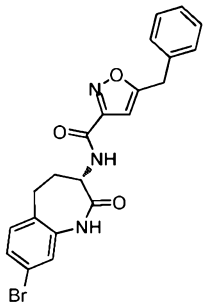
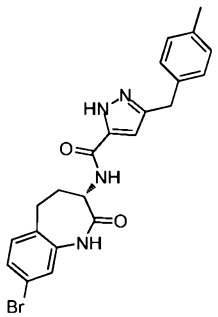
[0324]Os compostos a seguir foram preparados via acoplamento da amina e do ácido apropriados empregando o método indicado.

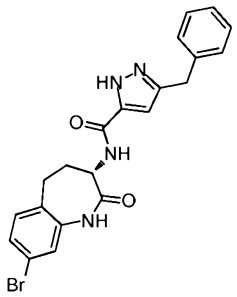
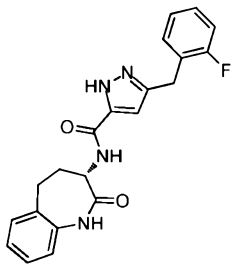
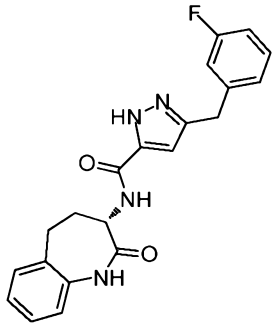
Ex.	Nome	Estrutura	1H NMR	MS $(M+H)^+$	Méto-do

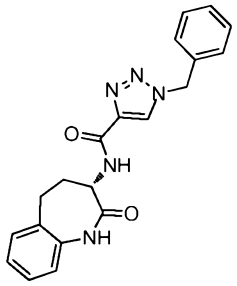
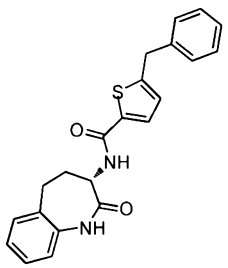
18	(S)-5-benzil-N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,6; 2,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,40 (m, 5H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,7; 7,9 Hz, 1H), 4,54 - 4,64 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9; 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,30 (s, 3H)	456/ 458	F
19	(S)-N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-3-(4-metilbenzil)-1H-pirazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 13,18 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,6; 2,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 4H), 6,32 - 6,36 (m, 1H), 4,79 - 4,89 (m, 1H), 4,50 - 4,59 (m, 1H), 4,39 (dd, J = 9,7; 7,7 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,30 (s, 3H)	469/ 471	F

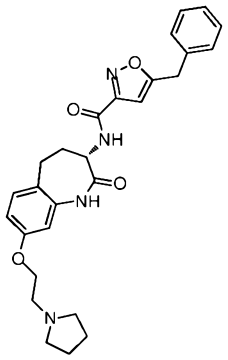
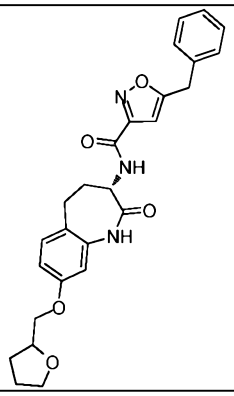
20	(S)-3-benzil-N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,25 (br. s., 1H), 7,24 - 7,42 (m, 6H), 7,17 - 7,23 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,14 (dt, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 9,7; 7,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 11,6; 9,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,39 (s, 3H)	455/ 457	F
21	(S)-5-benzil-N-(8-hidroxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,79 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 - 7,41 (m, 5H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,50 - 6,61 (m, 3H), 4,79 (dt, J = 11,1; 7,3 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 10,4; 7,1 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H)	380	F

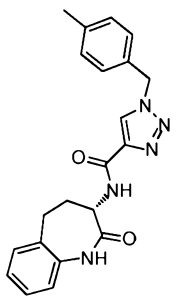
22	(S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-7-(1H-pirazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 12,94 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,2; 1,9 Hz, 1H), 7,20 - 7,39 (m, 7H), 6,81 (br. m., 1H), 6,55 (s, 1H), 4,84 - 4,96 (m, 1H), 4,54 - 4,66 (m, 1H), 4,36 - 4,47 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,36 (s, 3H)	444	F
23	(S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-7-(1H-pirazol-1-il)-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,73 - 7,80 (m, 2H), 7,24 - 7,39 (m, 6H), 6,56 - 6,60 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,91 (dt, J = 11,6; 8,0 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,6; 10,1 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 9,9; 7,8 Hz,	444	F

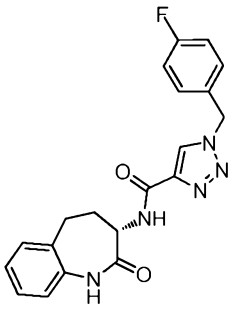
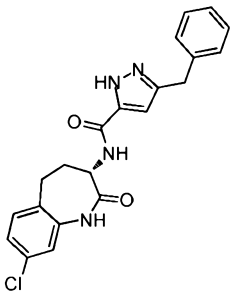
			1H), 4,22 (s, 2H), 3,38 (s, 3H)		
24	(S)-5-benzil-N-(8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,03 (s, 1H), 8,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 7H), 7,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,28 - 4,40 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,61 - 2,78 (m, 2H), 2,25 - 2,38 (m, 2H)	440/ 442	F
25	(S)-N-(8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-3-(4-metilbenzil)-1H-pirazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,36 (dd, J = 8,0; 1,9 Hz, 1H), 7,23 - 7,31 (m, 2H), 7,06 - 7,16 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 4,55 (dd, J = 11,6; 8,1 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,84 - 2,96 (m, 1H), 2,74 - 2,83 (m, 1H), 2,57 - 2,70 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20 (m, 1H)	453/ 455	F

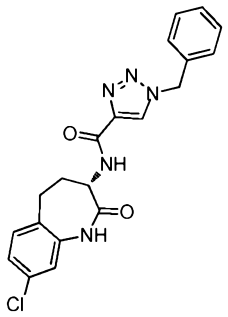
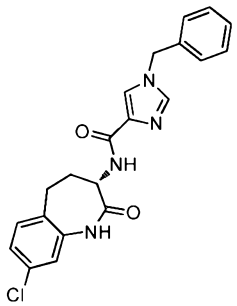
26	(S)-3-benzil-N-(8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 13,15 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,39 (m, 8H), 6,36 (s, 1H), 4,28 - 4,39 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,33 - 2,46 (m, 1H), 2,09 - 2,31 (m, 1H)	439/ 441	F
27	(S)-3-(2-fluorobenzil)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,18 - 7,36 (m, 6H), 7,04 - 7,16 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 4,56 (dd, J = 11,6; 8,1 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 2,91 - 3,03 (m, 1H), 2,73 - 2,81 (m, 1H), 2,58 - 2,67 (m, 1H), 2,13 - 2,25 (m, 1H)	379	F
28	(S)-3-(3-fluorobenzil)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,28 - 7,38 (m, 3H), 7,17 - 7,25 (m, 1H), 7,03 - 7,14 (m, 2H), 6,98 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H),	379	F

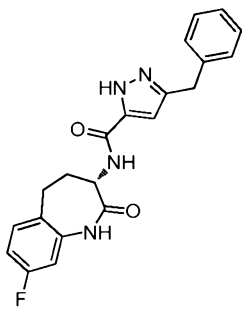
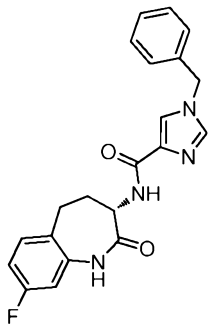
	il)-1H-pirazol-5-carboxamida		4,57 (dd, J = 11,5; 8,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,90 - 3,03 (m, 1H), 2,73 - 2,81 (m, 1H), 2,60-2,71 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H)		
29	(S)-1-benzil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 9,97 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,45 (m, 7H), 7,11 - 7,21 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,37 (dt, J = 11,6; 8,0 Hz, 1H), 2,65 - 2,85 (m, 2H), 2,34 - 2,46 (m, 1H), 2,18 - 2,32 (m, 1H)	362	F
30	(S)-5-benzil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)tiofeno-2-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 9,83 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,36 (m, 7H), 7,10 - 7,18 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J =	377	F

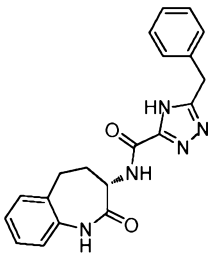
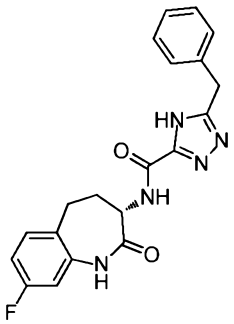
			3,5 Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,28 (m, 2H)		
31	(S)-5-benzil-N-(2-oxo-8-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 9,87 (s, 1H), 8,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,40 (m, 5H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,3; 2,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,29 - 4,41 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,96 - 4,12 (m, 2H), 2,78 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,60 - 2,71 (m, 2H), 2,52 (m, 4H), 2,21 - 2,35 (m, 2H), 1,69 (dt, J = 6,7, 3,2 Hz, 4H)	475	F
32	5-benzil-N-((3S)-2-oxo-8-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2,3,4,5-		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 9,87 (s, 1H), 8,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 5H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,3;	462	F

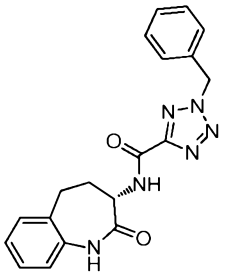
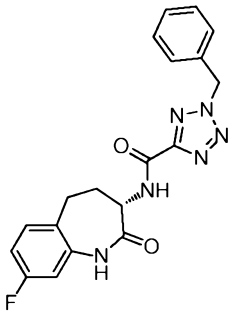
	tetrahidro-1H-ben-zo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		2,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,35 (dt, J = 11,2; 8,3 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,10 - 4,18 (m, 1H), 3,83 - 4,00 (m, 2H), 3,74 - 3,83 (m, 1H), 3,63 - 3,72 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 9,5, 5,7 Hz, 2H), 2,19 - 2,36 (m, 2H), 1,94 - 2,05 (m, 1H), 1,77 - 1,93 (m, 2H), 1,57 - 1,73 (m, 1H)		
33	(S)-1-(4-metilbenzil)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-ben-zo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 8,41 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,15 - 7,39 (m, 8H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,55 - 5,64 (m, 2H), 4,53 - 4,64 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 13,4; 8,1 Hz, 1H), 2,73 - 2,84 (m, 1H), 2,57 - 2,71 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,19 -	376	F

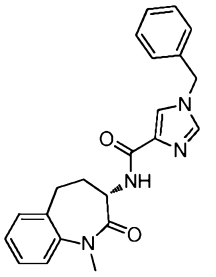
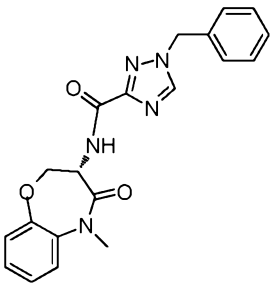
			2,29 (m, 1H)		
34	(S)-1-(4-fluorobenzil)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 8,40 - 8,46 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,07 - 7,17 (m, 3H), 5,64 (s, 2H), 4,53 - 4,62 (m, 1H), 2,91 - 3,04 (m, 1H), 2,75 - 2,82 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,24 (m, 1H)	380	F
35	(S)-3-benzil-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,27 - 7,36 (m, 4H), 7,17 - 7,27 (m, 4H), 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,55 (dd, J = 11,5; 8,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,91 (dd, J = 13,8; 8,0 Hz, 1H), 2,73 - 2,85 (m, 1H), 2,59 - 2,70 (m, 1H), 2,21 (m, 1H)	395/ 397	F

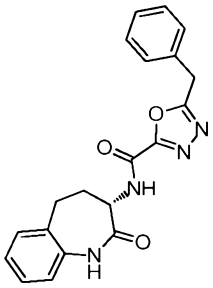
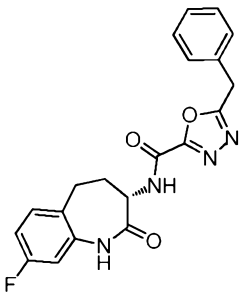
36	(S)-1-benzil-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,95 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,36 - 7,46 (m, 3H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,14 - 7,26 (m, 2H), 7,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,71 (dt, J = 11,2; 7,7 Hz, 1H), 2,91 - 3,03 (m, 1H), 2,66 - 2,85 (m, 2H), 2,14 (td, J = 11,8; 7,5 Hz, 1H)	396/ 398	F
37	(S)-1-benzil-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,92 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 7,32 - 7,46 (m, 3H), 7,19 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,70 (dt, J = 11,1; 7,7 Hz, 1H), 2,89 - 3,04 (m, 1H), 2,59 - 2,86 (m, 2H), 2,01 - 2,20 (m, 1H)	395/ 397	F

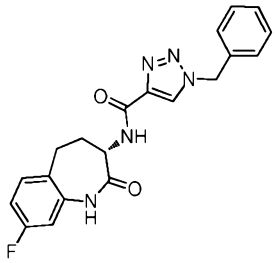
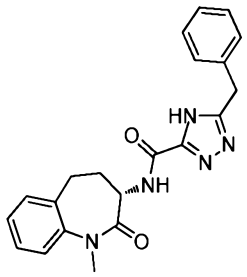
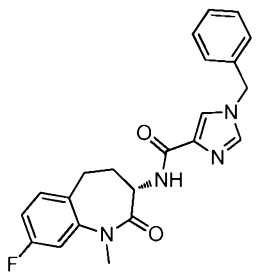
38	(S)-3-benzil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,29 - 7,40 (m, 3H), 7,18 - 7,27 (m, 3H), 6,95 (td, J = 8,5; 2,7 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,5; 2,7 Hz, 1H), 6,49 (br. s., 1H), 4,56 (dd, J = 11,6; 8,1 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 2,90 (td, J = 13,5; 8,0 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 13,6; 7,1 Hz, 1H), 2,62 (br. s., 1H), 2,12 - 2,27 (m, 1H)	379	F
39	(S)-1-benzil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,78 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,42 (m, 6H), 6,95 (td, J = 8,5; 2,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,6; 2,5 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,55 (dd, J = 11,6; 8,1 Hz, 1H), 2,86 - 2,97 (m, 1H), 2,75 - 2,83 (m, 1H), 2,57 - 2,69 (m, 1H), 2,18	379	F

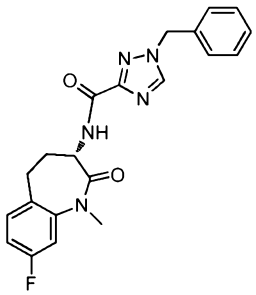
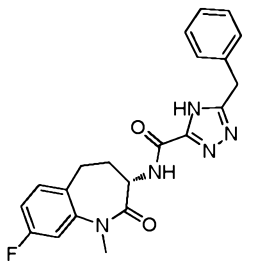
			(td, J = 12,0; 7,3 Hz, 1H)		
40	(S)-5-benzil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,18 - 7,48 (m, 8H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,97 (m 1H), 2,77 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,23 (m, 1H)	362	F
41	(S)-5-benzil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,22 - 7,40 (m, 6H), 6,96 (td, J = 8,5; 2,7 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,6; 2,5 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,5; 8,0 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,86 - 2,98 (m, 1H), 2,75 - 2,85 (m, 1H), 2,57 - 2,72 (m, 1H), 2,14 - 2,27 (m, 1H)	380	F

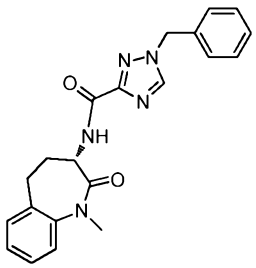
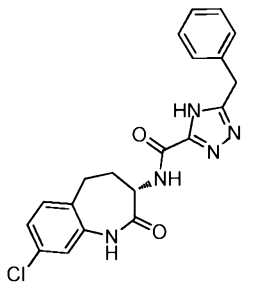
42	(S)-2-benzil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,36 - 7,54 (m, 5H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,17 - 7,27 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,60 (dd, J = 11,6; 8,1 Hz, 1H), 2,98 (td, J = 13,4; 8,1 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 13,3; 6,9 Hz, 1H), 2,57 - 2,72 (m, 1H), 2,24 - 2,37 (m, 1H)	363	F
43	(S)-2-benzil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,38 - 7,47 (m, 5H), 7,34 (dd, J = 8,3; 6,3 Hz, 1H), 6,96 (td, J = 8,5; 2,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,5; 2,7 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 4,61 (dd, J = 11,6; 8,1 Hz, 1H), 2,88 - 2,99 (m, 1H), 2,76 - 2,85 (m, 1H), 2,56 - 2,68 (m, 1H), 2,23 - 2,36 (m, 1H)	381	F

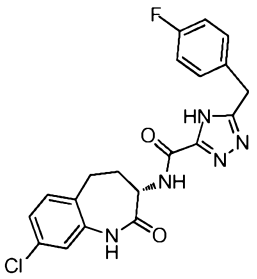
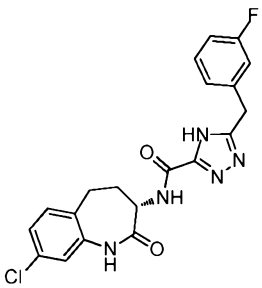
44	(S)-1-benzil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,77 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,44 (m, 9H), 5,25 (s, 2H), 4,51 (dd, J = 11,4; 7,8 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,89 (td, J = 13,4; 7,8 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 13,5; 6,7 Hz, 1H), 2,54 (tt, J = 13,1; 7,3 Hz, 1H), 2,09 - 2,20 (m, 1H)	375	F
45	(S)-1-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 8,58 (s, 1H), 7,42 - 7,48 (m, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 7H), 7,20 - 7,27 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,02 (dd, J = 11,4; 7,6 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 9,9; 7,6 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 11,4; 9,9 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H)	378	H

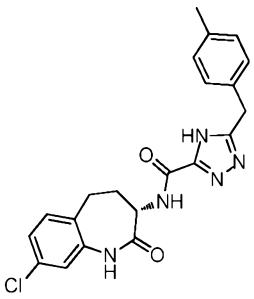
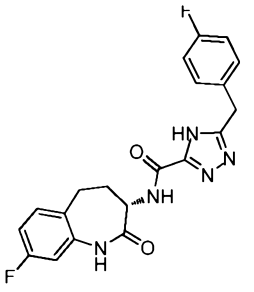
46	(S)-5-benzil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,27 - 7,41 (m, 7H), 7,16 - 7,24 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 11,7; 8,2 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,91 - 3,05 (m, 1H), 2,80 (dt, J = 14,0; 7,1 Hz, 1H), 2,52 - 2,66 (m, 1H), 2,25 - 2,38 (m, 1H)	363	H
47	(S)-5-benzil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,27 - 7,40 (m, 6H), 6,96 (td, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,6; 2,5 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,9; 8,1 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,90 (dd, J = 13,4; 7,8 Hz, 1H), 2,76 - 2,83 (m, 1H), 2,52-2,64 (m, 1H), 2,26 - 2,37 (m, 1H)	381	H

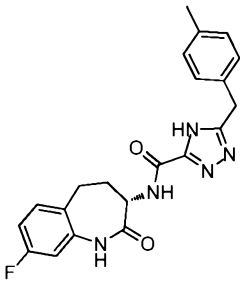
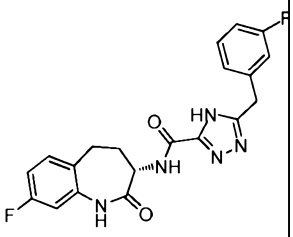
48	(S)-1-benzil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,07 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,42 (m, 6H), 7,00 (td, J = 8,5; 2,7 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 9,9; 2,5 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 4,38 (dt, J = 11,6; 8,0 Hz, 1H), 2,63 - 2,80 (m, 2H), 2,21 - 2,47 (m, 2H)	380	H
49	(S)-5-benzil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,22 - 7,45 (m, 10H), 4,54 (dd, J = 11,6; 7,8 Hz, 1H), 4,14 - 4,20 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,84 - 2,96 (m, 1H), 2,70 - 2,78 (m, 1H), 2,50 - 2,63 (m, 1H), 2,12 - 2,24 (m, 1H)	376	H
50	(S)-1-benzil-N-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,78 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,25 - 7,44 (m, 6H), 7,19 (dd, J = 9,9; 2,5 Hz, 1H), 6,96	393	A

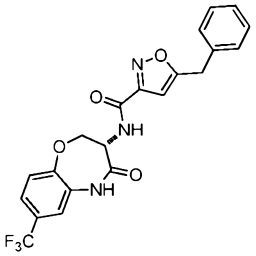
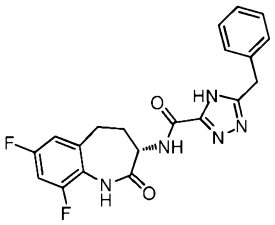
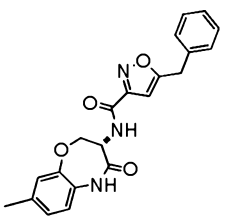
	benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		- 7,08 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,51 (dd, J = 11,4; 7,8 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,72 - 2,91 (m, 2H), 2,45 - 2,59 (m, 1H), 2,07 - 2,21 (m, 1H)		
51	(S)-1-benzil-N-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 8,57 (s, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 6H), 7,20 (dd, J = 9,9; 2,8 Hz, 1H), 7,03 (td, J = 8,4; 2,7 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,54 (dd, J = 11,5; 8,0 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,71 - 2,89 (m, 2H), 2,49 - 2,62 (m, 1H), 2,13 - 2,24 (m, 1H)	394	A
52	(S)-5-benzil-N-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,25 - 7,39 (m, 6H), 7,20 (dd, J = 9,9; 2,5 Hz, 1H), 7,03 (td, J = 8,4; 2,7 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,4; 7,8 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,41 (s, 3H),	394	A

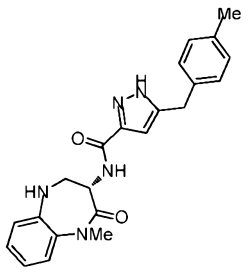
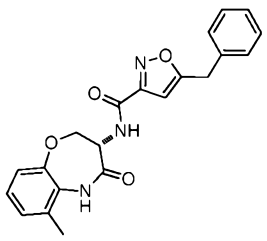
	triazol-3-carboxamida		2,71 - 2,91 (m, 2H), 2,48 - 2,62 (m, 1H), 2,12 - 2,24 (m, 1H)		
53	(S)-1-benzil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 8,57 (s, 1H), 7,32 - 7,44 (m, 8H), 7,24 - 7,31 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,54 (dd, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,83 - 2,93 (m, 1H), 2,68 - 2,79 (m, 1H), 2,49 - 2,63 (m, 1H), 2,12 - 2,25 (m, 1H)	376	A
54	(S)-5-benzil-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,24 - 7,37 (m, 7H), 7,22 (dd, J = 8,1; 2,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,6; 8,1 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,87 - 3,00 (m, 1H), 2,75 - 2,84 (m, 1H), 2,59-2,70 (m, 1H), 2,16 - 2,29 (m, 1H)	396/ 398	H

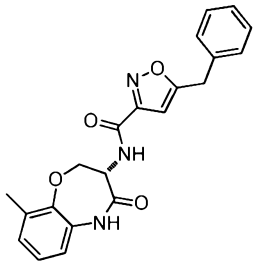
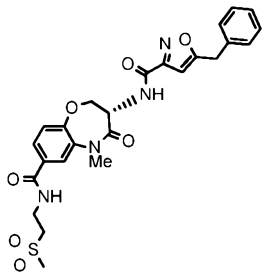
55	(S)-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(4-fluorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,26 - 7,40 (m, 4H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01 - 7,11 (m, 2H), 4,57 (dd, J = 11,4; 8,1 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,86 - 3,01 (m, 1H), 2,75 - 2,85 (m, 1H), 2,58 - 2,73 (m, 1H), 2,14 - 2,30 (m, 1H)	414/416	H
56	(S)-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(3-fluorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,1; 2,3 Hz, 1H), 6,96 - 7,16 (m, 4H), 4,57 (dd, J = 11,6; 8,1 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,93 (td, J = 13,3; 8,0 Hz, 1H), 2,80 (dd, J = 13,9; 6,8 Hz, 1H), 2,58-2,71 (m, 1H), 2,19 - 2,29 (m, 1H)	414/416	H

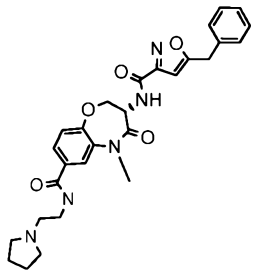
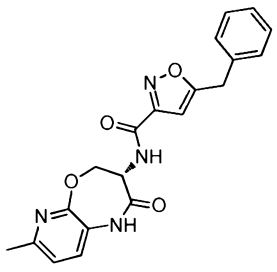
57	(S)-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(4-metilbenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,1; 2,0 Hz, 1H), 7,12 - 7,19 (m, 5H), 4,57 (dd, J = 11,6; 8,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,87 - 2,99 (m, 1H), 2,76 - 2,84 (m, 1H), 2,57 - 2,71 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,17-2,28 (m, 1H)	410/412	H
58	(S)-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(4-fluorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,27 - 7,44 (m, 3H), 7,02 - 7,15 (m, 2H), 6,96 (td, J = 8,4; 2,4 Hz, 1H), 6,82 - 6,90 (m, 1H), 4,58 (dd, J = 11,6; 8,1 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 2,86 - 2,99 (m, 1H), 2,79 (dd, J = 13,6; 7,1 Hz, 1H), 2,59 - 2,73 (m, 1H), 2,13 - 2,27 (m, 1H)	398	H

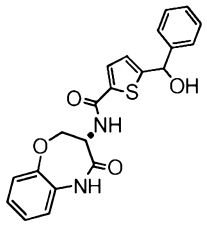
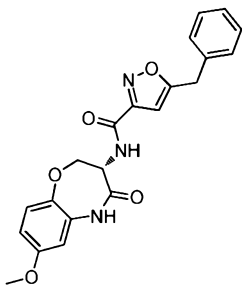
59	(S)-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(4-metilbenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,34 (dd, J = 8,3; 6,3 Hz, 1H), 7,10 - 7,23 (m, 6H), 6,96 (td, J = 8,5; 2,7 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,5; 2,7 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,6; 8,1 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,92 (td, J = 13,5; 7,8 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 13,9; 6,8 Hz, 1H), 2,58 - 2,70 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,14-2,26 (m, 1H)	394	H
60	(S)-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(3-fluorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,28 - 7,41 (m, 2H), 6,93 - 7,18 (m, 4H), 6,81 - 6,92 (m, 1H), 4,58 (dd, J = 11,4; 8,1 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,90 (dd, J = 13,3; 7,7 Hz, 1H), 2,73 - 2,85 (m, 1H), 2,58 - 2,72 (m, 1H), 2,15 - 2,29 (m, 1H)	398	H

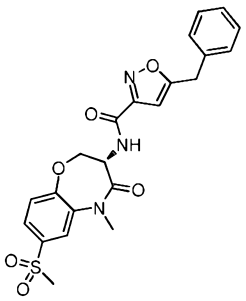
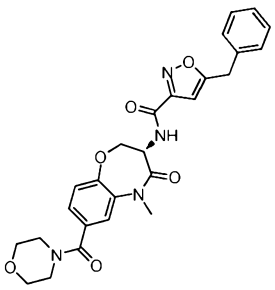
61	(S)-5-benzil-N-(4-oxo-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		N22077-36-A1: ^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,36 (s, 1H), 8,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,3; 1,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 6H), 6,59 (s, 1H), 4,86 (ddd, J = 9,5; 8,0; 5,6 Hz, 1H), 4,44 - 4,57 (m, 2H), 4,23 (s, 2H),	431.9	F
62	S)-5-benzil-N-(7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-ben-zo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		1H NMR (DMSO-d6) δ ppm 13,75 - 15,37 (m, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,06 - 8,97 (m, 1H), 6,93 - 7,69 (m, 6H), 4,24 - 4,59 (m, 1H), 4,14 (br. s., 2H), 2,68 - 2,95 (m, 2H), 2,32 - 2,46 (m, 1H), 2,25 (br. s., 1H)	398	H
63	(S)-5-benzil-N-(8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,01 (s, 1H), 8,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,39 (m, 5H), 6,94 - 7,02 (m, 3H),	377,9	F

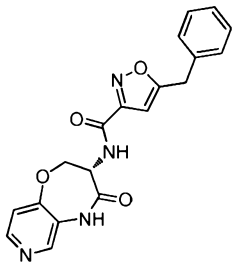
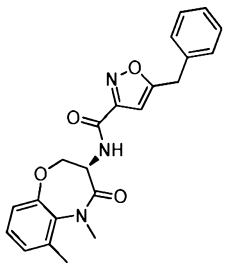
	pin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		6,57 (s, 1H), 4,75 - 4,83 (m, 1H), 4,45 - 4,52 (m, 1H), 4,36 - 4,42 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).		
64	(S)-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-5-(4-metilbenzil)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400MHz): δ = 13,16 (s, 1 H), 7,91 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 7,29 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 6,88 - 7,20 (m, 8 H), 6,34 (s, 1 H), 5,39 (d, *J*=5,3 Hz, 1 H), 4,46 - 4,87 (m, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 3,37 - 3,49 (m, 1 H), 2,66 - 2,76 (m, 3 H), 2,26 ppm (s, 3 H)	390	F
65	*(*S)-5-benzil-N-(6-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 9,70 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 - 7,39 (m, 5H), 7,01 - 7,15 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 4,78 (dt, J = 11,4; 8,1 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,40 (dd, J =	377,9	F

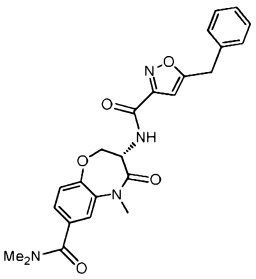
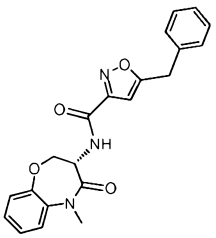
			10,1; 8,1 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).		
66	(S)-5-benzil-N-(9-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,02 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 5H), 7,02 - 7,08 (m, 2H), 6,91 - 6,96 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,78 (dt, J = 11,1; 7,9 Hz, 1H), 4,44 - 4,58 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,25 (s, 3H).	378,2	F
67	(S)-3-(5-benzilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-N-(2-(metilsulfonil) etil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pina-7-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,89 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,84 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 6H), 6,54 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,9; 7,8 Hz, 1H), 4,60 - 4,68 (m, 1H), 4,44 (dd, J = 9,7; 7,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,65 - 3,73 (m, 2H),	526,9	F

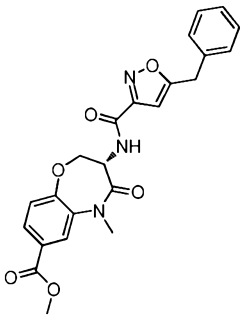
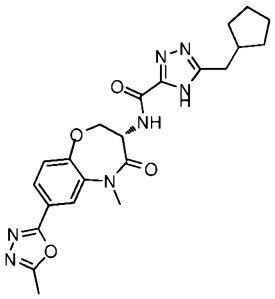
			3,39 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,05 (s, 3H).		
68	(S)-3-(5-benzilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepina-7-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,88 (d, 1H), 8,52 - 8,59 (m, 1H), 7,91 - 7,95 (m, 1H), 7,75 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,6; 7,8 Hz, 1H), 4,58 - 4,67 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 9,9; 7,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,37 - 3,46 (m, 2H), 2,56 - 2,64 (m, 2H), 1,69 (t, J = 3,3 Hz, 4H)	518,0	F
69	(S)-5-benzil-N-(7-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,18 (s, 1H), 8,89 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 7,7; 1,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,39 (m, 5H), 7,01 - 7,07 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,77 - 4,86 (m, 1H),	379,2	F

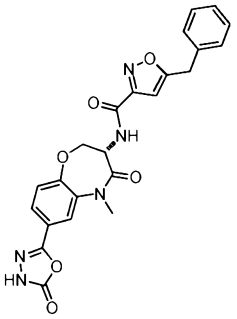
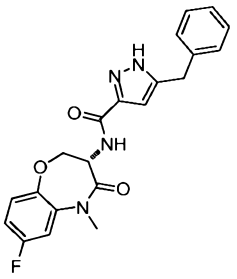
			4,43 - 4,52 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,35 (s, 3H).		
70	5-(hidroxi(fenil) metil)-N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)tiofeno-2-carboxamida		^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 10,06 (s, 1 H), 8,62 (d, *J*=8,69 Hz, 1 H), 7,31 - 7,37 (m, 2 H), 7,23 - 7,29 (m, 1 H), 7,08 - 7,18 (m, 4 H), 6,87 - 6,95 (m, 1 H), 6,40 (br. s., 1 H), 5,92 (br. s., 1 H), 4,81 (dt, *J*=10,39; 8,03 Hz, 1 H), 4,45 (td, *J*=10,67; 4,72 Hz, 1 H), 4,35 - 4,42 (m, 1 H).	395,1	F
71	(S)-5-benzil-N-(7-metoxi-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		H NMR (DMSO-d_6) δ: 10,06 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,39 (m, 5H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,8; 3,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,81 (dt, J =	394,2	F

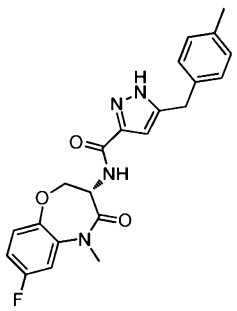
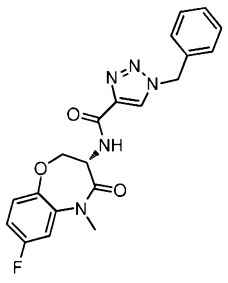
			11,2; 7,7 Hz, 1H), 4,35 - 4,50 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).		
72	(S)-5-benzil-N-(5-metil-7-(metilsulfonil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,3; 2,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 6,55 (s, 1H), 4,89 (dt, J = 11,6; 7,8 Hz, 1H), 4,66 - 4,72 (m, 1H), 4,50 (dd, J = 9,9; 7,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,31 (s, 3H). [456,1].	456,1	F
73	(S)-5-benzil-N-(5-metil-7-(morfolina-4-carbonil)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)isoxazol-3-		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,75 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,31 - 7,39 (m, 6H), 7,22 - 7,25 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,06 (dt, J = 11,2; 7,2 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 9,7; 7,2 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 11,1; 10,1	491,2	F

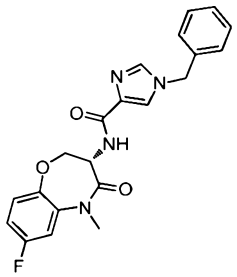
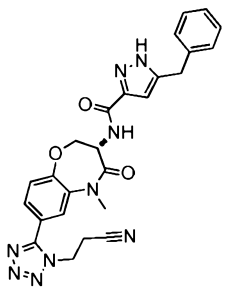
	carboxamida		Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,75 (br. s., 8H), 3,46 (s, 3H).		
74	(S)-5-benzil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidropiri-do[4,3-b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10,42 (s, 1H), 8,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,40 (m, 5H), 7,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,82 (td, J = 8,0; 3,3 Hz, 1H), 4,40 - 4,52 (m, 2H), 4,24 (s, 2H).	365,2	F
75	(S)-5-benzil-N-(5,6-dimetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze-pin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,38 (m, 7H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,74 - 4,82 (m, 1H), 4,47 (dd, J = 11,1; 10,1 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 10,0; 8,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)	392,1	F

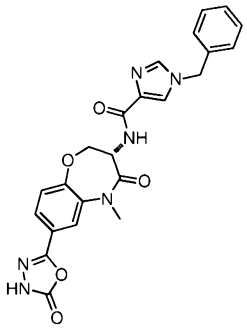
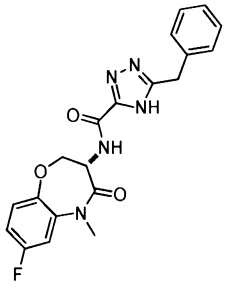
76	(S)-3-(5-benzilisoxazol-3-carboxamido)-N,N,5-trimetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pina-7-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,39 (m, 7H), 6,55 (s, 1H), 4,88 (dt, J = 11,4; 7,9 Hz, 1H), 4,57 - 4,65 (m, 1H), 4,44 (dd, J = 10,0; 7,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,98 (d, J = 13,6 Hz, 6H).	449,2	F
77	(S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,8; 1,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 7H), 7,20 - 7,25 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,83 (dt, J = 11,6; 8,0 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,6; 9,9 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 9,9; 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,30 (s, 3H)	378,3	F

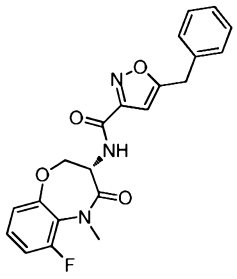
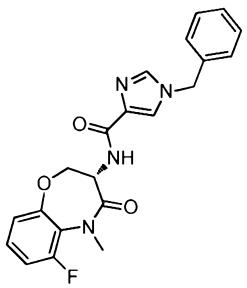
78	(S)-metil 3-(5-benzilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pina-7-carboxilato		^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 7,27 - 7,39 (m, 6H), 6,55 (s, 1H), 4,87 (dt, J = 11,7; 7,8 Hz, 1H), 4,66 (dd, J = 11,6; 9,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,9; 7,6 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).	436,4	F
79	S)-5-(ciclopentilme-til)-N-(5-metil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ = 8,66 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,22 - 7,44 (m, 6 H), 7,07 - 7,17 (m, 1 H), 6,96 - 7,06 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 5,32 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H), 4,65 (dt, *J*=11,7; 7,0 Hz, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,47 - 3,69 (m, 2 H), 3,33 ppm (s, 3 H)	452	H

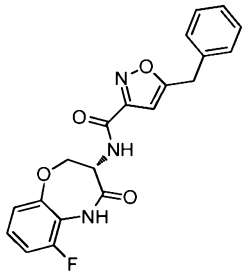
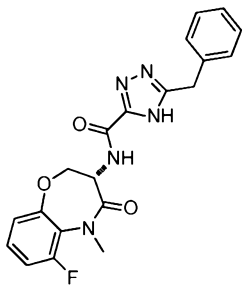
80	(S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		1H NMR (DMSO-d_6) δ 8,33 - 8,57 (m, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 11,6; 7,6 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,51 (dd, J = 9,7, 7,5 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,72 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,18 - 2,31 (m, 1H), 1,40 - 1,80 (m, 5H), 1,07 - 1,31 (m, 3H)	462,2	F
81	(S)-5-benzil-N-(7-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 13,22 (br. s., 1H), 8,11 (br. s., 1H), 7,47 (dd, J = 9,9; 2,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,34 (m, 6H), 7,09 - 7,16 (m, 1H), 6,37 (br. s., 1H), 4,84 (dt, J = 11,5; 8,0 Hz, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 4,35 - 4,42 (m, 1H), 3,98 (br. s., 2H), 3,30 (s, 3H).	395,2	F

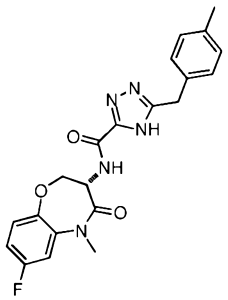
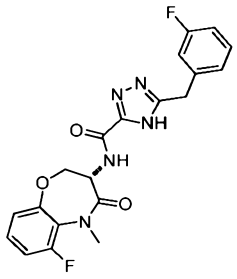
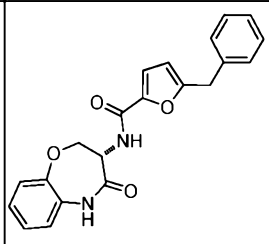
82	(S)-N-(7-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-5-(4-metilbenzil)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 13,18 (br. s., 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,9; 3,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,0; 5,7 Hz, 1H), 7,09 - 7,15 (m, 5H), 6,34 (br. s., 1H), 4,84 (dt, J = 11,4; 8,1Hz, 1H), 4,46 - 4,56 (m, 1H), 4,35 - 4,42 (m, 1H), 3,93 (br. s., 2H), 3,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).	409,3	F
83	(S)-1-benzil-N-(7-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,69 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,9; 3,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,41 (m, 5H), 7,27 (dd, J = 9,0; 5,7 Hz, 1H), 7,13 (td, J = 8,5; 3,0 Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 4,88 (dt, J = 11,6; 7,9 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,5; 10,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9; 7,8	396,2	F

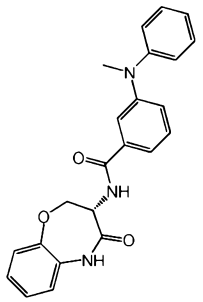
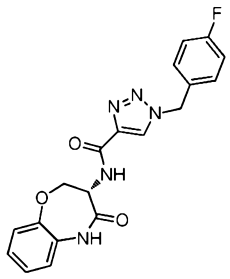
			Hz, 1H), 3,31 (s, 3H).		
84	(S)-1-benzil-N-(7-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 9,7; 2,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 6H), 7,13 (td, J = 8,5; 2,9 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,3, 7,9 Hz, 1H), 4,37 - 4,50 (m, 2H), 3,31 (s, 3H).	395,3	F
85	(S)-5-benzil-N-(7-(1-(2-cianoetil)-1H-tetrazol-5-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 13,23 (br. s., 1H), 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,2; 2,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 3H), 6,38 (s, 1H), 4,95 (dt, J = 11,6; 7,6 Hz, 1H),	498,4	F

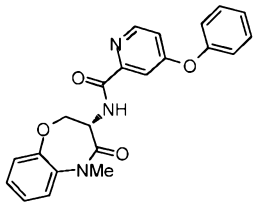
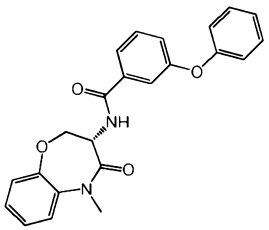
			4,74 - 4,88 (m, 2H), 4,59 - 4,67 (m, 1H), 4,48 - 4,54 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,24 (t, J = 6,3 Hz, 2H),		
86	(S)-1-benzil-N-(5-metil-4-oxo-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 12,66 (br. s., 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,5; 2,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,41 (m, 6H), 5,23 (s, 2H), 4,86 (dt, J = 11,6; 7,7 Hz, 1H), 4,53 - 4,60 (m, 1H), 4,43 - 4,49 (m, 1H), 3,36 (s, 3H).	377,3	A
87	(S)-5-benzil-N-(7-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-4H-		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,38 (br. s., 1H), 8,45 (br. s., 1H), 7,48 (dd, J = 9,9; 3,0 Hz, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 6H), 7,14 (td, J = 8,5; 2,9 Hz, 1H), 5,76 (s,	396,2	A

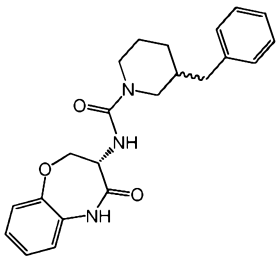
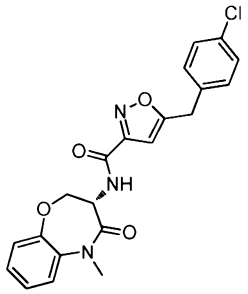
	1,2,4-triazol-3-carboxamida		1H), 4,81 - 4,90 (m, 1H), 4,60 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,7; 7,7 Hz, 1H), 4,13 (br. s., 2H), 3,31 (s, 3H).		
88	(S)-5-benzil-N-(6-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,43 (m, 7H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,88 (dt, J = 11,6; 7,9 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,4; 10,1 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,0, 7,7 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,22 (d, 2H).	396,3	F
89	(S)-1-benzil-N-(6-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,24 - 7,43 (m, 7H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,87 (dt, J = 11,4; 7,8 Hz, 1H), 4,49 - 4,57 (m, 1H),	395,3	F

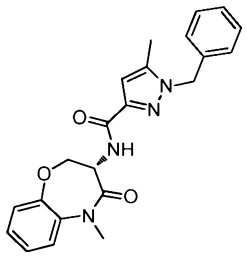
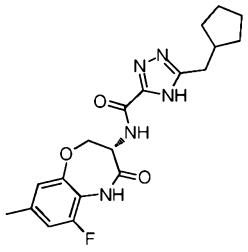
			4,40 (dd, J = 10,0; 7,7 Hz, 1H), 3,23 (d, 3H).		
90	(S)-5-benzil-N-(6-fluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,08 (s, 1H), 8,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 - 7,39 (m, 7H), 7,06 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,87 (dt, J = 11,3; 7,7 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,48 (dd, J = 10,2; 7,5 Hz, 1H), 4,21 - 4,26 (m, 2H).	382,3	F
91	(S)-5-benzil-N-(6-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,48 (br. s., 1H), 8,52 (br. s., 1H), 7,21 - 7,45 (m, 7H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,89 (dt, J = 11,5; 7,8 Hz, 1H), 4,58 - 4,70 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9; 7,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,23 (d, J = 2,3 Hz, 3H),	396,3	H

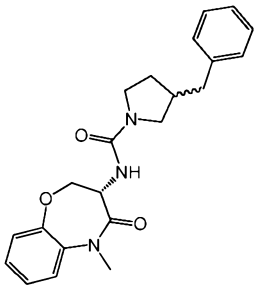
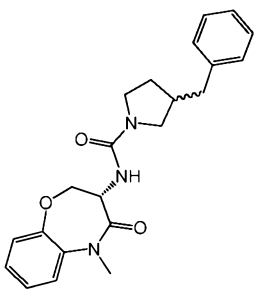
92	(S)-N-(7-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-5-(4-metilbenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,31 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,9; 3,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,0; 5,7 Hz, 1H), 7,07 - 7,20 (m, 5H), 4,85 (dt, J = 11,3; 7,9 Hz, 1H), 4,54 - 4,70 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9; 7,8 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,31 (s, 3H).	410,2	H
93	(S)-N-(6-fluoro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-5-(3-fluorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,50 (br. s., 1H), 7,25 - 7,44 (m, 3H), 7,06 - 7,17 (m, 4H), 4,89 (dt, J = 11,6; 7,8 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,9; 7,8 Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,23 (d, 3H).	414,2	H
94	(S)-5-benzil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)furan-2-		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,10 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 3H),	363	F

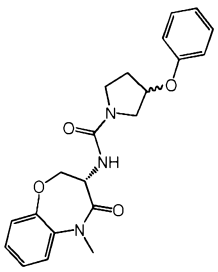
	carboxamida		7,09 - 7,18 (m, 5H), 6,30 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,76 - 4,86 (m, 1H), 4,44 - 4,53 (m, 1H), 4,35 - 4,42 (m, 1H), 4,06 (s, 2H)		
95	(S)-3-(metil(fenil) amino)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)benzamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,07 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 - 7,49 (m, 5H), 7,09 - 7,21 (m, 5H), 6,97 - 7,08 (m, 3H), 4,88 (dt, J = 10,7; 7,7 Hz, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 4,37 - 4,45 (m, 1H), 3,30 (s, 3H)	388	F
96	(S)-1-(4-fluorobenzil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,15 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4; 5,6 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 7,14 (s, 4H), 5,66 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 10,5; 7,3 Hz, 1H), 4,49 - 4,58 (m, 1H), 4,39 - 4,47 (m, 1H)	382	F

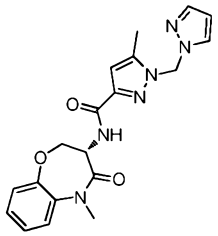
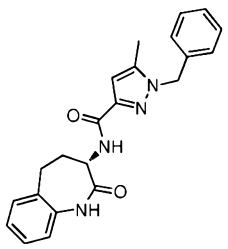
97	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-4-fenoxipicoli-namida		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,89 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,34 - 7,44 (m, 2H), 7,12 - 7,26 (m, 5H), 7,01 - 7,10 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 5,7; 2,7 Hz, 1H), 5,05 (dt, J = 11,3, 7,4 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 9,7; 7,5 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 11,1; 9,9 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H)	390	A
98	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-3-fenoxi benza-mida		^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 3H), 7,38 - 7,46 (m, 2H), 7,13 - 7,37 (m, 5H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,91 (dt, J = 11,7; 8,2 Hz, 1H), 4,51 - 4,60 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8; 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)	389	F

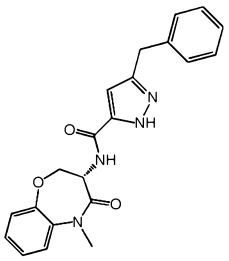
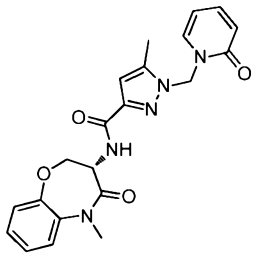
99	3-benzil-N-((S)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)piperidina-1-carboxamida	 (Mistura de diaste-reoisômeros)	^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 9,93 (br. s., 1H), 7,02 - 7,34 (m, 9H), 6,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,54 (dt, J = 10,8; 7,9 Hz, 1H), 4,23 - 4,44 (m, 2H), 3,69 - 3,93 (m, 2H), 2,64 - 2,85 (m, 1H), 2,53 - 2,60 (m, 1H), 2,34 - 2,48 (m, 2H), 1,51 - 1,72 (m, 3H), 1,17 - 1,40 (m, 1H), 0,99 - 1,17 (m, 1H)	380	D
100	(S)-5-(4-clorobenzil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7; 1,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,19 - 7,38 (m, 5H), 6,56 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,5; 8,0 Hz, 1H), 4,53 - 4,63 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8; 7,8 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,31 (s, 3H)	412	F

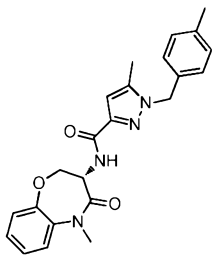
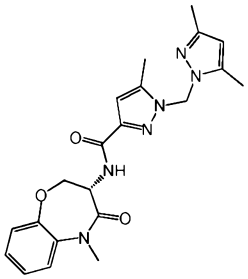
101	(S)-1-benzil-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7; 1,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,40 (m, 5H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,13 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,5; 7,8 Hz, 1H), 4,50 - 4,60 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,7; 7,7 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,22 (s, 3H)	391	F
102	(S)-5-(ciclopentilme-til)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,17 (br. s., 1H), 10,03 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,86 (dt, J = 11,0; 7,6 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 9,9; 7,4 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,20 - 2,30 (m, 1H), 1,46 - 1,76 (m, 6H), 1,14 - 1,28	388,3	F

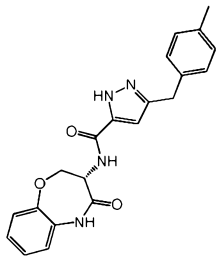
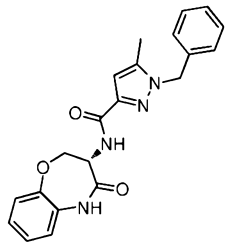
			(m, 2H)		
103	3-benzil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)pirrolidina-1-carboxamida	 Diastereoisômero único. A estereo-química absoluta no C3 pirrolidina é desconhecida.	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,27 - 7,34 (m, 4H), 7,15 - 7,26 (m, 5H), 5,24 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,88 (dt, J = 11,2; 7,0 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 9,7; 7,5 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 11,2; 9,7 Hz, 1H), 3,44 - 3,55 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,27 - 3,36 (m, 1H), 3,01 - 3,09 (m, 1H), 2,71 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,44 - 2,54 (m, 1H), 1,96 - 2,06 (m, 1H), 1,61 - 1,71 (m, 1H)	380	D
104	3-benzil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-	 Diastereoisômero	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,27 - 7,34 (m, 4H), 7,15 - 7,26 (m, 5H), 5,27 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,87 (dt, J = 11,2; 7,0 Hz, 1H),	380	D

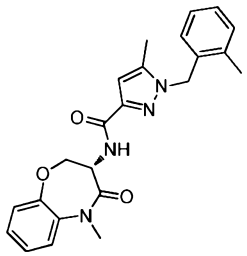
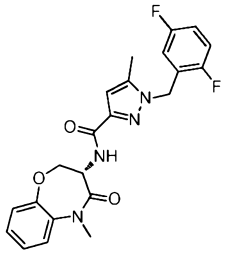
	il)pirrolidina-1-carboxamida	único. A estereo-química absoluta no C3 pirrolidina é desconhecida.	4,64 (dd, J = 9,7; 7,5 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 11,2; 9,7 Hz, 1H), 3,46 - 3,57 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,30 (td, J = 9,1; 7,3 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 9,6; 7,8 Hz, 1H), 2,67 - 2,74 (m, 2H), 2,43 - 2,56 (m, 1H), 1,94 - 2,06 (m, 1H), 1,60 - 1,72 (m, 1H)		
105	N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-3-fenoxi-pirrolidina-1-carboxamida	 (Mistura de diaste-reoisômeros)	^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 7,44 - 7,50 (m, 1H), 7,18 - 7,33 (m, 5H), 6,90 - 6,99 (m, 3H), 6,38 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,03 (br. s., 1H), 4,54 - 4,66 (m, 1H), 4,36 - 4,45 (m, 1H), 4,30 - 4,22 (m, 1H), 3,37 - 3,62 (m, 4H), 3,30 e 3,28 (dois s, 3H), 2,03 - 2,19 (m, 2H)	382	D

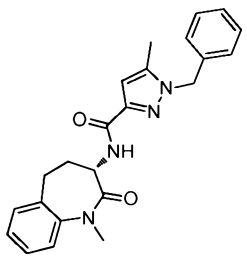
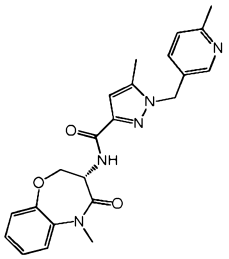
106	(S)-1-((1H-pirazol-1-il)metil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,5; 1,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,36 (m, J = 14,7, 7,4, 7,4, 1,9 Hz, 2H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 6,41 - 6,47 (m, 3H), 6,30 - 6,35 (m, 1H), 4,83 (dt, J = 11,4; 8,0 Hz, 1H), 4,48 - 4,57 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9; 7,7 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,46 (s, 3H)	381	F
107	(S)-1-benzil-5-metil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-ben-zo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,00 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,41 (m, 5H), 7,09 - 7,22 (m, 3H), 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,34 (dt, J = 11,5; 7,8 Hz, 1H), 2,64 - 2,85 (m, 2H),	375	F

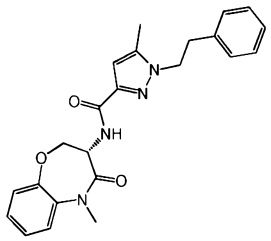
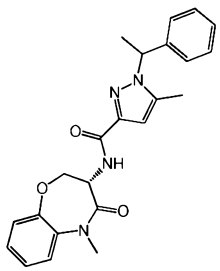
			2,37 - 2,49 (m, 1H), 2,13 - 2,30 (m, 4H)		
108	(S)-3-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 13,22 (br. s., 1H), 8,11 (br. s., 1H), 7,50 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,18 - 7,36 (m, 8H), 6,41 (br. s., 1H), 4,83 (dt, J = 11,4; 7,8 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,35 - 4,42 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,31 (s, 3H)	377	F
109	(S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 6,9; 1,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,21 - 7,36 (m, 3H), 6,40 - 6,47 (m, 2H), 6,33 (td, J = 6,8; 1,3 Hz, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,4; 8,0 Hz, 1H), 4,46 - 4,56 (m, 1H), 4,41 (dd, J =	408	F

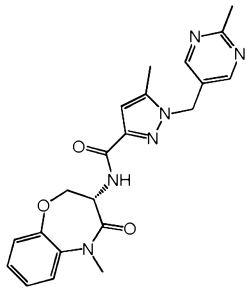
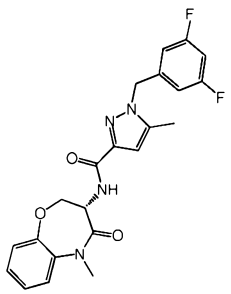
			9,8; 7,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,47 (s, 3H)		
110	(S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1-(4-metilbenzil)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7; 1,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,37 (m, 3H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,5; 7,9 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,4; 9,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,8; 7,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H)	405	F
111	(S)-1-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,01 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7; 1,9 Hz, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 4,81 (dt, J = 11,3; 7,8 Hz, 1H),	409	F

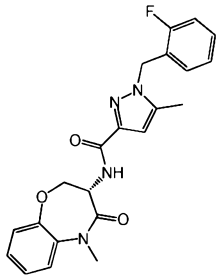
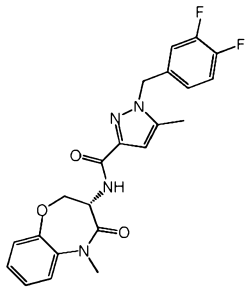
	pin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		4,37 - 4,55 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,48 (s, 6H), 2,07 (s, 3H)		
112	(S)-3-(4-metilbenzil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 13,18 (br. s., 1H), 10,13 (s, 1H), 8,10 (br. s., 1H), 7,02 - 7,27 (m, 8H), 6,37 (br. s., 1H), 4,72 - 4,87 (m, 1H), 4,34 - 4,53 (m, 2H), 3,93 (br. s., 2H), 2,27 (s, 3H)	377	F
113	(S)-1-benzil-5-metil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,15 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,42 (m, 3H), 7,09 - 7,19 (m, 6H), 6,52 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,81 (dt, J = 10,4; 7,2 Hz, 1H), 4,40 - 4,53 (m, 2H), 2,23 (s, 3H)	377	F

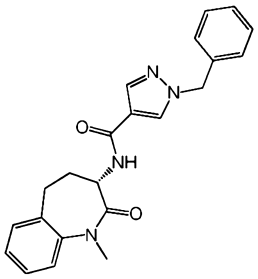
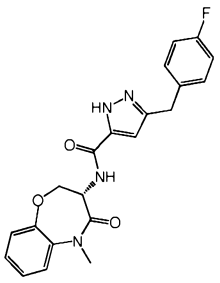
114	(S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1-(2-metilbenzil)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,7; 1,6 Hz, 1H), 7,07 - 7,38 (m, 6H), 6,53 (s, 1H), 6,40 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,5; 7,8 Hz, 1H), 4,46 - 4,57 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9; 7,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 3H)	405	F
115	(S)-1-(2,5-difluorobenzil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7; 1,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,38 (m, 5H), 6,76 (ddd, J = 8,8; 5,6; 3,1 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,4; 8,0 Hz, 1H), 4,48 - 4,57 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8; 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)	427	F

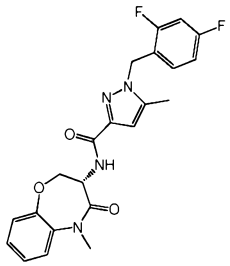
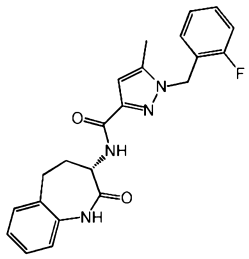
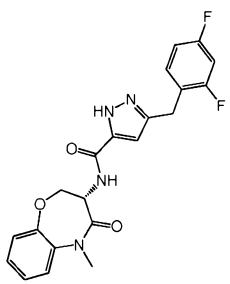
116	(S)-1-benzil-5-metil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 7,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,42 (m, 7H), 7,12 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,34 (dt, J = 11,5; 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,63 - 2,80 (m, 2H), 2,35 (tt, J = 12,8; 7,4 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,06 - 2,20 (m, 1H)	389	F
117	(S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-((6-metilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,21 - 7,36 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,4; 7,8 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 11,5; 10,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8, 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)	406	F

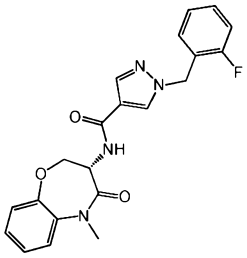
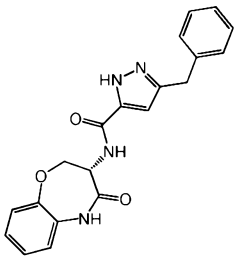
118	(S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1-fenetil-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7; 1,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,37 (m, 6H), 7,13 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,4; 8,0 Hz, 1H), 4,51 - 4,60 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 9,7; 7,7 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,08 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,97 (s, 3H)	405	F
119	5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-3-carboxamida	 (Mistura de diaste-reoisômeros)	^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,07 (dd, J = 7,9; 2,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,23 - 7,39 (m, 6H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,68 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 4,81 - 4,91 (m, 1H), 4,57 (ddd, J = 11,4; 9,9; 4,3 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 9,8; 7,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,17 (s,	405	F

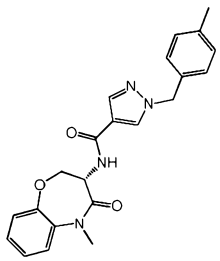
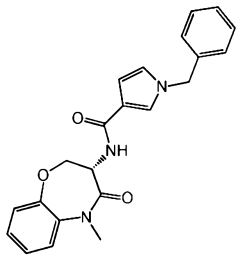
			3H), 1,85 (dd, J = 6,8 3,8 Hz, 3H, na verdade de dois dupletos de diastereoisômeros)		
120	(S)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-((2-metilpirimidin-5-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,60 (s, 2H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7; 1,9 Hz, 1H), 7,20 - 7,36 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,5; 7,9 Hz, 1H), 4,54 (dd, J = 11,4; 9,9 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8; 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)	407	F
121	(S)-1-(3,5-difluorobenzil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,8; 1,8 Hz, 1H), 7,17 - 7,37 (m, 4H), 6,78 - 6,88 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,5; 7,9 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,4; 9,9 Hz, 1H),	427	v

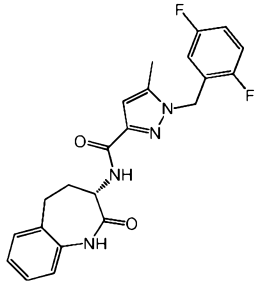
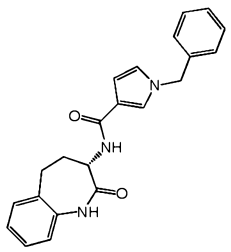
			4,41 (dd, J = 9,8; 7,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)		
122	(S)-1-(2-fluorobenzil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7; 1,9 Hz, 1H), 7,15 - 7,44 (m, 6H), 6,93 (td, J = 7,7; 1,5 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,5; 7,8 Hz, 1H), 4,48 - 4,58 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8; 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)	409	F
123	(S)-1-(3,4-difluorobenzil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 - 7,52 (m, 2H), 7,20 - 7,37 (m, 4H), 6,96 (ddd, J = 6,1; 4,0; 2,0 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,5; 7,9 Hz, 1H), 4,50 - 4,59 (m, 1H),	427	F

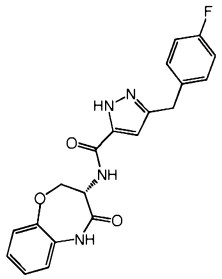
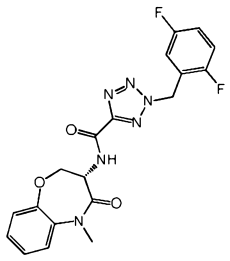
			4,41 (dd, J = 9,8; 7,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)		
124	(S)-1-benzil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,28 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,20 - 7,43 (m, 9H), 5,35 (s, 2H), 4,37 (dt, J = 11,2; 8,4 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,66 - 2,74 (m, 2H), 2,12 - 2,23 (m, 2H)	375	F
125	(S)-3-(4-fluorobenzil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 13,23 (br. s., 1H), 8,09 (br. s., 1H), 7,50 (dd, J = 7,5; 1,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,37 (m, 5H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 6,37 (br. s., 1H), 4,83 (dt, J = 11,3; 8,0 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 9,7; 7,9 Hz, 1H), 3,98 (br. s., 2H), 3,31 (s, 3H)	395	F

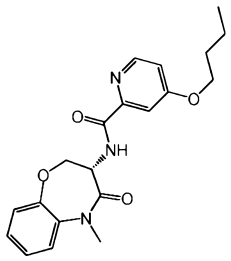
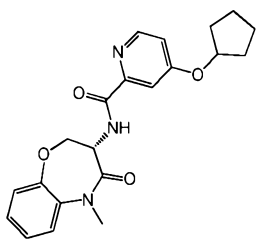
126	(S)-1-(2,4-difluorobenzil)-5-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7; 1,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,37 (m, 4H), 7,00 - 7,15 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,5; 7,8 Hz, 1H), 4,48 - 4,56 (m, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8; 7,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)	427	F
127	(S)-1-(2-fluorobenzil)-5-metil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-ben-zo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 9,99 (br. s., 1H), 7,78 - 7,94 (m, 1H), 7,11 - 7,48 (m, 6H), 6,88 - 7,10 (m, 2H), 6,50 (br. s., 1H), 5,43 (br. s., 2H), 4,25 - 4,42 (m, 1H), 2,64 - 2,85 (m, 2H), 2,38 - 2,61 (m, 4H), 2,05 - 2,22 (m, 1H)	393	F
128	(S)-3-(2,4-difluorobenzil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,22 (br. s., 1H), 7,50 (dd, J = 7,7; 1,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,40	413	F

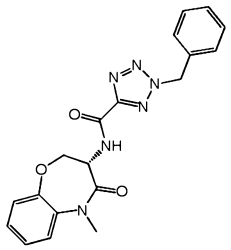
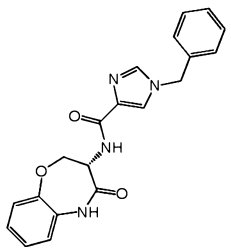
	tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		(m, 5H), 7,06 (td, J = 8,5; 1,8 Hz, 1H), 6,41 (br. s., 1H), 4,83 (dt, J = 11,5; 8,0 Hz, 1H), 4,51 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 9,8; 7,8 Hz, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,31 (s, 3H)		
129	(S)-1-(2-fluorobenzil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,37 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8; 1,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 1H), 7,18 - 7,36 (m, 6H), 5,42 (s, 2H), 4,89 (dt, J = 11,7; 8,2 Hz, 1H), 4,30 - 4,48 (m, 2H), 3,30 (s, 3H)	395	F
130	(S)-3-benzil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,13 (s, 1H), 8,19 (br. s., 1H), 7,10 - 7,36 (m, 10H), 6,44 (br. s., 1H), 4,80 (dt, J = 10,2; 7,4 Hz, 1H), 4,37 - 4,51 (m, 2H), 3,99 (s, 2H)	363	F

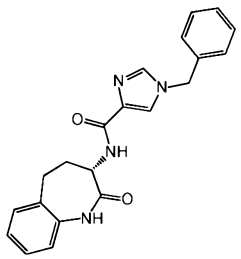
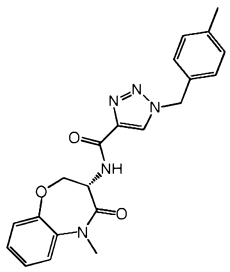
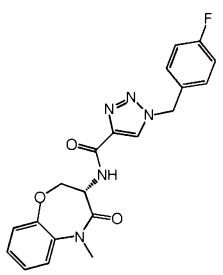
131	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1-(4-metilbenzil)-1H-pirazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 - 7,37 (m, 7H), 5,30 (s, 2H), 4,83 - 4,94 (m, 1H), 4,30 - 4,49 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)	391	F
132	(S)-1-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 7,91 - 7,98 (m, 1H), 7,48 - 7,53 (m, 1H), 7,42 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,19 - 7,39 (m, 8H), 6,86 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 2,8; 1,8 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,88 (dt, J = 11,9; 8,2 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 11,8; 9,8 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 9,8; 7,8 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H)	773 (2M + Na)	F

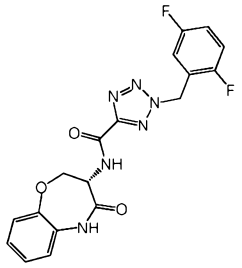
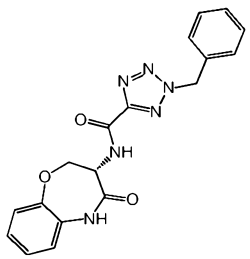
133	(S)-1-(2,5-difluorobenzil)-5-metil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 9,99 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,21 - 7,40 (m, 4H), 7,13 - 7,20 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,77 (ddd, J = 8,7; 5,6; 3,3 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,33 (dt, J = 11,5; 7,9 Hz, 1H), 2,64 - 2,82 (m, 2H), 2,37 - 2,48 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,17 (td, J = 12,0; 7,7 Hz, 1H)	411	F
134	(S)-1-benzil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 9,80 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20 - 7,44 (m, 8H), 7,11 - 7,17 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 6,48 - 6,54 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,32 - 4,46 (m, 1H), 2,64 - 2,80 (m, 2H), 2,24 (td, J = 9,6; 5,6	360	F

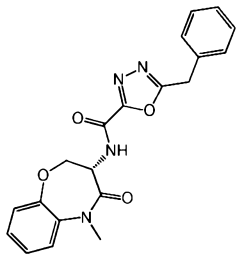
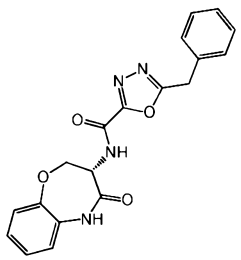
			Hz, 2H)		
135	(S)-3-(4-fluorobenzil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 13,21 (br. s., 1H), 10,13 (br. s., 1H), 8,11 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,06 - 7,36 (m, 8H), 6,40 (br. s., 1H), 4,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,35 - 4,53 (m, 2H), 3,99 (br. s., 2H)	381	F
136	(S)-2-(2,5-difluorobenzil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 9,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 2H), 7,22 - 7,41 (m, 5H), 6,09 (s, 2H), 4,88 (dt, J = 11,5; 7,9 Hz, 1H), 4,66 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 9,5; 8,0 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H)	415	F

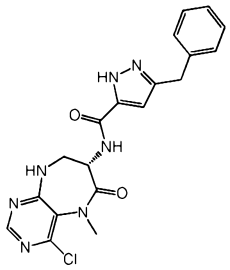
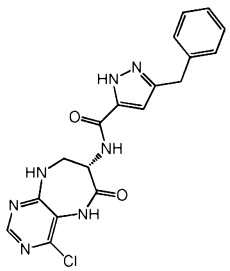
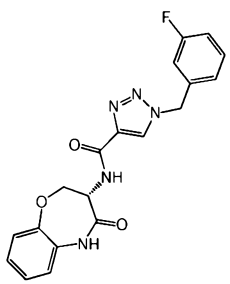
137	(S)-4-butoxi-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il) picoli-namida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,5; 1,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,38 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 5,8; 2,8 Hz, 1H), 4,86 (dt, J = 11,2, 7,8 Hz, 1H), 4,44 - 4,60 (m, 2H), 4,12 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,66 - 1,78 (m, 2H), 1,43 (sxt, J = 7,4 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H)	370	F
138	(S)-4-(ciclopentiloxi)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il) picoli-namida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,56 (m, 1H), 7,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,22 - 7,39 (m, 3H), 7,16 (dd, J = 5,5; 2,5 Hz, 1H), 5,00 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,86 (dt, J =	382	F

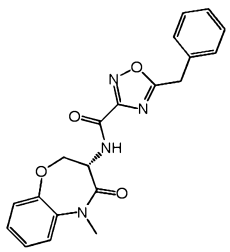
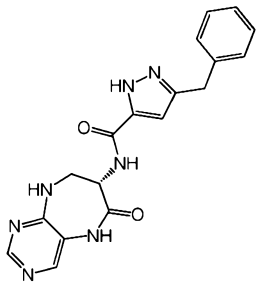
			11,1; 8,0 Hz, 1H), 4,39 - 4,61 (m, 2H), 3,34 (br. s., 3H), 1,86 - 2,03 (m, 2H), 1,51 - 1,77 (m, 6H)		
139	(S)-2-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 9,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 - 7,45 (m, 8H), 6,03 (s, 2H), 4,87 (dt, J = 11,5; 7,9 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 4,42 (dd, J = 9,8; 8,0 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)	379	F
140	(S)-1-benzil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,17 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,25 - 7,45 (m, 5H), 7,03 - 7,24 (m, 4H), 5,25 (s, 2H), 4,71 - 4,84 (m, 1H), 4,38 - 4,48 (m, 2H)	363	F

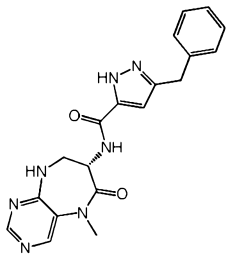
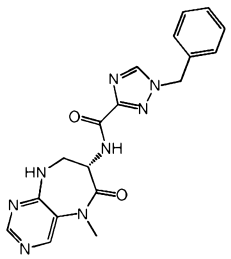
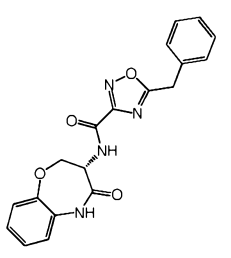
141	(S)-1-benzil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,01 (s, 1H), 7,83 - 7,92 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,24 - 7,43 (m, 7H), 7,12 - 7,20 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,32 (dt, J = 11,4; 7,9 Hz, 1H), 2,65 - 2,84 (m, 2H), 2,40 - 2,50 (m, 1H), 2,10 (td, 1H)	361	F
142	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1-(4-metilbenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,66 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 2H), 7,17 - 7,36 (m, 6H), 5,60 (s, 2H), 4,86 (dt, J = 11,5; 7,9 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,7; 7,9 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,28 (s, 3H)	392	F
143	(S)-1-(4-fluorobenzil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,70 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7; 1,4	396	F

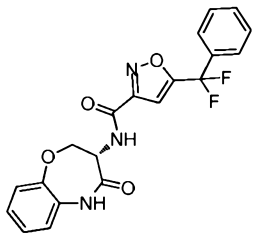
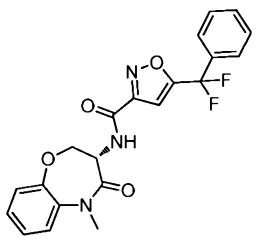
	tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4; 5,6 Hz, 2H), 7,18 - 7,37 (m, 5H), 5,65 (s, 2H), 4,86 (dt, J = 11,5; 8,0 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,7; 7,9 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H)		
144	(S)-2-(2,5-difluorobenzil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,17 (s, 1H), 9,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,51 (m, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,09 - 7,19 (m, 4H), 6,10 (s, 2H), 4,80 - 4,90 (m, 1H), 4,57 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,45 (dd, 1H)	401	F
145	(S)-2-benzil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,17 (s, 1H), 9,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 - 7,46 (m, 5H), 7,10 - 7,18 (m, 4H), 6,05 (s, 2H), 4,86 (dt, J = 10,5; 7,3 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 10,7 Hz,	365	F

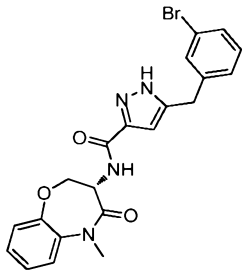
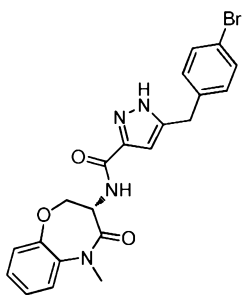
			1H), 4,45 (dd, 1H)		
146	(S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 9,43 (br. s., 1H), 7,52 (dd, J = 7,7; 1,6 Hz, 1H), 7,21 - 7,41 (m, 8H), 4,80 (br. s., 1H), 4,65 (dd, J = 11,6; 9,9 Hz, 1H), 4,35 - 4,45 (m, 3H), 3,31 (s, 3H)	379	F
147	(S)-5-benzil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,17 (s, 1H), 9,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 5H), 7,11 - 7,17 (m, 4H), 4,79 (dt, J = 10,5; 7,3 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 10,5; 6,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H)	365	F

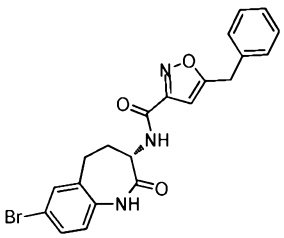
148	(S)-3-benzil-N-(4-cloro-5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 13,23 (br. s., 1H), 8,22 - 8,31 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (br. s., 1H), 7,29 - 7,34 (m, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 3H), 6,41 (br. s., 1H), 4,80 - 4,92 (m, 1H), 3,99 (br. s., 2H), 3,64 (br. s., 1H), 3,39 - 3,50 (m, 1H), 3,17 (s, 3H)	412	F
149	(S)-3-benzil-N-(4-cloro-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 13,24 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,19 - 7,37 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 4,73 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,59 - 3,69 (m, 1H), 3,42 - 3,53 (m, 1H)	398	F
150	(S)-1-(3-fluorobenzil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,14 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (q,	382	F

	zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		J = 7,1 Hz, 1H), 7,06 - 7,28 (m, 7H), 5,70 (s, 2H), 4,77 - 4,92 (m, 1H), 4,48 - 4,61 (m, 1H), 4,39 - 4,48 (m, 1H)		
151	(S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 9,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8; 1,8 Hz, 1H), 7,21 - 7,41 (m, 8H), 4,84 (dt, J = 11,4; 7,9 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 11,5; 10,0 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,42 (dd, J = 9,9; 7,6 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)	379	F
152	(S)-3-benzil-N-(6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 13,22 (br. s., 1H), 10,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (br. s., 1H), 7,95 - 8,04 (m, 2H), 7,29 - 7,35 (m, 2H), 7,20 - 7,28 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 4,55 - 4,65 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,54 - 3,63 (m,	364	F

			1H), 3,38 - 3,48 (m, 1H)		
153	(S)-3-benzil-N-(5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)-1H-pirazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 9,08 (br. s., 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,17 (br. s., 1H), 7,19 - 7,36 (m, 6H), 6,44 (s, 1H), 4,78 - 4,89 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,55 - 3,70 (m, 2H), 3,33 (s, 3H)	378	F
154	(S)-1-benzil-N-(5-metil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 9,10 (br. s., 1H), 8,87 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,42 - 8,49 (m, 2H), 7,30 - 7,43 (m, 5H), 5,51 (s, 2H), 4,82 - 4,89 (m, 1H), 3,58 - 3,71 (m, 2H), 3,34 (s, 3H)	379	F
155	(S)-5-benzil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1,2,4-		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,17 (s, 1H), 9,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 - 7,46 (m, 9H), 4,76 - 4,89 (m, 1H),	365	F

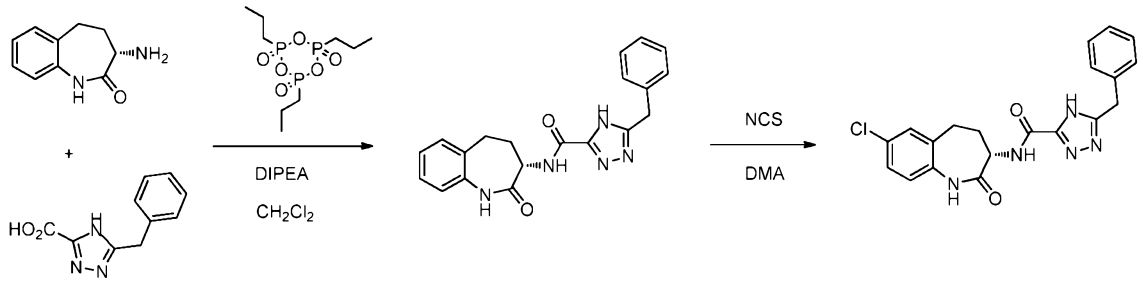
	oxadiazol-3-carboxamida		4,37 - 4,61 (m, 4H)		
156	(S)-5-(difluoro(fenil)metil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4,34 (t, 1 H) 4,79 (dd, *J*=10,36; 6,57 Hz, 1 H) 5,09 (dt, *J*=10,55; 6,60 Hz, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 7,05 - 7,10 (m, 1 H) 7,13 - 7,23 (m, 3 H) 7,45 - 7,68 (m, 5 H) 7,83 (d, *J*=6,82 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H)	400	A
157	(S)-5-(difluoro(fenil)metil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,46 (s, 3 H) 4,28 (dd, *J*=11,12; 9,85 Hz, 1 H) 4,76 (dd, *J*=9,85; 7,33 Hz, 1 H) 5,04 (dt, *J*=11,12, 7,07 Hz, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 7,18 - 7,32 (m, 5 H) 7,45 - 7,56 (m, 3 H) 7,56 - 7,64 (m, 2 H) 7,83 (d, *J*=6,82 Hz, 1	414	A

			H)		
158	(S)-5-(3-bromobenzil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3,34 (s, 3 H) 3,91 (s, 2 H) 4,21 (dd, J=11,37; 9,85 Hz, 1 H) 4,59 (dd, J=9,85; 7,58 Hz, 1 H) 5,06 (dt, J=11,49; 7,64 Hz, 1 H) 6,43 (s, 1 H) 7,00 - 7,21 (m, 6 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H) 8,07 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 12,45 (br. s., 1 H)	455	A
159	(S)-5-(4-bromobenzil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,31 (s, 3 H) 3,97 (s, 2 H) 4,39 (dd, J=9,60; 7,83 Hz, 1 H) 4,52 (t, J=10,74 Hz, 1 H) 4,83 (d, J=11,62 Hz, 1 H) 6,38 (s, 1 H) 7,09 - 7,40 (m, 5 H) 7,43 - 7,62 (m, 3 H)	455	A

			8,08 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 13,22 (s, 1 H)		
160	5-benzil-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,02 - 2,75 (m, 2 H) 2,77 - 3,09 (m, 2 H) 4,12 (s, 2 H) 4,66 (dt, J=11,18; 7,67 Hz, 1 H) 6,34 (s, 1 H) 6,91 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,23 - 7,39 (m, 5 H) 7,39 - 7,49 (m, 3 H) 7,68 (d, J=6,82 Hz, 1 H)	442	F

Exemplo 161

(S)-5-benzil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



[0325]Preparo 1: O composto do título foi preparado via acoplamento da amina e do ácido apropriados empregando o Método H.

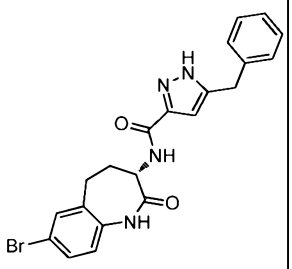
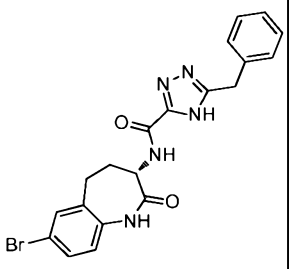
[0326]Preparo 2: A uma solução de (S)-3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (50 g, 284 mmol), ácido 5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (72,1 g, 355 mmol) em diclorometano (1500 mL), adicionou-se DIPEA (173 mL, 993 mmol) a

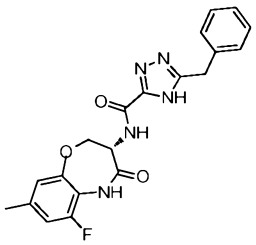
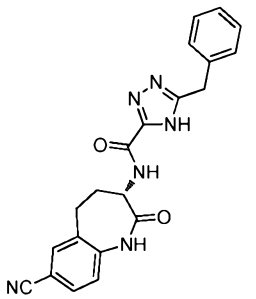
15 °C. A mistura de reação foi agitada por 20 minutos e 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinano (236 mL, 397 mmol) foi adicionado lentamente a 15 ºC. A reação foi agitada durante a noite. O sólido resultante foi filtrado e o sólido foi lavado com DCM. O sólido foi seco sob vácuo a 50 ºC durante a noite. Para filtração, o sólido foi concentrado em evaporador rotativo, e ao resíduo pegajoso, adicionou-se bastante água fria e, durante a agitação, o sólido branco lentamente precipitado foi coletado e lavado com água e éter etílico. O sólido foi seco sob vácuo a 50 ºC por 3 dias para fornecer o produto (S)-5-benzil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Recuperação total: 102 g, 282 mmol, 99% de rendimento). ^{1}H NMR (MeOH-d4) δ: 7,18 - 7,48 (m, 8H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 2,97 (m 1H), 2,77 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,23 (m, 1H). MS (m/z) 362 ($M+H^+$).

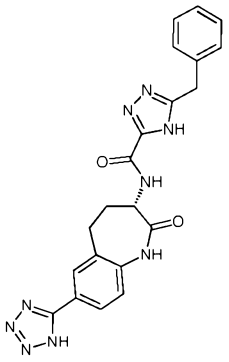
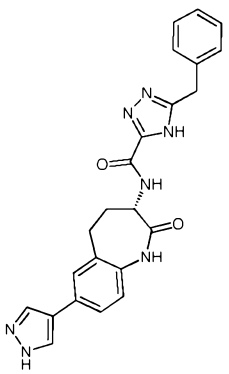
[0327]A uma solução de (S)-5-benzil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (35 g, 97 mmol) em DMA (700 mL), adicionou-se NCS (14,87 g, 111 mmol) a 0 °C. Após 30 minutos, a mistura de reação foi aquecida para RT e continuou agitada por 5 horas. Adicionou-se uma segunda porção de NCS (3,88 g, 29,1 mmol) à mistura de reação e a agitação continuou por 24 horas adicionais. Uma terceira porção de NCS (1,293 g, 9,68 mmol) foi então adicionada e a solução foi agitada a RT por 16 horas mais. A reação foi então interrompida com água fria. O sólido branco foi coletado por filtração e lavado 3 vezes com água para fornecer (S)-5-benzil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (36 g, 91 mmol, 94% de rendimento). O produto foi seco ao ar durante a noite. Uma purificação adicional foi conseguida suspendendo (S)-5-benzil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (10 g, 25,3 mmol) em metanol quente (500 mL) por 1 hora. A solução foi então resfriada para RT, filtrada e o sólido lavado duas vezes com metanol (75 mL) para fornecer o produto (7 g, 70% de ren-

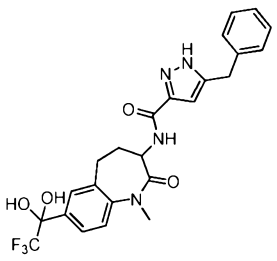
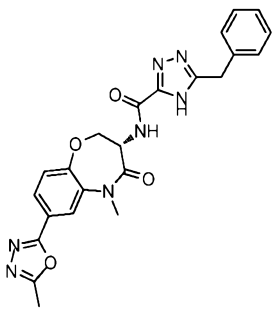
dimento). ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 10,06 (s, 1H), 8,31 (br. s., 1H), 7,44 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,18-7,40 (m, 7H), 7,05 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,32 (dt, J=11,5; 7,9 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,63-2,80 (m, 2H), 2,37-2,49 (m, 1H), 2,25 (br. s., 1H). MS (m/z) 396/398 ($M+H^+$).

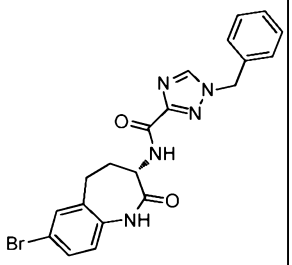
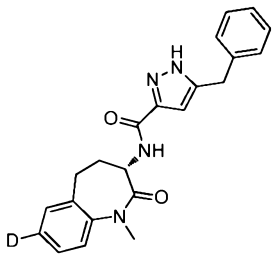
[0328]Os compostos a seguir foram preparados via acoplamento da amina e do ácido apropriados empregando o método indicado.

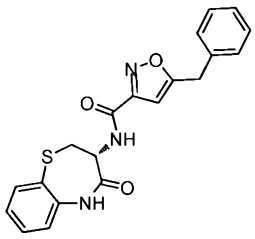
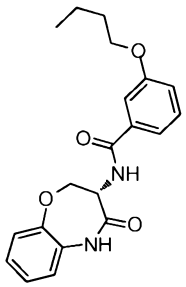
162	(S)-5-benzil-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 2,17 (m, 1 H) 2,65 (m, 1 H) 2,72 - 2,81 (m, 1 H) 2,86 - 3,00 (m, 1 H) 4,03 (s, 2 H) 4,55 (dd, J=11,62; 8,08 Hz, 1 H) 6,47 (s, 1 H) 7,01 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=7,58 Hz, 3 H) 7,30 (d, J=6,82 Hz, 2 H) 7,46 (dd, J=8,46; 2,15 Hz, 1 H) 7,53 (d, J=2,27 Hz, 1 H)	440	F
163	(S)-5-benzil-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,66 - 2,80 (m, 2 H) 3,39 (m, 2 H) 4,12 (br. s., 2 H) 4,24 - 4,42 (m, 1 H) 6,99 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,16 -	442	H

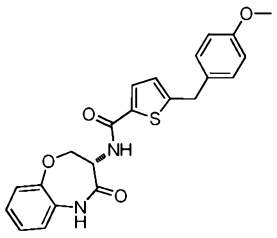
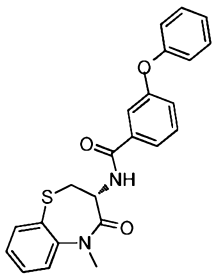
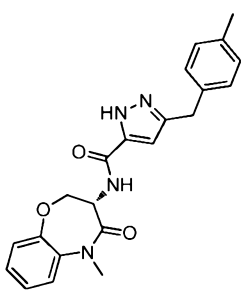
	carboxamida		7,41 (m, 5 H) 7,47 (dd, J=8,34, 2,27 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 10,06 (s, 1 H)		
164	(S)-5-benzil-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 14,38 (br. s., 1H), 10,02 (s, 1H), 8,42 (br. s., 1H), 7,21 - 7,38 (m, 5H), 7,00 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,1; 7,6 Hz, 1H), 4,57 - 4,68 (m, 1H), 4,45 (dd, J = 9,9; 7,4 Hz, 1H), 4,13 (br. s., 2H), 2,30 (s, 3H)	396,2	F
165	(S)-5-benzil-N-(7-ciano-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,34 (m, 2 H) 2,62 - 2,87 (m, 2 H) 4,12 (br. s., 2 H) 4,23 - 4,48 (m, 1 H) 7,19 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,21 - 7,39 (m, 5 H) 7,75 (dd, J=8,21; 1,89 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=1,77	387	F

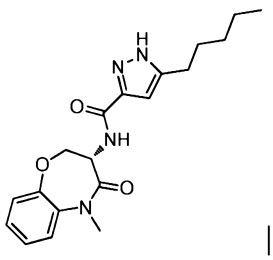
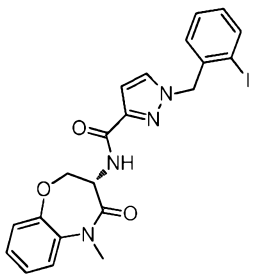
			Hz, 1 H) 8,30 (br. s., 1 H) 10,38 (s, 1 H)		
166	(S)-5-benzil-N-(2-oxo-7-(1H-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,20 - 2,39 (m, 1 H) 2,44 (m, 1 H) 2,75 - 2,85 (m, 2 H) 4,11 (s, 2 H) 4,39 (dt, J=11,37; 7,83 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,20 - 7,38 (m, 5 H) 7,91 (dd, J=8,21; 1,89 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,32 (br. s., 1 H) 10,12 (s, 1 H)	430	F 1
167	(S)-5-benzil-N-(2-oxo-7-(1H-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,42 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 1,80 - 1,96 (m, 1 H) 1,97 - 2,11 (m, 1 H) 2,11 - 2,27 (m, 1 H) 3,35 (s, 2 H) 3,82 (dd, J=11,49; 7,96 Hz, 1 H) 6,29 (d, J=8,08	428	F

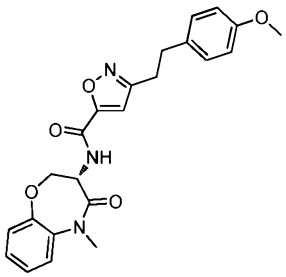
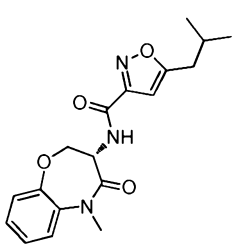
			Hz, 1 H) 6,38 - 6,59 (m, 5 H) 6,65 - 6,82 (m, 2 H) 7,19 (br. s., 2 H)		
168	5-benzil-N-(1-metil-2-oxo-7-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2,11 (m, 2 H) 2,51 - 2,70 (m, 2 H) 3,44 (s, 3 H) 4,00 (s, 2 H) 4,68 (dt, J=11,56; 7,86 Hz, 1 H) 6,50 (s, 1 H) 7,14 - 7,32 (m, 6 H) 7,37 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,05 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 8,22 (d, J=7,83 Hz, 1 H)	489	F
169	(S)-5-benzil-N-(5-metil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 14,38 (br. s., 1H), 8,45 (br. s., 1H), 8,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,3; 1,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,37 (m, 5H), 4,91 (dt, J = 11,5; 7,8 Hz, 1H), 4,62 - 4,81 (m, 1H), 4,49 (dd, J = 9,4; 7,9	460,2	F

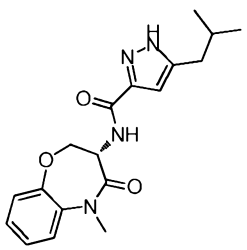
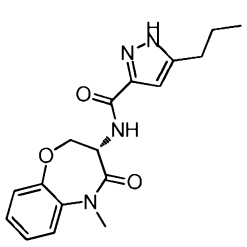
			Hz, 1H), 4,14 (br. s., 2H), 3,39 (s, 3H), 2,61 (s, 3H)		
170	(S)-1-benzil-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,22 (t, J=11,62 Hz, 1 H) 2,37 - 2,48 (m, 1 H) 2,63 - 2,79 (m, 2 H) 4,32 (dt, J=11,43; 7,80 Hz, 1 H) 5,48 (s, 2 H) 6,99 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 7,27 - 7,42 (m, 5 H) 7,47 (dd, J=8,46; 2,40 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H)	442	F
171	N-[(3S)-7-deutério -1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il]-5-(fenilmetil)-1H-pirazol-3-		1H NMR (400 MHz, MeOD-d4) δ ppm 2,10 - 2,21 (m, 1 H) 2,54 (br. s., 1 H) 2,68 - 2,81 (m, 1 H) 2,86 (dd, J=13,26; 7,96 Hz, 1 H) 3,41 (s, 3 H) 4,02 (s, 2 H) 4,52 (dd,	376	A

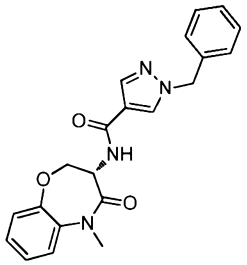
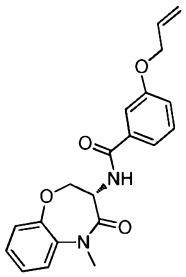
	carboxamida		J=11,62; 7,83 Hz, 1 H) 6,45 (br. s., 1 H) 7,23 (d, J=7,33 Hz, 3 H) 7,26 - 7,35 (m, 4 H) 7,35 - 7,44 (m, 2 H)		
172	(R)-5-benzil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]tiazepi n-3-il)isoxazol-3-carboxamida		1H NMR ($CDCl_3$) δ: 7,80 (br. s., 1H), 7,70 (dd, J = 7,7; 1,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,60 (m, 1H), 7,18 -7,48 (m, 5H), 7,14 (dd, J = 7,8; 1,3 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,86 (dt, J = 11,7; 7,0 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,98(dd, J = 11,1; 6,6 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 11,4 Hz, 1H)	380	A
173	(S)-3-butoxi-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)benzamida		1H NMR (DMSO-d6) δ: 10,08 (br. s., 1H), 8,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 7,16 (br. s., 6H),4,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,33 - 4,67 (m, 2H), 4,02 (br. s.,	355	F

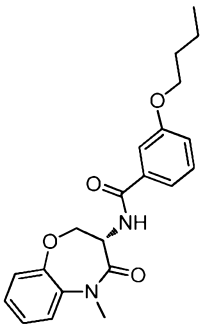
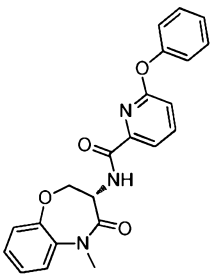
			2H), 1,72 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,30 - 1,56 (m, 2H),0,77 - 1,06 (m, 3H)		
174	(S)-5-(4-metoxibenzil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)tiofeno-2-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,07 (s, 1H), 8,52 - 8,69 (m, 1H), 7,69 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,05 - 7,28 (m, 6H), 6,78 - 7,01 (m, 3H), 4,67 - 4,94 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,72 (s, 3H)	409	F
175	(R)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]tiazepin-3-il)-3-fenoxibenzami-da		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,75 (m, 4H), 6,92 - 7,55 (m, 8H), 4,58 (dt, J = 12,1; 7,4 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 11,4; 7,1 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H)	405	A
176	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(4-metilbenzil)-1H-		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 13,18 (br. s., 1H), 8,40 - 8,72 (m, 1H), 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6; 1,8 Hz, 1H), 7,01 -	391	A

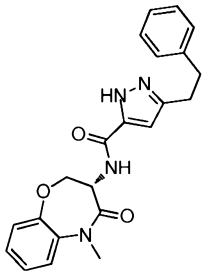
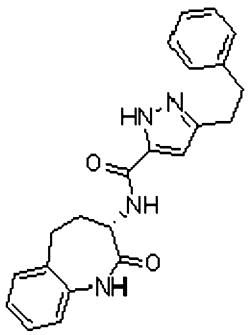
	pirazol-3-carboxamida		7,40 (m, 6H), 6,34 (br. s., 1H), 5,76 (s, 1H), 4,72 - 5,01 (m, 1H), 4,25 - 4,68 (m, 2H), 3,93 (br. s., 3H), 2,26 (s, 3H)		
177	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)-5-pentil-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 13,04 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,08 - 7,41 (m, 3H), 6,38 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,71 - 4,97 (m, 1H), 4,28 - 4,64 (m, 2H), 2,49 - 2,56 (m, 3H), 1,46 - 1,80 (m, 2H), 1,12 - 1,43 (m, 6H), 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 3H)	357	F
178	(S)-1-(2-iodobenzil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)-1H-pirazol-3-		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,82 - 8,01 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 7,7; 1,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,45 (m, 4H), 7,11 (td, J = 7,7; 1,5 Hz, 1H), 6,65 - 6,83 (m, 2H),	503	F

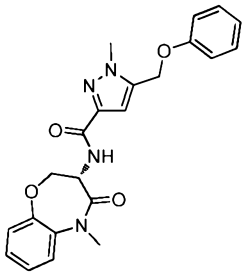
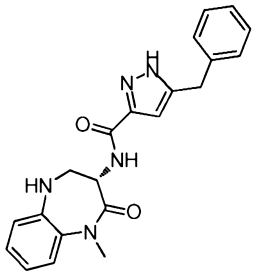
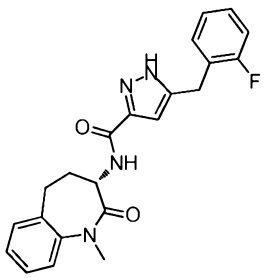
	carboxamida		5,45 (s, 2H), 4,85 (dt, J = 11,5; 7,9 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 11,5; 10,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,8; 7,8 Hz, 1H), 3,16 - 3,40 (m, 3H)		
179	(S)-3-(4-metoxifenetil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)isoxazol-5-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 9,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,8; 1,8 Hz, 1H), 6,96 - 7,41 (m, 5H), 6,75 - 6,97 (m, 3H), 4,83 (dt, J = 11,5; 8,0 Hz, 1H), 4,31 - 4,68 (m, 2H), 3,64 - 3,78 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,83 - 3,07 (m, 4H)	422	F
180	(S)-5-isobutil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,7; 1,6 Hz, 1H), 7,10 - 7,44 (m, 3H), 6,58 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,6; 8,0 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 11,6; 9,9 Hz, 1H), 4,41 (dd, J =	344	F

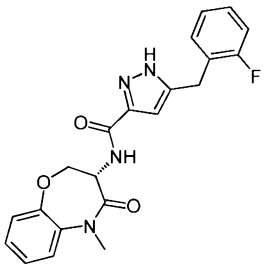
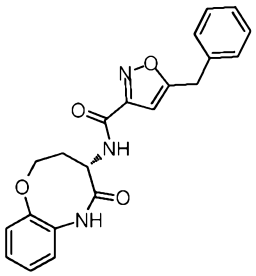
			9,7; 7,7 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,71 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,00 (dt, J = 13,5; 6,8 Hz, 1H), 0,91 (d, 6H)		
181	(S)-5-isobutil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 13,04 (br. s., 1H), 8,09 (br. s., 1H), 7,51 (dd, J = 7,7; 1,9 Hz, 1H), 7,09 - 7,43 (m, 3H), 6,39 (br. s., 1H), 4,84 (dt, J = 11,5; 7,9 Hz, 1H), 4,27 - 4,65 (m, 2H), 2,48 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,88 (dt, J = 13,6; 6,8 Hz, 2H), 1,09 - 1,41 (m, 1H), 0,67 - 1,06 (m, 6H)	343	F
182	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-propil-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7; 1,9 Hz, 1H), 7,16 - 7,44 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,5; 7,9 Hz, 1H), 4,25 - 4,67 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,58 (t, J	329	F

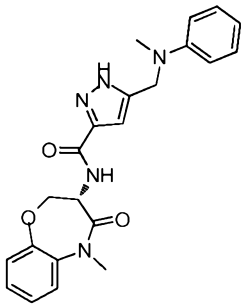
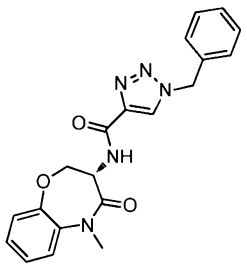
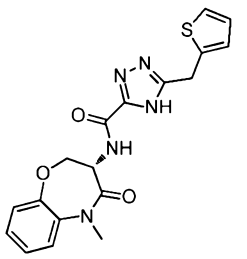
			= 7,4 Hz, 2H), 1,51 - 1,69 (m, 2H), 1,20 - 1,30 (m, 0H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H)		
183	(S)-1-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 8,17 - 8,45 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8; 1,8 Hz, 1H), 7,14 - 7,43 (m, 9H), 5,28 - 5,47 (m, 2H), 4,89 (dt, J = 11,7; 8,3 Hz, 1H), 4,24 - 4,57 (m, 2H), 3,40 (br. s., 3H)	377	F
184	(S)-3-(aliloxi)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)benzamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 8,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94 - 7,65 (m, 8H), 5,93 - 6,21 (m, J = 17,3, 10,5, 5,2, 5,2 Hz, 1H), 5,42 (dd, J = 17,2; 1,6 Hz, 1H), 5,28 (dd, J = 10,5; 1,5 Hz, 1H), 4,93 (dt, J = 11,7; 8,1 Hz, 1H), 4,51 - 4,73 (m, 3H), 4,41 (dd, J = 9,8; 7,8 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H)	353	F

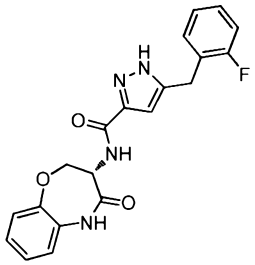
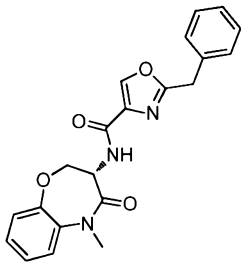
185	(S)-3-butoxi-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)benzamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 8,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,8; 1,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,47 (m, 5H), 7,05 - 7,17 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,93 (dt, J = 11,8; 8,2 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 11,8; 10,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9; 7,9 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,61 - 1,82 (m, 2H), 1,34 - 1,60 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H)	367	F
186	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-6-fenoxi-picolinamida		1H NMR (DMSO-d6) 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,94 - 8,11 (m, 1H), 7,73 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,42 - 7,61 (m,3H), 7,20 - 7,39 (m, 5H), 7,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,81 (dt, J = 11,4; 7,6 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 9,9; 7,6	390	F

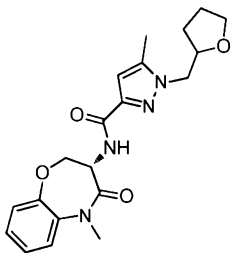
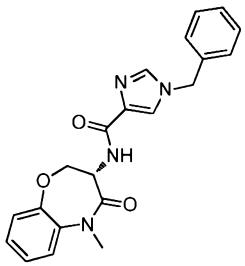
			Hz,1H), 4,37 (dd, J = 11,4; 10,1 Hz, 1H), 3,33 - 3,39 (m, 3H)		
187	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-fenetil-1H-pirazol-5-carboxamida		1H NMR (DMSO-d6) 13,09 (br. s., 1H), 8,06 (br. s., 1H), 7,50 (dd, J = 7,7; 1,6 Hz, 1H), 7,07 - 7,39 (m, 8H),6,38 (br. s., 1H), 4,83 (dt, J = 11,2; 7,9 Hz, 1H), 4,25 - 4,62 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,92 (s, 4H)	391	A
188	(S)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-3-fenetil-1H-pirazol-5-carboxamida		1H NMR (DMSO-d6) 13,09 (br. s., 1H), 8,06 (br. s., 1H), 7,50 (dd, J = 7,7; 1,6 Hz, 1H), 7,07 - 7,39 (m, 8H), 6,38 (br. s., 1H), 4,83 (dt, J = 11,2; 7,9 Hz, 1H), 4,25 - 4,62 (m, 2H), 2,92 (s, 4H), 2,81-2,91 (m, 2H)	375	A

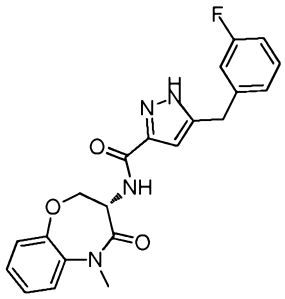
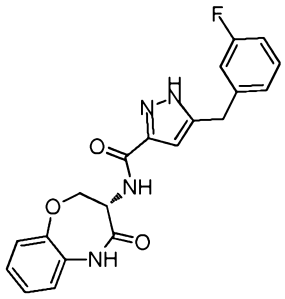
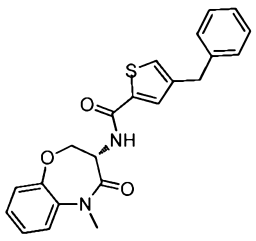
189	(S)-1-metil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(fenoximetil)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 - 7,61 (m, 9H), 6,76 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,84 (dt, J = 11,6; 7,9 Hz, 1H), 4,32 - 4,66 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,32 (d, J = 4,0 Hz, 2H)	407	F
190	(S)-5-benzil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-ben-zo[b][1,4]diazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 13,19 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,91 - 7,46 (m, 9H), 6,37 (s, 1H), 5,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,85 - 4,20 (m, 3H), 3,65 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 3,36 - 3,56 (m, 1H), 3,33 (s, 3H)	376	F
191	(S)-5-(2-fluorobenzil)-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 13,19 (br. s., 1H), 7,91 (br. s., 1H), 6,83 - 7,68 (m, 7H), 6,29 (br. s., 1H), 4,22 - 4,47 (m, 1H), 3,86 - 4,20 (m, 2H), 3,33 (s,	393	A

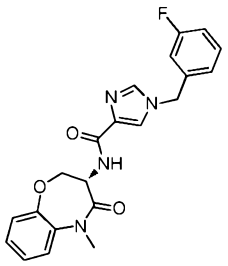
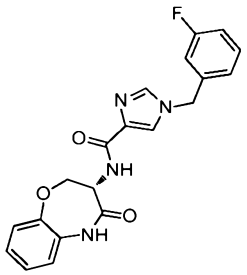
	3-carboxamida		3H), 2,57 - 2,87 (m, 2H), 2,14 (br. s., 2H)		
192	(S)-5-(2-fluorobenzil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d_6) 13,27 (br. s., 1H), 8,43 - 8,79 (m, 1H), 8,09 (br. s., 1H), 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,01 - 7,41 (m, 6H), 6,32 (br. s., 1H), 4,75 - 4,97 (m, 1H), 4,25 - 4,66 (m, 2H), 4,01 (br. s., 2H), 3,34 (s, 3H)	395	A
193	(S)-5-benzil-N-(5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-ben-zo[b][1,4]oxazocin-4-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7,90 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,07 - 7,47 (m, 7H), 6,32 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,56 - 4,88 (m, 2H), 3,93 - 4,25 (m, 3H), 2,26 - 2,48 (m, 1H), 1,98 - 2,20 (m, 1H)	378	A

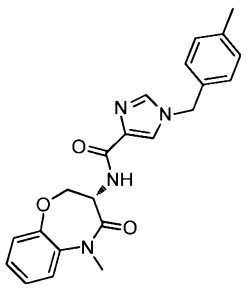
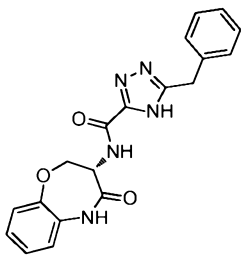
194	(S)-5-((metil(fenil)amino)metil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 13,27 (br. s., 1H), 7,85 - 8,22 (m, 1H), 6,42 - 7,68 (m, 9H), 6,36 (br. s., 1H), 4,83 (br. s., 1H), 4,28 - 4,74 (m, 4H), 3,17 - 3,42 (m, 3H), 2,69 (s, 3H)	406	A
195	(S)-1-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		1H NMR (DMSO-d6) δ: 8,69 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,17 - 7,43 (m,8H), 5,66 (s, 2H), 4,86 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,6; 10,1 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H),3,22 - 3,40 (m, 3H)	378	A
196	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(tiofen-		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,42 (br. s., 1H), 8,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,45	384,1	F

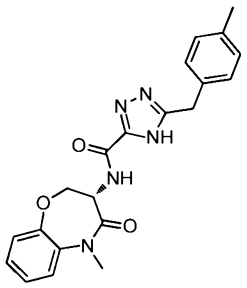
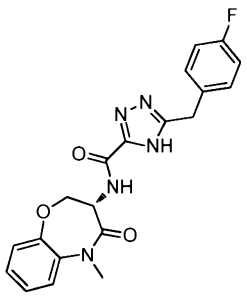
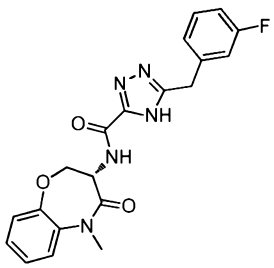
	2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		(m, 4H), 6,93 - 7,02 (m, 2H), 4,78 - 4,88 (m, 1H), 4,59 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,24 - 4,47 (m, 3H), 3,32 (s, 3H)		
197	(S)-5-(2-fluorobenzil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 13,26 (br. s., 1H), 10,12 (br. s., 1H), 8,11 (br. s., 1H), 6,96 - 7,48 (m, 9H), 6,34 (br. s., 1H), 4,78 (br. s., 1H), 4,29 - 4,63 (m, 2H), 4,02 (br. s., 2H)	381	A
198	(S)-2-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)oxazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 8,56 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7; 1,9 Hz, 1H), 7,12 - 7,43 (m, 8H), 4,83 (dt, J = 11,6; 7,9 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 11,5, 10,0 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9; 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,20 - 3,38 (m, 3H)	378	A

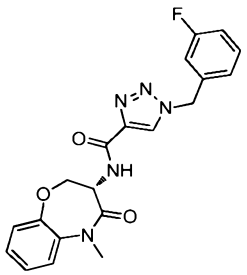
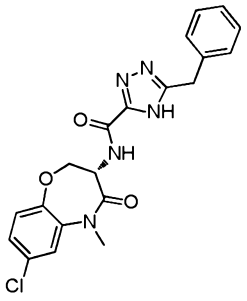
199	5-metil-N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)-1-((tetrahidrofu-ran-2-il)metil)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,98 - 7,39 (m, 3H), 6,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,97 - 5,40 (m, 1H), 4,51 - 4,85 (m, 1H), 3,94 - 4,47 (m, 3H), 3,64 - 3,94 (m, 1H), 3,44 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 2,21 - 2,42 (m, 3H), 2,05 (s, 2H), 1,63 - 1,95 (m, 2H), 1,18 - 1,41 (m, 2H)	385	A
200	(S)-1-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		1H NMR (DMSO-d6) δ: 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J= 7,6; 1,8 Hz, 1H), 7,16 - 7,42 (m, 7H), 5,23 (s, 2H), 4,81 (dt, J = 11,2; 7,9 Hz, 1H), 4,27 - 4,60 (m, 2H), 3,22 -3,43 (m, 3H)	377	A

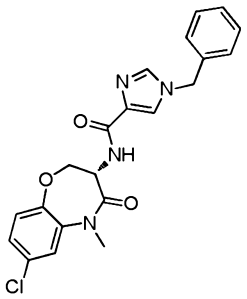
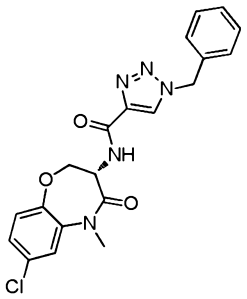
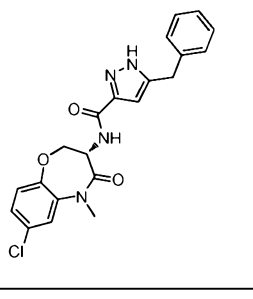
201	(S)-5-(3-fluorobenzil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 13,23 (br. s., 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,43 (m, 4H), 6,91 - 7,16 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 4,72 - 4,97 (m, 1H), 4,27 - 4,63 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,15 - 3,43 (m, 3H)	395	A
202	(S)-5-(3-fluorobenzil)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 13,22 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 - 7,58 (m, 2H), 6,94 - 7,22 (m, 6H), 6,43 (s, 1H), 4,71 - 4,94 (m, 1H), 4,37 - 4,54 (m, 2H), 4,02 (s, 2H)	381	A
203	(S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)tiofeno-2-carboxamida		1H NMR (DMSO-d6) δ 8,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,7; 1,6 Hz, 1H), 7,15 -7,38 (m, 8H), 6,95 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,84	393	A

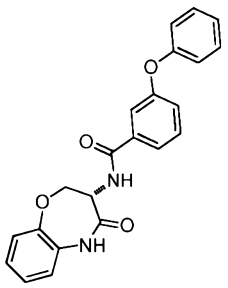
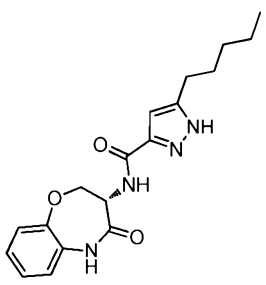
			(dt, J = 11,7; 8,1 Hz, 1H), 4,50 (dd, J = 11,7; 10,0 Hz, 1H), 4,37(dd, J = 9,9; 7,8 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,30 (s, 3H)		
204	(S)-1-(3-fluorobenzil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,37 (nenhum, 1H), 7,99 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 1,26 Hz, 1H), 7,79(d, *J* = 1,01 Hz, 1H), 7,00 - 7,59 (m, 8H), 5,25 (s, 2H), 4,81 (dt, *J* = 8,02; 11,24 Hz, 1H), 4,32 - 4,57 (m, 2H),3,32 (d, *J* = 4,29 Hz, 3H)	395	A
205	(S)-1-(3-fluorobenzil)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 9,83 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 - 8,13 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,69 - 7,57 (m, 7H), 5,76 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,23 - 4,50 (m, 1H), 2,61 - 2,84 (m, 2H), 2,13 - 2,37	379	A

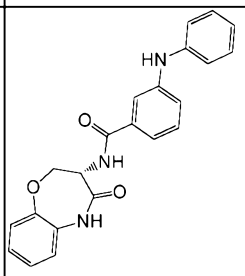
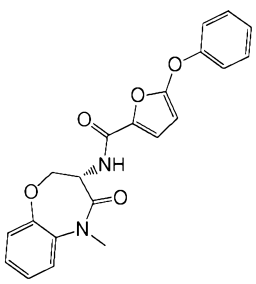
			(m, 2H)		
206	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)-1-(4-metilbenzil)-1H-imidazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,6; 1,8 Hz, 1H), 6,97 - 7,41 (m, 6H), 5,76 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,81 (dt, J = 11,2; 7,9 Hz, 1H), 4,21 - 4,59 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)	391	A
207	(S)-5-benzil-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 13,95 - 14,91 (m, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,51 (br. s., 1H), 7,08 - 7,52 (m, 7H), 4,80 (dt, J = 10,5; 7,1 Hz, 1H), 4,35 - 4,64 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,51 (s, 3H)	364	A

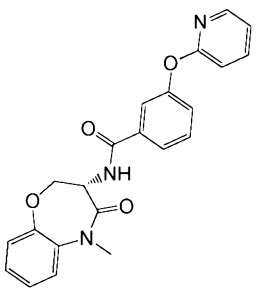
208	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)-5-(4-metilbenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 14,13 - 14,72 (m, 1H), 8,31 - 8,77 (m, 1H), 6,82 - 7,66 (m, 8H), 4,83 (dt, J = 11,6; 7,9 Hz, 1H), 4,29 - 4,72 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,10 - 3,45 (m, 3H), 2,27 (s, 3H)	392	A
209	(S)-5-(4-fluorobenzil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 14,08 - 14,88 (m, 1H), 8,48 (br. s., 1H), 6,84 - 7,75 (m, 8H), 4,83 (dt, J = 11,6; 7,9 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9; 7,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,00 - 3,47 (m, 3H)	396	A
210	(S)-5-(3-fluorobenzil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 14,09 - 14,89 (m, 1H), 8,50 (br. s., 1H), 6,75 - 7,62 (m, 8H), 4,83 (dt, J = 11,4; 7,8 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,7; 7,7 Hz, 1H), 4,16	396	A

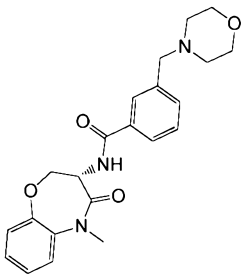
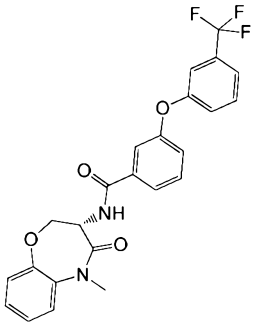
	carboxamida		(s, 2H), 3,32 (s, 3H)		
211	(S)-1-(3-fluorobenzil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 8,72 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,07 - 7,65 (m, 8H), 5,68 (s, 2H), 4,87 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,60 (dd, J = 11,6; 9,9 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 9,9; 7,8 Hz, 1H), 3,21 - 3,41 (m, 3H)	396	A
212	(S)-5-benzil-N-(7-cloro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13,93 - 15,01 (m, 1H), 8,22 - 8,73 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,53 Hz, 1H), 7,06 -7,45 (m, 6H), 4,74 - 5,11 (m, 1H), 4,54 - 4,70 (m, 1H), 4,42 (dd, *J* = 7,58; 9,85 Hz, 1H), 3,14 - 3,46 (m, 3H)	412	A

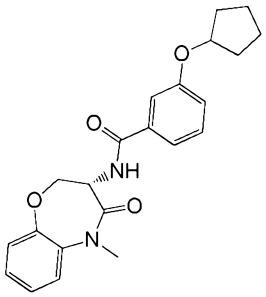
213	(S)-1-benzil-N-(7-cloro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,14 - 7,51 (m, 7H), 5,23 (s, 2H), 4,83 (dt, J = 11,4; 7,8 Hz, 1H), 4,28 - 4,64 (m, 2H), 3,26 - 3,39 (m, 3H)	411	A
214	(S)-1-benzil-N-(7-cloro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 8,70 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,10 - 7,52 (m, 6H), 5,66 (s, 2H), 4,88 (dt, J = 11,6; 8,0 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 11,5; 10,0 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,7; 7,7 Hz, 1H), 3,22 - 3,40 (m, 3H)	412	A
215	(S)-5-benzil-N-(7-cloro-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) 13,21 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,5 Hz, 1H),	411	A

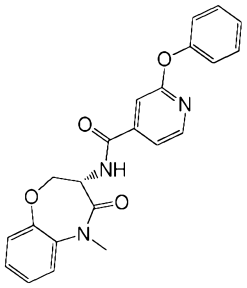
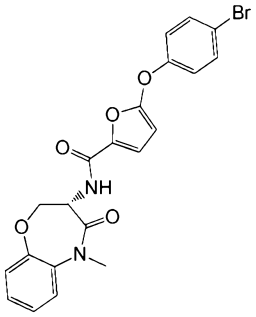
	zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida		7,06 - 7,51 (m, 5H), 6,37 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 4,84 (dt, J = 11,6; 7,9 Hz, 1H), 4,31 - 4,67 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,18 - 3,41 (m, 3H)		
216	(*S*)-*N*-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-3-fenoxi benzamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,06 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 2H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,09 - 7,24 (m, 6H), 7,01 - 7,06 (m, 2H), 4,81 - 4,93 (m, 1H), 4,50 (dd, J = 11,5; 10,6 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 10,6; 7,0 Hz, 1H)	375	A
217	(*S*)-*N*-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-pentil-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 13,01 (br s, 1H), 10,13 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10 - 7,18 (m, 4H), 6,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,76-4,83 (m, 1H), 4,39 - 4,49 (m, 2H), 2,60 (t,	343	A

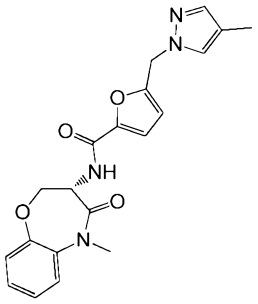
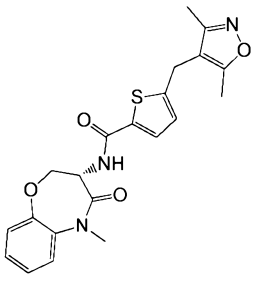
			J = 7,6 Hz, 2H), 1,59 (quin, J = 7,5 Hz, 2H), 1,19 - 1,36 (m, 4H), 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 3H)		
218	(S)-N-(4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)-3-(fenilamino) benzamida		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 5,05 Hz, 2H), 7,20 - 7,29 (m, 3H), 7,11 - 7,19 (m, 4H), 7,09 (d, *J* = 7,58 Hz, 2H), 6,86 (t, *J* = 7,20 Hz, 1H), 4,84 - 4,93 (m, 1H), 4,47 - 4,57 (m, 1H), 4,38 - 4,46 (m, 1H)	374	A
219	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)-5-fenoxifuran-2-carboxamida		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, 1H), 7,51 (dd, *J* = 1,77; 7,83 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,08 Hz, 2H), 7,23 - 7,36 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 3,54 Hz, 1H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 5,88 (d, *J* =	379	A

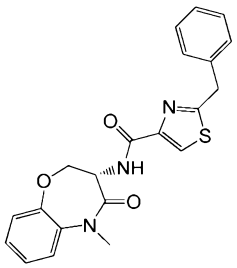
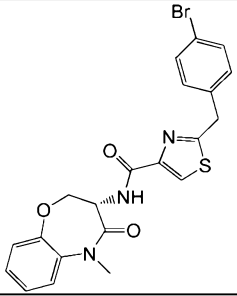
			3,54 Hz, 1H), 4,84 (dt, *J* = 8,08; 11,62 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 9,85; 11,62 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 7,71, 9,98 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H)		
220	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)-3-(piridin-2-iloxi)benzamida		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,73 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 1,26; 4,80 Hz, 1H), 7,85 - 7,93 (m, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 1,89 Hz, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,13 - 7,18 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 4,92 (dt, *J* = 8,12; 11,81 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 9,98; 11,75 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 7,71; 9,98 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)	390	A

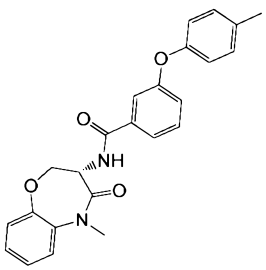
221	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)-3-(morfolino me-til)benzamida		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,77 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H), 7,96 (br. s., 2H), 7,56 - 7,72 (m, 2H), 7,54 (dd, *J* = 1,76; 7,78 Hz, 1H), 7,22 - 7,39 (m, 3H), 4,94 (dt, *J* = 8,22; 11,67 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 9,91; 11,67 Hz, 1H), 4,43 (dd, *J* = 7,91; 9,91 Hz, 1H), 4,36 (br. s., 1H), 3,79 - 4,04 (m, 2H), 3,59 - 3,77 (m, 3H), 3,32 (br. s, 5H)	396	A
222	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)-3-(3-(trifluorometil) fenoxi) benza-mida		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,78 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,03 Hz, 1H), 7,61 - 7,69 (m, 1H), 7,56 - 7,60 (m, 1H), 7,55 (d, *J* = 5,52 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 1,51 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,26 - 7,36 (m,	457	A

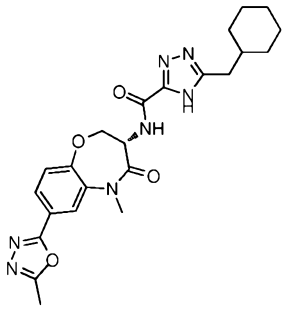
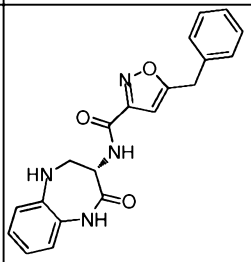
			2H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 4,91 (dt, *J* = 8,16; 11,80 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 10,04; 11,80 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 7,78; 9,79 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H)		
223	(S)-3-(ciclopentiloxi)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)benzamida		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,64 (d, *J* = 8,53 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 1,76; 7,78 Hz, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 3H), 7,32 (t, *J* = 2,51 Hz, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,10 (dt, *J* = 1,98; 7,59 Hz, 1H), 4,90 - 4,98 (m, 1H), 4,84 - 4,90 (m, 1H), 4,58 (dd, *J* = 9,91; 11,67 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 7,78; 9,79 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,84 - 1,99 (m, 1H), 1,65 - 1,77 (m, 3H), 1,53 - 1,65 (m, 2H)	381	A

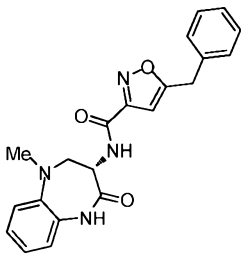
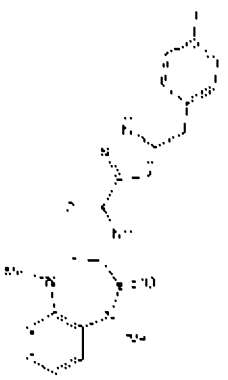
224	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)-2-fenoxi isonicotinamida		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9,03 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,05 Hz, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,13 - 7,19 (m, 2H), 4,91 (dt, *J* = 7,99; 11,81 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J* = 10,11; 11,62 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 7,83; 9,85 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H)	390	A
225	(S)-5-(4-bromofenoxi)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)furan-2-carboxamida		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,47 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 1H), 7,52 (dd, *J* = 1,76; 7,78 Hz, 1H), 7,26 - 7,35 (m, 2H), 7,23 (q, *J* = 2,76 Hz, 1H), 7,13 - 7,19 (m, 1H), 5,96 (d, *J* = 3,76 Hz, 1H), 4,84 (dt, *J* = 8,16; 11,80 Hz,	459	A

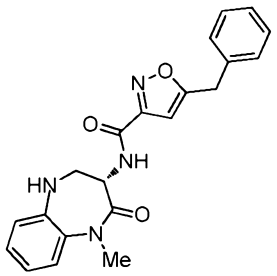
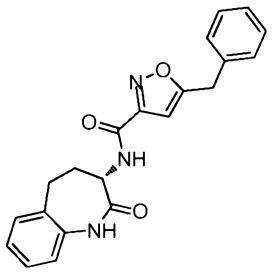
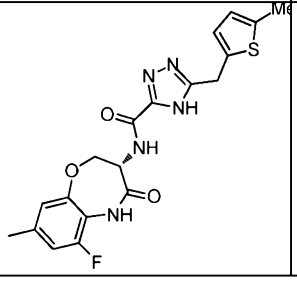
			1H), 4,54 (dd, *J* = 10,04; 11,54 Hz, 1H), 4,36 (dd, *J* = 7,78; 9,79 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,08 (s, 1H)		
226	(S)-5-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)furan-2-carboxamida		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,48 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 1,89; 7,71 Hz, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 3,54 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 3,54 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,84 (dt, *J* = 8,27; 11,75 Hz, 1H), 4,54 (dd, *J* = 9,85, 11,62 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 7,71; 9,73 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,00 (s, 2H)	381	A
227	(S)-5-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,59 (d, *J* = 8,28 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 1,76; 7,78 Hz, 1H), 7,20 - 7,42 (m, 7H),	412	A

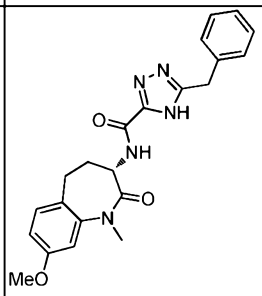
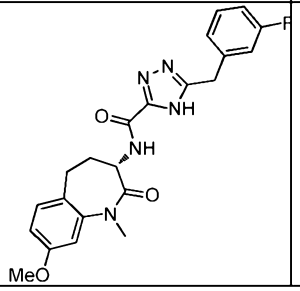
	zo[b][1,4]oxazepin-3-il)tiofeno-2-carboxamida		5,74 (s, 2H), 4,87 (dt, *J* = 8,03; 11,54 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 10,04; 11,54 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J* = 7,91; 9,91 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,21 (d, *J* = 6,27 Hz, 1H)		
228	(S)-2-benzil-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)tiazol-4-carboxamida		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,41 (d, *J* = 7,78 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 1,88; 7,65 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 4,52 Hz, 3H), 7,29 - 7,37 (m, 4H), 7,27 (td, *J* = 1,88; 7,84 Hz, 1H), 4,86 (dt, *J* = 7,87; 11,36 Hz, 1H), 4,54 - 4,64 (m, 1H), 4,45 (dd, *J* = 7,78; 9,79 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,08 (s, 1H)	394	A
229	(S)-2-(4-bromobenzil)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,10 (d, 1H), 7,51 (dd, *J* = 1,76; 7,78 Hz, 1H),	472 474	A

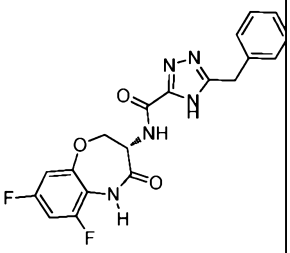
	tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)tiazol-4-carboxamida		7,20 - 7,36 (m, 3H), 6,41 (s, 1H), 4,84 (dt, *J* = 7,91; 11,54 Hz, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 4,41 (dd, *J* = 7,91; 9,91 Hz, 1H), 2,60 (t, *J* = 7,65 Hz, 2H), 1,57 (dt, *J* = 7,59; 14,93 Hz, 2H), 1,29 (dq, *J* = 7,34; 14,87 Hz, 2H), 0,89 (t, *J* = 7,40 Hz, 3H)		
230	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)-3-(p-toliloxi) benza-mida		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8,72 (d, *J*=8,53 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*=8,03 Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), 7,20 - 7,25 (m, 3H), 7,17 (dd, *J*=1,63; 8,16 Hz, 1H), 6,95 (d, *J*=8,53 Hz, 2H), 4,90 (dt, *J*=8,06; 11,73 Hz, 1H), 4,56 (dd, *J*=10,04; 11,80 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J*=7,91;	403	A

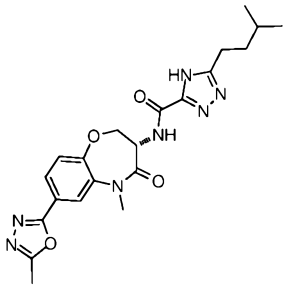
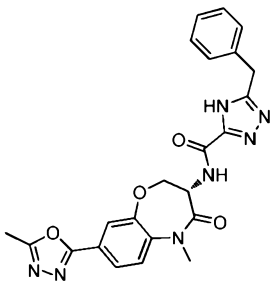
			9,91 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,30 (s,3H)		
231	((S)-5-(ciclohexilmetil)-N-(5-metil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,17 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 11,6; 7,7 Hz, 1H), 4,65 - 4,73 (m, 1H), 4,50 (dd, J = 9,9; 7,3 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,61 - 2,68 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 0,90 - 1,76 (m, 11H)	466,3	F
232	(S)-5-benzil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4] diazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400MHz): δ = 8,72 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,21 - 7,48 (m, 6 H), 7,07 - 7,17 (m, 1 H), 6,96 - 7,06 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 5,30 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H), 4,59 (dt, *J*=11,7; 7,2 Hz, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,47 - 3,69 (m, 2 H), 3,14(t,	363	F

			J=7,2 Hz, 1 H),		
233	(S)-5-benzil-N-(1-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400MHz): δ = 9,90 (s, 1 H), 8,71 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,92 - 7,45 (m, 9 H), 6,56 (s, 1 H), 4,51 (dt, *J*=12,1; 7,3 Hz, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,65 (dd, *J*=11,9; 10,1 Hz, 1 H), 3,17 - 3,31 (m, 1 H), 2,74 ppm (s, 3 H)	377	F
234	(S)-N-(1,5-dimetil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-5-(4-metilbenzil)-1H-pirazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400MHz): δ = 13,17 (br. s., 1 H), 7,93 (d, *J*=7,6 Hz, 1 H), 6,89 - 7,56 (m, 8 H), 6,33 (s, 1 H), 4,35 - 4,67 (m, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 3,49 (t, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 2,71 (s, 3 H), 2,69 (s, 1 H), 2,26 ppm (s, 3 H)	404	F

235	(S)-5-benzil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$, 400MHz): δ = 8,66 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,22 - 7,44 (m, 6 H), 7,07 - 7,17 (m, 1 H), 6,96 - 7,06 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 5,32 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H), 4,65 (dt, *J*=11,7; 7,0 Hz, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,47 - 3,69 (m, 2 H), 3,33 ppm (s, 3 H)	377	F
236	(S)-5-benzil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		1H NMR (DMSO-d6) δ: 9,93 (s, 1H), 8,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,40 (m, 7H), 7,11 - 7,19 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,27 - 4,48 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,63 - 2,83 (m, 2H), 2,17 - 2,39 (m, 2H)	362,0	F
237	(S)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-		1H NMR (DMSO-d6) δ: 14,53 (br. s., 1H), 10,02 (s, 1H), 8,49 (br. s., 1H), 6,97 -	416,2	F

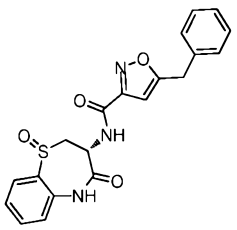
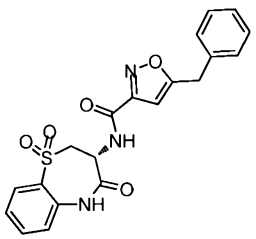
	zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-((5-metiltiofen-2-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		7,03 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,61 - 6,65 (m, 1H), 4,85 (dt, J = 11,4; 7,6 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,1; 7,3 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (s, 3H)		
238	(S)-5-benzil-N-(8-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14,35 (br. s., 1 H), 8,19 (br. s., 1 H) 7,23 – 7,33 (m, 6 H) 6,99 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H), 6,85 (dd, *J*=8,28; 2,26 Hz, 1 H) 4,31 - 4,44 (m, 1 H) 4,12 (br. s., 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,31 (s, 3 H) 2,56 - 2,68 (m, 2 H) 2,25 – 2,40 (m, 1 H) 2,14 (s, 1 H)	406,2	H
239	(S)-5-(3-fluorobenzil)-N-(8-metoxi-1-metil-2-oxo-		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14,31 (br. s., 1 H), 8,21 (br. s., 1 H) 7,37	424,2	H

	2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		(q, *J*=7,4 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J*=8,5 Hz, 1 H) 7,03 - 7,19 (m, 3 H) 6,93 - 7,03 (m, 1 H) 6,84 (dd, *J*=8,28; 2,26 Hz, 1 H) 4,27 - 4,43 (m, 1 H) 4,15 (br. s., 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,31 (s, 3 H) 2,59 - 2,71 (m, 2 H) 2,32 (d, *J*=8,03 Hz, 1 H) 2,08 (s, 1 H)		
240	(S)-5-benzil-N-(6,8-difluoro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		1H NMR (DMSO-d6) δ: 14,45 (br. s., 1H), 10,09 (s, 1H), 8,46 (br. s., 1H), 7,20 - 7,37 (m, 6H), 7,04 (dt, J = 9,3; 2,3 Hz, 1H), 4,90 (dt, J = 11,2; 7,5 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 10,1; 7,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H),	400,2	H

241	(S)-5-isopentil-N-(5-metil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,16 (br. s., 1H), 8,33 - 8,45 (m, 1H), 8,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,5; 1,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 11,5, 7,8 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 9,6; 7,6 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,73 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,50 - 1,63 (m, 3H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 6H); MS (m/z):	440,2	H
242	(S)-5-benzil-N-(5-metil-8-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		1H NMR (DMSO-d6) δ: 14,41 (br. s., 1H), 8,53 (br. s., 1H), 7,91 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 5H), 4,89 (dt, J = 11,6, 7,9 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 9,7;	460,2	F

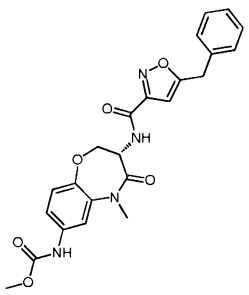
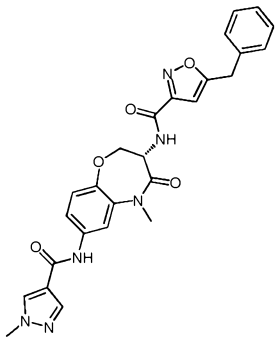
			7,7 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,60 (s, 3H);		

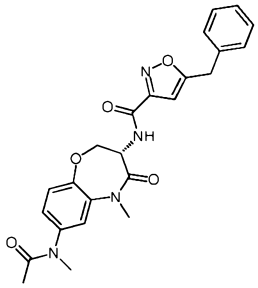
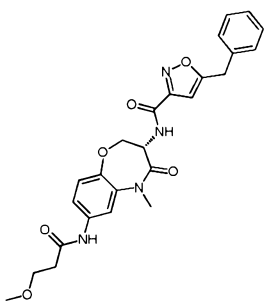
[0329]Os compostos a seguir foram preparados via o método de oxidação indicado.

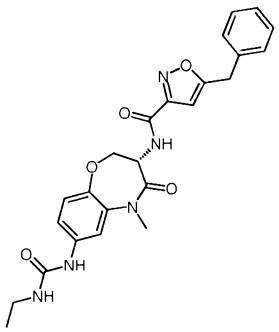
243	5-benzil-N-((3R)-1-oxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]tiazepi n-3-il)isoxazol-3-carboxamida		1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 10,34 (br. s., 1 H), 9,24 - 8,70 (m, 1 H), 7,87 - 7,52 (m, 2 H), 7,48 - 7,12(m, 6 H), 6,53 (s, 1 H), 4,88 - 4,55 (m, 1 H), 4,22 (s, 3 H), 4,03 (dd, *J* = 7,6; 14,4 Hz, 1 H), 3,56 (dd, *J* = 11,0; 14,5 Hz, 1 H)	396	C
244	(R)-5-benzil-N-(1,1-dioxido-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]tiazepi n-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (MeOH-d4) 8,06 (dd, J = 7,8; 1,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,68 (m, 1H), 7,15 - 7,45 (m, 8H), 6,41 (s, 1H), 4,97 (dd, J = 11,6; 7,3 Hz, 1H), 4,10 - 4,31 (m, 2H),	412	B

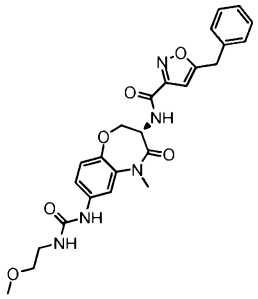
			3,89 - 4,07 (m, 2H)		

[0330]Os compostos a seguir foram preparados via acilação ou adição de isocianato da amina apropriada empregando o método indicado.

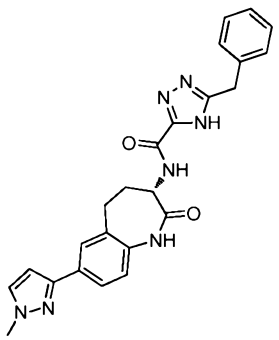
245	(3-(5-benzilisoxazol-3-carboxamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-7-il)carbamato de (S)-metila		^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,80 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 6H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,83 (dt, J = 11,5; 8,0 Hz, 1H), 4,49 - 4,56 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 9,9; 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,26 (s, 3H),	451,2	J
246	(S)-5-benzil-N-(5-metil-7-(1-metil-1H-pirazol-4-carboxamido)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep		^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 9,96 (s, 1H), 8,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,8; 2,5 Hz, 1H),	501,4	J

	in-3-il)isoxazol-3-carboxamida		7,26 - 7,38 (m, 5H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,87 (dt, J = 11,6; 8,0 Hz, 1H), 4,51 - 4,58 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 9,9; 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,30 (s, 3H),		
247	(S)-5-benzil-N-(5-metil-7-(N-metilacetamido)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,87 (d, 1H), 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,24 - 7,38 (m, 7H), 6,54 (s, 1H), 4,88 (dt, J = 11,5; 8,0 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,41 - 4,47 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,18 (br. s., 3H), 1,83 (br. s., 3H)	449,2	J
248	(S)-5-benzil-N-(7-(3-metoxipropanamido)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,12 (s, 1H), 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,43	479,2	J

	tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)isoxazol-3-carboxamida		(m, 6H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,6; 8,1 Hz, 1H), 4,49 - 4,57 (m, 1H), 4,33 - 4,39 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,62 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,55 (t, 2H).		
249	(S)-5-benzil-N-(7-(3-etilureído)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 5H), 7,15 - 7,20 (m, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,17 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,79 - 4,87 (m, 1H), 4,46 - 4,53 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 9,9; 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,07 - 3,15 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).	464,3	G

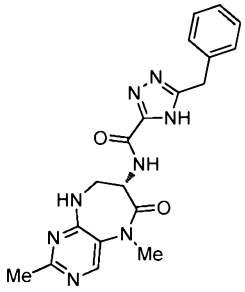
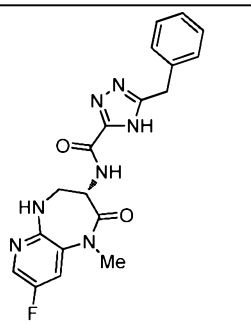
250	(S)-5-benzil-N-(7-(3-(2-metoxietil) ureí-do)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazep in-3-il)isoxazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,83 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,39 (m, 5H), 7,14 - 7,17 (m, 1H), 7,06 - 7,10 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,26 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,84 (dt, J = 11,4; 8,1 Hz, 1H), 4,46 - 4,53 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 9,9; 7,8 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,37 - 3,40 (m, 2H), 3,24 - 3,29 (m, 8H).	494,4	G

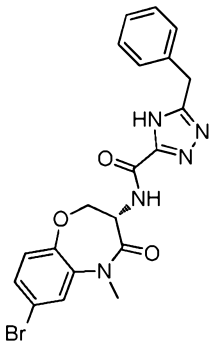
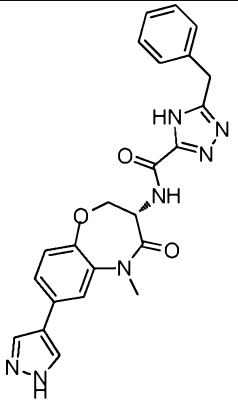
[0331]Os compostos a seguir foram preparados via acoplamento de Suzuki empregando o método indicado.

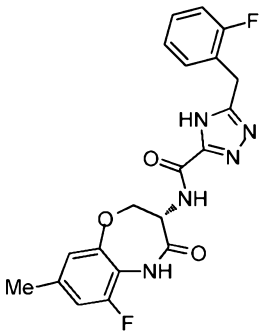
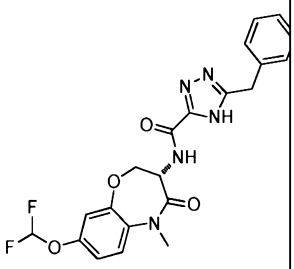
251	(S)-5-benzil-N-(7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2,12 - 2,42 (m, 2 H) 2,78 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,11 (br. s., 2 H) 4,37 (dt, J=11,43; 7,93 Hz, 1 H) 6,68 (d, J=2,27	442	I

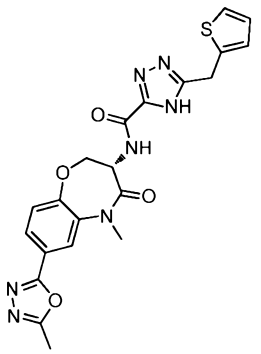
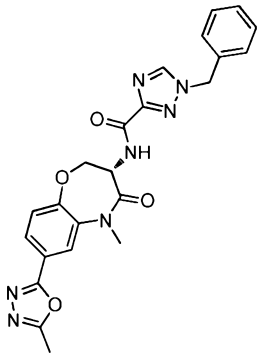
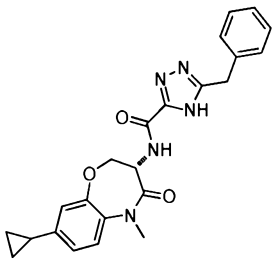
	carboxamida		Hz, 1 H) 7,05 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,18 - 7,39 (m, 5 H) 7,68 (dd, J=8,21; 1,89 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J=8,84; 2,02 Hz, 2 H) 8,22 (br. s., 1 H) 10,03 (s, 1 H)		

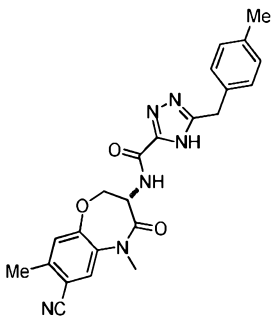
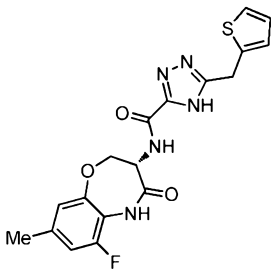
[0332]Os compostos a seguir foram preparados via acoplamento da amina e do ácido apropriados empregando o método indicado.

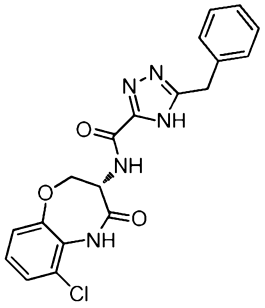
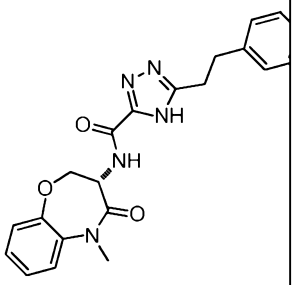
252	(S)-5-benzil-N-(2,5-dimetil-6-oxo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b][1,4]diazepin-7-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,45 (br. s., 1H), 8,37 (br. s., 1H), 8,24 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,40 (m, 5H), 4,68 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,13 (br. s., 2H), 3,57 - 3,67 (m, 1H), 3,41 - 3,50 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,38 (s, 3H)	393	F
253	(S)-5-benzil-N-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,40 (br. s., 1H), 8,37 (br. s., 1H), 8,02 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, J =	396	F

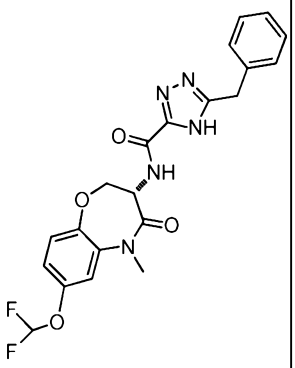
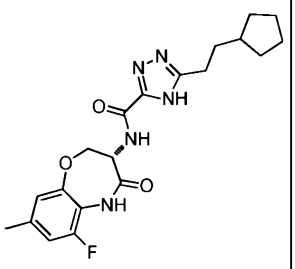
	pirido[2,3-b][1,4]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		9,6; 2,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,38 (m, 5H), 6,44 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,72 (ddd, J = 11,5; 6,9; 4,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,74 (ddd, J = 11,0; 6,7; 4,5 Hz, 1H), 3,44 - 3,55 (m, 1H), 3,29 (s, 3H)		
254	(S)-5-benzil-N-(7-bromo-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,38 - 8,66 (m, 1H), 7,77 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,02 - 7,60 (m, 7H), 4,85 (dt, J = 11,6; 7,8 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,41 (dd, J = 9,9; 7,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,18 - 3,43 (m, 3H)	456/458	H
255	5-benzil-N-(7-(1H-pirazol-4-il)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze		^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8,10 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,12 - 7,47 (m, 8H), 5,12 (br. s., 1H), 4,63 - 4,82 (m, 1H),	444	I

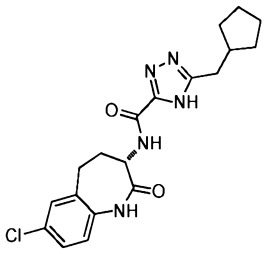
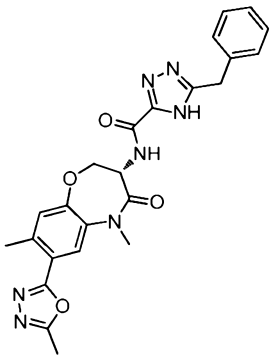
	pin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		4,32 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,48 (s, 3H)		
256	((S)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-5-(2-fluorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,49 (nenhum, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,28 - 8,68 (m, 1H), 6,73 - 7,53 (m, 6H), 4,84 (dt, J = 11,1; 7,6 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 10,1; 7,3 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,30 (s, 3H)	414	H
257	(S)-5-benzil-N-(8-(difluorometo-xi)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,37 (br. s., 1H), 8,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 - 7,38 (m, 8H), 4,85 (dt, J = 11,6; 7,8 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 9,9; 7,6 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,30 (s, 3H)	444	F

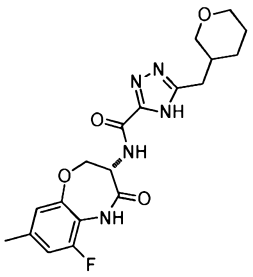
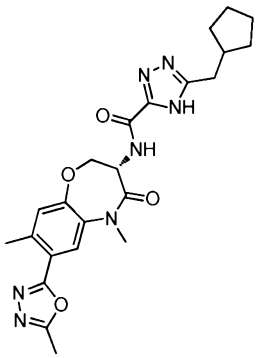
258	(S)-N-(5-metil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-5-(tiofen-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		NA	466	F
259	(S)-1-benzil-N-(5-metil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		Sinais muito am-plos observados na corrida de ^{1}H NMR em DMSO-d_6,	460	F
260	(S)-5-benzil-N-(8-ciclopropil-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-		^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ:14,34 (br. s., 1H), 8,33 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,22-7,61 (m, 7H), 6,84-7,03 (m,	418	H

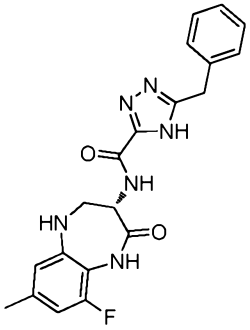
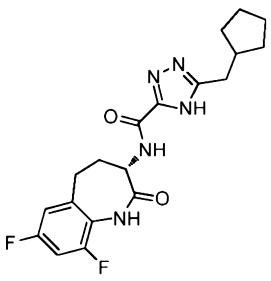
	zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		1H), 4,08-5,08 (m, 3H), 4,01 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 0,58-1,46 (m, 5H)		
261	(S)-N-(7-ciano-5,8-dimetil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-5-(4-metilbenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,31 (br. s., 1H), 8,39 (d, J=7,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,14 (m, 4H), 4,86 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H)	431	H
262	(S)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-5-(tiofen-2-ilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		1H NMR (DMSO-d6) δ: 14,56 (br. s., 1H), 10,02 (s, 1H), 8,53 (br. s., 1H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 6,87 - 7,03 (m, 3H), 6,48 - 6,59 (m, 1H), 4,85 (dt, J = 11,4; 7,6 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,1; 7,3 Hz, 1H), 4,33	402	F

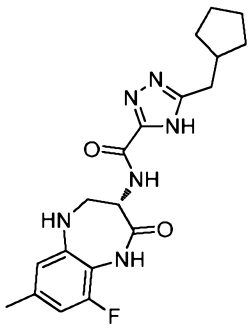
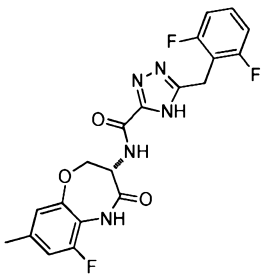
			(s, 2H), 2,30 (s, 3H)		
263	(S)-5-benzil-N-(6-cloro-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,01 (br. s., 1H), 8,51 (br. s., 1H), 7,17-7,48 (m, 9H), 4,81 (dt, J=11,3; 7,9 Hz, 1H), 4,66 (t, J=10,7 Hz, 1H), 4,47 (dd, J=9,9; 7,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H)	399	H
264	(S)-N-(5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-5-fenetil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		1H NMR (DMSO-d6) δ: 14,18 (br. s., 1H), 8,37 (br. s., 1H), 7,52 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,11 - 7,40 (m, 8H), 4,79 - 4,90 (m, 1H), 4,54 - 4,63 (m, 1H), 4,39 - 4,48 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,05 (br. s., 4H)	392	F

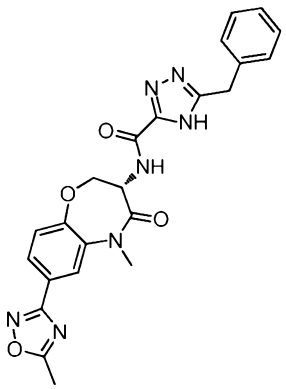
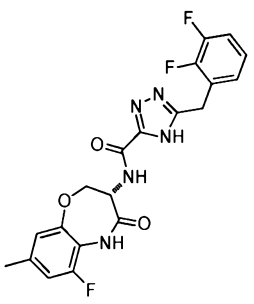
265	(S)-5-benzil-N-(7-(difluorometo-xi)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,35 (br. s., 1H), 8,43 (br. s., 1H), 7,06 - 7,49 (m, 9H), 4,86 (dt, J = 11,3; 8,0 Hz, 1H), 4,55 - 4,68 (m, 1H), 4,35 - 4,47 (m, 1H), 4,13 (br. s., 2H), 3,32 (s, 3H)	444	F
266	(S)-5-(2-ciclopentiletil)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,24 (br. s., 1H), 10,01 (br. s., 1H), 8,38 (br. s., 1H), 6,99 (dd, J = 10,7; 1,1 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,1; 7,6 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 4,46 (dd, J = 10,1; 7,3 Hz, 1H), 2,74 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,66 - 1,79 (m, 6H), 1,44 - 1,62 (m, 5H)	402	F

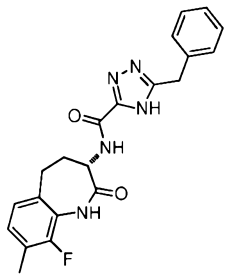
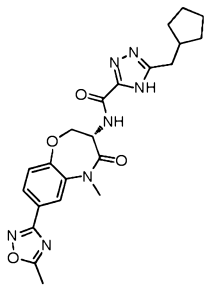
267	(S)-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(ciclopentilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,09 (s, 1H), 8,25 (br. s., 1H), 7,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,3; 2,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,33 (dt, J = 11,6; 7,8 Hz, 1H), 3,09 - 3,56 (m, 2H), 2,24 (dt, J = 15,1; 7,5 Hz, 2H), 1,37 - 1,86 (m, 5H), 1,01 - 1,34 (m, 3H)	388	H
268	(S)-5-benzil-N-(5,8-dimetil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,29 - 8,63 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,09 - 7,52 (m, 7H), 4,90 (dt, J = 11,6; 7,7 Hz, 1H), 4,67 (br. s., 1H), 4,46 (dd, J = 9,9; 7,3 Hz, 1H), 4,12 (br. s., 2H), 3,32 (s, 3H), 2,54 - 2,68 (m, 6H)	474	F

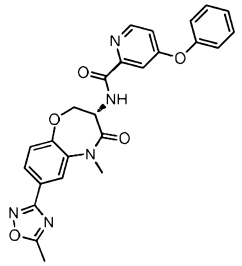
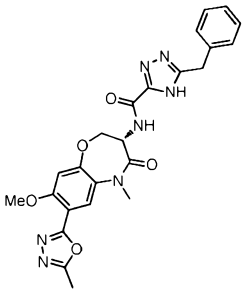
269	N-((S)-6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-5-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida	 (Mistura de diaste-reoisômeros)	^{1}H NMR complexo em decorrência da mistura de diaste-reoisomêros	404	F
270	(S)-5-(ciclopentila-metil)-N-(5,8-dimetil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,26 - 8,44 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 4,90 (dt, J = 11,6; 7,6 Hz, 1H), 4,66 (br. s., 1H), 4,48 (dd, J = 9,7; 7,5 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,72 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,58 - 2,65 (m, 6H), 2,19 - 2,30 (m, 1H), 1,43 - 1,80 (m, 8H)	466	A

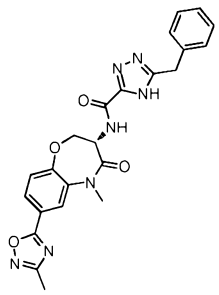
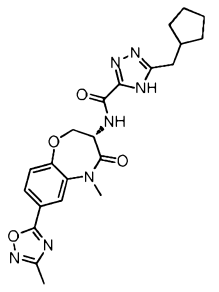
271	(S)-5-benzil-N-(9-fluoro-7-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,38 (br. s., 1H), 9,69 (s, 1H), 8,29 (br. s., 1H), 7,20 - 7,40 (m, 5H), 6,41 - 6,55 (m, 2H), 6,12 (br. s., 1H), 4,62 (ddd, J = 10,4; 6,5; 4,1 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,65 - 3,71 (m, 2H), 2,19 (s, 3H)	395	F
272	(S)-5-(ciclopentilmetil)-N-(7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,10 (br. s., 1H), 9,97 (s, 1H), 8,25 (br. s., 1H), 7,23 - 7,37 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,36 (dt, J = 11,2; 7,9 Hz, 1H), 2,76 - 2,85 (m, 2H), 2,72 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,40 - 2,49 (m, 1H), 2,20 - 2,34 (m, 2H), 1,49 - 1,75 (m, 6H), 1,15 - 1,27 (m, 2H)	390	F

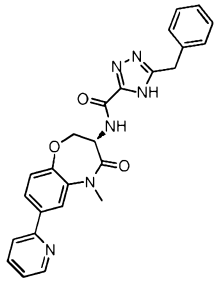
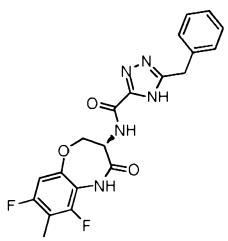
1273	(S)-5-(ciclopentilmetil)-N-(9-fluoro-7-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 13,94 (br. s., 1H), 9,71 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,46 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,15 (br. s., 1H), 4,64 (ddd, J = 10,5; 6,5; 4,0 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 11,0, 3,8 Hz, 1H), 3,42 - 3,50 (m, 1H), 2,75 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,23 - 2,36 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,48 - 1,77 (m, 6H), 1,16 - 1,30 (m, 2H)	387	F
274	(S)-5-(2,6-difluorobenzil)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,46 (br. s., 1H), 10,01 (s, 1H), 8,39 (br. s., 1H), 7,41 (quin, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 6,99 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,84 (dt, J = 11,2; 7,6 Hz, 1H),	432	F

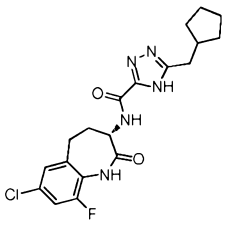
			4,57 - 4,68 (m, 1H), 4,44 (dd, J = 10,0; 7,3 Hz, 1H), 4,15 (br. s., 2H), 2,30 (s, 3H)		
275	(S)-5-benzil-N-(5-metil-7-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,45 (br. s., 1H), 8,50 (br. s., 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 3H), 4,90 (dt, J = 11,6; 7,7 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 10,0; 7,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,69 (s, 3H)	460	F
276	(S)-5-(2,3-difluorobenzil)-N-(6-fluoro-8-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,40 (br. s., 1H), 10,00 (s, 1H), 8,34 (br. s., 1H), 7,13 - 7,33 (m, 3H), 6,99 (d, J = 10,8 Hz,	432	F

	zo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		1H), 6,89 (s, 1H), 4,85 (dt, J = 11,3; 7,5 Hz, 1H), 4,55 - 4,69 (m, 1H), 4,45 (dd, J = 10,0; 7,3 Hz, 1H), 4,18 (br. s., 2H), 2,30 (s, 3H)		
277	(S)-5-benzil-N-(9-fluoro-8-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 9,95 (s, 1H), 6,96-7,41 (m, 8H), 4,26-4,50 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,67-2,98 (m, 3H), 2,15-2,35 (m, 4H)	394	H
278	(S)-5-(ciclopentilmetil)-N-(5-metil-7-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,20 (br. s., 1H), 8,42 (br. s., 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,3; 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,91 (dt, J = 11,6; 7,6 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 10,7 Hz,	452	H

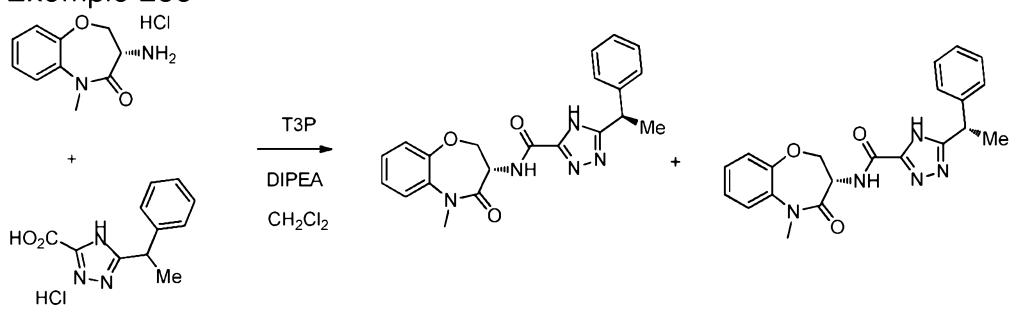
	carboxamida		1H), 4,51 (dd, J = 9,9; 7,6 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,72 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,25 (dt, J = 15,0; 7,6 Hz, 1H), 1,47 - 1,75 (m, 6H), 1,14 - 1,29 (m, 2H)		
279	(S)-N-(5-metil-7-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-4-fenoxi picoli-namida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 8,67 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,29-7,07 (m, 10H), 5,04 (m, 1H), 4,29-4,49 (m, 2H), 2,62-2,93 (m, 3H), 2,25 (s, 3H)	472	H
280	(S)-5-benzil-N-(8-metoxi-5-metil-7-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 7,88 (s, 1H), 7,12-7,43 (m, 6H), 4,91 (s, 1H), 4,61-4,73 (m, 1H), 4,46-4,57 (m, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,31 (s, 3H),	490	A

	pin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		2,58 (s, 3H)		
281	(S)-5-benzil-N-(5-metil-7-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,53 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,00 (dd, J=8,3; 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,21-7,36 (m, 6H), 4,91 (dt, J=11,6; 7,7 Hz, 1H), 4,68-4,75 (m, 1H), 4,51 (dd, J=9,8; 7,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,44 (s, 3H)	460	F
282	((S)-5-(ciclopentilme-til)-N-(5-metil-7-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-4H-		^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,46 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J=8,3; 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,92 (dt, J=11,5; 7,7 Hz, 1H), 4,67-4,76 (m, 1H),	452	F

	1,2,4-triazol-3-carboxamida		4,52 (dd, J=9,8; 7,5 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,72 (d, J=7,5 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,24 (dt, J=15,2; 7,6 Hz, 1H), 1,45-1,73 (m, 6H), 1,14-1,25 (m, 2H)		
283	(S)-5-benzil-N-(5-metil-4-oxo-7-(piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,43 (br. s., 1H), 8,67-8,71 (m, 1H), 8,49 (br. s., 1H), 8,17 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,00-8,09 (m, 2H), 7,92 (td, J=7,7; 1,8 Hz, 1H), 7,21-7,41 (m, 7H), 4,91 (dt, J=11,6; 7,7 Hz, 1H), 4,60-4,69 (m, 1H), 4,46 (dd, J=9,9; 7,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,40 (s, 3H)	455	F
284	(S)-5-benzil-N-(6,8-difluoro-7-metil-4-oxo-2,3,4,5-		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 10,09 (br. s., 1H), 8,49 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,19-7,38 (m,	414	F

	tetrahidroben-zo[b][1,4]oxaze pin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		5H), 7,02 (dd, J=9,8; 1,5 Hz, 1H), 4,87 (dt, J=11,3; 7,5 Hz, 1H), 4,64 (t, J=10,7 Hz, 1H), 4,48 (dd, J=10,0; 7,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,15 (s, 3H)		
285	(S)-N-(7-cloro-9-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b] aze-pin-3-il)-5-(ciclopentilme-til)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida		^{1}H NMR (DMSO-d$_6$) δ: 14,14 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,22 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,43-7,54 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,36 (dt, J=11,3, 7,9 Hz, 1H), 2,62-2,88 (m, 4H), 2,34-2,48 (m, 1H), 2,19-2,32 (m, 2H), 1,44-1,78 (m, 6H), 1,10-1,29 (m, 2H)	406/ 408	F

Exemplo 286



[0333]Empregando o procedimento descrito no Exemplo 12, cloridrato de (S)-3-

amino-5-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-4(5H)-ona (220 mg, 0,96 mmol) foi reagido com cloridrato do ácido 5-(1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxílico (256 mg, 1.0 mmol) para produzir N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-(1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida (330 mg, 89% de rendimento) em uma mistura de 2 diastereoisômeros. A separação dos 2 diastereoisômeros foi realizada utilizando LC de Gilson e eluindo com EtOAc 20:80/Hexano com DEA 0,1%. Os 2 diastereoisômeros foram isolados com excesso diastereoisomérico > 99% e rendimento de 138 mg de cada.

[0334]N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-((S)-1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,46 (br. s., 1H), 7,51 (dd, J = 7,7; 1,6 Hz, 1H), 7,08 - 7,45 (m, 8H), 4,84 (dd, J = 11,2; 8,0 Hz, 1H), 4,52 - 4,72 (m, 1H), 4,25 - 4,49 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,63 (d, J = 7,3 Hz, 3H), MS (m/z) 392 ($M+H^+$),

[0335]N-((S)-5-metil-4-oxo-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-3-il)-5-((R)-1-feniletil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ: 8,45 (br. s., 1H), 7,51 (dd, J = 7,7; 1,9 Hz, 1H), 7,12 - 7,42 (m, 9H), 4,76 - 4,94 (m, 1H), 4,53 - 4,70 (m, 1H), 4,28 - 4,49 (m, 2H), 3,26 - 3,42 (m, 3H), 1,63 (d, J = 7,3 Hz, 3H). MS (m/z) 392 ($M+H^+$).

Composições farmacêuticas

Exemplo A

[0336]Comprimidos são preparados empregando métodos convencionais e são formulados como segue:

Ingrediente	Quantidade por comprimido
Composto	5 mg
Celulose microcristalina	100 mg
Lactose	100 mg
Amido glicolato de sódio	30 mg
Estearato de magnésio	2 mg
Total	237 mg

Exemplo B

[0337]Cápsulas são preparadas empregando métodos convencionais e são formuladas como segue:

Ingrediente	Quantidade por comprimido
Composto	15 mg
Amido seco	178 mg
Estearato de magnésio	2 mg
Total	195 mg

Ensaios biológicos:

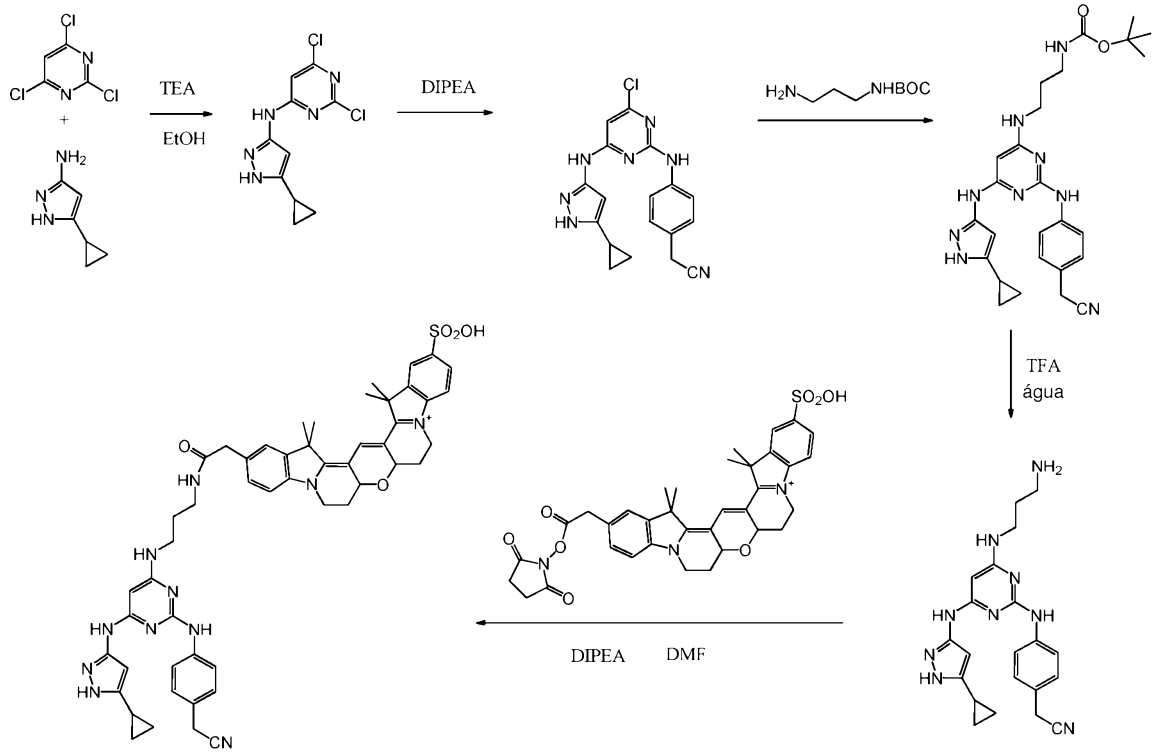
Ensaio biológico *in vitro*

[0338]Desenvolveu-se um ensaio de ligação com base em polarização fluorescente para quantificar a interação de novos compostos em teste no bolso de ligação ao ATP de RIP1, por competição com um ligante competitivo de ATP marcado por fluorescência. GST-RipK1(1-375) foi purificado de um sistema de expressão em Baculovírus e foi usado a uma concentração final no ensaio de 10 nM. Um ligante fluorescente marcado, (14-(2-{[3-({2-{[4-(cianometil)fenil]amino}-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-pirimidinil}amino)propil]amino}-2-oxoetil)-16,16,18,18-tetrametil-6,7,7a,8a,9,10,16,18-octahidrobenzo[2'',3'']indolizino[8'',7'':5',6']pirano[3',2':3,4]pirido[1,2-a]indol-5-io-2-sulfonato (preparado como descrito abaixo) foi usado a uma concentração final no ensaio de 5 nM. Tanto a enzima como o ligante foram preparados em solução de HEPES 50 mM pH 7,5, NaCl 10 mM, $MgCl_2$ 50 mM, DTT 0,5 mM e CHAPS 0,02%. Os compostos em teste foram preparados em DMSO puro, e 100 nL foram dispensados a cavidades individuais de uma placa com múltiplas cavidades. Em seguida, 5 µL de GST-RipK1(1-375) foram adicionados aos compostos em teste, no dobro da concentração final do ensaio, e incubados à temperatura ambiente por 10 minutos.

Após a incubação, 50 µL da solução do ligando fluorescente marcado foram adicionados a cada reação, no dobro da concentração final do ensaio, e incubados à temperatura ambiente por pelo menos 15 minutos. Finalmente, as amostras foram lidas em um instrumento capaz de medir a polarização fluorescente. A inibição do composto em teste foi expressa em percentual (%) de inibição de controles internos do ensaio. Para experimentos de resposta à concentração, dados normalizados foram ajustados, e os valores de pIC_{50}s determinados utilizando técnicas convencionais. Os valores de pIC_{50}s são calculados em média para determinar um valor médio de no mínimo 2 experimentos.

[0339]Conforme determinado utilizando o método acima, os compostos dos Exemplos 1-286 exibiram um valor de pIC_{50} entre aproximadamente 5,0 e 9,0. Por exemplo, os compostos dos Exemplos 12, 91, 102, 161, 163 e 169 inibiram a RIP1 quinase no método acima com pIC_{50} médio de aproximadamente 7,6; 7,6; 7,8; 7,9; 7,9 and 7,2 respectivamente. A continuidade dos testes resultou em uma ligeira mudança no pIC_{50} médio relatado para esses compostos (Exemplo 161 (7,7) e Exemplo 169 (7,3)).

Preparo de (14-(2-{[3-({2-{[4-(cianometil)fenil]amino}-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-pirimidinil}amino)propil]amino}-2-oxoetil)-16,16,18,18-tetrametil-6,7,7a,8a,9,10,16,18-octahidrobenzo[2'',3'']indolizino[8'',7'':5',6']pirano[3',2':3,4]pirido[1,2-a]indol-5-io-2-sulfonato



[0340]Uma solução de 2,4,6-tricloropirimidina (Alfa, 12,25 g, 66,8 mmol), 3-amino-5-ciclopropil-1*H*-pirazol (Fluorochem, 8,23 g, 66,8 mmol) e trietilamina (11,2 mL, 80,4 mmol) em etanol (100 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 16 horas sob Ar (balão). O solvente foi removido no vácuo e o material bruto foi dissolvido em acetato de etila. A solução foi lavada com água e seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada para fornecer um sólido bege. O produto puro foi obtido em forma de sólido branco cristalino após recristalização com acetonitrila. Foi possível obter uma segunda colheita. De duas corridas realizadas sob as mesmas condições, 29,0 g (88%) de 2,6-dicloro-N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)pirimidin-4-amina. O produto continha acetonitrila ~10%, mas, não obstante, foi levado adiante para a etapa seguinte.

[0341]Uma suspensão de (5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-amina (25,8 g, 0,1 mol) e 4-aminofenilacetonitrila (Alfa, 13,91 g, 0,11 mol) em diisopropiletilamina (Alfa, 342 mL) foi agitada a 110 °C por 16 horas sob Ar (balão). A suspensão gomosa resultante foi dissolvida em DCM, lavada com água e seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada. Quando o DCM foi reduzido a um pequeno volume, o material foi deixado em repouso e o produto soltou-se da solução. Após filtração e

lavagem com DCM, a formação de 2-(4-((4-cloro-6-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)fenil)acetonitrila foi obtida em forma de pó bege (10,6 g, 30,3%).

[0342]Uma mistura de {4-[4-cloro-6-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-ilamino)-pirimidin-2-ilamino]-fenil}-acetonitrila (1,54 g, 4,2 mmol) e *N*-(2-aminopropil)carbamato de *terc*-butila (Aldrich, 2,20 g, 12,6 mmol, 3,0 eq) foi aquecida a 115 °C por 16 horas sob Ar (balão). O sólido vítreo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (pelo menos 25 cm de profundidade de sílica, eluente = DCM → MeOH 5% em DCM). O material de partida recuperado é a primeira banda amarela a eluir da coluna (eluente MeOH ~ 2% em DCM) e o produto elui quando a segunda banda amarela moveu-se através da coluna (eluente MeOH ~ 4% em DCM). Uma banda purpura elui uma vez que quase todo o produto tenha eluído. Um bom eluente para a análise por TLC das frações é EtOAc/éter de petróleo 1:1. As frações iniciais do produto são contaminadas com um traço de material com R_f mais alto, enquanto que as frações finais do produto contêm traços de um material com R_f mais baixo. Portanto, somente as frações intermediárias do produto foram combinadas. (3-((2-((4-(cianometil)fenil)amino)-6-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)propil)carbamato de terc-butila foi obtido em forma de espuma amarela (0,7 g, 33,0%).

[0343](3-((2-((4-(cianometil)fenil)amino)-6-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-4-il)amino)propil)carbamato de terc-butila (20 mg, 0,040 mmol) foi dissolvido em uma solução gelada de água (0,1 mL) em ácido trifluoroacético (TFA) (1,9 mL). A mistura de reação foi deixada aquecer para a temperatura ambiente e deixada por, no total, 2 horas. O excesso de ácido foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo oleoso triturado com várias porções de éter seco. O sólido residual foi seco sob pressão reduzida. MS (m/z) 403 ($M+H^+$). A HPLC em C18 analítica mostrou somente um componente principal. O rendimento de 2-(4-((4-((3-

aminopropil)amino)-6-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)fenil)acetonitrila foi estimado em aproximadamente 98%.

[0344]2-(4-((4-((3-Aminopropil)amino)-6-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)pirimidin-2-il)amino)fenil)acetonitrila, sal do ácido trifluoroacético (3,2 mg, 6,18 µmol) e 14-{2-[(2,5-dioxo-1-pirrolidinil)oxi]-2-oxoetil}-16,16,18,18-tetrametil-6,7,7a,8a,9,10,16,18-octahidrobenzo[2'',3'']indolizino[8'',7'':5',6']pirano[3',2':3,4]pirido[1,2-a]indol-5-io-2-sulfonato, sal do ácido trifluoroacético (2,6 mg, 3,37 µmol) foram colocados em um tubo Eppendorf de 2 mL, e DMF (200 µL) foi adicionado. A mistura foi agitada até que todo o sólido tivesse se dissolvido e depois a mistura foi basificada pela adição de DIPEA (2 µL, 0,011 mmol). A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada até que completamente seca e redissolvida em DMSO/MeOH (<1 mL), filtrada (0,2 µm) e aplicada a uma coluna preparativa Phenomenex Jupiter C18 e eluiu com o seguinte gradiente (A = ácido trifluoroacético 0,1% em água, B = TFA 0,1%/acetonitrila 90%/água 10%): Vazão = 10 mL/minuto, AU = 20/10 (214 nm). O componente foi eluído em duas frações. As duas frações foram combinadas e evaporadas até que completamente secas para fornecer 1,4 mg de 14-(2-{[3-({2-{[4-(cianometil)fenil]amino}-6-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-4-pirimidinil}amino)propil]amino}-2-oxoetil)-16,16,18,18-tetrametil-6,7,7a,8a,9,10,16,18-octahidrobenzo[2'',3'']indolizino[8'',7'':5',6']pirano[3',2':3,4]pirido[1,2-a]indol-5-io-2-sulfonato.

Preparo de GST-RipK1: His.GST.TEV.RIPK1 1-375

[0345]O gene RIPK1 [receptor (TNFRSF) de interação com serina-treonina quinase 1] foi clonado do cDNA de glândula adrenal humana. Os *primers* (iniciadores) foram desenhados a partir da sequência de referência NM_003804.3 com uma etiqueta direcional CACC Kozak adicionada para a clonagem no pENTR/TEV/D-TOPO. A

clonagem Gateway® LR foi empregada para recombinar de modo sítio-específico RIPK1 subsequentemente a um HisGST no N-terminal contido dentro do vetor de destino pDEST8-His.GST de acordo com o protocolo descrito pela Invitrogen. Um códon de parada foi inserido depois do aminoácido 375 utilizando o kit de mutagênese Quikchange Stratagene de acordo com o protocolo do fabricante e resultou no pDEST8.His.GST.TEV.RIPK1 humano 1-375. Gerou-se o baculovírus His.GST.Tev.RIPK1 humano 1-375 utilizando o sistema *Bac to Bac* (Invitrogen) de acordo com as especificações do fabricante. A transfecção de células do inseto *Spodoptera frugiperda* (Sf9) foi realizada utilizando Fugene 6 (Roche), de acordo com o protocolo do fabricante. Células de inseto infectadas pelo baculovírus His.GST.TEV.RIPK1 humano 1-375 (BIICs) foram preparadas durante a geração do baculovírus de acordo com David Wasilko e S Edward Lee, TIPS: *Titerless Infected Cells Preservation and Scale up*, *BioProcessing Journal* Fall 2006 p29-32. 20 L de células Sf9 foram cultivados em meio SFX Hyclone, livre de soro (HyClone Laboratories, 925 West 1800 South Logan, Utah 84321) a 27 °C em bolsas Wave semeadas a uma densidade de $0,8X10^6$ células/mL com taxa de rotação 25 rpm, fluxo de ar de 0,18 a 0,22 em reator Wave (WAVE Bioreactor, Sistema 20/50EH). As células foram cultivadas a 27 ºC. Células de insto infectadas pelo baculovírus His.GST.TEV.RIPK1 humano 1-375 (BIICs) foram utilizadas para infectar Sf9s a uma densidade celular de 1,7 a 2,4 $X10^6$. 2 mL de BIIC (1 $X10^7$ células/mL) foram adicionadas a 20 L de células. A taxa de rotação é aumentada para 25 rpm na infecção. A colheita é efetuada 72 horas após a infecção utilizando o Viafuge. Os grânulos são pesados, inseridos em bolsas Wave fechadas com vedação e congelados a -80 ºC.

[0346]Um grânulo celular de 50 g foi ressuspensão em 250 mL de tampão de lise (Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 250 mM, DTT 1 mM e comprimidos do inibidor completo de proteases *Complete Protease Inhibitor* (1/50 mL da Roche Diagnostics). As células foram lisadas por sonicação em gelo, 3x30” ao nível 4 de energia, utilizando a

sonda grande em um Sonicador Branson. A suspensão foi então clarificada por centrifugação a 15.000g por 30 minutos, a 4 °C. O lisado foi decantado do grânulo não solúvel e ligado em batelada a 10 mL de Glutationa Agarose (Pierce) por 2 horas a 4 ºC com leve rotação de ponta a ponta. As esferas foram então acondicionadas em uma coluna e lavadas ao basal com tampão de lise (sem inibidores de proteases) e depois eluídas com glutationa reduzida 20 mM em Tris 50 mM, pH 8.

[0347]Frações identificadas por SDS-PAGE como contendo a proteína de interesse foram agrupadas (10 mL de volume total), concentradas até aproximadamente 5 mL e carregadas em uma coluna SDX200 SEC de 300 mL (GE Healthcare) que havia sido equilibrada em Tris 50 mM, pH 7,5, NaCl 150 mM, DTT 1 mM e glicerol 10%. A proteína Rip1 elui como um dímero para fora da coluna SEC.

[0348]A concentração proteica foi determinada pelo ensaio de Bradford utilizando BSA como padrão. O rendimento foi de 12,5 mg a 0,63 mg/mL. A pureza era >95% conforme determinada por varredura de um gel de SDS-PAGE corado com Coumassie.

[0349]A análise por LCMS mostrou que a principal espécie havia perdido a metionina no N-terminal, era acetilada e possuía um sítio fosforilado. A proteína foi dividida em alíquotas e congelada a -80 °C para uso quando necessário.

Ensaio biológico *in vivo*

[0350]A eficácia de inibidores de RIP1 pode ser testada em camundongos *in vivo* utilizando um modelo de resposta inflamatória sistêmica promovida por TNF (Duprez, L., *et al*. 2011. *Immunity* 35(6):908-918). O modelo pode ser corrido em uma modalidade longa (utilizando TNF apenas i.v.) que resulta no encerramento do estudo em ~7 horas (segundo as diretrizes da IACUC para perda de temperatura) ou uma modalidade curta (utilizando TNF mais o inibidor de caspase zVAD i.v.) que precisa ser encerrada em ~3 horas (segundo as diretrizes da IACUC para perda de temperatura). As manifestações induzidas por TNF (ou TNF/zVAD) incluem perda de

temperatura, a produção de inúmeras citocinas (inclusive IL-6, IL-1b, MIP1ß e MIP2) na periferia, fígado e inflamação intestinal e aumento de marcadores de dano celular (LDH e CK) e hepático (AST e ALT) no soro. A inibição dessas manifestações induzidas por TNF (ou TNF/zVAD) pode ser mostrada pela administração prévia por via oral ou IP de compostos selecionados desta invenção.

[0351]Cada composto em teste é submetido às versões de TNF/zVAD e TNF (sozinho) do modelo. Por exemplo, camundongos (7 camundongos por grupo) receberam previamente uma dose de veículo ou do composto em teste por via oral a 50 mg/kg 15 minutos antes da administração i.v. de TNF de camundongo (30 µg/camundongo) e de zVAD (0,4 mg/camundongo) simultaneamente. A perda de temperatura nos camundongos foi medida por termômetro retal. O estudo foi encerrado quando o grupo controle perdeu 7 graus, de acordo com nosso protocolo segundo a IACUC. Dados representativos, expressos ao longo do tempo ou no momento de 2,5 horas, são fornecidos nas Figuras 1A, 1B, 4A e 4B, respectivamente. Todos os dados são mostrados como média ± erro padrão da média. Os dados para compostos testados nesse modelo são fornecidos na Tabela 2.

[0352]Tabela 2.

Exemplo Nº	Dose (mg/kg)	% de inibição
12	30	93
20	30	52
45	10	91
64	30	62
125	30	25
108	30	56
161	50	85
163	10	73
176	30	34

190	30	85
97	30	70
235	30	58
236	30	23

[0353]Além do modelo de TNF/zVAD, cada composto é também testado no modelo de TNF sozinho. Para a versão de TNF (sozinho) do modelo, camundongos (7 camundongos por grupo) receberam previamente uma dose oral de veículo ou do composto em teste a 50 mg/kg 15 minutos antes da administração i.v. de TNF de camundongo (30 µg/camundongo). Um exemplo do modelo de TNF (sozinho) ao longo do tempo e no momento de 6 horas pode ser visto nas Figuras 2A, 2B, 5A e 5B, respectivamente. Todos os dados são mostrados como médias ± erro padrão da média. Os dados para compostos testados nesse modelo são fornecidos na Tabela 3.

[0354]Tabela 3.

Exemplo Nº	Dose (mg/kg)	% de inibição
12	50	87
20	50	51
161	50	82
190	50	56
235	50	73

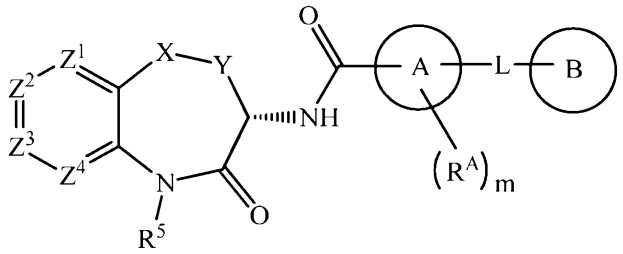
Ensaio celular biológico *in vitro*

[0355]A eficácia de inibidores de RIP1 pode ser testada em camundongos *in vitro* utilizando células U937 de leucemia monocítica humana ou L929 de fibrossarcoma de camundongo em um ensaio de necroptose (He, S. *et al*. 2009. *Cell* 137(6):1100-1111). As células foram mantidas em RPMI suplementado com soro fetal bovino 10%, penicilina 100 U/mL, estreptomicina 100 µg/mL. Para o ensaio, as células foram suspensas a 5e5 células/mL em fenol vermelho livre de RPMI suplementado

com soro fetal bovino 1%, penicilina 100 U/mL, estreptomicina 100 µg/mL. Trinta e cinco (35) µL da suspensão celular foram divididos em alíquotas na metade da área de uma placa branca de ensaio. Cinco (5) µL cada de QVD (concentração final: 50 µM) ou de composto foram adicionados às células e incubados a 37 °C por 30 minutos até 1 hora. Após a incubação, 5 µL de TNFα (concentração final: 100 ng/mL) foram adicionados às células, e as amostras foram incubadas durante a noite. No dia seguinte, os níveis celulares de ATP foram determinados utilizando o kit de viabilidade celular *Cell Titer-Glo Luminescent Cell Viability* (disponibilizado pela Promega Corporation, Madison, Wisconsin, EUA). Por exemplo, células L929 (Figura 3A) ou U937 (Figura 3B) foram tratadas com veículo ou o Exemplo 77 a 10 µM. Por exemplo, células L929 (Figura 6A) ou U937 (Figura 6B) foram tratadas com veículo ou nas concentrações indicadas do composto do Exemplo 161. A viabilidade foi aferida quantificando os níveis celulares de ATP utilizando o kit *Cell Titer-Glo*. Todos os dados são mostrados em médias ± desvio padrão da média.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a Fórmula (I):



(I)

em que:

X é CH_2;

Y é CH_2 ou CH_2CH_2;

Z^1 é N, CH ou CR^1;

Z^2 é CH ou CR^2;

Z^3 é N, CH ou CR^3;

Z^4 é CH ou CR^4;

R^1 é flúor ou metila;

um entre R^2 e R^3 é halogênio, ciano, (C_1-C_6)alquila, halo(C_1-C_4)alquila, (C_1-C_6)alcoxi, halo(C_1-C_4)alcoxi, hidroxila, $B(OH)_2$, -COOH, halo(C_1-C_4)alquilC$(OH)_2$-, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_4)alquilSO_2-, (C_1-C_4)alquilSO_2NHC(O)-, (C_1-C_4)alquilC(O)NH-, ((C_1-C_4)alquil)((C_1-C_4)alquil)NC(O)-, (C_1-C_4)alquilOC(O)-, (C_1-C_4)alquilC(O)N(C_1-C_4)alquil)-, (C_1-C_4)alquilNHC(O)-, (C_1-C_4)alcoxi(C_2-C_4)alquilNHC(O)-, (C_1-C_4)alcoxi(C_2-C_4)alquilC(O)NH-, (C_1-C_4)alcoxi(C_2-C_4)alquilNHC(O)NH-, (C_1-C_4)alquilSO_2(C_2-C_4)alquilNHC(O)-, (C_1-C_4)alquilNHC(O)NH-, (C_1-C_4)alquilOC(O)NH-, hidroxi(C_1-C_4)alquilOC(O)NH-, heterocicloalquil-C(O)- de 5-6 membros, heterocicloalquil-(C_1-C_4)alquil-NHC(O)- de 5-6 membros, heterocicloalquil-(C_1-C_4)alcoxi- de 5-6 membros, cicloalquila de 3 a 6 membros, heteroarila de 5-6 membros ou heteroaril-C(O)NH de 5-6 membros,

em que a referida cicloalquila de 3 a 6 membros, heterocicloalquila de 5-6 membros e heteroarila de 5-6 membros são opcionalmente substituídas por 1 ou 2

substituintes, cada um destes selecionados independentemente a partir do grupo que consiste em (C_1-C_4)alquila e -(C_1-C_4)alquil-CN;

e o outro dentre R^2 e R^3 é halogênio ou (C_1-C_6)alquila;

R^4 é flúor, cloro, metila ou trifluorometila;

R^5 é H ou metila;

A é fenila, heteroarila de 5-6 membros ou heterocicloalquila de 5-6 membros, em que a porção carbonila e L são 1,3-substituídos no anel A;

m é 0 ou m é 1 e R^A é (C_1-C_4)alquila; e

L é O, S, NH, $N(CH_3)$, CH_2, CH_2CH_2, $CH(CH_3)$, CHF, CF_2, CH_2O, $CH_2N(CH_3)$, CH_2NH ou CH(OH);

B é um (C_3-C_6)cicloalquila, fenila, heteroarila de 5-6 membros ou heterocicloalquila de 5-6 membros opcionalmente substituída;

em que a referida (C_3-C_6)cicloalquila, fenila, heteroarila de 5-6 membros ou heterocicloalquila de 5-6 membros é não substituída ou é substituída por um ou dois substituintes, cada um destes selecionado independentemente a partir de halogênio, (C_1-C_4)alquila, halo(C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alcoxi, halo(C_1-C_4)alcoxi, nitro e (C_1-C_4)alquilC(O)-;

ou a porção -L-B é (C_3-C_6)alquila, (C_3-C_6)alcoxi, halo(C_3-C_6)alcoxi, (C_3-C_6)alquenila ou (C_3-C_6)alqueniloxi;

ou um sal deste.

2. Composto ou sal deste, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

X é CH_2;

Y é CH_2 ou CH_2CH_2;

Z^1 é N, CH ou CR^1;

Z^2 é CH ou CR^2;

Z^3 é N, CH ou CR^3;

Z^4 é CH ou CR^4;

R^1 é flúor ou metila;

um dentre R^2 e R^3 é halogênio, ciano, $(C_1\text{-}C_6)$alquil, halo$(C_1\text{-}C_4)$alquil, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, hidroxil, $B(OH)_2$, -COOH, halo$(C_1\text{-}C_4)$alquil$C(OH)_2$-, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_1\text{-}C_4)$alcoxi, $(C_1\text{-}C_4)$alquilSO_2-, $(C_1\text{-}C_4)$alquil$SO_2NHC(O)$-, $(C_1\text{-}C_4)$alquil$C(O)NH$-, $((C_1\text{-}C_4)$alquil$)((C_1\text{-}C_4)$alquil$)NC(O)$-, $(C_1\text{-}C_4)$alquil$OC(O)$-, $(C_1\text{-}C_4)$alquil$C(O)N(C_1\text{-}C_4)$alquil-, $(C_1\text{-}C_4)$alquil$NHC(O)$-, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_2\text{-}C_4)$alquil$NHC(O)$-, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_2\text{-}C_4)$alquil$C(O)NH$-, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_2\text{-}C_4)$alquil$NHC(O)NH$-, $(C_1\text{-}C_4)$alquil$SO_2(C_2\text{-}C_4)$alquil$NHC(O)$-, $(C_1\text{-}C_4)$alquil$NHC(O)NH$-, $(C_1\text{-}C_4)$alquil$OC(O)NH$-, hidroxi$(C_1\text{-}C_4)$alquil$OC(O)NH$-, heterocicloalquil-C(O)- de 5-6 membros, heterocicloalquil-$(C_1\text{-}C_4)$alquil-NHC(O)- de 5-6 membros, heterocicloalquil-$(C_1\text{-}C_4)$alcoxi- de 5-6 membros, heteroaril de 5-6 membros ou heteroaril-C(O)NH de 5-6 membros,

em que a referida heterocicloalquila de 5-6 membros e a heteroarila de 5-6 membros são opcionalmente substituídas por 1 ou 2 substituintes cada um independente selecionado a partir do grupo que consiste em $(C_1\text{-}C_4)$alquil e -$(C_1\text{-}C_4)$alquil-CN;

e o outro dentre R^2 e R^3 é halogênio ou $(C_1\text{-}C_6)$alquil;

R^4 é flúor, cloro ou metila;

R^5 é H ou metila;

A é fenila, heteroarila de 5-6 membros ou heterocicloalquila de 5-6 membros, em que a porção carbonila e L são 1,3-substituídos no anel A;

m é 0 ou m é 1 e R^A é $(C_1\text{-}C_4)$alquila; e

L é O, S, NH, $N(CH_3)$, CH_2, CH_2CH_2, $CH(CH_3)$, CHF, CF_2, CH_2O, $CH_2N(CH_3)$, CH_2NH ou CH(OH);

B é uma $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquila, fenila, heteroarila de 5-6 membros ou heterocicloalquila de 5-6 membros opcionalmente substituída;

em que a referida (C_3-C_6)cicloalquila, fenila, heteroarila de 5-6 membros ou heterocicloalquila de 5-6 membros é não substituída ou é substituída por um ou dois substituintes cada um independentemente selecionado a partir de halogênio, (C_1-C_4)alquila, halo(C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alcoxi, halo(C_1-C_4)alcoxi, nitro e (C_1-C_4)alquilC(O)-;

ou a porção -L-B é (C_3-C_6)alquila, (C_3-C_6)alcoxi, halo(C_3-C_6)alcoxi, (C_3-C_6)alquenila ou (C_3-C_6)alqueniloxi.

3. Composto ou sal deste, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Y é CH_2.

4. Composto ou sal deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

Z^1, Z^2, Z^3 e Z^4 são cada um CH;

Z^1 é CR^1 e Z^2, Z^3 e Z^4 são cada um CH;

Z^1, Z^2 e Z^4 são cada um CH e Z^3 é CR^3;

Z^1, Z^3 e Z^4 são cada um CH e Z^2 é CR^2;

Z^1, Z^2 e Z^3 são cada um CH e Z^4 é CR^4;

Z^1 e Z^2 são CH, Z^3 é CR^3 e Z^4 é CR^4;

Z^1 e Z^4 são CH, Z^2 é CR^2 e Z^3 é CR^3;

Z^1 e Z^3 são CH, Z^2 é CR^2 e Z^4 é CR^4;

Z^1 é CH, Z^2 é CR^2, Z^3 é CR^3 e Z^4 é CR^4;

Z^1 e Z^3 são ambos N, Z^2 é CH e Z^4 é CH ou CR^4;

Z^1 e Z^3 são ambos N, Z^2 é CH ou CR^2 e Z^4 é CH;

Z^1 é N, Z^2 é CR^2 e Z^3 e Z^4 são CH; ou

Z^3 é N e Z^2, Z^3 e Z^4 são CH.

5. Composto ou sal deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Z^1 e Z^3 são CH, Z^2 é CR^2 e Z^4 é CR^4.

6. Composto ou sal deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que Z^1, Z^2, Z^3 e Z^4 são cada um CH.

7. Composto ou sal deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^3 é halogênio, $(C_1\text{-}C_6)$alquila, halo$(C_1\text{-}C_4)$alquila, $(C_1\text{-}C_6)$alcoxi, $B(OH)_2$, -COOH, $(C_1\text{-}C_4)$alquilSO_2-, $(C_1\text{-}C_4)$alquil$SO_2NHC(O)$-, $(C_1\text{-}C_4)$alquil$C(O)NH$-, $((C_1\text{-}C_4)$alquil$)((C_1\text{-}C_4)$alquil$)NC(O)$-, $(C_1\text{-}C_4)$alquil$OC(O)$-, $(C_1\text{-}C_4)$alquil$C(O)N(C_1\text{-}C_4)$alquil-, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_2\text{-}C_4)$alquil$NHC(O)NH$-, $(C_1\text{-}C_4)$alquil$SO_2(C_2\text{-}C_4)$alquil$NHC(O)$-, $(C_1\text{-}C_4)$alquil$NHC(O)NH$-, $(C_1\text{-}C_4)$alquil$OC(O)NH$-, hidroxi$(C_1\text{-}C_4)$alquil$OC(O)NH$-, heterocicloalquil-C(O)- de 5-6 membros, heterocicloalquil-$(C_1\text{-}C_4)$alquil-NHC(O)- de 5-6 membros, heterocicloalquil-$(C_1\text{-}C_4)$alcoxi- de 5-6 membros, heteroarila de 5-6 membros ou heteroaril-C(O)NH de 5-6 membros, em que a referida heterocicloalquila de 5-6 membros e heteroarila de 5-6 membros são opcionalmente substituídas por $(C_1\text{-}C_3)$alquila ou -$(C_1\text{-}C_3)$alquil-CN.

8. Composto ou sal deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é halogênio, ciano, $(C_1\text{-}C_6)$alquil, hidroxila, $B(OH)_2$, -COOH, halo$(C_1\text{-}C_4)$alquil$C(OH)_2$-, $(C_1\text{-}C_4)$alcoxi$(C_1\text{-}C_4)$alcoxi ou heteroarila de 5-6 membros, em que a referida heteroarila de 5-6 membros é opcionalmente substituída por um $(C_1\text{-}C_3)$alquil substituinte.

9. Composto ou sal deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é flúor, cloro, bromo, -CN, $-CH_3$, -OH, $B(OH)_2$, $CF_3C(OH)_2$-, $CH_3OCH_2CH_2O$-, 5*H*-tetrazol-5-il, pirazol-3-ila ou 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ila.

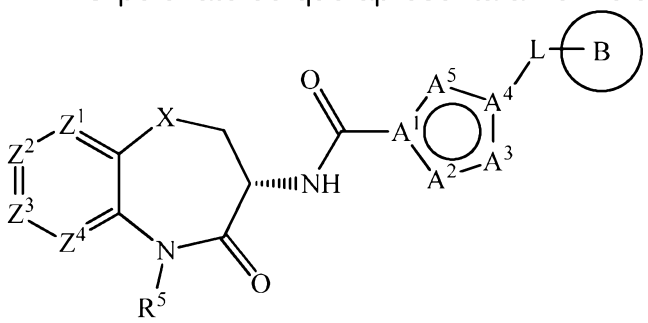
10. Composto ou sal deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

A é furila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila ou oxadiazolila; ou

A é pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolil ou tetrazolila; ou

A é piperidinila, pirrolidinila, fenila ou piridila.

11. Composto ou sal deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a Fórmula (II):



(II)

em que A^1 e A^4 são, cada um, C e A^2, A^3 e A^5 são, cada um, selecionados independentemente a partir de N e NH para formar uma porção de anel triazolila.

12. Composto ou sal deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L é CH_2.

13. Composto ou sal deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

B é pirazolila, tienila, piridinila, oxo-piridila, pimidinila, isoxazolila, morfolinila, ou tetrahidrofuranila opcionalmente substituída, em qua a pirazolila, tienila, piridinila, oxo-piridila, pirimidinila, isoxazolila, morfolinila ou tetrahidrofuranila é opcionalmente substituída por um ou dois (C_1-C_4)alquila substituintes independentemente selecionados; ou

B é (C_3-C_6)cicloalquila ou fenila não substituída; ou

B é fenila substituída por 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados a partir de halogênio, (C_1-C_4)alquila, halo(C_1-C_4)alquila, (C_1-C_4)alcoxi, halo(C_1-C_4)alcoxi, nitro e (C_1-C_4)alquilC(O)-.

14. Composto ou sal deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que B é fenila não substituída.

15. Composto ou sal deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que B é fenila substituída por 1 ou 2 substi-

tuintes flúor.

16. Composto ou sal deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que -L-B é $(C_3\text{-}C_6)$alquila, $(C_3\text{-}C_6)$alcoxi ou $(C_3\text{-}C_5)$alqueniloxi.

17. Composto ou sal deste, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que:

X é CH_2;

Y é CH_2 ou CH_2CH_2;

Z^1, Z^2, Z^3 e Z^4 são, cada um, CH; ou Z^1 é CR^1 e Z^2, Z^3 e Z^4 são, cada um, CH; ou Z^1, Z^2, e Z^4 são, cada um, CH e Z^3 é CR^3; ou Z^1, Z^3 e Z^4 são, cada um, CH e Z^2 é CR^2; ou Z^1, Z^2, e Z^3 são, cada um, CH e Z^4 é CR^4; ou Z^1 e Z^3 são CH, Z^2 é CR^2, e Z^4 é CR^4; ou Z^1 e Z^3 são ambos N, Z^2 é CH e Z^4 é CH ou CR^4; ou Z^1 é N, Z^2 é CR^4 e Z^3 e Z^4 são CH; ou Z^3 é N, e Z^2, Z^3 e Z^4 são CH;

R^1 é metila,

R^2 é flúor, cloro, bromo, -CN, $-CH_3$, OH, $B(OH)_2$, $CF_3C(OH)_2$, $CH_3OCH_2CH_2O$-, 5*H*-tetrazol-5-il, pirazol-3-il ou 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il;

R^3 é flúor, cloro, bromo, $-OCH_3$, $B(OH)_2$, -COOH, CH_3SO_2-, $CH_3SO_2NHC(O)$-, $CH_3C(O)NH$-, $(CH_3)_2NC(O)$-, $CH_3OC(O)$-, $(CH_3)C(O)N(CH_3)$-, $HOCH_2CH_2C(O)NH$-, $CH_3OCH_2CH_2NHC(O)NH$-, $CH_3SO_2CH_2CH_2NHC(O)$-, $CH_3CH_2NHC(O)NH$-, $CH_3OC(O)NH$-, morfolin-4-il-CO-, pirrolidin-1-il-$CH_2CH_2NHC(O)$-, tetrahidrofuran-2-il-CH_2O-, pirrolidin-1-il-CH_2CH_2O-, tetrazol-5-il, 1-(2-cianoetil)-tetrazol-5-il, pirazol-1-il, pirazol-3-il, 1-metil-pirazol-3-il, 1-metil-pirrol-4-il-C(O)NH-, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il ou 5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il;

R^4 é flúor, cloro, metila ou trifluorometila;

R^5 é H ou metila;

A é furila, tienila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, 1,2,4-oxadiazolila, 1,3,4-oxadiazolila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, 1,2,3-triazolila, 1,2,4-triazolila, tetrazolila, piperidinila, pirrolidinila, fenila ou piridila;

m é 0 ou m é 1 e R^A é metila;

L é O, S, $N(CH_3)$, CH_2, CH_2CH_2, $CH(CH_3)$, CF_2, CH_2O, $CH_2N(CH_3)$ ou CH(OH); e

B é tien-2-ila, 5-metil-tien-2-ila, pirazol-1-ila, 3,5-dimetilpirazol-1-ila, 4-metilpirazol-1-ila, 3,5-dimetilisoxazol-4-ila, tetrahidrofuran-2-ila, morfolin-4-ila, piridin-2-ila, 2-oxo-piridin-1-ila, 6-metilpiridin-3-ila, 2-metilpirimidin-5-ila, ciclopentila, ciclohexila, fenila, 2-metilfenila, 4-metilfenila, 2-trifluorometilfenila, 2-fluorofenila, 3-fluorofenila, 4-fluorofenila, 2-iodofenila, 3-bromofenila, 4-bromofenila, 4-clorofenila, 2,5-difluorofenila, 2,4-difluorofenila, 3,4-difluorofenila, 3,5-difluorofenila ou 4-metoxifenila;

ou -L-B-R^B é $-OCH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ ou $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$.

18. Composto ou sal deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e 7 a 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é flúor.

19. Composto ou sal deste, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X é CH_2; Y é CH_2; Z^1, Z^2 e Z^4 são, cada um, CH e Z^3 é CR^3; ou Z^1, Z^3 e Z^4 são, cada um, CH e Z^2 é CR^2; ou Z^1, Z^2 e Z^3 são, cada um, CH e Z^4 é CR^4; ou Z^1 e Z^3 são CH, Z^2 é CR^2, e Z^4 é CR^4; R^2 é flúor, cloro, bromo ou $-CH_3$; R^3 é 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il; R^4 é flúor; R^5 é H ou metila; A é triazolila; m é 0; L é CH_2; e B é ciclopentila ou fenila.

20. Composto ou sal deste, de acordo com a reivindicação 18 ou 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^4 é flúor.

21. Composto ou sal deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o sal é um sal farmaceuticamente acei-

tável do dito composto.

22. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, como definido na reivindicação 21, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

23. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de ser:

(S)-5-benzil-N-(2-oxo-7-(1H-pirazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

ácido (S)-(3-(5-benzil-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamido)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-7-il)borônico;

ácido (S)-(3-(3-benzil-1H-pirazol-5-carboxamido)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)borônico;

(S)-5-benzil-N-(8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida;

(S)-N-(8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-3-(4-metilbenzil)-1H-pirazol-5-carboxamida;

(S)-3-benzil-N-(8-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;

(S)-3-(2-fluorobenzil)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;

(S)-3-(3-fluorobenzil)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;

(S)-1-benzil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)tiofeno-2-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(2-oxo-8-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida;

5-benzil-N-((3S)-2-oxo-8-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida;

(S)-1-(4-metilbenzil)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

(S)-1-(4-fluorobenzil)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

(S)-3-benzil-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;

(S)-1-benzil-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

(S)-1-benzil-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;

(S)-3-benzil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-5-carboxamida;

(S)-1-benzil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-2-benzil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida;

(S)-2-benzil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida;

(S)-1-benzil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;

(S)-1-benzil-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-benzil-N-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;

(S)-1-benzil-N-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(8-fluoro-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-benzil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(4-fluorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(3-fluorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(8-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(4-metilbenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(4-fluorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(4-metilbenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(8-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(3-fluorobenzil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-1-benzil-5-metil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

(S)-1-benzil-5-metil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

(S)-1-benzil-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-4-carboxamida;

(S)-1-(2-fluorobenzil)-5-metil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

(S)-1-(2,5-difluorobenzil)-5-metil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

(S)-1-benzil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirrol-3-carboxamida;

(S)-1-benzil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;

5-benzil-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(7-ciano-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(2-oxo-7-(1H-tetrazol-5-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(2-oxo-7-(1H-pirazol-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

5-benzil-N-(1-metil-2-oxo-7-(2,2,2-trifluoro-1,1-dihidroxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

(S)-1-benzil-N-(7-bromo-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-[(3S)-7-deuterio-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzazepin-3-il]-5-(fenilmetil)-1H-pirazol-3-carboxamida;

(S)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-3-fenotil-1H-pirazol-5-carboxamida;

(S)-5-(2-fluorobenzil)-N-(1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;

(S)-1-(3-fluorobenzil)-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-1H-imidazol-4-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)isoxazol-3-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(8-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-(3-fluorobenzil)-N-(8-metoxi-1-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(ciclopentilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-(ciclopentilmetil)-N-(7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(9-fluoro-8-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(7-cloro-9-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(ciclopentilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(7-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-N-(7-cloro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(ciclopentilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

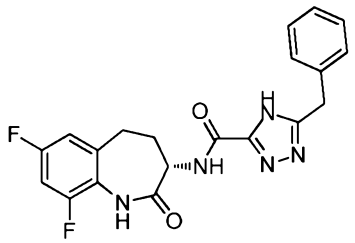
(S)-5-(ciclopentilmetil)-N-(7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

(S)-5-benzil-N-(9-fluoro-8-metil-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida; ou

(S)-N-(7-cloro-9-fluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-5-(ciclopentilmetil)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

ou um tautômero deste, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

24. Composto **CARACTERIZADO** pelo fato de que apresenta a fórmula



ou um tautômero deste, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

25. Composto, ou tautômero deste, ou sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser (S)-5-benzil-

N-(7,9-difluoro-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-3-il)-4H-1,2,4-triazol-3-carboxamide, ou um tautômero deste.

26. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende o composto, ou tautômero deste, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, como definido em qualquer uma das reivindicações 23 a 25, e um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

27. Uso do composto, ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste, como definido na reivindicação 21, ou do composto, ou de um tautômero deste, ou de um sal farmaceuticamente aceitável deste, como definido em qualquer uma das reivindicações 23 a 25, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para tratar uma doença ou um transtorno mediado por RIP1 quinase em um humano em necessidade deste, em que a doença ou transtorno é selecionado a partir de doença de Crohn, colite ulcerativa, psoríase, descolamento da retina, retinite pigmentosa, degeneração macular, pancreatite, dermatite atópica, artrite reumatoide, espondiloartrite, gota, artrite idiopática juvenil de aparecimento sistêmico, artrite psoriática, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjogren, esclerodermia sistêmica, síndrome anti-fosfolipídica, vasculite, osteoartrite, esteato-hepatite não alcoólica, esteato-hepatite alcoólica, hepatite autoimune, doenças hepatobiliares autoimunes, colangite esclerosante primária, toxicidade pelo acetaminofeno, hepatotoxicidade, danos/lesões renal associados à nefrite, transplante renal, cirúrgia ou administração de fármacos nefrotóxicos, lesão renal aguda, doença celíaca, púrpura trombocitopênica idiopática autoimune, rejeição do transplante, lesão por isquemia-reperfusão de órgãos sólidos, sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, acidente cerebrovascular, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, aterosclerose, doença de Hungtington, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica, doenças alérgicas, asma, dermatite atópica, esclerose múltipla, diabetes tipo I, granulomatose de Wegener, sarcoidose pulmonar, doença de Behcet, síndrome da

febre associada à enzima conversora de interleucina-1, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome periódica associada ao receptor do fator de necrose tumoral, peridontite, síndrome da deficiência do gene modulador essencial de NF-kappa-B, deficiência da ubiquitina ligase-1 de IPR2 pela heme oxidase, síndrome da deficiência do complexo de montagem da cadeia linear de ubiquitina, malignidades hematológicas, malignidade de órgãos sólidos, infecções bacterianas, infecções virais, tuberculose, gripe, doenças de depósito lisossômico, doença de Gaucher, gangliosidose GM2, alfa-manosidose, aspartilglicosaminúria, doença de depósito de ésteres de colesterol, deficiência crônica da hexosaminidase A, cistinose, doença de Danon, doença de Fabry, doença de Farber, fucosidose, galactosialidose, gangliosidose GM1, mucolipidose, doença do armazenamento de ácido siálico livre tipo infantil, deficiência de hexoaminidase A juvenil, doença de Krabbe, deficiência da lipase ácida lisossômica, leucodistrofia metacromática, mucopolissacaridoses, deficiência múltipla de sulfatases, doença de Niemann-Pick, lipofuscinose ceroide neuronal, doença de Pompe, picnodisostose, doença de Sandhoff, doença de Schindler, doença do armazenamento de ácido siálico, doença de Tay-Sachs e Wolman; ou para melhorar lesão ou dano ao tecido cerebral após lesão cerebral isquêmica ou lesão cerebral traumática, ou para melhorar lesão ou dano ao tecido cardíaco após infarto do miocárdio, ou para melhorar lesão ou dano ao tecido cerebral associado com a doença de Huntington, a doença de Alzheimer ou a doença de Parkinson, ou para melhorar lesão ou dano ao tecido hepático associado com esteato-hepatite não alcoólica, esteato-hepatite alcoólica, hepatite autoimune, doenças hepatobiliares autoimunes ou colangite esclerosante primária, ou para melhorar lesão ou dano ao tecido hepático associado com superdosagem de acetaminofeno, ou para melhorar lesão ou dano ao tecido renal após o transplante renal ou a administração de fármacos ou substâncias nefrotóxicas.

Figura 1A

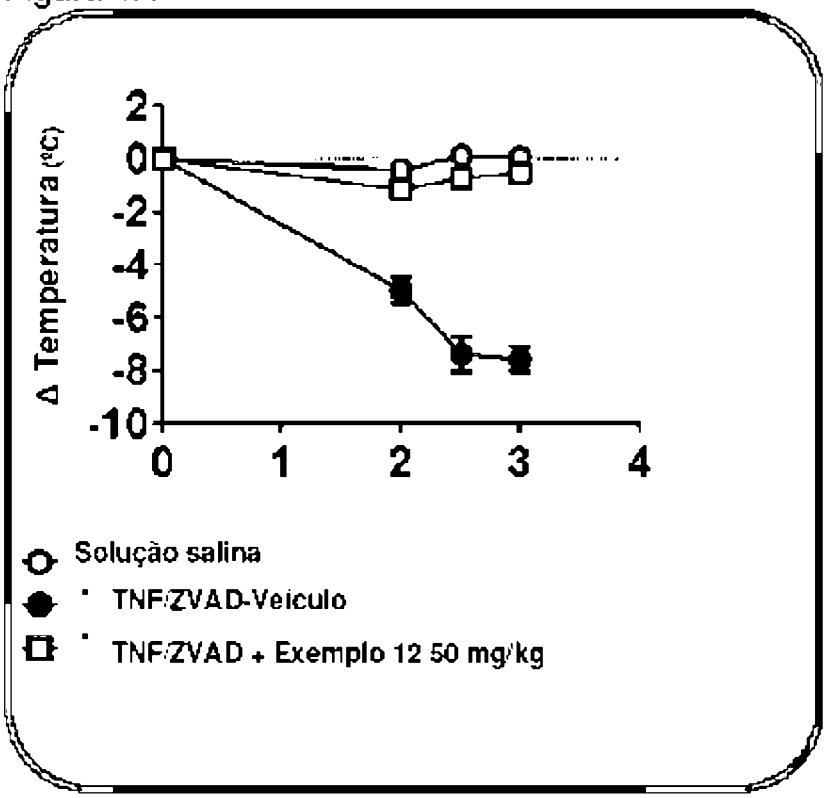


Figura 1B

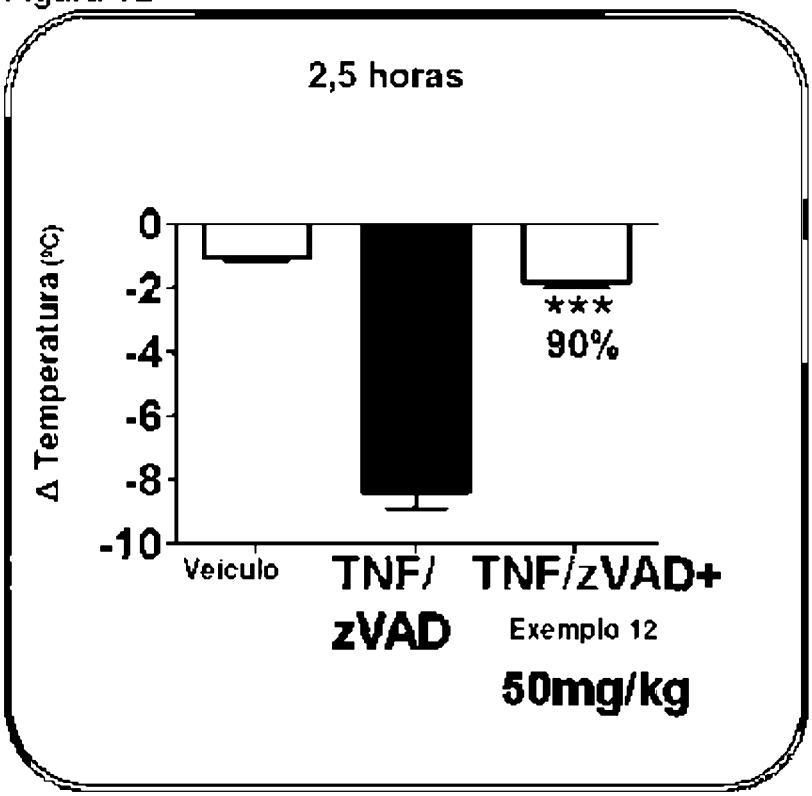


Figura 2A

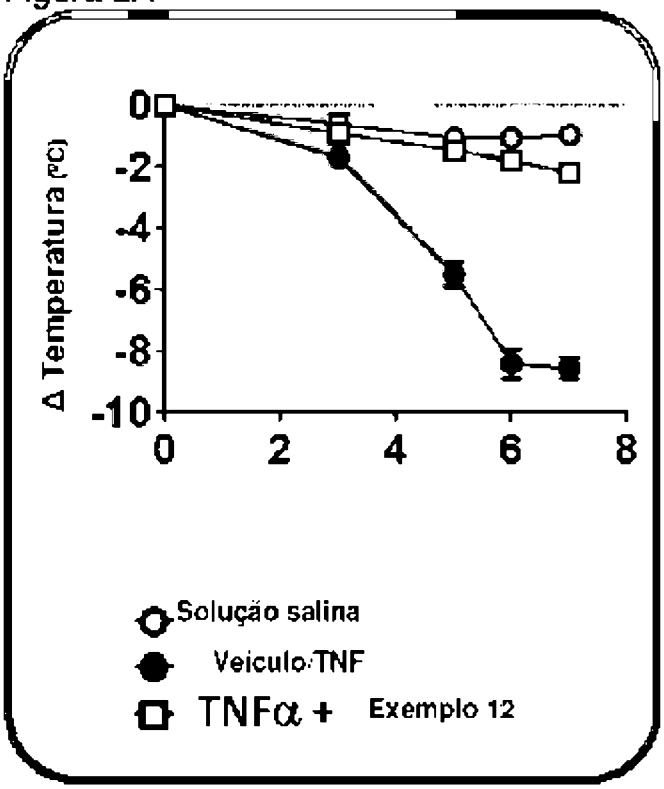


Figura 2B

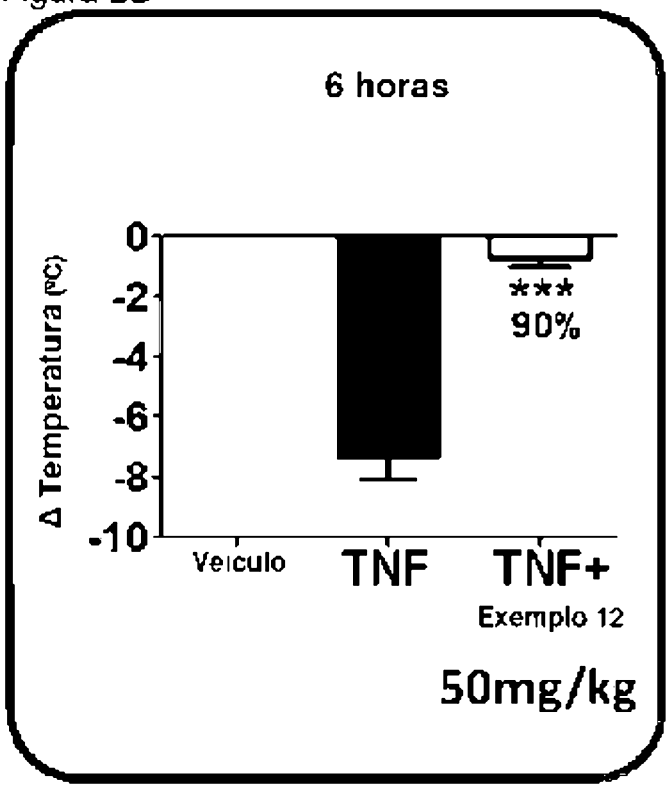


Figura 3A

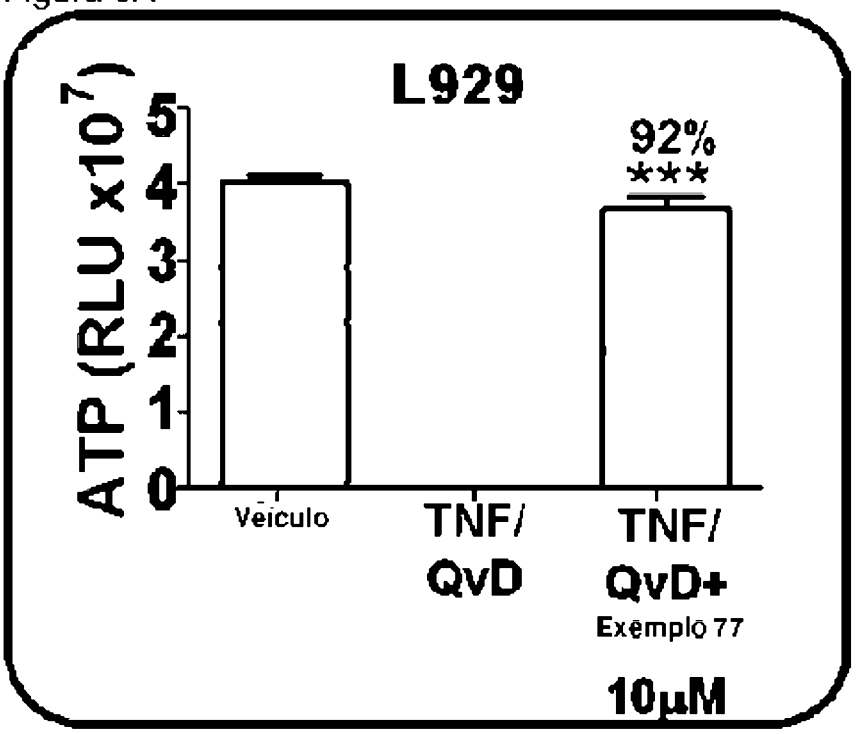


Figura 3B

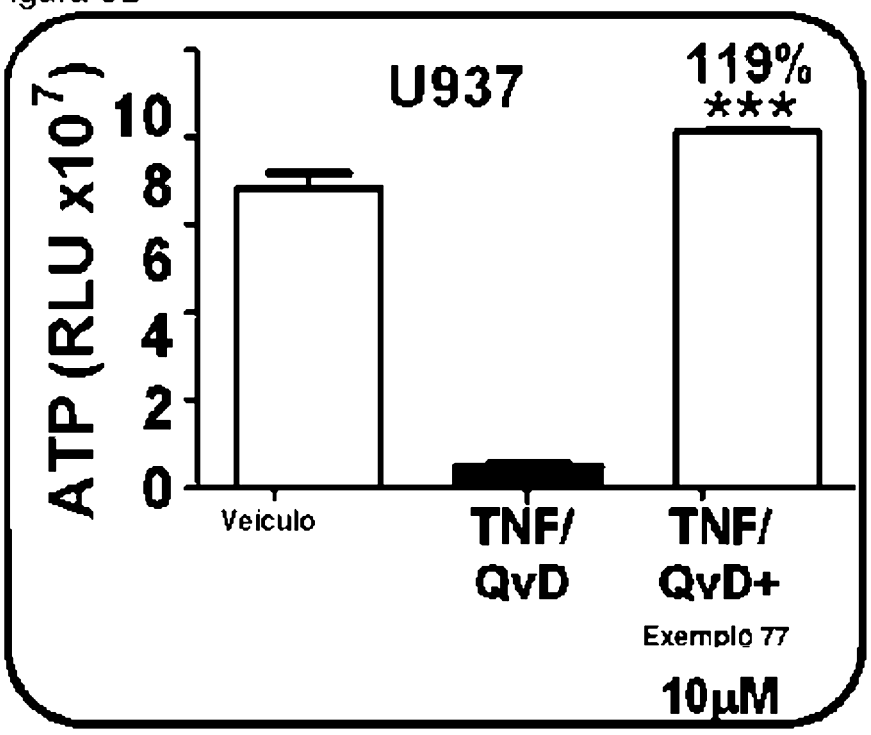


Figura 4A

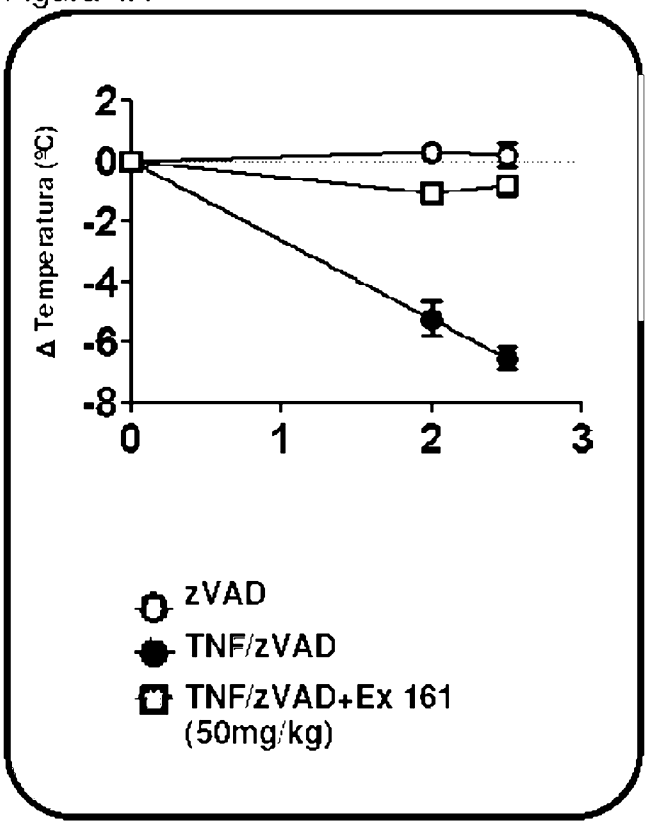


Figura 4B

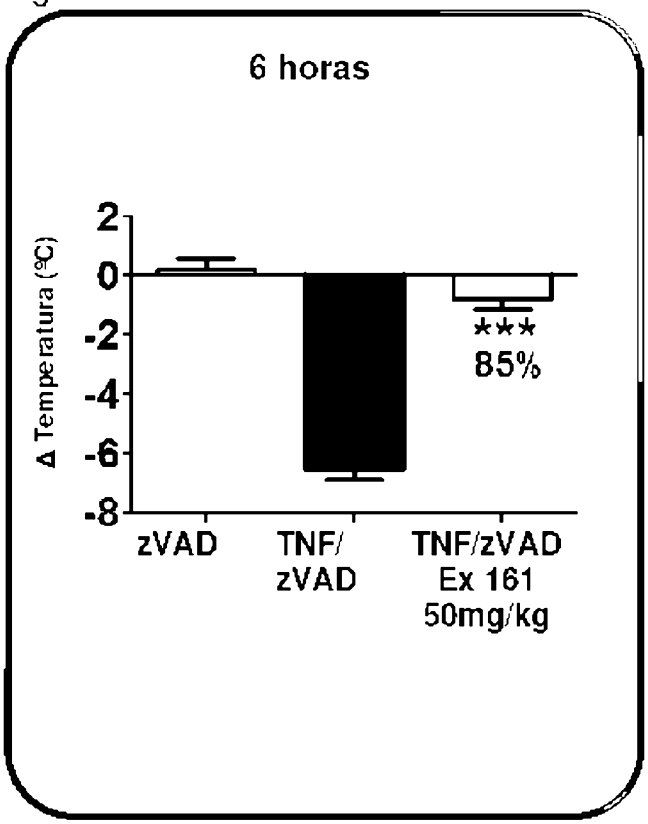


Figura 5A

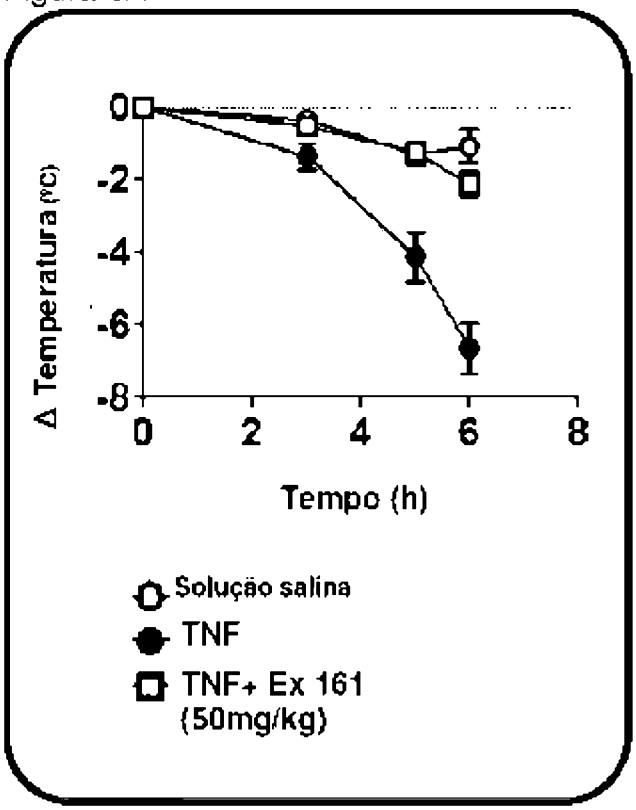


Figura 5B

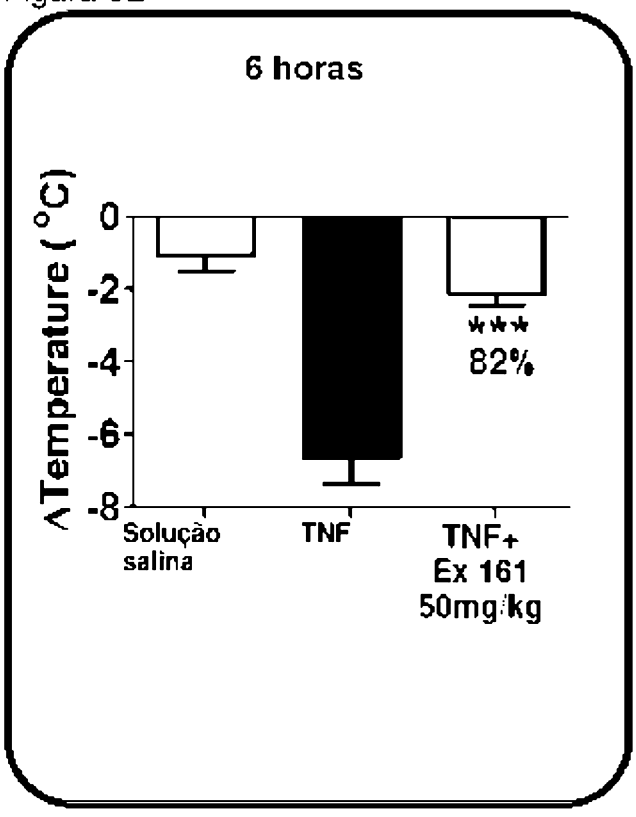


Figura 6A

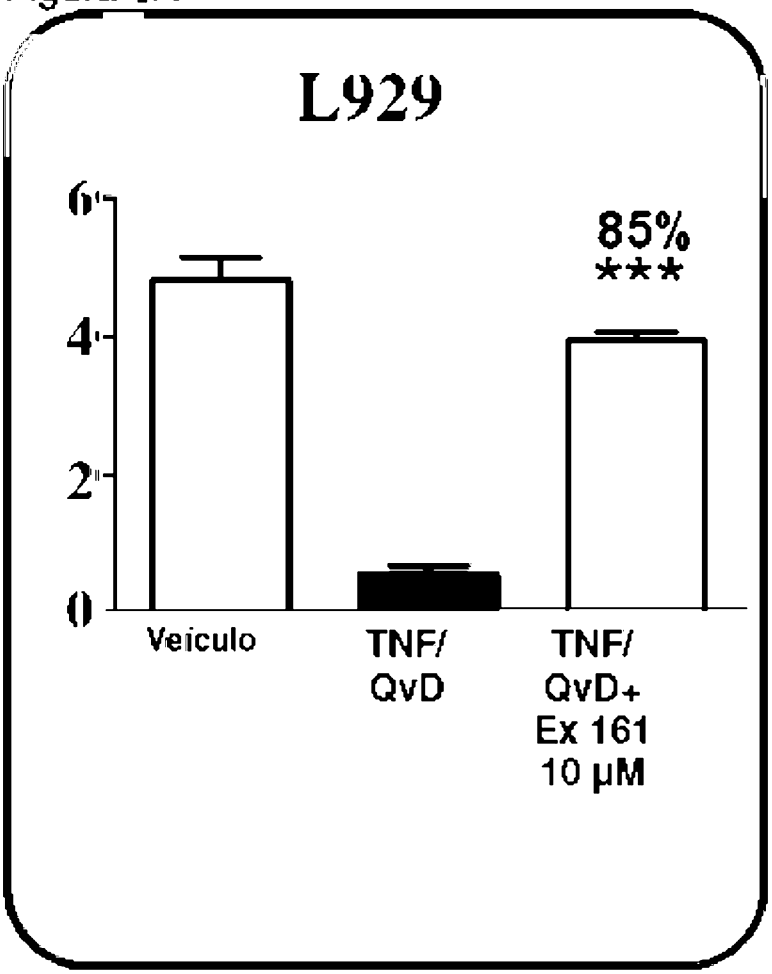


Figura 6B

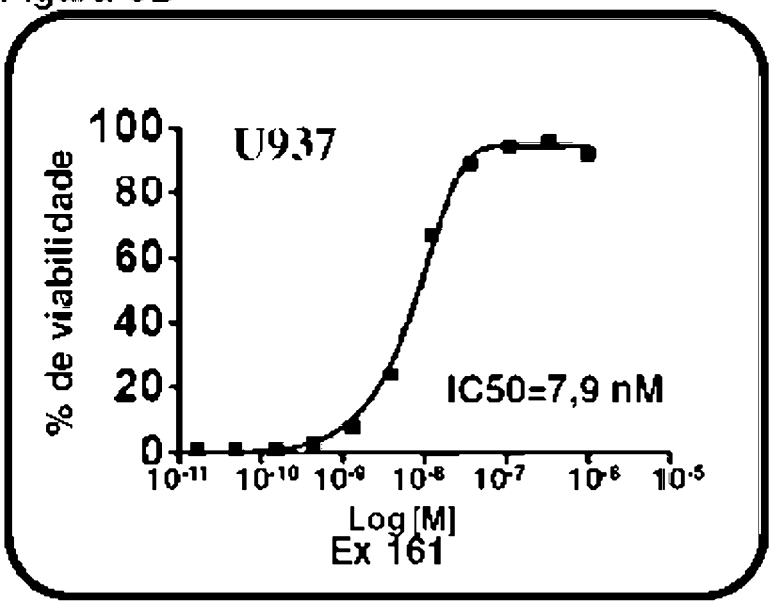
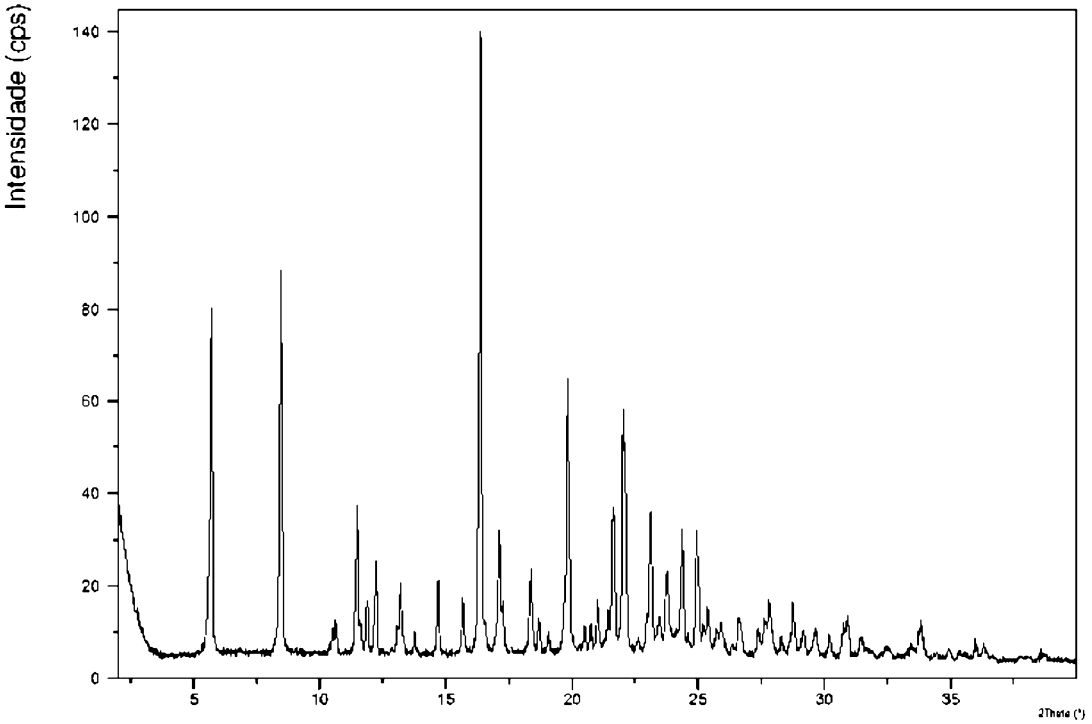


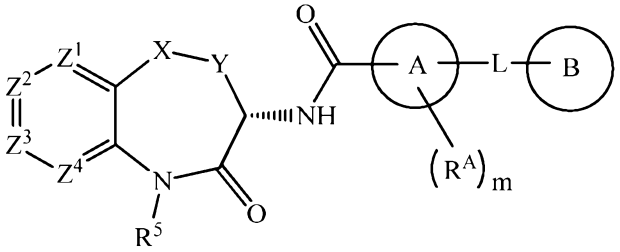
Figura 7


Intensidade (cps)
140
120
100
80
60
40
20
0
5
10
15
20
25
30
35
2Theta (°)

RESUMO

"AMIDAS HETEROCÍCLICAS COMO INIBIDORES DE QUINASES"

A presente invenção refere-se a compostos tendo a fórmula (I):



em que X, Y, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, R^5, R^A, m, A. L e B são conforme aqui definidos, e a métodos para produzir e usar os compostos.