

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

(21) **PI0612719-3 A2**

(22) Data de Depósito: 04/07/2006  
(43) Data da Publicação: 30/11/2010  
(RPI 2082)



(51) *Int.Cl.:*  
C07D 487/04  
A61K 31/55  
A61P 25/28

(54) Título: **DERIVADOS DE PIRAZOL [3,4-D]  
AZEPINA COMO ANTAGONISTAS DE HISTAMINA H3**

(30) Prioridade Unionista: 06/07/2005 GB 0513886.2

(73) Titular(es): GLAXO GROUP LIMITED

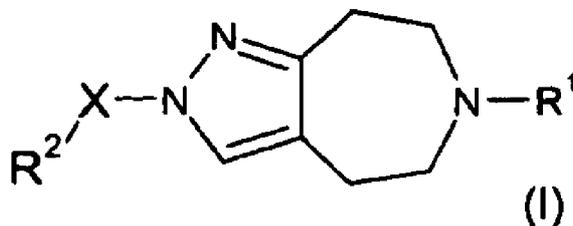
(72) Inventor(es): DAVID MATTHEW WILSON, MARK JAMES  
BAMFORD

(74) Procurador(es): Ricardo Pinho

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006006613 de 04/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/025596 de 08/03/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE PIRAZOL [3,4-D] AZEPINA COMO ANTAGONISTAS DE HISTAMINA H3. A presente invenção se refere a novos derivados de pirazol de fórmula 1 tendo atividade farmacológica como antagonistas H3 processos para o seu preparo, a composições contendo os mesmos e a seu uso no tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos.



"DERIVADOS DE PIRAZOL [3,4-d] AZEPINA COMO ANTAGONISTAS DE HISTAMINA H3"

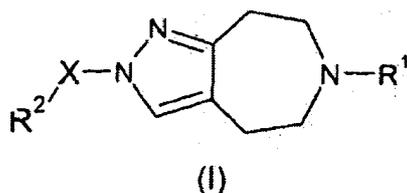
A presente invenção se refere a novos derivados de pirazol que têm atividade farmacológica, processos para o seu preparo, composições contendo os mesmos e seu uso no tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos.

WO 2004/05639 (Glaxo Grupo Ltd.) descreve uma série de derivados de benzazepina e seu uso no tratamento de distúrbios neurológicos. WO2004/013144 (Pharmacia Italia S.P.A.) divulga uma série de pirazóis bicíclicos, os quais alega-se serem úteis no tratamento de doenças relacionadas a proteína quinases desreguladas. WO2004008837 e WO200013508 (Ishihara Sangyo Kaisha Ltd.) divulgam derivados de benzeno os quais alega-se serem úteis como herbicidas. JP2001220390 descreve derivados de pirazol úteis como inibidores do canal de cálcio e da produção de IL-2,

O receptor histamina H3 é predominantemente expresso no sistema nervoso central de mamíferos (CNS), com expressão mínima em tecidos periféricos exceto em alguns nervos simpáticos (Leurs et al., (1998), Trends Pharmacol. Sci. 19, 177-183). A ativação de receptores H3 por agonistas seletivos ou histamina resulta na inibição de liberação de neurotransmissores a partir de uma variedade de diferentes populações nervosas, incluindo neurônios histaminérgicos e colinérgicos (Schlicker et al., (1994), Fundam. Clin. Pharmacol. 8, 128-137). Além disso, estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que antagonistas H3 podem facilitar a liberação de neurotransmissores em áreas do cérebro tais como o córtex

cerebral e hipocampo, relevantes à cognição (Onodera et al., (1998), em: *The Histamina H3 receptor*, ed Leurs and Timmerman, pág. 255-267, Elsevier Science B.V.). Além disso, um número de relatos na literatura têm demonstrado as propriedades de melhora cognitiva de antagonistas H3 (por exemplo, tioperamida, clobenpropit, ciproxifan e GT-2331) em modelos roedores incluindo a tarefa de cinco escolhas, reconhecimento de objeto, labirinto em cruz elevado, aquisição de nova tarefa e evitação passiva (Giovanni et al., (1999), *Behav. Brain Res.* 104, 147-155). Estes dados sugerem que novos antagonistas H3 e/ou agonistas inversos, tais como a atual série, poderiam ser úteis no tratamento de deficiência cognitiva em doenças neurológicas tais como mal de Alzheimer e distúrbios neurodegenerativos relacionados.

A presente invenção fornece, em um primeiro aspecto, um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo:



onde:

R<sup>1</sup> representa alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-7</sub> ou -CH<sub>2</sub>-cicloalquila C<sub>3-7</sub>, onde os referidos grupos cicloalquila podem ser opcionalmente substituídas por alquila C<sub>1-3</sub>;

X representa uma ligação ou -CH<sub>2</sub>-,

R<sup>2</sup> representa-arila, -arila-arila, -arila-heteroarila, -arila-heterociclila, -heteroarila, -heteroarila-arila, -heteroarila-heteroarila, -heteroarila-heterociclila, -hete-

rociclila, -heterociclila-arila, -heterociclila-heteroarila  
 ou -heterociclila-heterociclila; onde os referidos grupos  
 arila, heteroarila e heterociclila de  $R^2$  podem ser opcional-  
 mente substituídas por um ou mais substituintes que podem  
 5 ser os mesmos ou diferentes, e que são selecionados a partir  
 de do grupo consistindo em halogênio, hidroxila, ciano, ni-  
 tro, =O, alquila  $C_{1-6}$ , haloalquila  $C_{1-6}$ , -O-haloalquila  $C_{1-6}$ , -  
 O-alquila  $C_{1-6}$ , alquila  $C_{1-6}$ -O-alquila  $C_{1-6}$ ,  $-CO_2R^4$ ,  $-COR^4$ , al-  
 quila  $C_{1-6}-COR^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-SO_2R^4-SOR^4$ ,  $-OSO_2R^4$ , alquila  $C_{1-6}-SO_2R^4$ ,  
 10 alquila  $C_{1-6}-NR^4SO_2R^5$ , alquila  $C_{1-6}-SO_2NR^4R^5$ ,  $-NR^4R^5$ , alquila  $C_{1-}$   
 $6-NR^4R^5$ ,  $-C_{3-8}$  cicloalquila- $-NR^4R^5$ ,  $-CONR^4R^5$ ,  $-NR^4COR^5$ , alquila  
 $C_{1-6}-NR^4COR^5$ , alquila  $C_{1-6}-CONR^4R^5$ ,  $-NR^4SO_2R^5$ ,  $-OCONR^4R^5$ , -  
 $NR^4CO_2R^5$ ,  $-NR^6CONR^4R^5$  ou  $-SO_2NR^4R^5$  (onde  $R^4$ ,  $R^5$  e  $R^6$  independen-  
 temente representam hidrogênio, alquila  $C_{1-6}$ , ou onde  $-NR^4R^5$   
 15 pode representar um grupo heterociclila contendo nitrogê-  
 nio); e

onde  $R^4$ ,  $R^5$  e  $R^6$  podem ser opcionalmente substituí-  
 das por um ou mais substituintes que podem ser os mesmos ou  
 diferentes, e que são selecionados a partir de do grupo con-  
 sistindo em halogênio, hidroxila, ciano, amino, nitro e =O;  
 20 ou solvatos dos mesmos.

Em um aspecto,  $R^1$  representa cicloalquila  $C_{3-7}$ , on-  
 de o grupo cicloalquila pode ser opcionalmente substituída  
 por alquila  $C_{1-3}$ ,

25 O termo 'alquila  $C_{x-y}$ , como usado aqui, como um  
 grupo ou uma parte do grupo se refere a um grupo hidrocarbo-  
 neto linear ou ramificado saturado contendo dexta y átomos de  
 carbono. Exemplos de grupos alquila  $C_{1-6}$  incluem metila, eti-

la, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, n-pentila, isopentila, neopentila ou hexila e similares.

O termo 'cicloalquila  $C_{x-y}$ ', como usado aqui, refere-se a um anel hidrocarboneto monocíclico saturado de 5 átomos de carbono. Exemplos de grupos cicloalquila  $C_{3-7}$  incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e cicloheptila.

O termo 'halogênio', como usado aqui, refere-se a um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo. 10

O termo 'haloalquila  $C_{x-y}$ ', como usado aqui, refere-se a um grupo alquila  $C_{x-y}$  como definido aqui onde pelo menos um átomo de hidrogênio é substituído com halogênio. Exemplos de grupos haloalquila  $C_{1-6}$  incluem fluoretila, tri- 15 fluormetila ou trifluoretila e similares.

O termo 'arila', como usado aqui, refere-se a um anel hidrocarboneto  $C_{6-12}$  monocíclico ou bicíclico onde pelo menos um anel é aromático. Exemplos de tais grupos incluem fenila, naftila ou tetraidronaftalenila e similares. Em uma 20 modalidade, o termo 'arila' se refere a um anel aromático  $C_{6-12}$  monocíclico, particularmente fenila.

O termo 'heteroarila', como usado aqui, refere-se a um anel aromático monocíclico de 5-6 membros ou um anel aromático bicíclico fundido de 8-10 membros, cujo anel monocíclico ou bicíclico contém 1 a 4 heteroátomos selecionados 25 a partir de oxigênio, nitrogênio e enxofre. Exemplos de tais anéis aromáticos monocíclicos incluem tienila, furila, furazanila, pirrolila, triazolila, tetrazolila, imidazolila, o-

xazolila, tiazolila, oxadiazolila, isotiazolila, isoxazolila, tiadiazolila, piranila, pirazolila, pirimidila, piridazinila, pirazinila, piridila, triazinila, tetrazinila e similares. Exemplos de tais anéis aromáticos fundidos incluem

5 quinolinila, isoquinolinila, quinazolinila, quinoxalinila, pteridinila, cinnolinila, ftalazinila, naftiridinila, indolila, isoindolila, azaindolila, indolizininila, indazolila, purinila, pirrolopiridinila, furopiridinila, benzofuranila, isobenzofuranila, benzotienila, benzoimidazolila, benzoxazolila, benzoisoxazolila, benzotiazolila, benzoisotiazolila, benzoxadiazolila, benzotiadiazolila e similares. Em uma modalidade, o termo 'heteroarila' se refere a um anel aromático monocíclico de 5-6 membros que contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de oxigênio, nitrogênio e enxofre.

10 Mais particularmente, o termo 'heteroarila' se refere a um anel aromático monocíclico de 5-6 membros que contém pelo menos um átomo de nitrogênio e 1 a 3 outros heteroátomos selecionados a partir de oxigênio, nitrogênio e enxofre.

15

O termo 'heterociclicla' se refere a um anel monocíclico de 4-7 membros ou um anel bicíclico fundido de 8-12 membros que pode ser saturado ou parcialmente insaturado, cujo anel monocíclico ou bicíclico contém 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir de oxigênio, nitrogênio ou enxofre. Exemplos de tais anéis monocíclicos incluem pirrolidinila,

20 azetidinila, pirazolidinila, oxazolidinila, imidazolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tiomorfolinila, tiazolidinila, hidantoinila, valerolactamila, oxiranila, oxetanila, dioxolanila, dioxanoila, oxatiolanila, oxatianila,

25

ditianila, diidrofuranila, tetraidrofuranila, diidropirani-  
la, tetraidropiranila, tetraidropiridinila, tetraidropirimi-  
dinila, tetraidrotiofenila, tetraidrotiopiranila, diazepani-  
la, azepanila e similares. Exemplos de tais anéis bicíclicos  
5 incluem indolinila, isoindolinila, benzopiranila, quinucli-  
dinila, 2,3,4,5-tetraidro-1*H*-3-benzazepina, tetraidroisoqui-  
nolinila e similares. Em uma modalidade, o termo 'heteroci-  
clicla' se refere a um anel monocíclico de 4-7 membros que  
pode ser saturado ou parcialmente insaturado, cujo anel mo-  
10 nocíclico contém de 1 a 4 heteroátomos selecionados a partir  
de oxigênio, nitrogênio ou enxofre. Mais particularmente, o  
termo 'heterociclicla' se refere a um grupo heterociclicla  
contendo nitrogênio.

O termo 'contendo nitrogênio heterociclicla' se re-  
15 fere a um anel monocíclico de 4-7 membros que pode ser satu-  
rado ou parcialmente insaturado, cujo anel monocíclico con-  
tém pelo menos um átomo de nitrogênio e 1 a 3 outros hetero-  
átomos selecionados a partir de oxigênio, nitrogênio ou en-  
xofre. Exemplos de grupos heterociclicla contendo nitrogênio  
20 incluem pirrolidinila, azetidinila, pirazolidinila, oxazoli-  
dinila, imidazolidinila, piperidinila, piperazinila, morfo-  
linila, tiomorfolinila, tiazolidinila, hidantoinila, valero-  
lactamila, tetraidropiridinila, tetraidropirimidinila, dia-  
zepanila, azepanila e similares.

25 Em uma modalidade,  $R^1$  representa cicloalquila  $C_{3-7}$   
(por exemplo, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila) onde  
o grupo cicloalquila é opcionalmente substituída por alquila  
 $C_{1-3}$ , Em uma modalidade mais particular,  $R^1$  representa ciclo-

alquila C<sub>3-7</sub> não substituída (por exemplo, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila), particularmente ciclobutila não substituída.

Em uma modalidade alternativa, R<sup>1</sup> representa -  
5 alquila C<sub>1-6</sub> (por exemplo, etila 1-metiletila 2-metilpropila), particularmente 1-metiletila ou 2-metilpropila.

Em outra modalidade, R<sup>1</sup> representa -CH<sub>2</sub>-cicloalquila C<sub>3-7</sub> (por exemplo, ciclopropilmetila) onde o grupo cicloalquila é opcionalmente substituída por alquila C<sub>1-3</sub>, Mais particularmente, R<sup>1</sup> representa -CH<sub>2</sub>-cicloalquila C<sub>3-7</sub> não substituída, particularmente ciclopropilmetila.  
10

Em outra modalidade, X representa uma ligação ou -CH<sub>2</sub>-. Mais particularmente, X representa uma ligação.

Em uma modalidade, R<sup>2</sup> representa -arila, -arila-  
15 heterociclicla, -arila-heteroarila, -heteroarila-heterociclicla e -heterociclicla-heteroarila.

Em uma modalidade mais particular, os grupos arila, heteroarila e heterociclicla de R<sup>2</sup> podem ser opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) que podem ser os mesmos ou diferentes, e que são selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, ciano, nitro, =O, alquila C<sub>1-6</sub>, haloalquila C<sub>1-6</sub>, -O-haloalquila C<sub>1-6</sub>, -O-alquila C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>-CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>COR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> ou -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>. Ainda mais particularmente, os substituintes nos grupos arila, heteroarila ou heterociclicla de  
25 R<sup>2</sup> são selecionados a partir de halogênio, hidróxi, ciano, nitro, =O, alquila C<sub>1-6</sub>, -O-alquila C<sub>1-6</sub>, haloalquila C<sub>1-6</sub>, -O-haloalquila C<sub>1-6</sub> e -CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>.

Em uma modalidade,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $R^6$  são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e alquila  $C_{1-6}$ , Em uma modalidade mais particular,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $R^6$  são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e alquila  $C_{1-3}$ ,

5 Em uma modalidade adicional,  $R^2$  representa:

-arila (por exemplo, fenila) opcionalmente substituída por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  (por exemplo,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHMe}$ ,  $-\text{CONMe}_2$ ),  $-\text{SO}_2\text{R}^4$  (por exemplo,  $-\text{SO}_2\text{Me}$ ),  $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$  (por exemplo,  $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ ), ciano ou halogênio (por exemplo, bromo);

-arila-heterociclicla (por exemplo, fenil-pirrolidinila, fenil-oxazolidinila, fenil-imidazolidinila, fenil-morfolinila, fenil-piperidinila) opcionalmente substituída no grupo heterociclicla por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 15 3) substituintes tais como grupos  $=\text{O}$  e -alquila  $C_{1-6}$  (por exemplo, metila); -arila-heteroarila (por exemplo, fenil-oxadiazolila) opcionalmente substituída por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como -alquila  $C_{1-6}$  (por exemplo, metila); -heteroarila-heterociclicla (por exemplo, 20 piridinil-pirrolidinila) opcionalmente substituída no grupo heterociclicla por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como grupos  $=\text{O}$ ; ou

-heterociclicla-heteroarila (por exemplo, piperidinil-piridinila) opcionalmente substituída por um ou mais 25 substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como alquila  $C_{1-6}$  (por exemplo, metila).

Nas modalidades em que  $R^2$  representa arila-heterociclicla ou heteroarila-heterociclicla e o grupo hete-

rociclicla é um grupo heterociclicla contendo nitrogênio, o grupo heterociclicla pode ser ligado a arila ou heteroarila através de um átomo de nitrogênio.

Em uma modalidade mais particular,  $R^2$  representa:

5            -arila (por exemplo, fenila) opcionalmente substituída por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  (por exemplo,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHMe}$ ,  $-\text{CONMe}_2$ ),  $-\text{SO}_2\text{R}^4$  (por exemplo,  $-\text{SO}_2\text{Me}$ ),  $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$  (por exemplo,  $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ ), ciano ou halogênio (por exemplo, bromo);

10            -arila-heterociclicla (por exemplo, -fenil-pirrolidin-1-ila, -fenil-1,3-oxazolidin-3-ila, -fenil-imidazolidin-3-ila, -fenil-morfolin-4-ila, fenil-piperidin-1-il) opcionalmente substituída no grupo heterociclicla por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes tais como grupos =O (por exemplo, -fenil-1-pirrolidin-2-ona, -fenil-3-(1,3-oxazolidin-2-ona), -fenil-3-imidazolidin-2-ona, -fenil-3-imidazolidin-2,4-diona) e alquila  $-\text{C}_{1-6}$  (por exemplo, metila);

20            -arila-heteroarila (por exemplo, -fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) opcionalmente substituída por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como alquila  $-\text{C}_{1-6}$  (por exemplo, metila);

25            -heteroarila-heterociclicla (por exemplo, 2-(pirrolidin-1-il)-piridin-5-il) opcionalmente substituída no grupo heterociclicla por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como grupos =O (por exemplo, 2-(N-pirrolidin-2-ona)-piridin-5-il); ou

              -heterociclicla-heteroarila (por exemplo, 1-(piridin-3-il)-piperidin-4-il) opcionalmente substituída por um ou

mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como alquila -C1-6 (por exemplo, metila).

Mais particularmente,  $R^2$  representa:

-arila (por exemplo, fenila) opcionalmente substituída por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$  (por exemplo,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHMe}$ ,  $-\text{CONMe}_2$ ),  $-\text{SO}_2\text{R}^4$  (por exemplo,  $-\text{SO}_2\text{Me}$ )  $1-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$  (por exemplo,  $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ ), ciano ou halogênio (por exemplo, bromo);

-arila-heterociclicla (por exemplo, -fenil-pirrolidin-1-ila, -fenil-1,3-oxazolidin-3-ila, -fenil-imidazolidin-3-ila, -fenil-morfolin-4-ila, fenil-piperidin-1-il) opcionalmente substituída no grupo heterociclicla por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes tais como grupos  $=\text{O}$  (por exemplo, -fenil-1-pirrolidin-2-ona, -fenil-3-(1,3-oxazolidin-2-ona), -fenil-3-imidazolidin-2-ona, -fenil-3-imidazolidin-2,4-diona) e alquila -C1-6 (por exemplo, metila); ou

-heteroarila-heterociclicla (por exemplo, 2-(pirrolidin-1-il) -piridin-5-il) opcionalmente substituída no grupo heterociclicla por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como grupos  $=\text{O}$  (por exemplo, 2-(N-pirrolidin-2-ona)-piridin-5-il).

Mais particularmente,  $R^2$  representa:

-arila-heterociclicla (por exemplo, -fenil-pirrolidin-1-ila, -fenil-1,3-oxazolidin-3-ila, -fenil-imidazolidin-3-ila, -fenil-morfolin-4-ila, fenil-piperidin-1-il) opcionalmente substituída no grupo heterociclicla por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes tais como grupos  $=\text{O}$

(por exemplo, -fenil-1-pirrolidin-2-ona, -fenil-3-(1,3-oxazolidin-2-ona), -fenil-3-imidazolidin-2-ona, -fenil-3-imidazolidin-2,4-diona) e alquila -C<sub>1-6</sub> (por exemplo, metila); ou

-heteroarila-heterociclicla (por exemplo, 2-(pirrolidin-1-il)-piridin-5-il) opcionalmente substituída no grupo heterociclicla por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como grupos =O (por exemplo, 2-(N-pirrolidin-2-ona)-piridin-5-il).

Em um aspecto, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável ou solvato do mesmo, onde: R<sup>1</sup> representa -alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-7</sub> ou -CH<sub>2</sub>-cicloalquila C<sub>3-7</sub>, onde os referidos grupos cicloalquila podem ser opcionalmente substituídos por alquila C<sub>1-3</sub>;

X representa uma ligação ou -CH<sub>2</sub>-,

R<sup>2</sup> representa -arila, -arila -heterociclicla, -arila-heteroarila, -heteroarila-heterociclicla e-heterociclicla-heteroarila; onde os referidos grupos arila, heteroarila e heterociclicla de R<sup>2</sup> podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) que podem ser os mesmos ou diferentes, e que são selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, ciano, nitro, =O, alquila C<sub>1-6</sub>, haloalquila C<sub>1-6</sub>, -O-haloalquila C<sub>1-6</sub>, -O-alquila C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>-CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>COR<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> ou -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; e onde R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e alquila C<sub>1-6</sub>,

Em uma modalidade deste aspecto, R<sup>1</sup> representa cicloalquila C<sub>3-7</sub> não substituída (por exemplo, ciclobutila,

ciclopentila ou cicloexila), particularmente ciclobutila não substituída.

Em uma modalidade alternativa,  $R^1$  representa -alquila  $C_{1-6}$  (por exemplo, etila, 1-metiletila 2-metilpropila),  
5 particularmente 1-metiletila ou 2-metilpropila.

Em outra modalidade deste aspecto,  $R^1$  representa - $CH_2$ -cicloalquila  $C_{3-7}$  não substituída, particularmente ciclopropilmetila.

Em uma modalidade deste aspecto, os grupos arila,  
10 heteroarila e heterociclicla de  $R^2$  podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) que podem ser os mesmos ou diferentes, e que são selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, ciano, nitro, =O, alquila  $C_{1-6}$ , -O-alquila  $C_{1-6}$ , haloalquila  $C_{1-6}$ , -O-haloalquila  $C_{1-6}$  e -CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,  
15

Em uma modalidade deste aspecto,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $R^6$  são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e alquila  $C_{1-3}$ ,

Em uma modalidade adicional deste aspecto,  $R^2$  re-  
20 apresenta: -arila (por exemplo, fenila) opcionalmente substituída por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como -CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> (por exemplo, -CONH<sub>2</sub>, -CONHMe, -CONMe<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> (por exemplo, -SO<sub>2</sub>Me), -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> (por exemplo, -NHSO<sub>2</sub>Me), ciano ou halogênio (por exemplo, bromo);

25 -arila-heterociclicla (por exemplo, fenil-pirrolidinila, fenil-oxazolidinila, fenil-imidazolidinila, fenilmorfolinila, fenil-piperidinila) opcionalmente substituída no grupo heterociclicla por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou

3) substituintes tais como grupos =O e -alquila C<sub>1-6</sub> (por exemplo, metila);

-arila-heteroarila (por exemplo, fenil-oxadiazolila) opcionalmente substituída por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como alquila -C<sub>1-6</sub> (por exemplo, metila);

-heteroarila-heterociclicla (por exemplo, piridinil-pirrolidinila) opcionalmente substituída no grupo heterociclicla por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como grupos =O; ou

-heterociclicla-heteroarila (por exemplo, piperidinil-piridinila) opcionalmente substituída por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como alquila -C<sub>1-6</sub> (por exemplo, metila).

Em modalidades em que R<sup>2</sup> representa arila-heterociclicla ou heteroarila-heterociclicla e o grupo heterociclicla é um grupo heterociclicla contendo nitrogênio, o grupo heterociclicla pode ser ligado a arila ou heteroarila através de um átomo de nitrogênio.

Em uma modalidade mais particular deste aspecto, R<sup>2</sup> representa:

-arila (por exemplo, fenila) opcionalmente substituída por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como -CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> (por exemplo, -CONH<sub>2</sub>, -CONHMe, -CONMe<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> (por exemplo, -SO<sub>2</sub>Me), -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> (por exemplo, -NHSO<sub>2</sub>Me), ciano ou halogênio (por exemplo, bromo); -arila-heterociclicla (por exemplo, -fenil-pirrolidin -1-ila, -fenil-1,3-oxazolidin -3-ila, -fenil-imidazolidin -3-ila, -

fenil-morfolin-4-ila, fenil-piperidin-1-il) opcionalmente substituída no grupo heterociclila por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes tais como grupos =O (por exemplo, -fenil-1-pirrolidin-2-ona, -fenil-3-(1,3-oxazolidin-2-ona), -fenil-3-imidazolidin-2-ona, -fenil-3-imidazolidin-2,4-diona) e -alquila C<sub>1-6</sub> (por exemplo, metila); -arila-heteroarila (por exemplo, -fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il) opcionalmente substituída por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como alquila -C<sub>1-6</sub> (por exemplo, metila);

-heteroarila-heterociclicla (por exemplo, 2-(pirrolidin-1-il)-piridin-5-il) opcionalmente substituída no grupo heterociclila por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como grupos =O (por exemplo, 2-(N-pirrolidin-2-ona)-piridin-5-il); ou -heterociclicla-heteroarila (por exemplo, -1-(piridin-3-il)-piperidin-4-il) opcionalmente substituída por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como alquila -C<sub>1-6</sub> (por exemplo, metila).

Mais particularmente, R<sup>2</sup> representa:

-arila (por exemplo, fenila) opcionalmente substituída por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como -CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> (por exemplo, -CONH<sub>2</sub>, -CONHMe1 -CONMe2), -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> (por exemplo, -SO<sub>2</sub>Me), -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> (por exemplo, -NHSO<sub>2</sub>Me), ciano ou halogênio (por exemplo, bromo);

-arila-heterociclicla (por exemplo, -fenil-pirrolidin-1-ila, -fenil-1,3-oxazolidin-3-ila, -fenil-imidazolidin-3-ila, -fenil-morfolin-4-ila, fenil-piperidin-1-il) opcionalmente substituída no grupo heterociclila por um ou mais

(por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes tais como grupos =O (por exemplo, -fenil-1-pirrolidin-2-ona, -fenil-3-(1,3-oxazolidin-2-ona), -fenil-3-imidazolidin-2-ona, -fenil-3-imidazolidin-2,4-diona) e -alquila C1-6 (por exemplo, metila); ou

5 -heteroarila-heterociclica (por exemplo, 2-(pirrolidin-1-il)-piridin-5-il) opcionalmente substituída no grupo heterociclica por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como grupos =O (por exemplo, 2-(N-pirrolidin-2-ona)-piridin-5-il).

Mais particularmente, R<sup>2</sup> representa:

15 -arila-heterociclica (por exemplo, -fenil-pirrolidin-1-ila, -fenil-1,3-oxazolidin-3-ila, -fenil-imidazolidin-3-ila, -fenil-morfolin-4-ila, fenil-piperidin-1-il) opcionalmente substituída no grupo heterociclica por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes tais como grupos =O (por exemplo, -fenil-i-pirrolidin-2-ona, -fenil-3-(1,3-oxazolidin-2-ona), -fenil-3-imidazolidin-2-ona, -fenil-3-imidazolidin-2,4-diona) e alquila -C1-6 (por exemplo, metila); ou

20 -heteroarila-heterociclica (por exemplo, 2-(pirrolidin-1-il)-piridin-5-il) opcionalmente substituída no grupo heterociclica por um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) tais como grupos =O (por exemplo, 2-(N-pirrolidin-2-ona)-piridin-5-il).

25 Em um aspecto mais particular, a presente invenção fornece um composto de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato do mesmo, onde:

$R^1$  representa -alquila  $C_{1-6}$ , cicloalquila  $C_{3-7}$  ou -  
 $CH_2$ -cicloalquila  $C_{3-7}$ ;

X representa uma ligação;

$R^2$  representa -arila, -arila-heterociclicla, -arila-  
 5 heteroarila, -heteroarila-heterociclicla e-heterociclicla-  
 heteroarila; onde os referidos grupos arila, heteroarila e  
 heterociclicla de  $R^2$  pode ser opcionalmente substituída por  
 um ou mais substituintes (por exemplo, 1, 2 ou 3) que pode  
 ser os mesmos ou diferentes, e que são selecionados a partir  
 10 do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, ciano, nitro,  
 =O, alquila  $C_{1-6}$ , haloalquila  $C_{1-6}$ , -O-haloalquila  $C_{1-6}$ , -O-  
 alquila  $C_{1-6}$ ,  $-SO_2R^4$ ,  $-CONR^4R^5$ ,  $-NR^4COR^5$ ,  $-NR^4SO_2R^5$  ou  $-SO_2NR^4R^5$ ;  
 e onde  $R^4$  e  $R^5$  são independentemente selecionados a partir  
 de hidrogênio e alquila  $C_{1-6}$ ,

15 Em outro aspecto, a presente invenção fornece um  
 composto de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitá-  
 vel ou solvato do mesmo, onde:

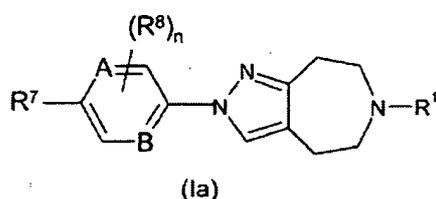
$R^1$  representa não substituída cicloalquila  $C_{3-7}$ ;

X representa uma ligação;

20  $R^2$  representa -arila, -arila-arila, -arila-  
 heteroarila, -arila-heterociclicla, -heteroarila, -heteroarila-  
 arila, -heteroarila-heteroarila, -heteroarila-heterociclicla,  
 -heterociclicla, -heterociclicla-arila, -heterociclicla-  
 heteroarila ou -heterociclicla-heterociclicla; onde os refe-  
 25 ridos grupos arila, heteroarila e heterociclicla de  $R^2$  podem  
 ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes  
 (por exemplo, 1, 2 ou 3) que pode ser os mesmos ou diferen-  
 tes, e que são selecionados a partir do grupo consistindo em

halogênio, hidróxi, ciano, nitro, =O, alquila C<sub>1-6</sub>, alcóxi C<sub>1-6</sub>, haloalquila C<sub>1-6</sub>, haloalcóxi C<sub>1-6</sub> e -CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; e onde R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e alquila C<sub>1-3</sub>,

5 Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece um composto de fórmula (Ia) ou um sal farmacologicamente aceitável ou solvato do mesmo:



onde:

R<sup>1</sup> representa -alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-7</sub> ou -CH<sub>2</sub>-cicloalquila C<sub>3-7</sub>; A e B independentemente representam CH  
10 ou N;

R<sup>7</sup> representa hidrogênio, hidróxi, halogênio, ciano, nitro, alquila C<sub>1-6</sub>, haloalquila C<sub>1-6</sub>, -O-haloalquila C<sub>1-6</sub>, -O-alquila C<sub>1-6</sub>, -NR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>, -CONR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>, -NR<sup>4a</sup>COR<sup>5a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4a</sup>, -  
15 NR<sup>4a</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5a</sup> ou -SO<sub>2</sub>NR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>, onde R<sup>4a</sup> e R<sup>5a</sup> independentemente representam hidrogênio ou alquila C<sub>1-6</sub>, ou onde NR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup> pode representar um grupo heterociclico contendo nitrogênio que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes independentemente selecionados  
20 a partir de =O e alquila C<sub>1-3</sub>;

R<sup>8</sup> representa hidróxi, halogênio, ciano, nitro, alquila C<sub>1-6</sub>, haloalquila C<sub>1-6</sub> ou -O-haloalquila C<sub>1-6</sub>, -O-alquila C<sub>1-6</sub>; e n representa 0 ou 1,

Em uma modalidade, R<sup>1</sup> representa cicloalquila C<sub>3-7</sub>  
25 (por exemplo, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila), par-

ticularmente ciclobutila não substituída.

Em uma modalidade alternativa,  $R^1$  representa -alquila  $C_{1-6}$  (por exemplo, etila 1-metiletila 2-metilpropila), particularmente 1-metiletila ou 2-metila propila.

5 Mais particularmente,  $R^1$  representa 1-metiletila.

Em uma modalidade alternativa,  $R^1$  representa  $-CH_2$ -cicloalquila  $C_{3-7}$ , particularmente ciclopropilmetila.

Em uma modalidade, A representa N e B representa CH. Em outra modalidade, A e B ambos representam CH.

10 Em uma modalidade,  $R^7$  representa hidrogênio, halogênio, ciano, alquila  $C_{1-6}$ , haloalquila  $C_{1-6}$ , -O-haloalquila  $C_{1-6}$ , -O-alquila  $C_{1-6}$ ,  $-NR^{4a}R^{5a}$ ,  $-CONR^{4a}R^{5a}$ ,  $-SO_2R^{4a}$  ou  $-NR^{4a}SO_2R^{5a}$  onde  $R^{4a}$  e  $R^{5a}$  independentemente representam hidrogênio ou alquila  $C_{1-6}$  ou onde  $NR^{4a}R^{5a}$  representa um grupo heterociclicla contendo nitrogênio que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes independentemente selecionados a partir de =O e alquila  $C_{1-3}$ ,

Em uma modalidade mais particular,  $R^7$  representa -  
 20  $NR^{4a}R^{5a}$  ou  $-CONR^{4a}R^{5a}$  onde  $R^{4a}$  e  $R^{5a}$  independentemente representam hidrogênio ou alquila  $C_{1-6}$  ou onde  $NR^{4a}R^{5a}$  representa um grupo heterociclicla contendo nitrogênio que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes independentemente selecionados a partir de =O  
 25 e alquila  $C_{1-3}$ , Em uma modalidade mais particular,  $R^{4a}$  e  $R^{5a}$  independentemente representam hidrogênio ou alquila  $C_{1-3}$ ,

Em outra modalidade particular,  $NR^{4a}R^{5a}$  representa um grupo heterociclicla contendo nitrogênio que pode ser op-

cionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes independentemente selecionados a partir de =O e alquila C1-3,

Ainda mais particularmente, R<sup>7</sup> representa um grupo heterociclicla contendo nitrogênio (ou seja, NR<sup>4a</sup>R<sup>5a</sup>), por exemplo, um grupo pirrolidinila, imidazolidinila, oxazolidinila, piperidinila, morfolinila opcionalmente substituído por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes independentemente selecionados a partir de =O e alquila C1-3,

Mais particularmente, R<sup>7</sup> representa pirrolidinila, imidazolidinila ou oxazolidinila opcionalmente substituída por um ou mais (por exemplo, 1, 2 ou 3) substituintes independentemente selecionados a partir de =O e alquila C1-3 (por exemplo, -N-pirrolidin-2-ona, -N-oxazolidin-2-ona ou 3-metil-imidazolidin-2-um).

Em uma modalidade, n é 0,

Os compostos de acordo com a invenção incluem os exemplos E1-E46 como demonstrado abaixo, ou um sal farmacêuticamente aceitável ou solvato do mesmo.

Mais particularmente, os compostos de acordo com a invenção incluem:

1-[5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-d]azepin-2(4H)-il)-2-piridinil]-2-pirrolidinona;

1-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidinona;

1-{4-[6-(1-Metiletil)-5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-d] azepin-2(4H)-il]fenil}-2-pirrolidinona;

1-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-

d]azepin-2(4H)-il)fenil]-3-metil-2-imidazolidinona; ou

3-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona;

ou um sal farmaceuticamente aceitável de solvato  
5 do mesmo.

Por causa de seu potencial uso em medicina, os sais dos compostos de fórmula (I) são preferivelmente farmaceuticamente aceitável.

A sal farmaceuticamente aceitável de adição ácida  
10 podem ser formado por reação de um composto de fórmula (I) com um adequado inorgânico ou orgânico ácido (tais como bromídrico, clorídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maléico, fórmico, acético, propiônico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzóico, salicílico, glutâmico, aspártico, p-toluenosulfônico, benzenosulfônico, metanosulfônico, etanosulfônico, naftalenosulfônico tais como 2-naftalenosulfônico, ou ácido hexanóico), opcionalmente em um solvente adequado tal como um solvente orgânico, para originar o sal que pode ser isolado por cristalização e filtração.  
15 ção. Um sal de adição ácida farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula (I) podem compreender ou ser, por exemplo, um bromidrato, cloridrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, formato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluenosulfonato, benzenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (por exemplo, 2-naftalenosulfonato) ou sal de hexanoato.  
20

Os compostos de bases livres podem ser convertidos

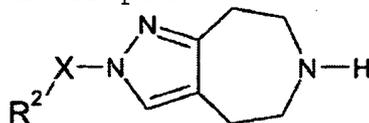
nos sais de cloridrato correspondentes por tratamento em metanol ou diclorometano com uma solução de cloreto de hidrogênio em dietil éter seguido por evaporação de solventes.

A invenção inclui em seu escopo todas as possíveis formas estequiométricas e não estequiométricas dos sais dos compostos de fórmula (I) incluindo hidratos e solvatos.

Certos compostos de fórmula (I) são capazes de existir em formas estereoisoméricas. Será entendido que a invenção abrange todos os isômeros geométricos e óticos desses compostos e as misturas dos mesmos incluindo racematos. As diferentes formas estereoisoméricas podem ser separadas uma da outra por métodos conhecidos na técnica (por exemplo, separação por HPLC quiral), ou qualquer dado isômero pode ser obtido por síntese estereoespecífica ou assimétrica. A invenção também se estende a quaisquer formas tautoméricas e misturas das mesmas.

A presente invenção também fornece um processo para o preparo de um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, o processo compreendendo:

(a) reagir um composto de fórmula (II)

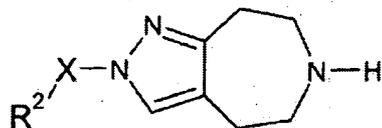


(II)

onde X e R<sup>2</sup> são como definido na reivindicação 1, com um composto de fórmula R<sup>1</sup>=O, onde R<sup>1</sup> é alquila C<sub>1-6</sub>, C<sub>3-7</sub> cicloalquila ou CH-cicloalquila C<sub>3-7</sub>, onde os grupos cicloalquila podem ser opcionalmente substituídos por alquila C<sub>1-3</sub>;

ou

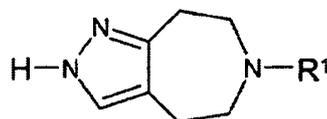
(b) reagir um composto de fórmula (II)



(II)

onde X e R<sup>2</sup> são como definido na reivindicação 1 ,  
com um composto de fórmula R<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>, onde R<sup>1</sup> é como definido na  
reivindicação 1 e onde L<sup>2</sup> é grupo de saída adequado tal como  
5 um halogênio; ou

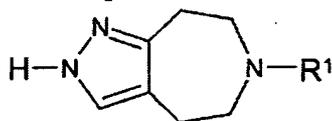
(c) reagir um composto de fórmula (VI)



(VI)

onde R<sup>1</sup> é como definido na reivindicação 1 , com  
um composto de fórmula R<sup>2</sup>-X-B(OH)<sub>2</sub> onde R<sup>2</sup> é arila, arila-  
arila, arila-heteroarila, arila-heterociclila, heteroarila,  
10 heteroarila-arila, heteroarila-heteroarila ou heteroarila-  
heterociclila e X é uma ligação; ou

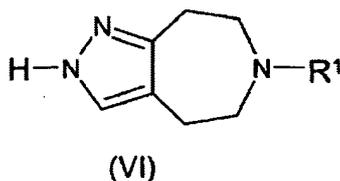
(d) reagir um composto de fórmula (VI)



(VI)

onde R<sup>1</sup> é como definido na reivindicação 1 , com  
um composto de fórmula R<sup>2</sup>-X-L<sup>1</sup> onde R<sup>2</sup> é como definido na  
reivindicação 1 , onde X é uma ligação, e onde L<sup>1</sup> é um grupo  
15 de saída adequado tal como um halogênio; ou

(e) reagir um composto de fórmula (VI)



onde  $R^1$  é como definido na reivindicação 1 , com um composto de fórmula  $R^2-X-L^1$  onde  $R^2$  é como definido na reivindicação 1 , onde X é  $-CH_2-$ , e onde  $L^1$  é um grupo de saída adequado tal como um halogênio; ou

5 (f) desproteger um composto de fórmula (I) que seja protegido; ou

(g) a interconversão de um compound de formula (I) a outro.

O processo (a) tipicamente compreende o uso de condições redutoras (tais como tratamento com um boroidreto, por exemplo, triacetoxiboroidreto de sódio), opcionalmente na presença de um ácido, tais como ácido acético, em um solvente adequado tal como diclorometano a uma temperatura adequada tal como temperatura ambiente.

15 O processo (b) se dá em um solvente adequado tal como etanol opcionalmente na presença de uma base tal como carbonato de potássio, a uma temperatura adequada, tal como de refluxo.

O processo (c) tipicamente compreende o uso de um sal de cobre, tal como acetato de cobre (II) em um solvente adequado, tal como diclorometano, a uma temperatura adequada, por exemplo, temperatura ambiente, opcionalmente na presença de peneiras molecular e opcionalmente na presença de uma base, por exemplo, piridina.

25 Quando  $R^2$  é um grupo arila, arila-arila, arila-

heteroarila, arila-heterociclicla, heteroarila, heteroarila-arila, heteroarila-heteroarila ou heteroarila-heterociclicla, o processo (d) tipicamente compreende o uso de um sistema catalisador adequado, por exemplo, iodeto de cobre (I) com um  
5 ligante diamina tais como *trans*-1,2-diaminocicloexano, na presença de uma base adequada, por exemplo, fosfato de potássio, em um solvente adequado, por exemplo, dioxano a uma temperatura adequada, por exemplo, de aquecimento a refluxo. Quando R<sup>2</sup> é um grupo heterociclicla, heterociclicla-arila,  
10 heterociclicla-heteroarila ou heterociclicla-heterociclicla, o processo (d) tipicamente compreende o uso de uma base, tais como, hidreto de sódio, em um solvente adequado, tal como dimetilformamida, a uma temperatura adequada, por exemplo, de aquecimento a 60-70 °C.

15 O processo (e) tipicamente compreende o uso de uma base, tal como hidreto de sódio, em um solvente adequado, tal como dimetilformamida, a uma temperatura adequada, por exemplo, de aquecimento a 60-70 °C.

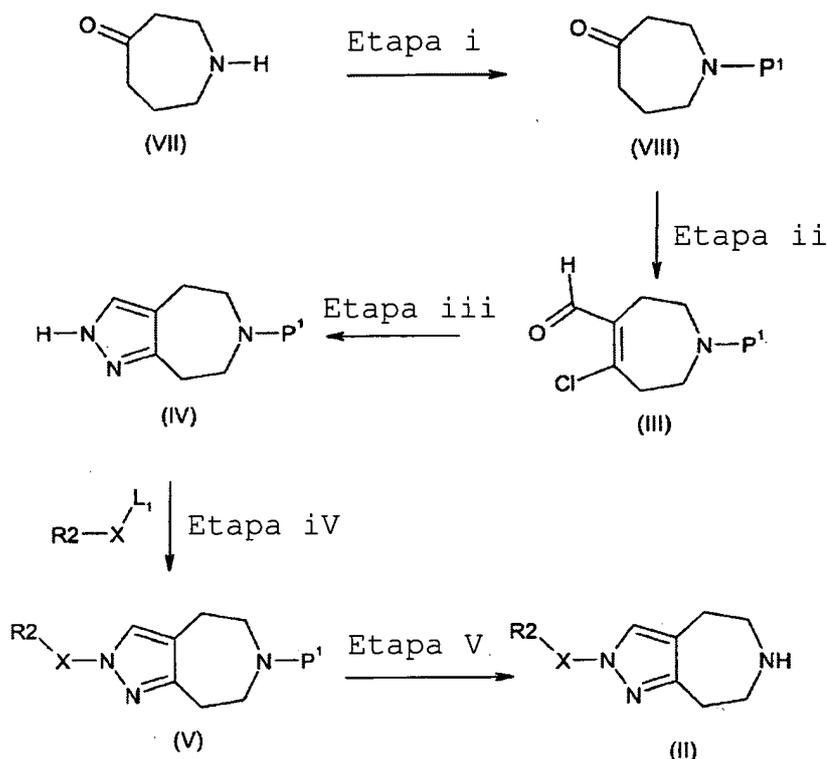
No processo (f), os exemplos de grupos protetores  
20 e os meios para sua remoção podem ser encontrados em T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J. Wiley and Sons, 1991). Grupos protetores amina adequados incluem sulfonila (por exemplo, tosila), acila (por exemplo, acetila, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonila, benziloxicarbonila ou  
25 t-butoxicarbonila) e arilalquila (por exemplo, benzila), que podem ser removidos por hidrólise (por exemplo, usando um ácido tal como ácido clorídrico em dioxano ou ácido trifluoracético em diclorometano) ou redutivamente (por exemplo,

hidrogenólise de um grupo benzila ou remoção redutiva de um grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonila usando zinco em ácido acético) como adequado. Outros grupos protetores amina adequados incluem trifluoracetila (-COCF<sub>3</sub>) que pode ser removido por hidrólise catalisada por base ou uma resina de fase sólida ligada a um grupo benzila, tais como uma resina Merrifield ligada a um grupo 2,6-dimetoxibenzila (ligante Ellman), que pode ser removido por hidrólise catalisada por ácido, por exemplo, com acético trifluorácido.

10 O processo (g) pode ser executado usando procedimentos de interconversão convencional tais como epimerização, oxidação, redução, alquilação, substituição aromática nucleofílica ou eletrofílica, hidrólise de ester e nitrila, formação de ligação amida ou reações de acoplamento mediadas por metal de transição. Exemplos de reações de acoplamento mediadas por metal de transição úteis como procedimentos de interconversão incluem os seguintes: reações de acoplamento catalisadas por paládio entre eletrófilos orgânicos, tais como haletos de arila, e reagentes organometálicos, por exemplo, ácidos borônicos (reações de acoplamento cruzado de Suzuki); reações de aminação e amidação catalisadas por paládio entre eletrófilos orgânicos, tais como haletos de arila, e nucleófilos, tais como aminas e amidas; reações de amidação catalisadas por cobre entre eletrófilos orgânicos (tais como haletos de arila) e nucleófilos tais como amidas; e reações de acoplamento mediadas por cobre entre fenóis e ácidos borônicos.

Os compostos de fórmula (II) onde R<sup>2</sup> é um grupo

arila, arila-arila, arila-heteroarila, arila-heterociclicla, heteroarila, heteroarila-arila, heteroarila-heteroarila ou heteroarila-heterociclicla e X é uma ligação podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema:



5 onde P<sup>1</sup> representa um grupo protetor adequado tal como benzila, X representa uma ligação e L<sub>1</sub> representa um grupo de saída adequados, por exemplo, bromo.

Quando P<sup>1</sup> representa benzila, a etapa (i) compreende reagir um composto de fórmula (VII) com benzaldeído. A  
 10 reação tipicamente compreende o uso de condições redutoras (tais como tratamento com um boroidreto, por exemplo, triacetoxiboroidreto de sódio), opcionalmente na presença de uma base (por exemplo, trietilamina) em um solvente adequado tal como diclorometano a uma temperatura adequada tal como entre  
 15 0 °C e temperatura ambiente. A etapa (ii) ocorre tipicamente na presença de oxicloreto de fósforo e dimetilformamida a

uma temperatura adequada tal como entre 0 °C e temperatura ambiente.

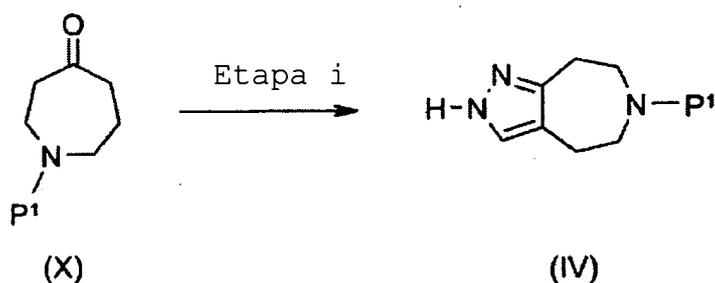
A etapa (iii) tipicamente compreende uma reação de ciclização com hidrazina (por exemplo, hidrato de hidrazina), em um solvente adequado, tal como etanol, a uma temperatura adequada, por exemplo, de refluxo, com a adição opcional de uma quantidade catalítica de ácido, tal como ácido clorídrico aquoso.

Será apreciado que antes da reação de ciclização, o composto de fórmula (III) pode ser reagido com hidrocloreto de hidroxilamina em um solvente adequado tal como etanol, e uma temperatura adequada tal como temperatura ambiente para formar a oxima correspondente.

A etapa (iv) tipicamente compreende o uso de um sistema catalisador adequado, por exemplo, iodeto de cobre (I) com um ligante diamina tal como *trans*-[ $\lambda$ ],2-diaminocicloexano, na presença de uma base adequada, por exemplo, fosfato de potássio, em um solvente adequado, por exemplo, dioxano a uma temperatura adequada, por exemplo, de aquecimento a refluxo como descrito no processo (d).

A etapa (v) é uma reação de desproteção. Quando P<sup>1</sup> representa benzila, a etapa (v) pode ser executada usando um catalisador adequado, por exemplo, paládio em carvão, em um solvente adequado tal como etanol, sob uma pressão de hidrogênio, por exemplo, uma atmosfera de hidrogênio.

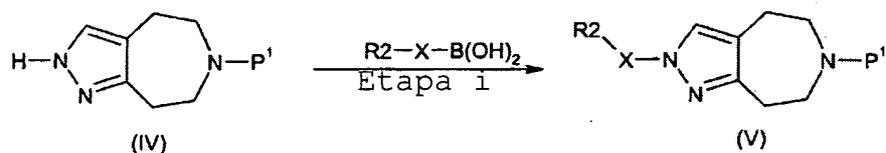
Quando P<sup>1</sup> representa carboxilato de 1,1-dimetiletila, compostos de fórmula (IV) podem ser alternativamente preparados de acordo com o seguinte esquema:



A etapa (i) compreende tipicamente reação com lítio diisopropilamida e formato de etila em um solvente adequado tal como tetraidrofurano, a uma temperatura adequada tal como temperatura ambiente, seguido por um reação de ciclização com hidrazina (por exemplo, hidrato de hidrazina) 5 opcionalmente na presença de ácido, em um solvente adequado, tal como etanol, a uma temperatura adequada, por exemplo, refluxo.

Os compostos de fórmula (II) podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (IV) preparados usando esse grupo protetor. Entretanto, como será aparente a alguém versado na técnica, quando P<sup>1</sup> representa carboxilato de 1,1-dimetiletila, a reação de desproteção pode ser executada por tratamento com ácido trifluoracético em diclorometano ou HCl 15 4M em dioxano, a uma temperatura adequada tal como temperatura ambiente.

Os compostos de fórmula (V) onde R<sup>2</sup> é um grupo arila, arila-arila, arila-heteroarila, arila-heterociclicla, heteroarila, heteroarila-arila, heteroarila-heteroarila ou 20 heteroarila-heterociclicla e X é uma ligação podem ser alternativamente preparados de acordo com o seguinte esquema:

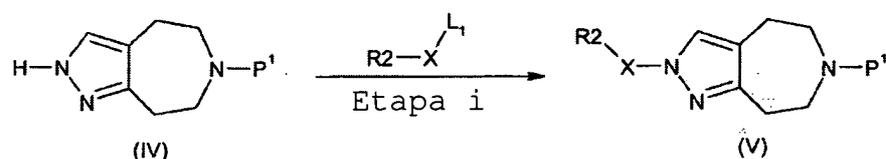


onde  $P^1$  representa um grupo protetor adequado tal como benzila e o grupo  $R^2\text{-X-B(OH)}_2$ , é um ácido borônico de arila ou heteroarila (ou seja, X é uma ligação).

A etapa (i) tipicamente compreende o uso de um sal de cobre, tal como acetato de cobre (II) em um solvente adequado, tal como diclorometano, a uma temperatura adequada, por exemplo, temperatura ambiente, opcionalmente na presença de peneiras moleculares e opcionalmente na presença de uma base, por exemplo, piridina, no modo descrito acima para o processo (c).

Os compostos de fórmula (II) onde  $R^2$  é um grupo heterocíclica, heterocíclica-arila, heterocíclica-heteroarila ou heterocíclica-heterocíclica e X é uma ligação podem ser preparados como descrito acima, usando compostos de fórmula (V) onde  $R^2$  é um grupo heterocíclica, heterocíclica-arila, heterocíclica-heteroarila ou heterocíclica-heterocíclica e X é uma ligação.

Os compostos de fórmula (V) onde  $R^2$  é uma heterocíclica, heterocíclica-arila, heterocíclica-heteroarila ou heterocíclica-heterocíclica e X é uma ligação podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema:

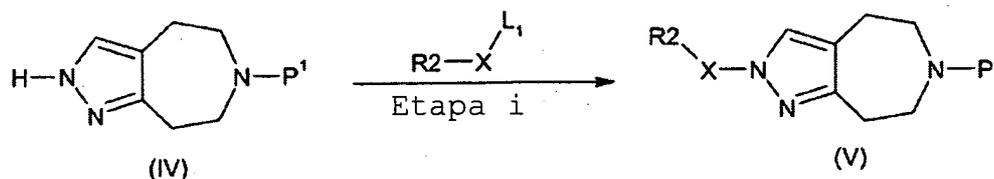


onde  $P^1$  representa um grupo protetor adequado tal

como benzila, X representa uma ligação e L1 representa um grupo de saída tal como bromo. A etapa (i) tipicamente compreende o uso de uma base, tal como hidreto de sódio, em um solvente adequado, tal como dimetilformamida, a uma temperatura adequada, por exemplo, de aquecimento a 60-70 °C como descrito no processo (d).

Os compostos de fórmula (II) onde R<sup>2</sup> é um grupo arila, arila-arila, arila-heteroarila, arila-heterociclicla, heteroarila, heteroarila-arila, heteroarila-heteroarila ou heteroarila-heterociclicla e X é -CH<sub>2</sub>-podem ser preparados como descrito acima, usando compostos de fórmula (V) onde R<sup>2</sup> é um grupo -arila, -arila-arila, -arila-heteroarila, -arila-heterociclicla, -heteroarila, -heteroarila-arila, -heteroarila-heteroarila, -heteroarila-heterociclicla, -heterociclicla, -heterociclicla-arila, -heterociclicla-heteroarila ou -heterociclicla-heterociclicla e X é um grupo -CH<sub>2</sub>-.

Os compostos de fórmula (V) onde R<sup>2</sup> é um grupo -arila, -arila-arila, -arila-heteroarila, -arila-heterociclicla, -heteroarila, -heteroarila-arila, -heteroarila-heteroarila, -heteroarila-heterociclicla, -heterociclicla, -heterociclicla-arila, -heterociclicla-heteroarila ou -heterociclicla-heterociclicla e X é um grupo -CH<sub>2</sub>-podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema:

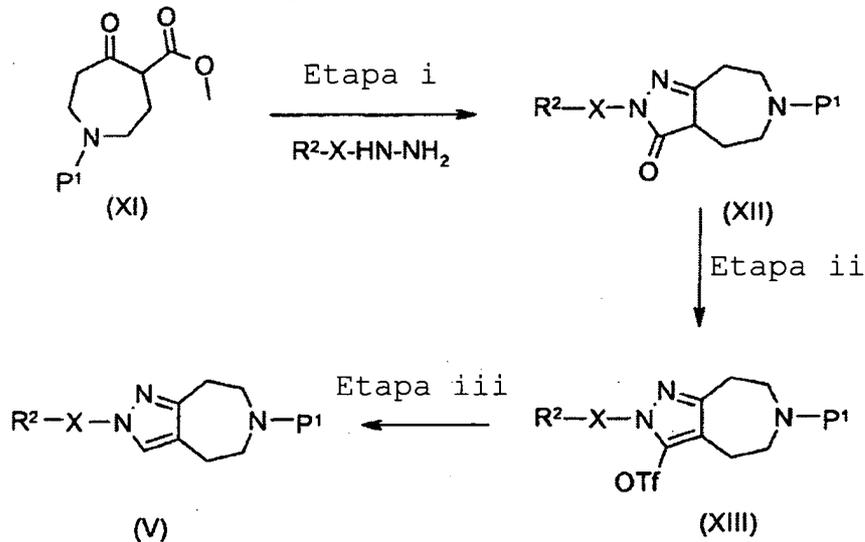


onde P<sup>1</sup> representa um grupo protetor adequado tal como benzila, X representa -CH<sub>2</sub>-e L1 representa um grupo de

saída tal como bromo.

A etapa (i) tipicamente compreende o uso de uma base, tal como, hidreto de sódio, em um solvente adequado, tal como dimetilformamida, a uma temperatura adequada, por exemplo, de aquecimento a 60-70 °C como descrito no processo (e).

Os compostos de fórmula (V) onde  $R^2$  e X são como definido acima, podem ser alternativamente preparados de acordo com o seguinte esquema:



10 onde  $P^1$  representa um grupo protetor adequado tal como carboxilato de 1,1-dimetiletila, onde  $R^2$  e X são como definido acima e onde  $-OTf$  representa um grupo triflato.

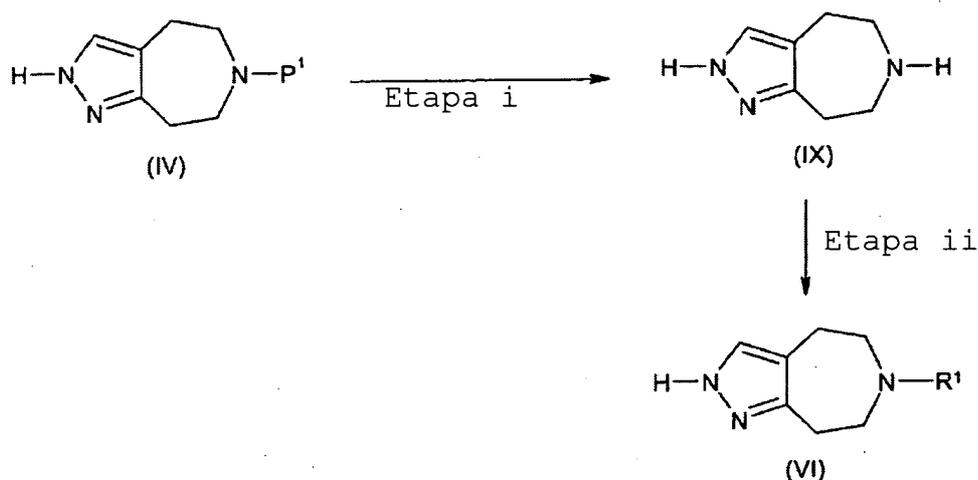
Onde  $R^2-X-HN-NH_2$  é um sal de hidrocloreto, a etapa (i) tipicamente compreende o uso de uma base tal como trietilamina em um solvente adequado tal como terc-butanol, e uma temperatura adequada, tal como refluxo.

A etapa (ii) compreende a reação com diisopropiletilamina e 1,1,1-trifluor-N-fenil-N-[(trifluormetila) sulfo-  
nil]metanosulfonamida em um solvente adequado, tal como di-

clorometano, a uma temperatura adequada tal como de refluxo.

A etapa (iii) compreende o tratamento com uma base (por exemplo, trietilamina) na presença de um catalisador adequado, tal como paládio em carbono em um solvente adequado tal como umuma mistura de acetato de etila e metanol a uma temperatura adequada tal como temperatura ambiente sob uma pressão de hidrogênio, por exemplo, uma atmosfera de hidrogênio.

Os compostos de fórmula (VI) podem ser preparados de acordo com o seguinte esquema onde P<sup>1</sup> representa um grupo protetor adequado tal como benzila:



A etapa (i) é um reação de desproteção. Quando P<sup>1</sup> é benzila, a etapa (i) pode ser executada usando um catalisador adequado, por exemplo, paládio em carvão, em um solvente adequado tal como etanol, sob uma pressão de hidrogênio, por exemplo, uma atmosfera de hidrogênio.

A etapa (ii) pode ser realizada como descrito acima para o processo (a).

Os compostos de fórmula (VII) e (XI) podem ser preparados como descrito em Synthetic Communications (1992),

22(9): 1249-58, Os compostos de fórmula (III) podem ser preparados de acordo com DE 3105858,

Os compostos de fórmula (X),  $R^1=O$ ,  $R^1-L^2$ ,  $R^2-X-B(OH)_2$  (onde X representa uma ligação),  $R^2-X-L^1$  (onde X re-  
5 apresenta uma ligação ou  $-CH_2-$ ) e  $R^2-X-HN-NH_2$  (onde X e  $R^2$  são como definido acima) são tanto comercialmente disponíveis como podem ser preparados a partir de compostos comercialmente disponíveis usando metodologia padrão.

Os compostos de fórmula (I) e seus sais farmaceu-  
10 ticamente aceitáveis têm afinidade por e são antagonistas e/ou agonistas inversos do receptor de histamina H3 e acredita-se que sejam de potencial uso no tratamento de doenças neurológicas incluindo mal de Alzheimer, demência (incluindo demência corporal de Lewy e demência vascular), disfunção de  
15 memória relacionado ao envelhecimento, deficiência cognitiva leve, déficite cognitivo, epilepsia, dor de origem neuropática incluindo neuralgias, neurite e dor na coluna, e dor inflamatória incluindo osteoartrite, artrite reumatóide, dor inflamatória aguda e dor na coluna, enxaqueca, mal de Par-  
20 kinson, esclerose múltipla, AVC e transtornos do sono (incluindo narcolepsia e déficites de sono associados ao mal de Parkinson); transtornos psiquiátricos incluindo esquizofrenia (particularmente déficite cognitivo de esquizofrenia), transtorno de déficite de atenção e hiperatividade, depres-  
25 são, ansiedade e dependência; e outras doenças incluindo obesidade e distúrbios gastrintestinais. Também será apreciado que se espera que compostos de fórmula (I) sejam seletivos para o receptor de histamina H3 por outros subtipos de

receptores de histamina, tais como o receptor de histamina H1. De modo geral, os compostos da invenção podem ser pelo menos 10 vezes mais seletivos para H3 que para H1, tal como pelo menos 100 vezes mais seletivos.

5 Assim, a invenção também fornece um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, para uso como uma substância terapêutica no tratamento ou profilaxia dos distúrbios acima, em particular deficiência cognitiva em doenças tais como mal de Alzheimer e distúrbios  
10 neurodegenerativos relacionados.

A invenção ainda fornece um método de tratamento ou profilaxia dos distúrbios acima, em mamíferos incluindo seres humanos, que compreende a administração ao paciente de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de  
15 fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Em outro aspecto, a invenção fornece o uso de um composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo na produção de um medicamento para uso no tratamento dos distúrbios acima.

20 Quando usado em terapia, os compostos de fórmula (I) são geralmente formulados em uma composição farmacêutica padrão. Tais composições podem ser preparados usando procedimentos padrão.

Assim, a presente invenção ainda fornece uma composição farmacêutica para uso no tratamento dos distúrbios  
25 acima que compreende o composto de fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e um veículo farmacologicamente aceitável.

A presente invenção ainda fornece uma composição farmacêutica que compreendo o composto de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e um veículo farmacêuticamente aceitável.

5 Os compostos de fórmula (I) podem ser usados em combinação com outros agentes terapêuticos, por exemplo, medicamentos alegados como sendo úteis tanto como modificadores de doenças ou tratamentos sintomáticos de mal de Alzheimer. Exemplos adequados de tais outros agentes terapêuticos  
10 podem ser agentes conhecidos por modificar a transmissão colinérgica tais como antagonistas 5-HT<sub>6</sub>, agonistas muscarínicos M<sub>1</sub>, antagonistas muscarínicos M<sub>2</sub> ou inibidores de acetilcolinesterase. Quando os compostos são usados em combinação com outros agentes terapêuticos, os compostos podem ser  
15 administrados tanto seqüencialmente como simultaneamente por qualquer via conveniente. A invenção assim fornece, em um aspecto adicional, uma combinação compreendendo um composto de fórmula (I) ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo junto com um agente ou agentes terapêuticos adicionais.  
20 nais.

As combinações referidas acima podem convenientemente ser apresentadas para uso na forma de uma formulação farmacêutica e, assim, formulações farmacêuticas compreendendo uma combinação como definido acima junto com um veículo farmacêuticamente aceitável ou excipiente compreendem um  
25 aspecto adicional da invenção. Os componentes individuais de tais combinações podem ser administrados tanto seqüencialmente como simultaneamente em formulações farmacêuticas se-

paradas ou combinadas.

Quando um composto de fórmula (I) ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo é usado em combinação com um segundo agente terapêutico ativo contra o mesmo estado de doença a dose de cada composto pode diferir daquela de quando o composto é usado sozinho. Doses adequadas serão prontamente apreciadas por aqueles versados na técnica.

A composição farmacêutica da invenção, que pode ser preparado por mistura, adequada a temperatura ambiente e pressão atmosférica, é geralmente adaptada para administração oral, parenteral ou retal e, como tal, pode estar na forma de comprimidos, cápsulas, preparações líquidas orais, pós, grânulos, pastilhas, pós reconstituíveis, soluções injetáveis ou infusíveis ou suspensões ou supositórios. As composições oralmente administráveis são geralmente preferidas.

Os comprimidos e cápsulas para administração oral podem estar em forma de dosagem unitária, e podem conter excipientes convencionais, tais como agentes de ligação, preenchimentos, lubrificantes de comprimidos, disintegrantes e agentes umectantes aceitáveis. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal.

As preparações líquidas orais podem estar na forma de, por exemplo, suspensão aquosa ou oleosa, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem estar na forma de um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes do uso. Tais preparações líquidas podem con-

ter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, agentes emulsificantes, veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), conservantes, e, se desejado, aromatizantes ou corantes convencionais.

5            Para administração parenteral, formas fluidas de dosagem unitárias são preparadas utilizando um composto da invenção ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo e um veículo estéril. O composto, dependendo do veículo e concentração usados, pode ser tanto suspenso como dissolvido no  
10 veículo. No preparo de soluções, o composto pode ser dissolvido para injeção e esterilizado por filtração antes de colocado em um tubo ou ampola adequados e selado. Vantajosamente, adjuvantes tais como um anestésico local, conservantes e agentes tamponadores são dissolvidos no veículo. Para  
15 melhorar a estabilidade, a composição pode ser congelada após ser colocada no tubo e a água removida a vácuo. As suspensões parenterais são preparadas substancialmente da mesma maneira, exceto que o composto é suspenso no veículo ao invés de ser dissolvido, e a esterilização não pode ser conseguida por filtração. O composto pode ser esterilizado por  
20 exposição a óxido de etileno antes de ser suspenso em um veículo estéril. Vantajosamente, um tensoativo ou agente umectante é incluído na composição para facilitar a distribuição uniforme do composto.

25            A composição pode conter a partir de 0,1% a 99% por peso, preferivelmente a partir de 10 a 60% por peso, do material ativo, dependendo do método da administração. A dose do composto usado no tratamento dos distúrbios supraci-

tados variará no modo usual com a seriedade dos distúrbios, o peso do paciente, e outros fatores similares. Entretanto, como um guia geral doses unitárias adequadas podem ser de 0,05 a 1000 mg, mais adequadamente 0,1 a 200 mg e ainda mais adequadamente 1,0 a 200 mg. Em um aspecto, um dose unitária adequado seria 0,1-50 mg. Tais doses unitárias podem ser administradas mais mais que uma vez ao dia, por exemplo, duas a três vezes ao dia. Tal terapia pode se estender por diversas semanas ou meses.

10 As seguintes descrições e exemplos ilustram a preparação de compostos da invenção.

Descrição 1

Hidrocloreto de 1-(Fenilmetila)hexaidro-4H-azepin-4-ona (D1)

15 Método A

Hidrocloreto de hexaidro-4H-azepin-4-ona (10 g, 66,9 mmol); (pode ser preparado como descrito em Synthetic Communications (1992), 22(9), 1249-58) foi suspenso em diclorometano (100 mL) e trietilamina (9,31 mL, 66,9 mmol) adicionado, seguido por benzaldeído (68 mL, 0,669 mol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos sob argônio, então resfriada em gelo enquanto triacetoxiboroidreto de sódio (17 g, 80 mmol) foi adicionado em porções. A mistura foi agitada e deixada atingir temperatura ambiente, então agitada por 2 horas. Foi adicionada solução de hidróxido de sódio a 2M (80 mL), as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (x2). Os extratos orgânicos combinados foram evaporados a metade do vo-

20

25

lume, então foi extraída com ácido clorídrico a 2M (2x100 mL). A camada aquosa foi basificada com solução de hidróxido de sódio a 50% e foi extraída com diclorometano (x2). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e evaporados para fornecer o composto título (D1).  
5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,99-2,02 (1H, m), 2,14-2,24 (1 H, m), 2,51-2,53 (1H, m) 2,58-2,70 (2H, m) 3,05-3,13 (1H, s) 3,18-3,37 (2H, m), 3,48-3,51 (2H, m), 4,37 (2H, d) 7,46-7,47 (3H, m) 7,65-7,67 (2H, m) 11,35 (1 H, bs).

10 Método B

Uma suspensão de hidrocloreto de hexaidro-4H-azepin-4-ona (5 g, 33,4 mmol) (pode ser preparado como descrito em Synthetic Communications (1992), 22(9), 1249-58) em diclorometano (50 mL) foi tratada com benzaldeído (34 mL, 15 33,4 mmol) e trietilamina (4,66 mL, 33,4 mmol) e deixada agitando a temperatura ambiente por aproximadamente 10 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (10,6 g, 50,1 mmol) foi adicionado e a mistura agitada a temperatura ambiente por 4 horas. Após esse tempo a reação foi extinta com solução de 20 NaOH 2M (~50 mL) e foi extraída com diclorometano (2x200 mL), lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, evaporada e purificada por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol e diclorometano (0-4%). O sal HCl foi formado usando 1,1 equivalentes de HCl a 1M em dietil éter propiciando o composto título (D1). EM (ES+) m/e 204 [M+H]<sup>+</sup>.

Descrição 2

1-(Fenilmetila)hexaidro-4H-azepin-4-ona (D2)

Hidrocloreto de hexaidro-4H-azepin-4-ona (10 g, 66,9 mmol); (pode ser preparado como descrito em Synthetic Communications (1992), 22(9), 1249-58) foi suspenso em diclorometano (100 mL) e adicionada trietilamina (9,31 mL, 66,9 mmol), seguida por benzaldeído (68 mL, 0,669 mol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos sob argônio, então resfriada em gelo enquanto triacetoxiboroidreto de sódio (17 g, 80 mmol) foi adicionado em porções. A mistura foi agitada e deixada atingir temperatura ambiente, então agitada por 2 horas. Solução hidróxido de sódio a 2M (80 mL) foi adicionado, as camadas separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano (x2). Os extratos orgânicos combinados foram evaporados à metade do volume, então foram extraídos com ácido clorídrico a 2M (2x100 mL). A camada aquosa foi basificada com solução de hidróxido de sódio a 50% e foi extraída com diclorometano (x2). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e evaporados para fornecer o composto título (D2).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,82-1,88 (2H, m), 2,52-2,55 (2H, m), 2,59-2,62 (2H, m) 2,71-2,76 (4H, m) 3,65 (1 H, s) 7,23-7,33 (5H, m).

### Descrição 3

5-Cloro-1-(fenilmetila)-2,3,6,7-tetraidro-1H-azepina-4-carbaldeído (D3)

### Método A

Dimetilformamida (6,4 mL, 83,5 mmol) foi adicionada a diclorometano (90 mL) sob argônio e resfriada a 0 °C. Oxicloreto de fósforo (6,24 mL, 67,05 mmol) foi adicionado por gotejamento e a mistura agitada a 0 °C por 2 horas. Hi-

drocloreto de 1-(Fenilmetila)-hexaidro-4H-azepin-4-ona (pode ser preparado como descrito na Descrição 1) (10 g, 41,72 mmol) foi adicionado em porções à mistura acima a 0 °C por 10 minutos. A mistura foi agitada a 0 °C por 45 minutos então deixada aquecer a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação foi vertida em porções em acetato de sódio (100g) em água (800 mL). A mistura resultante foi ajustada a pH 10 com solução de hidróxido de sódio a 2M então separada. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (x2) e os extratos orgânicos combinados lavados com salmoura, secos sobre sulfato de magnésio e evaporados para originar o composto título que pode ser usado sem purificação adicional (D3). EM (ES+) m/e 250, 252 [M+H]<sup>+</sup>

#### Método B

Dimetilformamida (10,11 mL, 132 mmol) foi adicionada a diclorometano (140 mL) sob argônio e resfriada a 0 °C. Oxicloreto de fósforo (9,87 mL, 106 mmol) foi adicionado por gotejamento e a mistura agitada a 0 °C por 2 horas. 1-(Fenilmetil) hexaidro-4H-azepin-4-ona (pode ser preparado como descrito na descrição 2) (13,4 g, 65,95 mmol) foi dissolvido em diclorometano (40 mL) e adicionado por gotejamento por 10 minutos à mistura acima a 0 °C. A mistura foi agitada a 0 °C por 45 minutos então deixada aquecer a temperatura ambiente e agitada durante a noite. A reação foi vertida em porções em acetato de sódio (130 g) em água (1L). A mistura resultante foi ajustada a pH 10 com solução de hidróxido de sódio a 2M e então separada. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (x2) e os extratos orgânicos

combinados lavados com salmoura, secos sobre sulfato de magnésio e evaporados para originar o composto título que pode ser usado sem purificação adicional (D3). EM (ES+) m/e 250, 252 [M+H]<sup>+</sup>

5                    Método C

A uma solução de dimetilformamida (385 µL, 5 mmol) em diclorometano anidro (6 mL) em um banho de gelo foi adicionado muito lentamente oxicloreto de fósforo (374 µL, 4 mmol). A mistura resultante foi deixada agitando em um banho  
10 de gelo por 3 horas. Após esse tempo, hidrocloreto de 1-(fenilmetila)hexaidro-4H-azepin-4-ona (pode ser preparado como descrito na descrição 1) (600 mg, 2,5 mmol) foi adicionado em porções e então a mistura reacional foi deixada agitando a temperatura ambiente durante a noite. No dia seguinte,  
15 a mistura foi lentamente adicionada a umuma mistura de acetato de sódio (6 g, 73,2 mol) em gelo-água (60 mL) agitada vigorosamente. A mistura resultante foi ajustada a pH 10 usando NaOH 2M e foi extraída com diclorometano (3x60 mL). A camada orgânica foi combinada e lavada com NaHCO<sub>3</sub> e salmoura,  
20 ra, seca sobre MgSO<sub>4</sub> e evaporada. A mistura bruta resultante do composto título pode ser usada sem purificação adicional (D3); EM (ES+) m/e 250 [M+H]<sup>+</sup>.

Descrição 4

Oxima de 5-Cloro-1-(fenilmetila)-2,3,6,7-tetraidro-  
25 1H-azepina-4-carbaldeído (D4)

Uma solução de 5-Cloro-1-(fenilmetila)-2,3,6,7-tetraidro-1H-azepina-4-carbaldeído (pode ser preparado como descrito na descrição 3) (11,6 g, 46,5 mmol) em etanol (100

mL) foi agitada com hidrocloreto de hidroxilamina (3,23 g, 46,5 mmol) a temperatura ambiente por 72 horas. O etanol foi removido por evaporação e o resíduo particionado entre acetato de etila e uma solução saturada de bicarbonato de sódio. O acetato de etila foi lavado com água e salmoura, então seco e evaporado para fornecer o composto título (D4); EM (ES+) m/e 265, 267 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 5

6- (Fenilmetila)-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol [3,4-d]azepina (D5)

#### Método A

A uma solução de 5-Cloro-1-(fenilmetila)-2,3,6,7-tetraidro-1H-azepina-4-carbaldeído (pode ser preparado como descrito na descrição 3) (10,4 g, 41,8 mmol) em etanol (30 mL) foi adicionada uma quantidade catalítica de ácido clorídrico a 2M (5 gotas), seguido por hidrato de hidrazina (2,43 mL, 50,2 mmol). A mistura resultante foi aquecida a refluxo por 48 horas e concentrada a vácuo. A mistura bruta resultante foi diluída com água, basificada usando uma solução saturada de bicarbonato de sódio e foi extraída em acetato de etila. Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secos sobre sulfato de magnésio e concentrados a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em sílica, eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol/diclorometano (2-4%) para fornecer o composto título (D5). EM (ES+) m/e 228 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Método B

5-Cloro-1-(fenilmetila)-2,3,6,7-tetraidro-1H-azepina-

4-carbaldeído (pode ser preparado como descrito na descrição 3) (considerado 41,72 mmol), hidrato de hidrazina (2,23 mL, 45,89 mmol) e ácido clorídrico a 2M (5 gotas) foram agitados em etanol (100 mL) e aquecidos a refluxo por 76 horas. O  
5 solvente foi evaporado e o resíduo particionado entre acetato de etila e água e basificado por adição de bicarbonato de sódio. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de magnésio e evaporadas. O resíduo foi purifi-  
10 cado por cromatografia flash, eluindo com amônia 2M 2-4% em metanol/diclorometano para originar o composto título (D5).  
EM (ES+) m/e 228 [M+H]<sup>+</sup>

#### Método C

A uma suspensão de oxima de 5-Cloro-1-(fenil-  
15 metila)-2,3,6,7-tetraidro-1H-azepina-4-carbaldeído (pode ser preparado como descrito na descrição 4) (400 mg, 1,51 mmol) em etanol (8 mL) e ácido clorídrico (4 gotas) foi adicionado hidrato de hidrazina (8 mL). A suspensão resultante foi aquecida a refluxo pelo final-de-semana. A mistura foi deixada resfriando a temperatura ambiente e tratada com excesso  
20 de acetona. Foi extraída com 2x100 mL de acetato de etila. A fase aquosa foi basificada usando solução de bicarbonato de sódio e foi re-extraída com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos, evaporados, e dissolvidos em dicloro-  
25 metano e aplicados a dois cartuchos 10g SCX, eluindo com metanol então uma solução de amônia a 2M em metanol. As frações básicas foram combinadas, evaporadas e purificadas por cromatografia de coluna eluindo com uma mistura de amônia 2M

em metanol e diclorometano (0-5%) para fornecer o produto (D5); EM (ES+) m/e 228 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Método D

A uma suspensão de oxima de 5-Cloro-1-(fenilmetila)-2,3,6,7-tetraidro-1H-azepina-4-carbaldeído (pode ser preparado como descrito na descrição 4) (200 mg, 0,76 mmol) em etanol (2 mL) e ácido clorídrico (1 gota) foi adicionado hidrato de hidrazina (2 mL). A suspensão resultante foi aquecida a refluxo por 15 minutos e então durante a noite. 2 mL adicionais de hidrato de hidrazina foram adicionados e o refluxo mantido por 1 hora. A mistura reacional foi deixada resfriando, extinta com acetona, lavada com água e foi re-extraída com acetato de etila (3x50 mL). Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio e purificados por cromatografia de coluna eluindo com umuma mistura de amônia a 2M em metanol e diclorometano (0-3%) para fornecer o produto (D5); <sup>1</sup>H-NMR (MeOD) δ 2,68-2,70 (2H, m), 2,78 (4H, m), 2,84-2,87 (2H, m), 3,80 (2H, s), 7,23-7,27 (2H, m), 7,31-7,34 (2H, m), 7,38-7,40 (2H, m).

#### Método E

Uma solução de 5-Cloro-1-(fenilmetila)-2,3,6,7-tetraidro-1H-azepina-4-carbaldeído (pode ser preparado como descrito na descrição 3) (10,41 g, 41,8 mmol) em etanol (30 mL) e ácido clorídrico (5 gotas) foi tratada com hidrato de hidrazina (2,43 mL, 50,2 mmol) e aquecida a refluxo durante a noite. A mistura reacional foi evaporada para originar um óleo viscoso que foi redissolvido em etanol (30 mL) e aquecido a refluxo por 27 horas no total. Após resfriar a tempe-

ratura ambiente a mistura foi evaporada, dissolvida em água e acetato de etila, basificada usando bicarbonato de sódio e foi extraída com acetato de etila (3x150 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secos sobre sulfato de magnésio, evaporados e purificados por cromatografia de coluna eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol e diclorometano (2-4%) para fornecer o produto (D5); EM (ES+) m/e 228 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Método F

10 Uma solução de 5-Cloro-1-(fenilmetila)-2,3,6,7-tetraidro-1H-azepina-4-carbaldeído (pode ser preparado como descrito na descrição 3) (1,73 g, 6,95 mmol) em etanol (10 mL) foi tratada com hidrato de hidrazina (0,37 mL, 7,64 mmol) e aquecida a refluxo por 18 horas e então mais 2 dias. 15 Após resfriar a temperatura ambiente a mistura foi filtrada e o filtrado evaporado e dissolvido em água. O pH foi ajustado a 8 usando bicarbonato de sódio, seguido por extração com acetato de etila. Os extratos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, evaporados e purificados por cromatografia de coluna eluindo com umuma mistura de amônia a 2M 20 em metanol e diclorometano (2-4%) para fornecer o produto (D5); EM (ES+) m/e 228 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Método G

25 A uma solução de 5-Cloro-1-(fenilmetila)-2,3,6,7-tetraidro-1H-azepina-4-carbaldeído (pode ser preparado como descrito na descrição 3) (500 mg, 0,2 mmol) em etanol (5 mL) e HCl a 2M (3 gotas) foi lentamente adicionado hidrato de hidrazina (106 µL, 2,2 mmol). A mistura resultante foi re-

fluxada sob argônio, durante a noite. No dia seguinte, a mistura foi evaporada a secura, dissolvida em 40 mL de água, ajustada a pH 8 usando bicarbonato de sódio e foi extraída com 3x50 mL de acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e então lavadas com salmoura e secas sobre MgSO<sub>4</sub> e evaporadas. O material bruto resultante foi purificada usando cromatografia de sílica gel para fornecer o produto título (D5); EM (ES+) m/e 228 [M+H]<sup>+</sup> e 7-(fenilmetila)-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-c]azepina como uma mistura (85:15).

#### Descrição 6

Hidrocloreto de 2,4,5,6,7,8-Hexaidropirazol[3,4-d]azepina (D6)

6- (Fenilmetila)-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol [3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 5) (5,52 g, 24,29 mmol) foi dissolvida em etanol (70 mL) sob argônio e ácido clorídrico a 2M (12,2 mL, 24,4 mmol) adicionado, seguido por 50% em peso de catalisador paládio em carbono (1g) a 10%. A mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio por 18 horas. O catalisador foi filtrado e o filtrado evaporado para originar o composto título (D6). EM (ES+) m/e [M+H]<sup>+</sup>

#### Descrição 7

2,4,5,6,7,8-Hexaidropirazol[3,4-d]azepina (D7)

25 Método A

6- (Fenilmetila)-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol [3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 5) (390 mg, 1,72 mmol) foi dissolvida em etanol (8 mL), tratada

com paládio (100 mg, 10% em pasta de carvão) e a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente sob hidrogênio (pressão atmosférica) por 18 horas. A mistura foi filtrada através de celite e o filtrado evaporado sob pressão reduzida para fornecer o composto título (D7). EM (ES+) m/e 138 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Método B

6- (Fenilmetila)-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol [3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 5) (2,8 g, 12,3 mmol) foi dissolvido em etanol, tratada com paládio em carbono (10% pasta) (718 mg, 1,23 mmol) e hidrogenated a pressão atmosférica e temperatura ambiente por 42 horas. A mistura foi filtrada através de celite e evaporada sob pressão reduzida para fornecer o produto (D7); EM (ES+) m/e 138 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Método C

4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-de]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 9) (1,4 g, 5,9 mmol) em diclorometano (2 mL) foi tratada com ácido trifluoracético (2 mL). Após 1 hora a mistura foi reduzida, dissolvida em metanol e aplicada a um cartucho SCX de troca iônica e lavada com metanol e então 2M solução de amônia em metanol. As frações contendo amônia foram então combinadas e reduzidas e o resíduo resultante foi cromatografado em sílica gel eluindo com uma mistura 1:99 aumentando a 20:80 de amônia a 2M em metanol e diclorometano para fornecer o composto título (D7); (EM (ES+): [M+H]<sup>+</sup> a m/z 138,12

Descrição 8

4- Formil-5-oxoexaidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (D8)

4-Oxoexaidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletila (comercialmente disponível a partir de, por exemplo, Magic Chemicals) (2,0 g, 9,4 mmol) em tetraidrofurano a -78 °C foi tratado com uma solução de lítio diisopropilamida a 2M (4,7 mL, 9,4 mmol) em tetraidrofurano. Após 20 minutos formato de etila puro (0,7 g, 9,4 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi deixada aquecer a temperatura ambiente. Após 2 horas a reação foi extinta, vertida em água e foi extraída diversas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram então secas e reduzidas a vácuo para fornecer o composto título que pode ser usado sem purificação adicional (D8).

Descrição 9

4,5,7,8-Tetrahidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (D9)

Método A

Hidrocloreto de 2,4,5,6,7,8-Hexaidropirazol [3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 6) (4,1 g, 23,58 mmol) foi suspenso em 1:1 tetraidrofurano e dimetilformamida (100 mL) e resfriado a 0 °C. Trietilamina (6,6 mL, 47,16 mL) foi adicionada, seguido por bicarbonato de di-terc-butila (5,14 g, 23,58 mmol). A mistura foi agitada e deixada aquecer a temperatura ambiente por 2 horas, então evaporada. O resíduo foi dissolvido em dietil éter e lavado com água (x3). A camada orgânica foi seca sobre sulfato

de magnésio e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, eluindo com 2-4% amônia a 2M em metanol/diclorometano para originar o composto título (D9). EM (ES+) m/e 182 [M-<sup>1</sup>Bu]<sup>+</sup>

5                    Método B

2,4,5,6,7,8-Hexaidropirazol [3,4-d] azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 7) (250 mg, 1,82 mmol) foi suspensa em tetraidrofurano (5 mL), tratada com trietilamina (0,25 mL, 1,82 mmol) e bicarbonato de di(1,1-dimetiletila) (397 mg, 1,82 mmol) e a mistura resultante foi  
10 agitada a temperatura ambiente sob argônio por 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto purificado por cromatografia em sílica, eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol/diclorometano (2-5%) para fornecer  
15 o composto título (D9). EM (ES+) m/e 182 [M-<sup>1</sup>Bu]<sup>+</sup>.

Método C

Uma solução de 2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol [3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 7) (800 mg, 5,84 mmol) em tetraidrofurano (10 mL) foi tratada  
20 com trietilamina (815 µL, 5,84 mmol) e bicarbonato de di(1,1-dimetiletila) (1,27 g, 5,84 mmol), então agitada a temperatura ambiente por 2 horas sob argônio. Após o solvente ter sido evaporado a vácuo, o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol/diclorometano (0-10%), para fornecer o  
25 composto título (D9). EM (ES+) m/e 238 [M+H]<sup>+</sup>.

Método D

4- Formil-5-oxoexaidro-1H-azepina-1-carboxilato de

1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 8) (material bruto, aproximadamente 9,4 mmol) em etanol (20 mL) foi tratado com hidrato de hidrazina (1,4 g, 30 mmol). A mistura foi aquecida a refluxo por 2 horas antes  
5 ser resfriada a temperatura ambiente e reduzida a vácuo. O produto bruto foi então purificado em sílica gel eluindo com um acetato de etila para fornecer o composto título (D9); (EM (ES+):  $[M+H]^+$  a m/z 238,18

Descrição 10

10 2-(4-Cianofenila)-4,5,7,8-tetraidropirazol [3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (D10)

4,5,7,8-Tetraidropirazol[3,4-de]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 9) (1,80 g, 7,58 mmol), ácido 4-cianofenil bo-  
15 rônico (2,23 g, 15,16 mmol; comercialmente disponível a partir de, por exemplo, Aldrich), acetato de cobre(II) (4,15 g, 22,76 mmol), piridina (1,21 mL, 15,16 mmol) e peneiras moleculares de 4Å em pó (5,33g) foram agitados em diclorometano (80 mL) a temperatura ambiente em contato com o ar por 40  
20 horas. A mistura foi filtrada através de um bloco de Kieselguhr e o filtrado evaporado. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e a solução lavada com solução de bicarbonato de sódio a 5% (x3), seco sobre sulfato de magnésio e evaporado. O resíduo foi purificado por cromatografia flash e-  
25 luindo com 10-40% acetato de etila em n-pentano para originar o composto título (D10). EM (ES+) m/e 339  $[M+H]^+$

Descrição 11

4-(5,6,7,8-Tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)

benzonitrila (D11)

2-(4-Cianofenila)-4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d] azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 10) (150 mg, 0,443 mmol) foi dissolvido em 1,4-dioxano (1 mL) e adicionado cloreto de hidrogênio a 4M em 1,4-dioxano (3 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Metanol foi adicionado e a mistura purificada em 10g coluna SCX, eluindo inicialmente com metanol, então com amônia a 2M em metanol. A evaporação das frações básicas forneceu o composto título (D11). EM (ES+) m/e 239 [M+H]<sup>+</sup>

Descrição 12

2-(4-Bromofenila)-4,5,7,8-tetraidropirazol [3,4-d] azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (D12)

15 Método A

4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 9) (964 mg, 4,06 mmol), ácido 4-bromofenil bórico (1,64 g, 8,12 mmol; comercialmente disponível a partir de, por exemplo, Aldrich), acetato de cobre(II) (2,22 g, 12,18 mmol), piridina (0,646 mL, 8,12 mmol) e peneiras moleculares de 4Å em pó (2,85g) foram agitados em diclorometano (40 mL) a temperatura ambiente em contato com o ar por 64 horas. A mistura foi filtrada através de um bloco de Kieselguhr e o filtrado evaporado. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e a solução lavada com solução de bicarbonato de sódio a 5% (x2), seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash e-

luindo com 10-30% acetato de etila em n-pentano para originar o composto título (D12). EM (ES+) m/e 392, 394 [M+H]<sup>+</sup>

#### Método B

4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 9) (254 mg, 1,07 mmol), (4-bromofenila)borônico ácido (431 mg, 2,14 mmol; comercialmente disponível a partir de, por exemplo, Aldrich), acetato de cobre (583 mg, 3,21 mmol), piridina (0,17 mL, 2,14 mmol) e peneiras moleculares de 4Å (0,75g) foram adicionados juntos em diclorometano (10 mL) e a mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente em contato com o ar por 18 horas. A mistura foi aquecida a 40 °C por 7 horas. A mistura foi deixada resfriando a temperatura ambiente e agitada por 18 horas. A mistura foi filtrada através de celite e o solvente evaporado. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e lavado com solução saturada de bicarbonato de sódio. A camada de acetato de etila foi separata, seca sob sulfato de magnésio e evaporada. O produto foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com uma mistura de acetato de etila/pentano (1:9 a 1:4) para fornecer o composto título (D12). EM (ES+) m/e 392, 394 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Método C

Uma solução de 4,5,7,8-tetraidropirazol [3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 9) (900 mg, 3,8 mmol), ácido 4-bromofenil borônico (1,5 g, 7,6 mmol; comercialmente disponível a partir de, por exemplo, Aldrich), acetato de

cobre (2,06 g, 11,4 mmol), peneiras moleculares (4Å, 3,5g) e piridina (614 µL, 7,6 mmol) em diclorometano (50 mL) foi agitada a temperatura ambiente em contato com a atmosfera por 60 horas. A mistura foi então filtrada através de um bloco de celite lavando com metanol. O solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo foi tomado em acetato de etila e lavado com bicarbonato de sódio aquoso a 5% (x2) e salmoura, então seco sobre sulfato de magnésio e evaporado a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em sílica gel, eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol/ diclorometano (0-5%), seguido ainda por cromatografia em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila em hexano (10-20%) para fornecer o composto título (D12). EM (ES+) m/e 336 e 338 [M-<sup>1</sup>Bu]<sup>+</sup>.

15                    Descrição 13

1 - (5-Bromo-2-piridinila)-2-pirrolidona (D13)

Método A

A uma solução de 2-pirrolidona (797 µL, 10,4 mmol) em dimetilformamida (10 mL) a 0 °C foi adicionado hidreto de sódio (60% por peso em óleo, 416 mg, 10,4 mmol) em porções. A mistura reacional foi deixada agitando a temperatura ambiente por 30 min antes de adicionar uma solução de 5-bromo-2-Cloropiridina (1,00 g, 5,20 mmol) em dimetilformamida (2 mL). A mistura resultante foi deixada aquecer a temperatura ambiente por 18 horas, então aquecida a 50 °C por 1 hora e então a 80 °C por mais 1,5 hora. Metanol e água foram adicionados e a mistura foi extraída em diclorometano, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada a vácuo. O produto foi

purificado por cromatografia em sílica, eluindo com uma mistura de acetato de etila e pentano (0-50%) para fornecer o composto título. (D13) EM (ES+) m/e 241, 243 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Método B

5           A uma solução de pirrolidona (0,797 mL, 10,4 mmol) em dimetilformamida (10 mL) a 0 °C foi adicionado hidreto de sódio (60% em peso em óleo, 416 mg, 10,4 mmol) em porções. A mistura resultante foi deixada agitando a 0 °C por 30 minutos. Uma solução de 5-bromo-2-cloropiridina (1,00 g, 5,20  
10 mmol) em dimetilformamida (2 mL) foi adicionada e a mistura resultante deixada aquecer a temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi então aquecida a 50 °C por 1 hora e 80 °C por 1,5 hora. Após resfriar a temperatura ambiente, a  
15 mistura foi extinta com metanol e água, foi extraída com diclorometano (3x100 mL) e seca sobre sulfato de magnésio. A mistura bruta foi purificada por cromatografia de coluna eluindo com uma mistura de acetato de etila e pentano (0-50%) para fornecer o produto (D13); EM (ES+) m/e 241, 243 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 14

20           2-(4-Bromofenila)-6-(fenilmetila)-2,4,5,6,7,8-hexa-  
idropirazol[3,4-d]azepina (D14)

#### Método A

25           Uma mistura de 6-(fenilmetila)-2,4,5,6,7,8-hexa-  
idropirazol[3,4-Gl]azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 5) (500 mg, 2,20 mmol), ácido (4-bromofenila) borônico (885 mg, 4,40 mmol; comercialmente disponível a partir de, por exemplo, Aldrich), acetato de cobre (1,19 g, 6,60 mmol), piridina (0,36 mL, 4,40 mmol) e peneiras molecu-

lares (1,5 g) em diclorometano (20 mL) foi deixada agitando a temperatura ambiente em um frasco em contato com a atmosfera por 48 horas, então mais 4 dias. A mistura reacional foi filtrada através de um bloco de celite, lavando com diclorometano e metanol. O filtrado foi evaporado, redissolvido em metanol e atravessado em um cartucho SCX 10g, eluindo com metanol, então uma solução de amônia a 2M em metanol. A mistura bruta foi purificada por cromatografia de fase reversa eluindo com uma mistura de acetonitrila e água (5-100%) para fornecer o produto (D14); EM (ES+) m/e 382, 384 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Método B

6-(Fenilmetila)-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina, (pode ser preparado como descrito na descrição 5) (50 mg, 0,22 mmol), ácido 4-bromo-fenil borônico (88 mg, 0,44 mmol; comercialmente disponível a partir de, por exemplo, Aldrich), acetato de cobre (II) (120 mg, 0,66 mmol) e piridina (35 µL, 0,44 mmol) e peneiras moleculares de 4Å (150 mg) foram agitadas a temperatura ambiente em contato com o ar por 72 horas. O material bruto resultante foi então carregado em um cartucho de troca iônica pré-equilibrado 1g (SCX), eluído com metanol e amônia a 2M em metanol. As frações básicas foram evaporadas e o material bruto resultante purificado por cromatografia de fase reversa para fornecer o composto título como um sal fórmico. Este produto foi carregado em um cartucho de troca iônica pré-equilibrado 1g (SCX) e eluído com metanol e amônia a 2M metanol. As frações básicas foram combinadas e evaporadas para fornecer o produto

título (D14); EM (ES+) m/e 382/384 [M+H]<sup>+</sup>

Descrição 15

2-(6-Bromo-3-piridinila)-6-(fenilmetila)-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (D15)

5 Uma mistura de 6-(fenilmetila)-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 5) (200 mg, 0,88 mmol), (6-bromo-3-piridinila) borônico ácido (355 mg, 1,76 mmol), acetato de cobre (478 mg, 2,64 mmol), piridina (0,142 mL, 1,76 mmol) e peneiras  
10 moleculares (600 mg) em diclorometano (10 mL) foi deixada agitando a temperatura ambiente em um frasco em contato com a atmosfera para 240 horas. A mistura reacional foi filtrada através de um bloco de celite, lavando com diclorometano e metanol. O filtrado foi evaporado, redissolvido em metanol e  
15 atravessado em um cartucho SCX 10g, eluindo com metanol, então uma solução de amônia a 2M em metanol. As frações básicas foram combinadas, evaporadas e purificadas por cromatografia de coluna, eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol e diclorometano (0-10%). O produto impuro foi re-  
20 purificado usando cromatografia de fase reversa, eluindo com uma mistura de acetonitrila e água (5-100% e 3-60%) para fornecer o produto (D15); EM (ES+) m/e 383, 385 [M+H]<sup>+</sup>.

Descrição 16

1-{5-[6-(Fenilmetila)-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d] azepin-2(4H)-il]-2-piridinil}-2-pirrolidona (D16)

Método A

Uma mistura de 6-(fenilmetila)-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito

na descrição 5) (40,0 mg, 0,18 mmol), 1-(5-bromo-2-piridinila)-2-pirrolidona (pode ser preparado como descrito na descrição 13) (48,0 mg, 0,20 mmol), cobre(I) iodeto de (10,0 mg, 0,05 mmol), *trans*-1,2-diaminocicloexano (6 µL, 5 0,05 mmol), e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (137 mg, 0,65 mmol) foi suspensa em dioxano (3 mL) e aquecida sob argônio, a 140 °C por 18 horas. A mistura bruta foi diluída com metanol, aplicada a um cartucho SCX (Varian bond-elute, 5g) e lavada com metanol seguido por uma mistura de amônia a 2M/metanol. As frações básicas 10 foram combinadas, evaporadas e purificadas ainda por cromatografia em sílica, eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol/diclorometano (0-5%) para fornecer o composto título (D16). EM (ES+) m/e 388 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Método B

15 Uma mistura de 6-(fenilmetila)-2,4,5,6,7,8-hexa-  
idropirazol[3,4-*d*]azepina (pode ser preparado como descrito  
na descrição 5) (40,0 mg, 0,18 mmol), 1-(5-bromo-2-piridinila)-  
2-pirrolidona (pode ser preparado como descrito na descrição  
13) (48,0 mg, 0,20 mmol), iodeto de cobre (10,0 mg, 0,05  
20 mmol), (1R,2R)-1,2-cicloexanodiamina (6,00 µL, 0,05 mmol) e  
fosfato de potássio (137 mg, 0,65 mmol) em dioxano (3 mL)  
foi aquecida a refluxo durante a noite e então deixada res-  
friando pelo final-de-semana. A mistura foi diluída com me-  
tanol e atravessada em um cartucho SCX 5g, eluindo com meta-  
25 nol então uma solução de amônia 2M em metanol. As frações  
básicas foram combinadas, evaporadas e purificadas por cro-  
matografia de coluna eluindo com uma mistura de amônia a 2M  
em metanol e diclorometano (0-5%) para fornecer o produto

(D16); EM (ES+) m/e 388 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Método C

Uma mistura de 2-(6-bromo-3-piridinila)-6-(fenilmetila)-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (pode ser  
5 preparado como descrito na descrição 15) (40 mg, 0,10 mmol),  
2-pirrolidona (15 µL, 0,20 mmol), carbonato de potássio (41  
mg, 0,30 mmol), iodeto de cobre (I) (6 mg, 0,03 mmol) e *N,N*-  
dimetil-1,2-etanodiamina (4 µL, 0,03 mmol) em dioxano (4 mL)  
foi aquecida a refluxo por 24 horas. As mesmas quantidades  
10 novamente de 2-pirrolidona, iodeto de cobre (I) e *N,N*-  
dimetil-1,2-etanodiamina foram adicionadas e a mistura aque-  
cida a refluxo por 2 horas. Após o solvente ter sido evapo-  
rado a vácuo, o resíduo foi purificado por cartucho SCX se-  
guido por cromatografia em sílica gel, eluindo com uma mis-  
15 tura de amônia a 2M em metanol/diclorometano (0-10%). A co-  
luna foi repetida eluindo com uma mistura de amônia a 2M em  
metanol/diclorometano (0-7,5%) para fornecer o composto tí-  
tulo (D16). EM (ES+) m/e 388 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 17

20 2-(6-bromo-3-piridinila)-4,5,7,8-tetraidropirazol  
[3,4-d] azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (D17)

Uma mistura de 4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d] a-  
zepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser pre-  
parado como descrito na descrição 9) (207 mg, 0,87 mmol),  
25 ácido (6-bromo-3-piridinila)borônico (204 mg, 1,74 mmol),  
acetato de cobre (472 mg, 2,61 mmol), piridina (140 µL, 1,74  
mmol) e peneiras moleculares (4Å, 750 mg) em diclorometano  
(10 mL) foi agitada em contato com a atmosfera por 8 dias. A

mistura bruta foi então filtrada através de um bloco de celite e lavada com diclorometano e amônia. Após evaporação a vácuo, o resíduo foi purificado por cartucho SCX eluindo com metanol primeiro, e então amônia a 2M em metanol. As frações  
5 de metanol contendo o produto foram combinadas e evaporadas a vácuo. O resíduo foi então purificado por cromatografia de coluna em sílica gel eluindo com uma mistura de hexano em acetato de etila (10:1 a 1:1) para fornecer o composto título (D17). EM (ES+) m/e 393 e 395 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Descrição 18

2-[6-(2-oxo-1-pirrolidinila)-3-piridinil]-4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (D18)

Uma mistura de 2-(6-bromo-3-piridinila)-4,5,7,8-tetraidropirazol [3,4-d] azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição  
15 17) (73 mg, 0,19 mmol), CuI (11 mg, 0,06 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (92 mg, 0,67 mmol), dioxano (3,7 mL), *N,N'*-dimetil-1,2-etanodiamina (0,006 mL, 0,06 mmol) e 2-pirrolidona (0,028  
20 mL, 0,37 mmol) foram misturados e aquecidos sob Argônio a refluxo por 10 min e mantidos a esta temperatura para 12,5 h. Após adicional 1,5 h mais CuI (0,3 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,6 eq), *N,N'*-dimetil-1,2-etanodiamina (0,3 eq) e 2-pirrolidona (2  
25 eq) foram adicionados e a mistura aquecida a refluxo por mais 2,75 h. A mistura foi então deixada resfriando e deixada a temperatura ambiente por 77 h. A mistura foi então reduzida a vácuo e purificada por cromatografia em sílica gel eluindo com hexano:acetato de etila 10:1 -> 7:1 -> 5:1 ->

3:1 -> 1:1 para originar o composto título (D18). EM (ES+) m/e 398 [M+H]<sup>+</sup>.

Descrição 19

1-[5-(5,6,7,8-Tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-  
5 il)-2-piridinil]-2-pirrolidona (D19)

Método A

1- {5- [6- (Fenilmetila)-5,6,7,8 -tetraidropirazol  
[3,4-d]azepin-2(4H)-il]-2-piridinil}-2-pirrolidona (pode ser  
preparado como descrito na descrição 16) (38,0 mg, 0,10  
10 mmol) foi dissolvida em etanol (3 mL). Paládio (5,0 mg, 10%  
em pasta de carvão) foi adicionado e a mistura reacional foi  
agitada a temperatura ambiente sob hidrogênio (pressão at-  
mosférica) para 12 horas. A mistura foi filtrada através de  
celite e o filtrado concentrado a vácuo. O produto foi puri-  
15 ficado por cromatografia em sílica, eluindo com uma mistura  
de amônia a 2M em metanol/diclorometano (0-5%) para fornecer  
o composto título (D19). EM (ES+) m/e 298 [M+H]<sup>+</sup>.

Método B

A uma solução de 1- {5- [6-(fenilmetila)-5,6,7,8-  
20 tetraidropirazol [3,4-d] azepin-2(4H) -il] -2-piridinil} -2-  
pirrolidona (pode ser preparado como descrito na descrição  
16) (38,0 mg, 0,10 mmol) em etanol (3 mL) foi adicionado pa-  
ládio em carbono (10% 1:1 pasta) (5,00 mg) e a mistura re-  
sultante agitada a temperatura ambiente durante a noite sob  
25 uma atmosfera de hidrogênio. A mistura foi então filtrada,  
evaporada e purificada por cromatografia de coluna eluindo  
com uma mistura de amônia a 2M em metanol e diclorometano  
(0-5%) para fornecer o produto (D 19); EM (ES+) m/e 298

[M+H]<sup>+</sup>.

Método C

Uma solução de 1-{5-[6-(fenilmetila)-5,6,7,8-tetra-  
idropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il]-2-piridinil}-2-pirrolidona  
5 (pode ser preparado como descrito na descrição 16) (145 mg,  
0,37 mmol) e paládio em carvão (15 mg) em etanol (5 mL) foi  
agitada a temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogê-  
nio por 18 horas. A mistura foi então filtrada através de um  
bloco de celite lavando com etanol. O solvente foi evaporado  
10 a vácuo, o resíduo resultante purificado por cartucho SCX,  
seguido por cromatografia em sílica gel, eluindo com uma  
mistura de amônia a 2M em metanol/diclorometano (0-5%) para  
fornecer o composto título (D19). EM (ES+) m/e 298 [M+H]<sup>+</sup>.

Método D

15 Uma solução de 2- [6- (2-oxo-1-pirrolidinila)-3-  
piridinil]-4,5,7,8-tetraidropirazol [3,4-d] azepina-6 (2H)-  
carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como  
descrito na descrição 18) (51 mg, 0,13 mmol) em diclorometano  
(4 mL) foi tratada com ácido trifluoracético (2 mL) e a-  
20 gitada a temperatura ambiente por 1 h 50 min. A mistura foi  
então diluída com metanol (ca. 5 mL) e purificada por SCX  
eluindo com metanol e então metanol/amônia (2M). The adequa-  
do fractions foram combinadas e então reduzida para originar  
o composto título (D19). EM (ES+) m/e 298 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Descrição 20

1-{4-[6-(Fenilmetila)-5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-  
d] azepin-2(4H)-il]fenil}-2-pirrolidona (D20)

Método A

Uma mistura de 6-(fenilmetila)-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 5) (40,0 mg, 0,18 mmol), 1-(4-bromofenila)-2-pirrolidona (48,0 mg, 0,20 mmol), cobre(I) iodeto de (10,0 mg, 0,05 mmol), *trans*-1,2-diaminocicloexano (6  $\mu$ L, 0,05 mmol), e  $K_3PO_4$  (137 mg, 0,65 mmol) foi suspensa em dioxano (3 mL) e aquecida, sob argônio, a 140 °C por 18 horas. A mistura bruta foi diluída com metanol, aplicada a um cartucho SCX (Varian bond-elute, 10g) e lavada com metanol seguido por uma mistura de amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas, evaporadas e purificadas ainda por cromatografia em sílica, eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol/diclorometano (0-3%) para fornecer o composto título (D20). EM (ES+) m/e 387 [M+H]<sup>+</sup>.

15

Método B

1- {4- [6- (Fenilmetila)-5,6,7,8- tetraidropirazol [3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-2-pirrolidona (D20) pode ser preparados a partir de 6-(fenilmetila)-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (40,0 mg, 0,18 mmol) (pode ser preparado como descrito na descrição 5) usando um processo análogo ao descrito na descrição 16 substituindo 1-(5-bromo-2-piridinila)-2-pirrolidona por 1-(4-bromofenila)-2-pirrolidona. EM (ES+) m/e 387 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Método C

25 Uma mistura de 2-(4-bromofenila)-6-(fenilmetila)-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 14) (140 mg, 0,37 mmol), pirrolidona (56,0  $\mu$ L, 0,74 mmol), carbonato de potássio (184

mg, 1,33 mmol), iodeto de cobre (21,0 mg, 0,11 mmol) e *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina (12,0 µL, 0,11 mmol) em dioxano anidro (6 mL) foi aquecida a refluxo durante a noite. Uma porção adicional de pirrolidona (56,0 µL, 0,74 mmol), carbonato de potássio (184 mg, 1,33 mmol), iodeto de cobre (21,0 mg, 0,11 mmol) e *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina (12,0 µL, 0,11 mmol) foi adicionada e o refluxo mantido por 24 horas. Após resfriar a temperatura ambiente a mistura foi atravessada em um cartucho SCX 10g, eluindo com metanol e então uma solução de amônia a 2M em metanol. A purificação foi realizada por cromatografia de coluna eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol e diclorometano (0-4%) para fornecer o produto (D20); EM (ES+) m/e 387 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 21

15 2-[4-(2-oxo-1-pirrolidinila)fenil]-4,5,7,8-tetraidro-  
pirazol[3,4-d]azepina-6(2W)-carboxilato de 1,1-dimetiletila  
(D21)

#### Método A

Uma mistura de 2-(4-bromofenila)-4,5,7,8-tetra-  
20 idropirazol [3,4-d] azepina-6 (2H) -carboxilato de 1,1-  
dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição  
12) (222 mg, 0,57 mmol), 2-pirrolidona (96 mg, 0,09 mL, 1,13  
mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (26 mg, 0,029  
mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)di(difenilfosfano)  
25 (49 mg, 0,086 mmol) e carbonato de céσιο (279 mg, 0,86 mmol)  
foi suspensa em dioxano (7 mL) e aquecida, sob argônio, a  
refluxo por 18 horas. A reação foi resfriada a temperatura  
ambiente, diluída com água e foi extraída com acetato de e-

tila (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (x2), secas sobre sulfato de magnésio e solvente evaporado a vácuo. O produto bruto foi triturado em hexano e filtrado, e então purificado ainda mais por cromatografia em sílica gel, eluindo com uma mistura de metanol em diclorometano (0-3%) para fornecer o composto título (D21). EM (ES+) m/e 341 [M-<sup>1</sup>Bu]<sup>+</sup>.

#### Método B

Uma mistura de 2-(4-bromofenila)-4,5,7,8-tetra-  
10 idropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetil-  
letila (pode ser preparado como descrito na descrição 12)  
(179 mg, 0,46 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (227 mg, 1,64 mmol), CuI (26 mg,  
0,14 mmol), *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina (0,015 mL, 0,14  
mmol) e 2-pirrolidona (0,070 mL, 0,91 mmol) em dioxano (9  
15 mL) foi aquecida a refluxo por ~15 min e foi então mantida a  
esta temperatura durante a noite. Mais K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,6 eq), CuI  
(0,3 eq), *N,N'*-dimetil-1,2-etanodiamina (0,3 eq) e 2-  
pirrolidona (2 eq) foram adicionados após 1,5 hora adicional  
(reação resfriada antes reagentes serem adicionados) e a  
20 mistura resultante agitada a refluxo sob Argônio por 3,5 h  
adicionais e então por 2,5 horas adicionais. Mais dioxano (5  
mL) foi adicionado para substituir a perda e a mistura man-  
tida a refluxo sob Argônio para adicional 1 hora. Mais K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>  
(3,6 eq), CuI (0,3 eq), 2-pirrolidona (2 eq) e *N,N*-dimetil-  
25 1,2-etanodiamina (0,3 eq) foram adicionado e a mistura man-  
tida a stir a refluxo sob Argônio durante a noite. Após 16,5  
horas, mais dioxano (4 mL) foi adicionado e uma mistura dei-  
xada resfriando a temperatura ambiente. O solvente foi então

removido, o resíduo tratada com diclorometano (-25 mL) e a mistura filtrado através de celite lavando com mais diclorometano. O filtrado foi então reduzido e o resíduo purificado por cromatografia em sílica gel eluindo com diclorometano -> 5 diclorometano:metanol 50:1 -> 25:1, O resíduo parcialmente purificado foi então triturado com hexano: acetato de etila 10:1 para originar o composto título (D21). EM (ES+) m/e 397 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Descrição 22

10 1-[4-(5,6,7,8-Tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil]-2-pirrolidona (D22)

#### Método A

15 1- {4- [6- (Fenilmetila) -5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-d] azepin-2(4H)-il]fenil}-2-pirrolidona (pode ser preparado como descrito na descrição 20) (23,0 mg, 0,05 mmol) foi dissolvido em etanol (3 mL). Paládio (5,0 mg, 10% em pasta de carvão) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente sob hidrogênio (pressão atmosférica) para 12 horas. A mistura foi filtrada através de 20 celite e o filtrado concentrado a vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em sílica, eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol/diclorometano (0-10%) para fornecer o composto título (D22). EM (ES+) m/e 297 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Método B

25 1-[4-(5,6,7,8-Tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il) fenil]-2-pirrolidona (D22) pode ser preparados a partir de 1-{4-[6-(fenilmetila)-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d] azepin-2(4H)-il]fenil}-2-pirrolidona (pode ser preparado como

descrito na descrição 20) (23,0 mg, 0,06 mmol) usando um processo análogo ao descrito na descrição 19; EM (ES+) m/e 297 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Método C

5 Uma solução/suspensão de 1- {4- [6-(fenilmetila)-5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-d] azepin-2(4H) -il] fenil}-2-pirrolidona (pode ser preparado como descrito na descrição 20) (180 mg, 0,47 mmol) em etanol (20 mL) foi agitada a temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogênio por 72 ho-  
10 ras. A mistura foi então filtrada através de celite e evaporados para fornecer o produto bruto que foi purificada por cromatografia de coluna eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol e diclorometano (0-10%) para fornecer o produto (D22); EM (ES+) m/e 297 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 15 Método D

A uma solução de 2-[4-(2-oxo-1-pirrolidinila) fenil]-4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 21) (189 mg, 0,48 mmol) em diclorometano (12 mL)  
20 foi adicionado ácido trifluoracético (6 mL). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 1 hr e então diluída com metanol. A reação foi purificada por SCX, eluindo com metanol e então amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e solvente evaporado a vácuo para for-  
25 necer o composto título (D22). EM (ES+) m/e 297 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Método E

Uma solução de 2-[4-(2-oxo-1-pirrolidinila)fenil]-4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d] azepina-6(2H)-carboxilato de

1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 21) (132 mg, 0,33 mmol) em DCM (5 mL) foi tratada com TFA (2,5 mL) e a mistura agitada a temperatura ambiente por 1,5 hora. A mistura foi então diluída com metanol (~ 5 mL) e  
5 atravessada em um cartucho SCX eluindo com metanol e então MeOH/NH<sub>3</sub> (2M) para originar o composto título (D22). EM (ES+) m/e 297 [M+H]<sup>+</sup>.

Descrição 23

4-[6-[(1,1-dimetiletila) oxi] carbonil] -5,6,7,8-  
10 tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzóico ácido (D23)

A 2-(4-cianofenila)-4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 10) (750 mg, 2,22 mmol) em etanol (7,5 mL) foi adicionado 10% sódio hidróxido de solução (7,5 mL), e a reação aquecida a refluxo, sob argônio,  
15 para 5 horas. 10% sódio hidróxido de solução (10 mL) foi adicionado e a agitação mantida a refluxo, sob argônio, durante a noite. A reação foi resfriada a temperatura ambiente e o solvente parcialmente reduzido a vácuo. O produto material bruto resultante foi dissolvido em água e acidificado  
20 com ácido clorídrico 5N . Acetato de etila foi adicionado, e o produto foi extraído em acetato de etila (x3). As frações combinadas orgânicas foram secas sobre sulfato de magnésio e o solvente evaporado a vácuo para fornecer o composto título  
25 (D23). EM (ES-) m/e 356 [M-H]<sup>-</sup>.

Descrição 24

2-{4- [(metilamino)carbonil] fenil}-4,5,7,8-tetra-  
idropirazol [3,4-d] azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimeti-

letila (D24)

A uma suspensão de ácido 4-[6-{{(1,1-dimetiletil)oxi} carbonil}-5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-d]azepin-2(4H)-il] benzóico (pode ser preparado como descrito na descrição  
5 23) (185 mg, 0,52 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionado 1,1'-(oxometanodiila)di-1H-imidazol (168 mg, 1,04 mmol) e a reação agitada a temperatura ambiente, sob argônio, durante a noite. Metilamina (64 mg, 2,07 mmol) foi adicionado e a agitação mantida, sob argônio, a temperatura ambiente  
10 por 4 horas. A mistura bruta resultante foi diluída com água, e foi extraída com diclorometano (x2). As frações combinadas orgânicas foram lavadas com água (x1), secas sobre sulfato de magnésio e o solvente evaporado a vácuo para fornecer o composto título (D24). EM (ES+) m/e 371 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Descrição 25N-Metil-4-(5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (D25)

Uma solução de 2-{4-[(metilamino)carbonil]fenil}-4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-de]azepina-6(2H)-carboxilato de  
20 1,1-dimetiletila (184 mg, 0,50 mmol; pode ser preparado como descrito na descrição 24) em diclorometano (2 mL) foi tratada com ácido trifluoracético (2 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas. A mistura foi diluída com metanol e atravessada em um cartucho SCX eluindo com metanol  
25 e então uma solução de amônia a 2M em metanol. As frações básicas foram combinadas e evaporadas para fornecer o composto título (D25); EM (ES+) m/e 271 [M+H]<sup>+</sup>.

Descrição 26

2- [4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il) fenil] -4,5,7,8-tetraidropirazol [3,4-d] azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (D26)

Uma mistura de 2-(4-bromofenila)-4,5,7,8-tetra-  
5 idropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (150 mg, 0,38 mmol) (pode ser preparado como descrito na descrição 12), 1,3-oxazolidin-2-ona (100 mg, 1,15 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (18,0 mg, 0,02 mmol),  
9,9-dimetil-4,5-di(difenilfosfino)xanteno (35,0 mg, 0,06  
10 mmol) e carbonato de césio (195 mg, 0,60 mmol) em dioxano (4 mL) foi aquecida a refluxo sob argônio para 3 horas e então em microondas por 2 horas a 150 °C. A mistura foi diluída com acetato de etila, filtrado através de celite e lavado com 2x20 mL de água. As camadas combinadas de acetato de e-  
15 tila foram secas sobre sulfato de magnésio, filtrado e evaporados. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com uma mistura de acetato de etila/pentano (50-100%) para fornecer o produto (D26); EM (ES+) m/e 399 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 20 Método B

Uma mistura de 2-(4-bromofenila)-4,5,7,8-tetra-  
idropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 12) (160 mg, 0,41 mmol), 2-oxazolidinona (71 mg, 0,82 mmol),  
25 carbonato de potássio (170 mg, 1,23 mmol), iodeto de cobre (I) (24 mg, 0,12 mmol) e *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina (13 µL, 0,12 mmol) em dioxano (10 mL) foi aquecida a refluxo durante a noite. As mesmas quantidades novamente de 2-

oxazolidinona, iodeto de cobre (I) e *N,N*-dimetil-1,2-  
etanodiamina foram adicionado e a mistura aquecidos para 6  
horas. A mistura reacional foi transferida a um tubo de mi-  
croondas, as mesmas quantidades novamente de 2-oxazo-  
5 lidinona, iodeto de cobre (I) e *N,N'*-dimetil-1,2-etanodiamina  
foram adicionadas e a mistura aquecida a 100 °C em microon-  
das por 1 hora. As mesmas quantidades novamente de 2-  
oxazolidinona, iodeto de cobre (I) e *N,N'*-dimetil-1,2-  
etanodiamina foram adicionadas e a mistura aquecida a 100 °C  
10 em microondas por mais 2 horas. A mistura bruta foi filtrada  
através de um bloco de celite lavando com metanol. O solven-  
te foi evaporado a vácuo, o resíduo foi tomado em acetato de  
etila, lavado com água e salmoura, então secos sobre sulfato  
de magnésio. Após evaporação de o solvente a vácuo, o resí-  
15 duo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica  
gel, eluindo com um 50% mistura de acetato de etila em hexa-  
no para fornecer o composto título (D26). EM (ES+) m/e 343  
[M-<sup>1</sup>Bu]<sup>+</sup>.

#### Descrição 27

20 3-[4-(5,6,7,8-Tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-  
il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (D27)

#### Método A

Uma solução de 2-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)  
fenil]-4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato  
25 de 1,1-dimetiletila (40,0 mg, 0,10 mmol) (pode ser preparado  
como descrito na descrição 26) em diclorometano (1 mL) foi  
tratada com ácido trifluoracético (1 mL) e agitada a tempe-  
ratura ambiente por 1 hora. A mistura foi diluída com meta-

nol e atravessado em um cartucho SCX, eluindo com metanol e então uma amônia a 2M em metanol solução. As frações básicas foram combinadas e evaporadas para fornecer o composto título (D27); EM (ES+) m/e 299 [M+H]<sup>+</sup>.

5                    Método B

A uma solução de 2- [4- (2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il) fenil] -4,5,7,8-tetraidropirazol [3,4-d] azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 26) (104 mg, 0,26 mmol) em dioxano (1  
10 mL) foi adicionado ácido clorídrico 4M em dioxano (2 mL). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio, para 20 horas. A mistura reacional foi diluída com metanol e então purificada por SCX, eluindo com metanol e então amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combina-  
15 das e solvente evaporado a vácuo para fornecer o composto título (D27). EM (ES+) m/e 299 [M+H]<sup>+</sup>.

Descrição 28

2- [4- (3-metil-2-oxo-1-imidazolidinila) fenil]-  
4,5,7,8-tetraidropirazol [3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de  
20 1,1-dimetiletila (D28)

Método A

Uma mistura de 2-(4-bromofenila)-4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-[alpha]f]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (150 mg, 0,38 mmol) (pode ser preparado como  
25 descrito na descrição 12), 1-metil-2-imidazolidinona (115 mg, 1,15 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (18,0 mg, 0,02 mmol), 9,9-dimetil-4,5-di(difenilfosfino)xanteno (35,0 mg, 0,06 mmol) e carbonato de césio (195 mg, 0,60

mmol) em dioxano (4 mL) foi aquecida a refluxo sob argônio para 3 horas. A mistura foi deixada resfriando a temperatura ambiente, diluída com acetato de etila, filtrado através de celite e lavado com 2x20 mL de água. As camadas combinadas de acetato de etila foram secas sobre sulfato de magnésio, filtrado e evaporados. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna eluindo com uma mistura de acetato de etila/pentano (50-100%) para fornecer o produto (D28); EM (ES+) m/e 412 [M+H]<sup>+</sup>.

10

#### Método B

Uma mistura de 2-(4-bromofenila)-4,5,7,8-tetra-  
idropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimeti-  
letila (pode ser preparado como descrito na descrição 12)  
(80 mg, 0,20 mmol), 1-metil-2-imidazolidinona (20 mg, 0,40  
15 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (9 mg, 0,01  
mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diila)di(difenilfosfano)  
(17 mg, 0,03 mmol) e carbonato de césio (98 mg, 0,3 mmol)  
foi suspenso em dioxano (4 mL) e aquecidos, sob argônio, a  
refluxo por 18 horas. Adicionais 2eq. de 1-metil-2-  
20 imidazolidinona, 0,05eq. de tris(dibenzilidenoacetona) dipa-  
ládio(0), 0,15eq. de (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diila) di  
(difenilfosfano) e 1,5eq. de carbonato de césio foram adi-  
cionado em dioxano (2 mL) e a reação mantida a refluxo, sob  
argônio, por mais 4 horas. A reação foi resfriada a tempera-  
25 tura ambiente, diluída com água e foi extraída com acetato  
de etila (x3). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas  
com água (x2), salmoura (x1), secas sobre sulfato de magné-  
sio e o solvente evaporado a vácuo. O produto bruto foi pu-

rificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila em hexano (0-30%) para fornecer o composto título (D28). EM (ES+) m/e 412 [M-<sup>1</sup>Bu]<sup>+</sup>.

#### Descrição 29

5            1-Metil-3-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazol[3,4-d] azepin-2(4H)-il)fenil]-2-imidazolidinona (D29)

#### Método A

Uma solução de 2-[4-(3-metil-2-oxo-1-imidazolidinila) fenil]-4,5,7,8-tetrahidropirazol [3,4-d] azepina-6(2H)-  
10 carboxilato de 1,1-dimetiletila (122 mg, 0,30 mmol) (pode ser preparado como descrito na descrição 28) em diclorometano (1 mL) foi tratada com ácido trifluoracético (1 mL) e agitada a temperatura ambiente por 1 hora. A mistura foi diluída com metanol e atravessado em um cartucho SCX, eluindo  
15 com metanol e então uma solução de amônia a 2M em metanol. As frações básicas foram combinadas e evaporadas para fornecer o composto título (D29); EM (ES+) m/e 312 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Método B

A uma solução de 2-[4-(3-metil-2-oxo-1-imidazolidinila)fenil]-4,5,7,8-tetrahidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-  
20 carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 28) (47 mg, 0,11 mmol) em dioxano (1 mL) foi adicionado 4M ácido clorídrico em dioxano (2 mL). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente, sob  
25 argônio, por 5 horas. A mistura reacional foi diluída com metanol e então purificada por SCX, eluindo com metanol e então amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e solvente evaporado a vácuo para fornecer o composto

título (D29). EM (ES+) m/e 312 [M+H]<sup>+</sup>.

Descrição 30

(1Z)-N-hidroxietanimidamida (D30) Uma mistura de acetonitrila (1,7 mL, 32,9 mmol) e um solução de hidroxilamina aquoso 50% (2,5 mL, 37,9 mmol) em etanol (5 mL) foi aquecida a refluxo por 4,5 horas. O solvente foi evaporado para originar um sólido branco cristalino que foi triturado com dietil éter, filtrado e seco em forno a vácuo para fornecer o produto (D30); <sup>1</sup>H NMR (d<sup>6</sup>-DMSO) δ 1,62 (3H, s), 5,34 (2H, br s), 8,65 (1H, s).

Descrição 31

6-Ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (D31)

Método A

A uma suspensão de 2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol [3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 7) (100 mg, 0,73 mmol) em diclorometano (5 mL) foi adicionado ciclobutanona (55 µL, 0,73 mmol) seguido por ácido acético (1 gota) e triacetoxiboroidreto de sódio (186 mg, 0,88 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas, então foi diluída com metanol e purificada por cartucho SCX para fornecer o composto título (D31). EM (ES+) m/e 192 [M+H]<sup>+</sup>.

Método B

2,4,5,6,7,8-Hexaidropirazol [3,4-d] azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 7) (0,13, 0,95 mmol) em diclorometano (3 mL) foi tratada com ciclobutanona (0,08 g, 1,13 mmol) e uma quantidade catalítica de ácido a-

cético. Após 10 minutos a reação foi então tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (0,42 g, 1,9 mmol) e agitada por 2 horas. A mistura reacional foi então diluída com metanol e aplicados a um cartucho SCX de troca iônica e lavado com metanol e então 2M solução de amônia em metanol. The frações contendo amônia foram então combinadas e reduzida e o produto material bruto resultante (D31) pode ser usado sem purificação adicional; (EM (ES+):  $[M+H]^+$  a m/z 192,16

#### Descrição 32

10 2-[4-(metilsulfonila)fenil]-4,5,7,8-tetraidropirazol  
[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (D32)

Uma solução de 4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d] azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 9) (75 mg, 0,32 mmol), ácido [4-(metilsulfonila)fenil]borônico (128 mg, 0,64 mmol), acetato de cobre (116 mg, 0,64 mmol), peneiras moleculares (4Å, 0,2g) e piridina (52 µL, 0,64 mmol) em diclorometano (2,5 mL) foi agitada a temperatura ambiente em contato com a atmosfera por 60 horas. A mistura foi então diluída com metanol e filtrada através de um bloco de celite lavando com metanol. O solvente foi evaporado a vácuo. O resíduo foi tomado em acetato de etila e lavado com água e bicarbonato de sódio aquoso a 5%, então seco sobre sulfato de magnésio e evaporado a vácuo. O resíduo resultante foi purificado por MDAP para fornecer o composto título (D32). EM (ES+) m/e 392  $[M+H]^+$ .

#### Descrição 33

2-[4-(1-piperidinila)fenil]-4,5,7,8-tetraidropirazol

[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (D33)

Uma solução de 2-(4-bromofenila)-4,5,7,8-tetra-  
idropirazol[3,4-de]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimeti-  
letila (pode ser preparado como descrito na descrição 12)  
5 (150 mg, 0,38 mmol), piperidine (76 µL, 0,76 mmol), [2"-  
(dicicloexilfosfanila)-2-bifenilil]dimetilamina (24 mg, 0,06  
mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (174 mg, 0,20  
mmol), e terc-butóxido de sódio (73 mg, 0,76 mmol) em dioxa-  
no (4,5 mL) foi aquecida a 120 °C em microondas (absorção  
10 normal) por 30min. A mistura reacional foi diluída com meta-  
nol e então purificada por SCX, eluindo com metanol e então  
amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o  
solvente evaporado a vácuo. O produto bruto foi purificado  
por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma  
15 mistura de acetato de etila em hexano (0-50%) para fornecer  
o composto título. EM (ES+) m/e 397 [M+H]<sup>+</sup>.

Descrição 34

2-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-4,5,7,8-  
tetraidropirazol [3,4-d] azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-  
20 dimetiletila (D34)

A uma suspensão de ácido 4-[6-{(1,1-dimeti-  
letila)oxi]carbonil}-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-  
2(4H)-il]benzóico (pode ser preparado como descrito na des-  
crição 23) (185 mg, 0,52 mmol) em diclorometano (10 mL) foi  
25 adicionado 1,1'-(oxometanodiila)di-1H-imidazol (168 mg, 1,04  
mmol) e a reação agitada a temperatura ambiente, sob argô-  
nio, durante a noite. O solvente foi evaporado a vácuo. to-  
lueno (5 mL) e então (1Z)-N-hidroxietanimidamida (pode ser

preparado como descrito na descrição 30) (116 mg, 1,56 mmol) foram adicionado e a mistura reacional aquecida, sob argônio, a refluxo durante a noite. Adicionais 2eq. de 1,1'-(oxometanodiila)di-1H-imidazol foram adicionados e a agitação mantida por mais 40 minutos. Adicionais 3eq. de (1Z)-N-hidroxi-etanimidamida foram adicionados e a agitação mantida por mais 3 horas. A reação foi resfriada a temperatura ambiente e o solvente evaporado a vácuo. A mistura bruta resultante foi diluída com diclorometano e água, e foi extraída em diclorometano (x2). As frações combinadas orgânicas foram lavadas com água (x1), secas sobre sulfato de magnésio e o solvente evaporado a vácuo para fornecer o composto título (D34). EM (ES+) m/e 340 [M-<sup>4</sup>Bu]<sup>+</sup>.

Descrição 35

15 2-[4-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (D35)

A uma solução de 2-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 34) (159 mg, 0,40 mmol) em diclorometano (12 mL) foi adicionado ácido trifluoracético (6 mL). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 30 minutos e então diluída com metanol. Reação foi purificada por SCX1 eluindo com metanol e então amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o solvente evaporado a vácuo para fornecer o composto título (D35). EM (ES+) m/e 296 [M+H]<sup>+</sup>.

Descrição 36

2-[4-(aminocarbonila)fenil]-4,5,7,8-tetraidropirazol

[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (D36)

A uma suspensão de ácido 4-[6-[[1,1-dimetiletila)oxi]carbonil]-5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzóico (pode ser preparado como descrito na descrição 23) (185 mg, 0,52 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionado 1,1'-(oxometanodiila)di-1H-imidazol (168 mg, 1,04 mmol) e a reação agitada a temperatura ambiente, sob argônio, durante a noite. Amônia (0,88M, 35 mg, 2,07 mmol) foi adicionada e a agitação mantida, sob argônio, a temperatura ambiente por 4 horas. A mistura bruta resultante foi diluída com água, e foi extraída com diclorometano (x2). As frações combinadas orgânicas foram lavadas com água (x1), secos sobre sulfato de magnésio e o solvente evaporado a vácuo para fornecer o composto título (D36). EM (ES+) m/e 301 [M-<sup>1</sup>Bu]<sup>+</sup>.

15            Descrição 37

4-(5,6,7,8-Tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (D37)

A uma solução de 2- [4- (aminocarbonila)fenil]-4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 36) (167 mg, 0,47 mmol) em diclorometano (14 mL) foi adicionado ácido trifluoracético (7 mL). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio, por 2 horas e então diluída com metanol. A reação foi purificada por SCX, eluindo com metanol e então amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o solvente evaporado a vácuo para fornecer o composto título (D37). EM (ES+) m/e 257 [M+H]<sup>+</sup>.

Descrição 38

2- [4-(Metilsulfonila)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (D38)

A uma solução de 2- [4- (metilsulfonila)fenil]-  
5 4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepina-6 (2H)-carboxilato de  
1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na des-  
crição 32) (10 mg, 0,03 mmol) em dioxano (1 mL) foi adicio-  
nado ácido clorídrico 4M em dioxano (2 mL). A mistura resul-  
tante foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio, du-  
10 rante a noite. A mistura reacional foi diluída com metanol e  
então purificada por SCX, eluindo com metanol e então amônia  
a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o sol-  
vente evaporado a vácuo para fornecer o composto título  
(D38). EM (ES+) m/e 292 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Descrição 39

2-{4-[(metilsulfonila)amino]fenil}-4,5,7,8-tetra-  
idropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimeti-  
letila (D39)

A ácido {4-[(metilsulfonila)amino]fenil}borônico  
20 (comercialmente disponível a partir de, por exemplo, Combi-  
Blocks) (127 mg, 0,29 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adi-  
cionado acetato de cobre(II) (107 mg, 0,59 mmol) e peneiras  
moleculares de 4Å (190 mg), e a reação agitada a temperatura  
ambiente, em contato com o ar, por 10 minutos. 4,5,7,8-  
25 tetraidropirazol[3,4-d] azepina-6 (2H)-carboxilato de 1,1-  
dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição  
9) (70 mg, 0,29 mmol) foi adicionado e a reação agitada a  
temperatura ambiente, em contato com o ar, durante a noite.

A mistura reacional foi diluída com metanol e filtrada através de um bloco de celite, lavando com metanol. O solvente foi evaporado a vácuo. Acetato de etila e água foram adicionados, e o produto foi extraído em acetato de etila (x3),  
5 lavado com água (x1), então solução saturada de bicarbonato de sódio (x1), e então seca sobre sulfato de magnésio. O solvente foi evaporado a vácuo. O produto material bruto resultante foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila em hexano (0-50%). Frações relevantes foram combinadas e o solvente  
10 evaporado a vácuo. O produto material bruto resultante foi purificado ainda por Mass Directed Autopreparation para fornecer o composto título (D39). EM (ES+) m/e 407 [M+H]<sup>+</sup>.

Descrição 40

15 N-[4-(5,6,7,8-Tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-ila)fenil]metanosulfonamida (D40)

A uma solução de 2-{4-[(metilsulfonila) amino] fenil}-4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d] azepina-6 (2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na  
20 descrição 39) (16 mg, 0,039 mmol) em dioxano (1 mL) foi adicionado ácido clorídrico 4M em dioxano (2 mL). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio, durante a noite. A mistura reacional foi diluída com metanol e então purificada por SCX, eluindo com metanol e então amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o  
25 solvente evaporado a vácuo para fornecer o composto título (D40). EM (ES+) m/e 307 [M+H]<sup>+</sup>.

Descrição 41

2-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-4,5,7,8-tetra-  
idropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimeti-  
letila (D41)

A uma suspensão de ácido 4-[6-[(1,1-dimeti-  
 5 letila)oxi]carbonil]-5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-d]azepin-  
 2(4H)-il]benzóico (pode ser preparado como descrito na des-  
 crição 23) (185 mg, 0,52 mmol) em diclorometano (10 mL) foi  
 adicionado 1,1'-(oxometanodiila)di-1H-imidazol (168 mg, 1,04  
 mmol) e a reação agitada a temperatura ambiente, sob argô-  
 10 nio, durante a noite. Dimetilamina (93 mg, 2,07 mmol) foi  
 adicionada e a agitação mantida, sob argônio, a temperatura  
 ambiente por 4 horas. A mistura bruta resultante foi diluída  
 com água, e foi extraída com diclorometano (x2). As frações  
 combinadas orgânicas foram lavadas com água (x1), secas so-  
 15 bre sulfato de magnésio e o solvente evaporado a vácuo para  
 fornecer o composto título (D41). EM (ES+) m/e 385 [M+H]<sup>+</sup>.

Descrição 42

N,N-Dimetil-4-(5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d] a-  
zepin-2(4H)-il)benzamida (D42)

A uma solução de 2-{4-[(dimetilarnino) carbonil]  
 20 fenil}-4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato  
 de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na  
 descrição 41) (194 mg, 0,50 mmol) em diclorometano (14 mL)  
 foi adicionado ácido trifluoracético (7 mL). A mistura re-  
 25 sultante foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio,  
 por 2 horas e então diluída com metanol. Reação foi purifi-  
 cada por SCX, eluindo com metanol e então amônia a  
 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o solvente

evaporado a vácuo. O produto bruto resultante foi ainda purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol/diclorometano (0-3%) para fornecer o composto título (D42). EM (ES+) m/e 285 [M+H]<sup>+</sup>.

Descrição 43

2-[4-(1-Piperidinila)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (D43)

A uma solução de 2-[4-(1-piperidinila)fenil]-4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-Gf]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletela (pode ser preparado como descrito na descrição 33) (70 mg, 0,18 mmol) em dioxano (1 mL) foi adicionado ácido clorídrico 4M em dioxano (2 mL). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio, durante a noite. A mistura reacional foi diluída com metanol e então purificada por SCX, eluindo com metanol e então amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o solvente evaporado a vácuo para fornecer o composto título (D43). EM (ES+) m/e 297 [M+H]<sup>+</sup>.

Descrição 44

2-[4-(1-pirrolidinila)fenil]-4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletela (D44)

Uma mistura de 2-(4-bromofenila)-4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletela (pode ser preparado como descrito na descrição 12) (200 mg, 0,51 mmol), pirrolidina (73 mg, 1,02 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (234 mg, 0,26 mmol),

[2'-(dicroexilfosfanila)-2-bifenilil]dimetilamina (30 mg, 0,05 mmol) e terc-butóxido de sódio (98 mg, 1,02 mmol) em dioxano (4 mL) foi aquecida a 120 °C em microondas (absorção normal) para 30 minutos. A mistura reacional foi diluída com metanol e então purificada por SCX, eluindo com metanol e então amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o solvente evaporado a vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila em hexano (0-40%) para fornecer o composto título (D44). EM (ES+) m/e 383 [M+H]<sup>+</sup>.

Descrição 45

2-[4-(1-Pirrolidinila)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (D45)

A uma solução de 2-[4-(1-pirrolidinila)fenil]-4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 44) (79 mg, 0,21 mmol) em dioxano (3 mL) foi adicionado 4M ácido clorídrico em dioxano (2 mL). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio, durante a noite. A mistura reacional foi diluída com metanol e então purificada por SCX, eluindo com metanol e então amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o solvente evaporado a vácuo para fornecer o composto título (D45). EM (ES+) m/e 283 [M+H]<sup>+</sup>

Descrição 46

2-Fenil-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (D46)

Uma solução de 2-(4-bromofenila)-6-(fenilmetila)-

2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 14) (49 mg, 0,13 mmol) em etanol (5 mL) com paládio (10% Pd/C Pasta) como um catalisador (10 mg) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante a noite. No dia seguinte, a mistura resultante foi filtrada através de celite e para fornecer o composto título que pode ser usado sem purificação adicional (D46). EM (ES+) m/e 214 [M+H]<sup>+</sup>

Descrição 47

10 3-oxo-2-[1-(fenilmetila)-4-piperidinil]-3,3a,4,5,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (D47)

Uma mistura de diidrocloreto de 4-hidrazino-1-(fenilmetila)piperidina (comercialmente disponível a partir de, por exemplo, Aurora Screening Library) (2,68 g, 9,63 mmol) e terc-butanol (60 mL) foi adicionado a 5-oxoexaidro-1H-azepina-1,4-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletila) 4-etila (pode ser preparado como descrito em Synthetic Communications (1992), 22(9), 1249-58) (2,50 g, 8,76 mmol) seguido por trietilamina (7,33 mL, 52,59 mmol) e a suspensão resultante warmed a refluxo por -10 min sob Argônio. The resulting clear yellow solução foi então mantidos a esta temperatura para 65 h. A mistura foi então deixada resfriando a temperatura ambiente por ~2 h e a mistura reduzida a vácuo para originar um resíduo colorido sólido cremoso. Purificação por cromatografia em sílica gel eluindo com diclorometano:metanol 50:1 --> 25:1 -> 10:1 forneceu um produto que foi particionado entre água e diclorometano (100 mL cada) as camadas separa-

das e a camada orgânica lavadas com mais água (100 mL), seguido por salmoura (100 mL) e então seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e reduzida para originar o composto título (D47). EM (ES+) m/e 427 [M+H]<sup>+</sup>.

5                    Descrição 48

2-[1-(fenilmetila)-4-piperidinil]-3-[[trifluormetila) sulfonil]oxi}-3,3a,4,5,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (D48)

Uma solução de 3-oxo-2-[1-(fenilmetila)-4-piperidinil]-3,3a,4,5,7,8-hexaidropirazol [3,4-d] azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 47) (278 mg, 0,65 mmol) em diclorometano (8 mL) foi tratada com diisopropiletilamina (0,36 mL, 2,07 mmol) seguido por 1,1,1-trifluor-*N*-fenil-*N*-[[trifluormetila)sulfonil]metanosulfonamida (373 mg, 1,04 mmol) e a solução resultante aquecida a refluxo por 5 min e então mantidos a esta temperatura sob Argônio, para 22,5 h. A mistura foi então deixada resfriando por 3,5 h e então reduzida a vácuo. Purificação por cromatografia em sílica gel eluindo com hexano:acetato de etila 10:1 -> 7:1 -> 5:1 -> 3:1 -> 1:1 forneceu o composto título (D48). EM (ES+) m/e 559 [M+H]<sup>+</sup>.

Descrição 49

2-(4-piperidinila)-4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (D49)

25                    Uma mistura de 2-[1-(fenilmetila)-4-piperidinil]-3- [[trifluormetila) sulfonil] oxil}-3,3a,4,5,7,8-hexaidropirazol [3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 48) (355 mg,

0,64 mmol) em acetato de etila (9 mL) e metanol (3 mL) foi tratada com trietilamina (0,443 mL, 3,18 mmol) e então Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20% por peso, 70 mg) e a mistura resultante agitada sob uma atmosfera de H<sub>2</sub> para 18,5 h. A mistura foi então filtrada através de Kieselguhr e reduzida a vácuo. A purificação por Mass Directed Autopreparation forneceu o composto título (D49). EM (ES+) m/e 321 [M+H]<sup>+</sup>.

Descrição 50

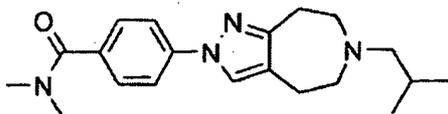
2-[1-(6-metil-3-piridinila)-4-piperidinil]-4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d] azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (D50)

2-(4-piperidinila)-4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 49) (65 mg, 0,21 mmol), 5-bromo-2-metilpiridina (52 mg, 0,30 mmol), acetato de paládio (5 mg, 0,02 mmol), (+/-) BINAP (25 mg, 0,04 mmol), terc-butóxido de sódio (39 mg, 0,041 mmol) e dioxano (2 mL) foram misturados e aquecida a refluxo sob Argônio e mantidos a esta temperatura para 14 h. Após adicional 1,5 h, mais 5-bromo-2-metilpiridina (1,5 eq), acetato de paládio (0,1 eq), (+/-) BINAP (0,2 eq) e terc-butóxido de sódio (2 eq) foram adicionado e a mistura agitada a refluxo sob Argônio para adicional 7 h. A mistura foi então deixada resfriando por 45 min e foi então diluída com metanol e purificada por SCX eluindo com metanol, então 2M metanol/NH<sub>3</sub>. Purificada ainda por SPE(Si) eluindo com diclorometano:metanol 50:1 -> 25:1 -> 10:1. Purificação adicional por Mass Directed Autopreparation forneceu o composto título (D50). EM (ES+) m/e 412

[M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 1

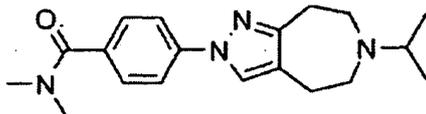
*N,N*-Dimetil-4-[6-(2-metilpropila)-5,6,7,8-tetra-  
idropirazol[3,4-*d*]azepin-2(4H)-il]benzamida (E1)



5 Uma solução de *N,N*-dimetil-4-(5,6,7,8-tetraidro-  
pirazol[3,4-*d*]azepin-2(4H)-ila)benzamida (24,0 mg, 0,085  
mmol) (pode ser preparado como descrito na descrição 42) em  
diclorometano (2 mL) foi tratada com 2-metilpropanal (16,0  
μL, 0,17 mmol) e ácido acético (1 gota) e agitada a tempera-  
10 tura ambiente. Triacetoxiboroidreto de sódio (36,0 mg, 0,17  
mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada a temperatura  
ambiente por aproximadamente 50 horas. A mistura foi diluída  
com metanol e atravessado em um cartucho SCX eluindo com me-  
tanol e então uma solução de amônia a 2M em metanol. As fra-  
15 ções básicas foram combinadas e evaporadas para fornecer o  
composto título (E1); EM (ES+) m/e 357 [M+NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

Exemplo 2

*N,N*-Dimetil-4-[6-(1-metiletila)-5,6,7,8-tetraidro-  
pirazol[3,4-*d*]azepin-2(4H)-il]benzamida (E2)

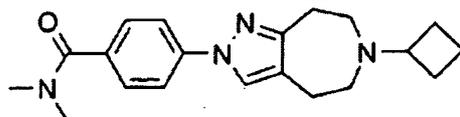


20 *N,N*-Dimetil-4-[6-(1-metiletila)-5,6,7,8-tetraidro-  
pirazol[3,4-*d*]azepin-2(4H)-il]benzamida (E2) pode ser pre-  
parada a partir de *N,N*-dimetil-4-(5, 6,7,8-tetraidro-  
pirazol[3,4-*d*]azepin-2(4H)-il)benzamida (pode ser preparado

como descrito na descrição 42) (24,0 mg, 0,085 mmol) usando um processo análogo ao descrito no exemplo 1 substituindo 2-metilpropanal para acetona. EM (ES+) m/e 327 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 3

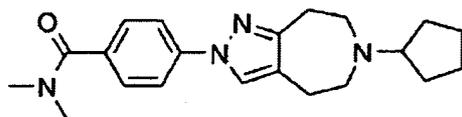
5            4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-N,N-dimetilbenzamida (E3)



4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-N,N-dimetilbenzamida (E3) pode ser preparados a partir de N,N-dimetil-4-(5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (pode ser preparado como descrito na descrição 42) (24,0 mg, 0,085 mmol) usando um processo análogo ao descrito no exemplo 1 substituindo 2-metilpropanal para ciclobutanona. EM (ES+) m/e 339 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 4

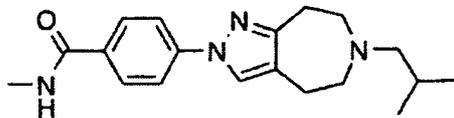
15            4-(6-Ciclopentil-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-N,N-dimetilbenzamida (E4)



4-(6-Ciclopentil-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-N,N-dimetilbenzamida (E4) pode ser preparados a partir de N,N-dimetil-4-(5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (pode ser preparado como descrito na descrição 42) (24,0 mg, 0,085 mmol) usando um processo análogo ao descrito no exemplo 1 substituindo 2-metilpropanal para ciclopentanone. EM (ES+) m/e 353 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 5

N-Metil-4- [6- (2-metilpropila)-5,6,7,8-tetraidro-  
pirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzamida (E5)

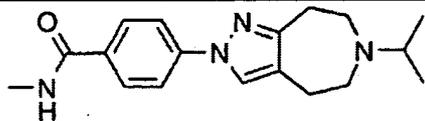


Uma solução de N-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidropi-  
 razol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (pode ser preparado  
 5 como descrito na descrição 25) (30,0 mg, 0,11 mmol) em di-  
 clorometano (3 mL) foi tratada com 2-metilpropanal (20,0  $\mu$ L,  
 0,22 mmol) e ácido acético (1 gota) e agitada a temperatura  
 ambiente. Triacetoxiboroidreto de sódio (47,0 mg, 0,22 mmol)  
 foi adicionado e a mistura foi agitada a temperatura ambien-  
 10 te durante a noite. A mistura foi diluída com metanol e a-  
 travessado em um cartucho SCX eluindo com metanol e então  
 uma solução de amônia a 2M em metanol. As frações básicas  
 foram combinadas e evaporadas para fornecer o composto títu-  
 lo (E5); EM (ES+) m/e 327 [M+NH<sub>3</sub>]

15

Exemplo 6

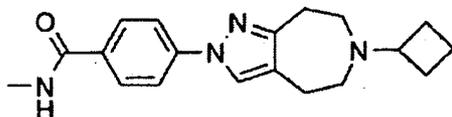
N-Metil-4- [6- (1-metiletila)-5,6,7,8-tetraidropi-  
razol[3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzamida (E6)



N-Metil-4-[6-(1-metiletila)-5,6,7,8-tetrahidropirazol  
 [3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzamida (E6) pode ser preparados a  
 20 partir de N-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidropirazol[3,4-d]azepin-  
 2(4H)-il)benzamida (pode ser preparado como descrito na des-  
 crição 25) (30,0 mg, 0,11 mmol) usando um processo análogo  
 ao descrito no exemplo 5 substituindo 2-metilpropanal por  
 acetona. EM (ES+) m/e 313 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 7

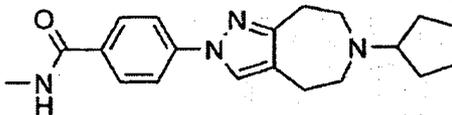
4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-N-metilbenzamida (E7)



4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-N-metilbenzamida (E7) pode ser preparados a partir de N-metil-4-(5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-ila)benzamida (pode ser preparado como descrito na descrição 25) (30,0 mg, 0,11 mmol) usando um processo análogo ao descrito no exemplo 5 substituindo 2-metilpropanal por ciclobutanona. EM (ES+) m/e 325 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 8

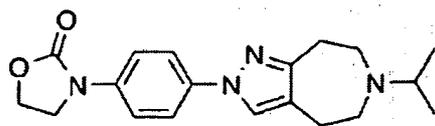
4-(6-Ciclopentil-5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-d]azepin-2(4H)-il)-N-metilbenzamida (E8)



4-(6-Ciclopentil-5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-d]azepin-2(4H)-il)-N-metilbenzamida (E8) pode ser preparados a partir de N-metil-4-(5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-ila)benzamida (pode ser preparado como descrito na descrição 25) (30,0 mg, 0,11 mmol) usando um processo análogo ao descrito no exemplo 5 substituindo 2-metilpropanal por ciclopentanone. EM (ES+) m/e 339 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 9

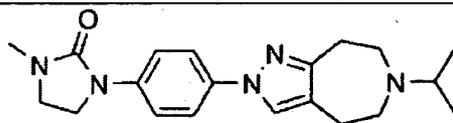
3-{4-[6-(1-Metiletil)-5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-1,3-oxazolidin-2-ona (E9)



Uma solução de 3-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (25,0 mg, 0,08 mmol) (pode ser preparado como descrito na descrição 27) em diclorometano (3 mL) foi tratada com acetona (25,0  $\mu$ L, 0,34 mmol) e ácido acético (1 gota) e agitada a temperatura ambiente. Triacetoxiboroidreto de sódio (72,0 mg, 0,34 mmol) foi adicionado e a mistura agitada por 3 horas e então durante a noite. A mistura foi diluída com metanol e atravessado em um cartucho SCX eluindo com metanol e então uma solução de amônia a 2M em metanol. As frações básicas foram combinadas e evaporadas para fornecer o composto título (E9); EM (ES+) m/e 341 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 10

1-Metil-3-{4-[6-(1-metiletila)-5,6,7,8-tetrahidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-2-imidazolidinona (E10)



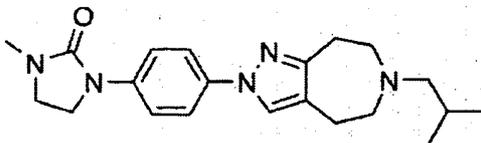
Uma solução de 1-metil-3-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-imidazolidinona (pode ser preparado como descrito na descrição 29) (44,0 mg, 0,14 mmol) em diclorometano (3 mL) foi tratada com acetona (41  $\mu$ L, 0,56 mmol) e ácido acético (1 gota) e agitada a temperatura ambiente. Triacetoxiboroidreto de sódio (60,0 mg, 0,28 mmol) foi adicionado e a mistura agitada por 3 horas e então durante a noite com um ainda porção de acetona e triacetoxiboroidreto de sódio adicionado. A mistura foi diluída com

metanol e atravessado em um cartucho SCX eluindo com metanol e então uma solução de amônia a 2M em metanol. As frações básicas foram combinadas e evaporadas para fornecer o composto título (E10); EM (ES+) m/e 354 [M+H]<sup>+</sup>.

5

Exemplo 11

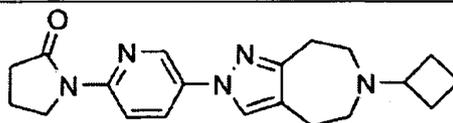
1-Metil-3- {4- [6- (2-metilpropila)-5,6,7,8-tetra-  
idro-pirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-2-imidazolidinona  
(E11)



1-Metil-3- {4- [6- (2-metilpropila)-5,6,7,8-tetra-  
10 idropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-2-imidazolidinona  
(E11) pode ser preparados a partir de 1-metil-3-[4-(5,6,7,8-  
tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil]-2-imidazolidinona  
(pode ser preparado como descrito na descrição 29) (44,0 mg,  
0,14 mmol) usando um processo análogo ao descrito no exemplo  
15 10 substituindo acetona para 2-metilpropanal. EM (ES+) m/e  
368 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 12

1-[5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidropirazol[3,4-d]  
azepin-2(4H)-il)-2-piridinil]-2-pirrolidona (E12)



20

Método A

A uma solução de 1-[5-(5,6,7,8-tetrahidropi-  
razol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-2-piridinil]-2-pirrolidona (po-  
de ser preparado como descrito na descrição 19) (12,0 mg,  
0,04 mmol) em diclorometano (2 mL) e ácido acético (2 gotas)

foi adicionado ciclobutanona (5,0  $\mu$ L, 0,06 mmol). A mistura resultante foi deixada agitando a RT para 10 min. Triacetoxiboroidreto de sódio (13,0 mg, 0,06 mmol) foi então adicionado e a agitação mantida para 1 hora. A mistura reacional  
5 foi diluída com metanol e aplicados a um cartucho SCX (Varian bond-elute, 5g) e lavado com metanol seguido por uma mistura de amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas, evaporadas e purificadas ainda por cromatografia em sílica, eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol/diclorometano (0-3%) para fornecer o composto título  
10 (E12). EM (ES+) m/e 352 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Método B

A uma solução de 1-[5-(5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-d]azepin-2(4H)-il)-2-piridinil]-2-pirrolidona (pode ser  
15 preparado como descrito na descrição 19) (12,0 mg, 0,04 mmol) em diclorometano (2 mL) e ácido acético (2 gotas) foi adicionado ciclobutanona (5,00  $\mu$ L, 0,06 mmol), seguido por triacetoxiboroidreto de sódio (13,0 mg, 0,06 mmol) . A mistura resultante foi deixada agitando a temperatura ambiente  
20 por 1 hora, diluída com metanol e atravessado em um 5g cartucho SCX, eluindo com metanol então uma solução de amônia a 2M em metanol. A fração básica foi combinada, evaporada e purificadas por cromatografia de coluna eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol e diclorometano (0-3%) para  
25 fornecer o produto (E12); EM (ES+) m/e 352 [M+H]<sup>+</sup>.

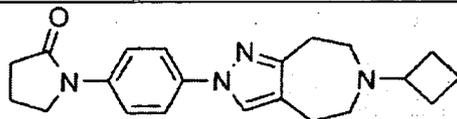
#### Método C

A uma solução de 1-[5-(5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-de]azepin-2 (4H)-il)-2-piridinil]-2-pirrolidona (pode

ser preparado como descrito na descrição 19) (11 mg, 0,04 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionado ciclobutanona (6 µL, 0,05 mmol) seguido por ácido acético (2 gotas) e triacetoxiboroidreto de sódio (17 mg, 0,05 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2 horas, então foi diluída com metanol e purificada por cartucho SCX para fornecer o composto título (E12). EM (ES+) m/e 352 [M+H]<sup>+</sup>.

### Exemplo 13

1-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidona (E13)



### Método A

A uma solução de 1-[4-(5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidona (pode ser preparado como descrito na descrição 22) (10,0 mg, 0,03 mmol) em diclorometano (2 mL) e ácido acético (2 gotas) foi adicionado ciclobutanona (4,0 µL, 0,05 mmol). A mistura resultante foi deixada agitando a temperatura ambiente por 10 min. Triacetoxiboroidreto de sódio (11,0 mg, 0,05 mmol) foi então adicionado e a agitação mantida para 1 hora. A mistura reacional foi diluída com metanol e aplicados a um cartucho SCX (Varian bond-elute, 5g) e lavado com metanol seguido por uma mistura de amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas, evaporadas e purificadas ainda por cromatografia em sílica, eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol/diclorometano (0-3%) para fornecer o composto título (E13). EM (ES+) m/e 351 [M+H]<sup>+</sup>.

### Método B

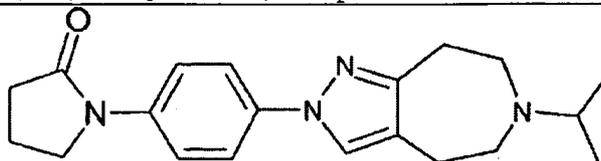
A uma solução de 1-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazol [3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidona (pode ser preparado como descrito na descrição 22) (32,0 mg, 0,11 mmol) em diclorometano (2 mL) e ácido acético (2 gotas) foi adicionado ciclobutanona (12,0 µL, 0,16 mmol), seguido por triacetoxiboroidreto de sódio (34,0 mg, 0,16 mmol) após aproximadamente 10 minutos. A mistura foi deixada agitando a temperatura ambiente por 30 minutos antes um ainda porção de ciclobutanona (12,0 µL, 0,16 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (34,0 mg, 0,16 mmol) foram adicionado. Após agitar a temperatura ambiente por 30 minutos a reação foi extinta com metanol e atravessado em um 2g cartucho SCX, eluindo com metanol então uma solução de amônia a 2M em metanol. A fração básica foi combinada e evaporada para fornecer o produto (E13); EM (ES+) m/e 351 [M+H]<sup>+</sup>.

### Método C

Uma mistura de 1-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidona (pode ser preparado como descrito na descrição 22) (65 mg, 0,22 mmol) em diclorometano (4 mL) foi tratada com ciclobutanona (0,033 mL, 0,44 mmol) seguido por triacetoxiboroidreto de sódio (93 mg, 0,44 mmol). A mistura resultante foi então agitada sob Argônio para 14,25 horas. A mistura foi então diluída com metanol (5 mL) e purificada por SCX eluindo com metanol e então amônia/metanol (2M). The adequado fractions foram combinadas, reduzida e triturado com dietil éter para fornecer o produto (E 13).

Exemplo 14

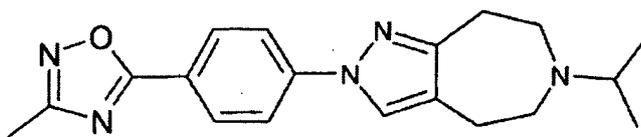
1- {4- [6- (1-Metiletila)-5,6,7,8-tetraidropirazol  
[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-2-pirrolidona (E14)



A uma solução de 1-[4-(5,6,7,8-tetraidropirazol  
 5 [3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil]-2-pirrolidona (pode ser prepa-  
 rado como descrito na descrição 22) (45 mg, 0,15 mmol) em  
 diclorometano (3 mL) foi adicionado acetona (17 mg, 0,30  
 mmol) e ácido acético (2 gotas). A mistura resultante foi  
 agitada a temperatura ambiente, sob argônio, para 20 minu-  
 10 tos. Triacetoxiboroidreto de sódio (64 mg, 0,30 mmol) foi  
 adicionado e a agitação mantida para 22 horas. Adicionais  
 2eq. de acetona (17 mg, 0,30 mmol) foi adicionado, e após um  
 ainda 20 minutos um ainda 2eq. de triacetoxiboroidreto de  
 sódio (64 mg, 0,30 mmol) foi adicionado e a agitação mantida  
 15 para 3 horas. A mistura bruta resultante foi diluída com me-  
 tanol e então purificada por SCX, eluindo com metanol e en-  
 tão com amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combi-  
 nadas e o solvente evaporado a vácuo. O produto bruto foi  
 triturado com éter, filtrado então triturado com acetato de  
 20 etila para fornecer o composto título (E14). EM (ES+) m/e  
 339 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 15

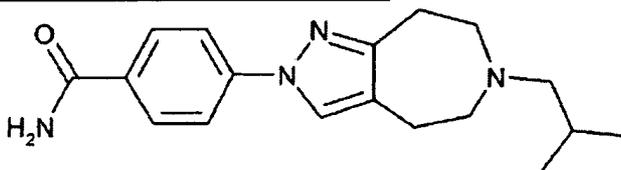
6- (1-Metiletila)-2-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-  
il]fenil]-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (E15)



A uma solução de 2-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il) fenil]-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d] azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 35) (31 mg, 0,10 mmol) em diclorometano (4 mL) foi adicionado acetona (24 mg, 0,42 mmol) e ácido acético (3 gotas). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio, para 20minut.es. Triacetoxiboroidreto de sódio (89 mg, 0,42 mmol) foi adicionado e a agitação mantida durante a noite. A mistura bruta resultante foi diluída com metanol e então purificada por SCX1 eluindo com metanol e então com amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o solvente evaporado a vácuo. O produto bruto foi purificada ainda por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol/diclorometano (0-1%). O produto bruto resultante foi purificada ainda por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol/diclorometano (0-1%) para fornecer o composto título (E15). EM (ES+) m/e 338 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 16

20 4-[6-(2-Metilpropila)-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d] azepin-2(4H)-il]benzamida (E16)

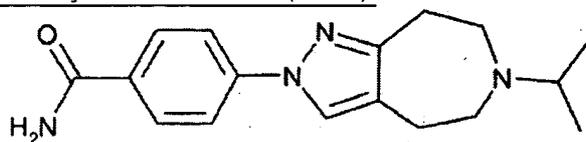


A uma solução de 4-(5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (pode ser preparado como descri-

to na descrição 37) (31 mg, 0,12 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionado 2-metilpropanal (17 mg, 0,24 mmol) e ácido acético (2 gotas). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio, para 20 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (51 mg, 0,24 mmol) foi adicionado e a agitação mantida por 2 horas. A mistura bruta resultante foi diluída com metanol e então purificada por SCX, eluindo com metanol e então com amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o solvente evaporado a vácuo para fornecer o composto título (E16). EM (ES+) m/e 313 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 17

4- [6-(1-Metiletila)-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d] azepin-2(4H)-il]benzamida (E17)

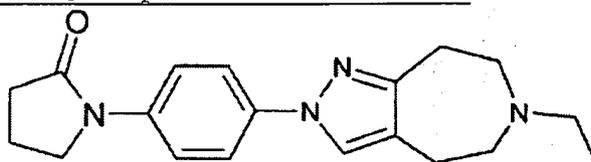


A uma solução de 4-(5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (pode ser preparado como descrito na descrição 37) (31 mg, 0,12 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionado acetona (14 mg, 0,24 mmol) e ácido acético (2 gotas). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio, para 20 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (51 mg, 0,24 mmol) foi adicionado e a agitação mantida por 2 horas. Adicionais 6eq. de acetona foi adicionado e a agitação mantida pelo final-de-semana. Metanol foi adicionado e a mistura bruta foi purificada por SCX, eluindo com metanol e então com amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o solvente evaporado a vácuo. O produto bruto foi triturado com éter e filtrado para forne-

cer o composto título (E17). EM (ES+) m/e 299 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 18

1-[4-(6-Etil-5,6,7,8-tetrahidropirazol [3,4-d] azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidona (E18)



5 A uma solução de 1-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazol [3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidona (pode ser preparado como descrito na descrição 22) (50 mg, 0,17 mmol) em etanol (5 mL) foi adicionado carbonato de potássio (70 mg, 0,51 mmol) e iodoetano (53 mg, 0,34 mmol). A mistura resul-

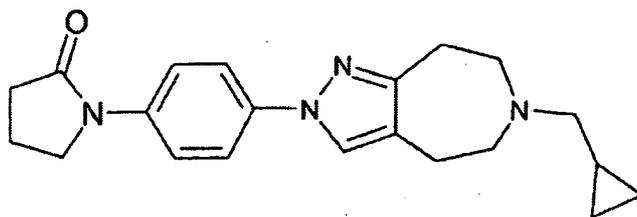
10 tante foi aquecida a refluxo, sob argônio, por 18 horas. Adicionais 3eq. de carbonato de potássio em etanol (2 mL) foi adicionado, e a agitação mantida pelo final-de-semana. Reação foi removido a partir de heat e etanol (~20 mL) foi adicionado. Reação foi purificada por SCX, eluindo com metanol

15 e então com amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o solvente evaporado a vácuo. O produto material bruto resultante foi purificado ainda por cromatografia de coluna em sílica gel eluindo com uma mistura de metanol em diclorometano (100:1-10:1) para fornecer o composto título

20 lo (E18). EM (ES+) m/e 325 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 19

1-{4-[6-(Ciclopropilmetila)-5,6,7,8-tetrahidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-2-pirrolidona (E19)

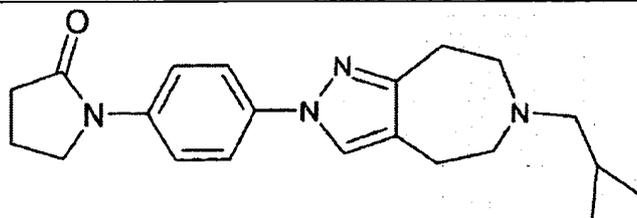


A uma solução de 1-[4-(5,6,7,8-tetraidropirazol  
[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidona (pode ser prepa-  
rado como descrito na descrição 22) (55 mg, 0,10 mmol) em  
diclorometano (5 mL) foi adicionado ciclopropilacetaldeído  
5 (26 mg, 0,30 mmol) e ácido acético (3 gotas). A mistura re-  
sultante foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio,  
para 20 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (64 mg, 0,30  
mmol) foi adicionado e a agitação mantida por 18 horas. A  
mistura bruta resultante foi diluída com metanol e então pu-  
rificada por SCX, eluindo com metanol e então com amônia a  
10 2M/metanol. As frações básicas foram collected e o solvente  
evaporado a vácuo. O produto bruto foi triturado com acetato  
de etila para fornecer o composto título (E19). EM (ES+) m/e  
351 [M+H]<sup>+</sup>.

15

Exemplo 20

1- {4-[6-(2-Metilpropila)-5,6,7,8-tetraidropirazol  
[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-2-pirrolidona (E20)

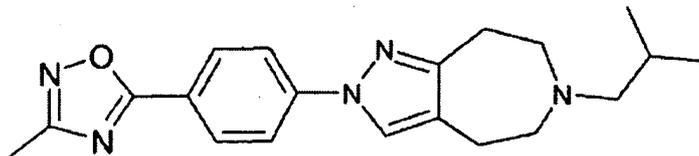


A uma solução de 1-[4-(5,6,7,8-tetraidropirazol  
[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidona (pode ser prepa-  
20 rado como descrito na descrição 22) (55 mg, 0,10 mmol) em  
diclorometano (5 mL) foi adicionado 2-metilpropanal (27 mg,

0,30 mmol) e ácido acético (3 gotas). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio, para 20 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (64 mg, 0,30 mmol) foi adicionado e a agitação mantida por 18 horas. A mistura bruta resultante foi diluída com metanol e então purificada por SCX, eluindo com metanol e então com amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o solvente evaporado a vácuo. O produto bruto foi triturado com acetato de etila para fornecer o composto título (E20). EM (ES+) m/e 353 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 21

2-[4-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il) fenil]-6-(2-metilpropila)-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina  
(E21)



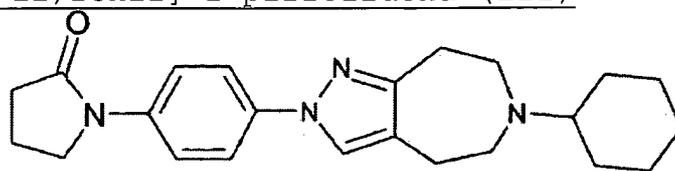
15 A uma solução de 2-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il) fenil]-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol [3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 35) (31 mg, 0,10 mmol) em diclorometano (4 mL) foi adicionado 2-metilpropanal (30 mg, 0,42 mmol) e ácido acético (3 gotas). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio, para 20 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (89 mg, 0,42 mmol) foi adicionado e a agitação mantida durante a noite. A mistura bruta resultante foi diluída com metanol e então purificada por SCX, eluindo com metanol e então com amônia a 20 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o solvente 25

evaporado a vácuo. O produto bruto foi purificado ainda por cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol em diclorometano (0-1%) para fornecer o composto título (E21). EM (ES+) m/e 352 [M+H]<sup>+</sup>.

5

Exemplo 22

1-[4-(6-Cicloexil-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidona (E22)

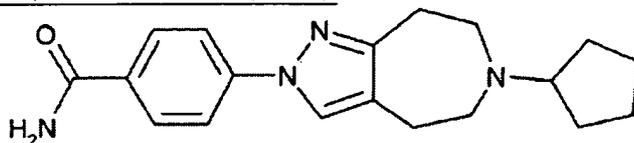


A uma solução de 1-[4-(5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidona (pode ser preparado como descrito na descrição 22) (45 mg, 0,15 mmol) em diclorometano (3 mL) foram adicionados cicloexanona (29 mg, 0,30 mmol) e ácido acético (2 gotas). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio, para 20 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (64 mg, 0,30 mmol) foi adicionado e a agitação mantida para 22 horas. Adicionais 2eq. de cicloexanona (29 mg, 0,30 mmol) foi adicionado, e após um ainda 20 minutos um ainda 2eq. de triacetoxiboroidreto de sódio (64 mg, 0,30 mmol) foi adicionado e a agitação mantida para 3 horas. A mistura bruta resultante foi diluída com metanol e então purificada por SCX, eluindo com metanol e então com amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o solvente evaporado a vácuo para fornecer o composto título (E22). EM (ES+) m/e 379 [M+H]<sup>+</sup>.

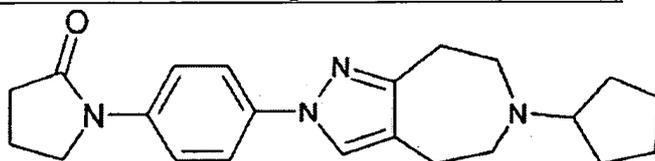
25

Exemplo 23

4-(6-Ciclopentil-5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-d]

azepin-2(4H)-il)benzamida (E23)

A uma solução de 4-(5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (pode ser preparado como descrito na descrição 37) (31 mg, 0,12 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionado ciclopentanona (20 mg, 0,24 mmol) e ácido acético (2 gotas). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio, para 20 minutos. Triacetoxiboridreto de sódio (51 mg, 0,24 mmol) foi adicionado e a agitação mantida por 2 horas. Adicionais 6eq. de ciclopentanona foi adicionado e a agitação mantida pelo final-de-semana. Metanol foi adicionado e a mistura bruta foi purificada por SCX, eluindo com metanol e então com amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o solvente evaporado a vácuo para fornecer o composto título (E23). EM (ES+) m/e 325 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 241-[4-(6-Ciclopentil-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidona (E24)

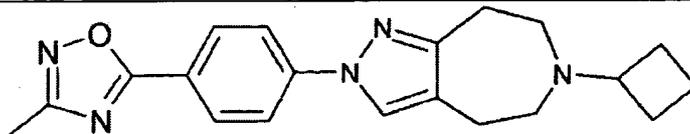
A uma solução de 1-[4-(5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidona (pode ser preparado como descrito na descrição 22) (45 mg, 0,15 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionado ciclopentanona (26 mg, 0,30 mmol) e ácido acético (2 gotas). A mistura resultante

foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio, para 20 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (64 mg, 0,30 mmol) foi adicionado e a agitação mantida para 1,5 hora. A mistura bruta resultante foi diluída com metanol e então purificada por SCX, eluindo com metanol e então com amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o solvente evaporado a vácuo. O produto bruto foi triturado com éter para fornecer o composto título (E24). EM (ES+) m/e 365 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Exemplo 25

6- Ciclobutil-2 [4- (3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il) fenil]-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (E25)



15

A uma solução de 2-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (preparado como descrito na descrição 35) (31 mg, 0,10 mmol) em diclorometano (4 mL) foi adicionado ciclobutanona (30 mg, 0,42 mmol) e ácido acético (3 gotas). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio, para 20 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (89 mg, 0,42 mmol) foi

20

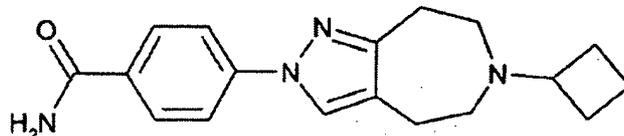
adicionado e a agitação mantida durante a noite. A mistura bruta resultante foi diluída com metanol e então purificada por SCX, eluindo com metanol e então com amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o solvente evaporado a vácuo para fornecer o composto título (E25). EM

25

(ES+) m/e 350 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 26

4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (E26)

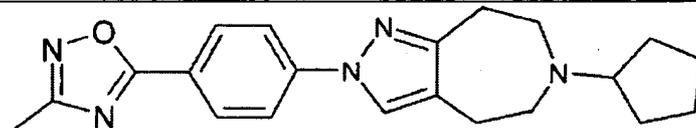


A uma solução de 4-(5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (pode ser preparado como descrito na descrição 37) (31 mg, 0,12 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionado ciclobutanona (17 mg, 0,24 mmol) e ácido acético (2 gotas). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio, para 20 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (51 mg, 0,24 mmol) foi adicionado e a agitação mantida por 2 horas. Metanol foi adicionado e a mistura bruta foi purificada por SCX, eluindo com metanol e então com amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o solvente evaporado a vácuo para fornecer o composto título (E26). EM (ES+) m/e 311 [M+H]<sup>+</sup>.

15

Exemplo 27

6- Ciclopentil-2-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (E27)

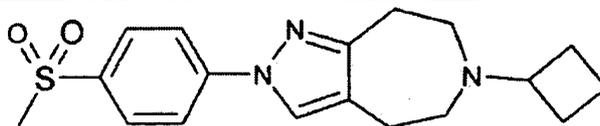


A uma solução de 2-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 35) (31 mg, 0,10 mmol) em diclorometano (4 mL) foi adicionado ciclopentanona (35 mg, 0,42 mmol) e ácido acético (3 gotas). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio, para 20 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (89 mg, 0,42

mmol) foi adicionado e a agitação mantida durante a noite. A mistura bruta resultante foi diluída com metanol e então purificada por SCX, eluindo com metanol e então com amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o solvente evaporado a vácuo para fornecer o composto título (E27). EM (ES+) m/e 364 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 28

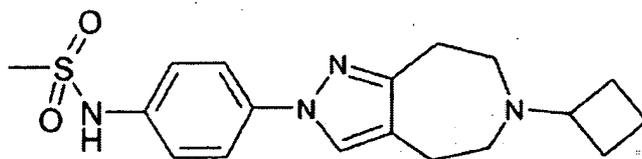
6-Ciclobutil-2-[4-(metilsulfonila)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (E28)



10 A uma solução de 2-[4-(metilsulfonila)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 38) (4 mg, 0,014 mmol) em diclorometano (2 mL) foi adicionado ciclobutanona (7 mg, 0,096 mmol) e ácido acético (1 gota). A mistura resultante foi a-  
15 gitada a temperatura ambiente, sob argônio, para 20 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (20 mg, 0,096 mmol) foi adicionado e a agitação mantida durante a noite. A mistura reacional resultante foi diluída com metanol e purificada por SCX, eluindo com metanol e então com amônia a 2M/metanol. As  
20 frações básicas foram combinadas e o solvente evaporado a vácuo para fornecer o composto título (E28). EM (ES+) m/e 346 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 29

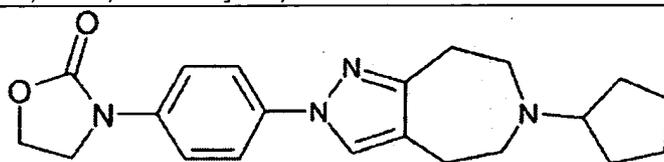
25 N-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-ila)fenil]metanosulfonamida (E29)



A uma solução de *N*-[4-(5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-*d*]azepin-2(4H)-ila)fenil]metanosulfonamida (pode ser preparado como descrito na descrição 40) (12 mg, 0,04 mmol) em diclorometano (2 mL) foi adicionado ciclobutanona (14 mg, 0,20 mmol) e ácido acético (1 gota). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio, para 30 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (42 mg, 0,20 mmol) foi adicionado e a agitação mantida para 1 hora. A mistura reacional resultante foi diluída com metanol e purificada por SCX, eluindo com metanol e então com amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o solvente evaporado a vácuo para fornecer o composto título (E29). EM (ES+) *m/e* 361 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 30

15 3-[4-(6-Ciclopentil-5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-*d*] azepin-2(4H)-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (E30)

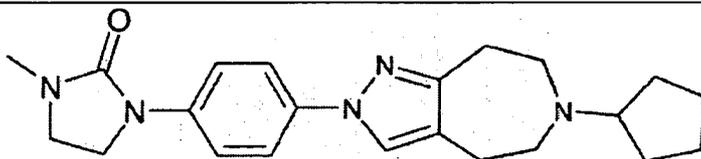


A uma solução de 3-[4-(5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-*d*]azepin-2(4H)-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (pode ser preparado como descrito na descrição 27) (35 mg, 0,12 mmol) em diclorometano (4 mL) foi adicionado ciclopentanona (40 mg, 0,47 mmol) e ácido acético (3 gotas). A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente, sob argônio, por 20 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (42[iota] mg, 0,20

mmol) foi adicionado e a agitação mantida durante a noite. A reação foi diluída com metanol e então purificada por SCX, eluindo com metanol e então com amônia a 2M/metanol. As frações básicas foram combinadas e o solvente evaporado a vácuo para fornecer o composto título (E30). EM (ES+) m/e 367 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 31

1-[4-(6-Ciclopentil-5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-3-metil-2-imidazolidinona (E31)

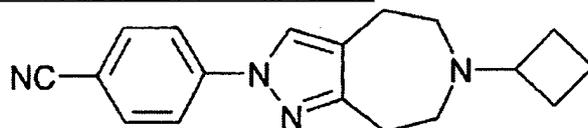


10 A uma solução de 1-metil-3-[4-(5,6,7,8-tetra-  
idropirazol [3,4-d] azepin-2(4H)-il)fenil]-2-imidazolidinona  
(pode ser preparado como descrito na descrição 29) (21 mg,  
0,07 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionado ciclopent-  
tanona (23 mg, 0,27 mmol) e ácido acético (2 gotas). A mis-  
15 tura resultante foi agitada a temperatura ambiente, sob ar-  
gônio, para 40 minutos. Triacetoxiboroidreto de sódio (42  
mg, 0,20 mmol) foi adicionado e a agitação mantida para 4  
horas. Adicionais 4eq. de ciclopentanona foi adicionado, e  
após um ainda 20 minutos um ainda 4eq. de triacetoxiboroi-  
20 dreto de sódio foi adicionado e a agitação mantida durante a  
noite. A reação foi diluída com metanol e então purificada  
por SCX, eluindo com metanol e então com amônia a 2M/ meta-  
nol. As frações básicas foram combinadas e o solvente evapo-  
rado a vácuo. O produto material bruto resultante foi puri-  
25 ficado ainda por cromatografia de coluna em sílica gel, elu-

indo com uma mistura de amônia a 2M em metanol/diclorometano (0-4%) para fornecer o composto título (E31). EM (ES+) m/e 380 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 32

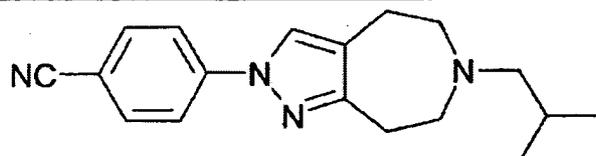
5 4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzonitrila (E32)



4-(5,6,7,8-Tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il) benzonitrila (pode ser preparado como descrito na descrição 11) (considerado 0,148 mmol) foi dissolvido em diclorometano (2 mL) e ácido acético (2 gotas). Ciclobutanona (17 µL, 0,22 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (47 mg, 0,22 mmol) foram adicionado e a mistura agitada a temperatura ambiente por 1 hora. Metanol foi adicionado e a solução vertida onto uma coluna SCX 2g que foi eluído com metanol então amônia a 2M em metanol. As frações básicas foram evaporadas e o resí-  
duo purificado por cromatografia flash eluindo com 0-5% amô-  
nia a 2M em metanol/diclorometano para originar o composto  
título (E32).

Exemplo 33

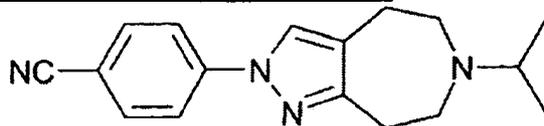
20 4-[6-(2-Metilpropila)-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d] azepin-2(4H)-il]benzonitrila (E33)



O composto título foi preparado usando um processo análogo ao descrito no exemplo 32, EM (ES+) m/e 295 [M+H]<sup>+</sup>

Exemplo 34

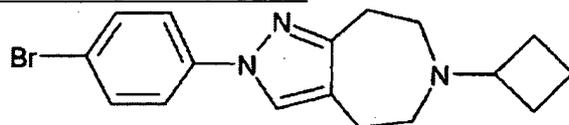
4-[6-(1-Metiletila)-5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzonitrila (E34)



4-(5,6,7,8-Tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)  
 5 benzonitrila (pode ser preparado como descrito na descrição  
 11) (considerado 0,148 mmol) foi dissolvido em diclorometano  
 (2 mL) e ácido acético (2 gotas). Acetona (16 µL, 0,22 mmol)  
 e triacetoxiboroidreto de sódio (47 mg, 0,22 mmol) foram a-  
 dicionados e a mistura agitada a temperatura ambiente por 2  
 10 horas. Ainda alíquotas de acetona (32 µL, 0,44 mmol) e tria-  
 cetoxiboroidreto de sódio (47 mg, 0,22 mmol) foram adiciona-  
 das e a agitação mantida por mais 70 horas. Metanol foi adi-  
 cionado e a solução vertida onto uma coluna SCX 2g que foi  
 eluído com metanol e então amônia a 2M em metanol. As fra-  
 15 ções básicas foram evaporadas e o resíduo purificado por  
 cromatografia flash eluindo com 0-5% amônia a 2M em meta-  
 nol/diclorometano para fornecer o composto título (E34).

Exemplo 35

2- (4-Bromofenila)-6-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexa-  
 20 idropirazol[3,4-d]azepina (E35)



## Método A

Uma mistura de 6-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexaidro-  
 pirazol [3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito na  
 descrição 31) (110 mg, 0,58 mmol), 4-bromofenilborônico áci-

do (233 mg, 1,16 mmol; comercialmente disponível a partir de, por exemplo, Aldrich), acetato de cobre (315 mg, 1,74 mmol), piridina (94  $\mu$ L, 1,16 mmol) e peneiras moleculares (4Å, 400 mg) em diclorometano (5 mL) foi agitada em contato com a atmosfera por 60 horas. A mistura bruta foi então filtrado através de um bloco de celite e lavado com metanol. Após evaporação a vácuo o resíduo foi purificado por cartucho SCX seguido por cromatografia de coluna em sílica gel eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol/ dicloro-  
10 metano (0-5%) para fornecer o composto título (E35). EM (ES+) m/e 346 e 348 [M+H]<sup>+</sup>. A coluna também forneceu uma mistura do composto título e seu regioisômero 1-(4-bromofenila)-6-ciclobutil-1,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina em uma mistura 3:1.

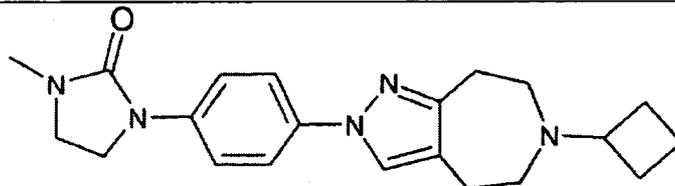
15 Método B

Uma mistura de 6-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 31) (640 mg, 3,35 mmol), ácido 4-bromofenilborônico (1,35 g, 6,7 mmol), acetato de cobre (1,82 g, 10  
20 mmol), piridina (540  $\mu$ L, 6,7 mmol) e peneiras moleculares (4Å, 2,4g) em diclorometano (30 mL) foi agitada em contato com a atmosfera por 60 horas. A mistura bruta foi então filtrado através de um bloco de celite e lavado com metanol. Após evaporação a vácuo o resíduo foi purificado por cartucho SCX seguido por cromatografia de coluna em sílica gel eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol/diclorometano (0-5%). O produto foi ainda purificado por cromatografia de fase reversa em sílica gel eluindo com uma  
25

mistura de acetonitrila em água (5-100%). EM (ES+) m/e 346 e 348 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 36

1-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-3-metil-2-imidazolidinona (E36)

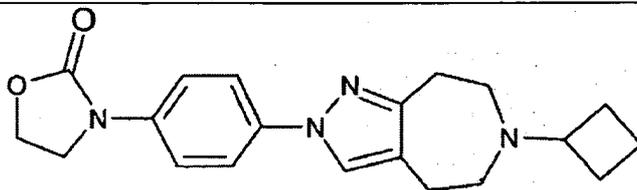


A 3:1 mistura de 2-(4-bromofenila)-6-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina e 1-(4-bromofenila)-6-ciclobutil-1,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito no exemplo 35, método A) (53 mg, 0,15 mmol) em dioxano (5 mL) foi tratada com 1 -metil-2-imidazolidinona (30 mg, 0,30 mmol), carbonato de potássio (62 mg, 0,45 mmol), iodeto de cobre (I) (9,5 mg, 0,05 mmol) e *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina (6 µL, 0,05 mmol). A mistura foi aquecida a refluxo por 15 horas. As mesmas quantidades novamente de 1 -metil-2-imidazolidinona, carbonato de potássio, iodeto de cobre (I) e *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina foram adicionado e a mistura aquecida a refluxo por 20 horas. As mesmas quantidades novamente de 1 -metil-2-imidazolidinona, carbonato de potássio, iodeto de cobre (I) e *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina foram adicionadas e a mistura aquecida a refluxo por 60 horas. A mistura bruta foi então transferida a um tubo de microondas, as mesmas quantidades de 1 -metil-2-imidazolidinona, carbonato de potássio, iodeto de cobre (I) e *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina foram adicionadas e a mistura aquecida em microondas a 150 °C por 4 horas.

Mistura foi purificada por cartucho SCX, seguido por Mass Directed Autopreparation e cromatografia em sílica gel, eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol/diclorometano (0-5%) para fornecer o composto título (E36). EM (ES+) m/e 366 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 37

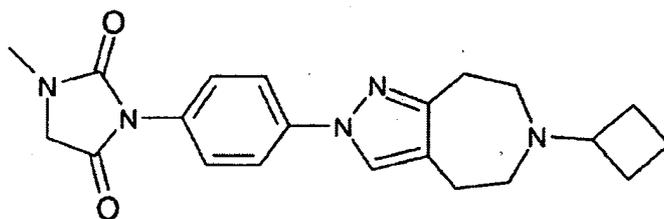
3-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (E37)



Uma mistura de 2- (4-bromofenila) -6-ciclobutil-  
 10 2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (pode ser prepara-  
 do como descrito no exemplo 35) (42 mg, 0,12 mmol), 2-  
 oxazolidinona (21 mg, 0,24 mmol), carbonato de potássio (50  
 mg, 0,36 mmol), iodeto de cobre (I) (8,0 mg, 0,04 mmol) e  
 N,N-dimetil-1,2-etanodiamina (5 µL, 0,04 mmol) em dioxano  
 15 (1,5 mL) foi aquecida em microondas (alta absorção) a 100 °C  
 por 30 minutos. As mesmas quantidades novamente de 2-  
 oxazolidinona, carbonato de potássio, iodeto de cobre (I) e  
 N,N-dimetil-1,2-etanodiamina foram adicionadas e a mistura  
 aquecidos em microondas a 150 °C por 4 horas. A mistura rea-  
 20 cional foi evaporados a vácuo, então purificada por cartucho  
 SCX, seguido por Mass Directed Autopreparation para fornecer  
 o composto título (E37). EM (ES+) m/e 353 [M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 38

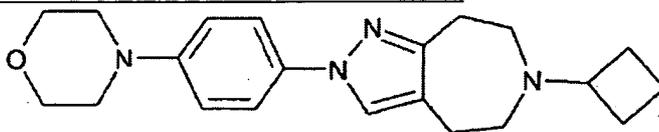
3-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]  
 25 azepin-2(4H)-il)fenil]-1-metil-2,4-imidazolidinediona (E38)



Uma mistura de 2-(4-bromofenila) -6-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito no exemplo 35) (80 mg, 0,23 mmol), 1-metilidantoína (52 mg, 0,46 mmol), carbonato de potássio (95 mg, 0,7 mmol), iodeto de cobre (I) (13 mg, 0,07 mmol) e *N,N*-dimetil-1,2-etanodiamina (8  $\mu$ L, 0,07 mmol) em dioxano (2 mL) foi aquecidos em microondas (absorção normal) a 150 °C por 2 horas. A mistura reacional foi purificada por cartucho SCX, seguido por Mass Directed Autopreparation e cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol/diclorometano (0-5%) para fornecer o composto título (E38). EM (ES+) m/e 380 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 39

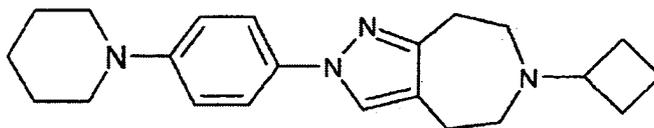
6-Ciclobutil-2-[4-(4-morfolinil)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (E39)



Uma mistura de 2-(4-bromofenila) -6-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito no exemplo 35) (80 mg, 0,23 mmol), morfolina (40  $\mu$ L, 0,46 mmol), carbonato de césio (115 mg, 0,35 mmol), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (10 mg, 0,01 mmol) e (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diila)di(difenilfosfano) (20 mg, 0,035 mmol) em dioxano (2 mL) foi aquecida em microondas (absorção normal) a 100 °C por 2 horas. As mesmas

quantidades novamente de morfolina, carbonato de césio, tris (dibenzilidenoacetona) dipaládio(0) e (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diila)di(difenilfosfano) foram adicionadas e a mistura aquecidas em microondas a 150 °C por 2 horas. A mistura reacional foi purificada por cartucho SCX, seguido por Mass Directed Autopreparation e cromatografia de coluna em sílica gel, eluindo com uma mistura de amônia a 2M em metanol/diclorometano (0-5%) para fornecer o composto título (E39). EM (ES+) m/e 353 [M+H]<sup>+</sup>.

10

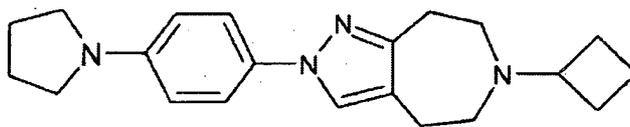
Exemplo 406-Ciclobutil-2-[4-(1-piperidinila)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-djazepina (E40)

A uma solução de 2-[4-(1-piperidinila)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-de]azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 43) (42 mg, 0,14 mmol) em diclorometano (4 mL) foi adicionado ciclobutanona (30 µL, 0,42 mmol) seguido por ácido acético (3 gotas). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 50 min, então tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (89 mg, 0,42 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 2,5 horas, então foi diluída com metanol e purificada por cartucho SCX para fornecer o composto título (E40). EM (ES+) m/e 351 [M+H]<sup>+</sup>.

15

Exemplo 416-Ciclobutil-2-[4-(1-pirrolidinila)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (E41)

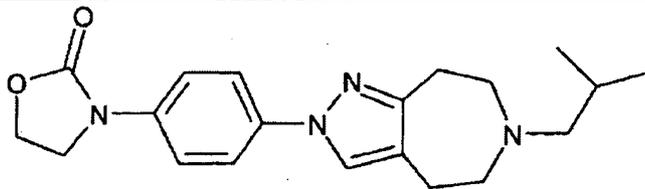
25



A uma solução de 2-[4-(1-pirrolidinila) fenil]-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 45) (25 mg, 0,09 mmol) em diclorometano (4 mL) foi adicionada ciclobutanona (30  $\mu$ L, 0,45 mmol) seguido por ácido acético (3 gotas). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 30 min, então tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (95 mg, 0,45 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 4 horas, então foi diluída com metanol e purificada por cartucho SCX para fornecer o composto título (E41). EM (ES+) m/e 337 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Exemplo 42

3- {4-[6-(2-Metilpropila)-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-1,3-oxazolidin-2-ona (E42)

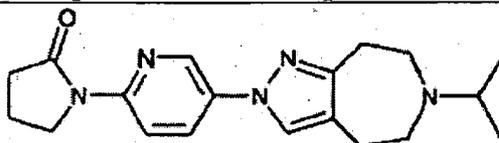


A uma solução de 3-[4-(5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (pode ser preparado como descrito na descrição 27) (35 mg, 0,12 mmol) em diclorometano (4 mL) foi adicionado 2-metilpropanal (35 mg, 0,48 mmol) seguido por ácido acético (3 gotas). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 20min, então tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (102 mg, 0,48 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 20 horas, então foi diluída com metanol e purificada por cartucho SCX para fornecer o composto título (E42). EM (ES+) m/e 355

[M+H]<sup>+</sup>.

Exemplo 43

1-{5-[6-(1-Metiletil)-5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il]-2-piridinil}-2-pirrolidona (E43)



5 Uma solução de 1-[5-(5,6,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-2-piridinil]-2-pirrolidona (pode ser preparado como descrito na descrição 19) (37 mg, 0,12 mmol) em diclorometano (2,5 mL) foi tratada com acetona (0,018 mL, 0,25 mmol) e então agitada sob Argônio para 20 min e então

10 tratada com triacetoxiboroidreto de sódio (53 mg, 0,25 mmol) e a mistura resultante agitada sob Argônio a temperatura ambiente por 16,5 horas. 2 horas mais tarde, mais acetona (2 eq) foi então adicionado, seguido 5 min mais tarde por mais triacetoxiboroidreto de sódio (2 eq) e a mistura agitada sob

15 Argônio a temperatura ambiente por 5 horas. A mistura foi então diluída com metanol e então purificada por SCX eluindo com metanol e então amônia a 2M em metanol para originar uma mistura 73:27 (por LCMS DAD) 88:12 (por LCMS ELSD) de hidrocloreto de 1-{5-[6-(1-metiletila)-5,6,7,8-tetraidropirazol

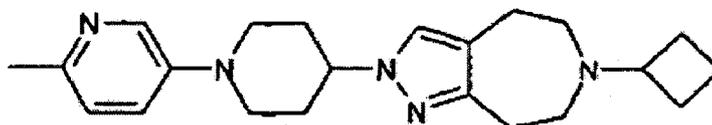
20 [3,4-d]azepin-2(4H)-il]-2-piridinil}-2-pirrolidona (E43) e 1-[5-(5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-d] azepin-2(4H)-il)-2-piridinil]-2-pirrolidona (D19) (33 mg). Uma solução desta mistura em diclorometano (2,5 mL) foi tratada com acetona (0,018 mL, 0,25 mmol) sob Argônio e a mistura agitada por 2-

25 3 min a temperatura ambiente. Triacetoxiboroidreto de sódio (53 mg, 0,25 mmol) foi então adicionado e a mistura agitada

sob Argônio a temperatura ambiente por 15,75 horas. Após adicional 1 hora, mais acetona (5 eq) foi adicionado seguido 5 min mais tarde por mais sódio. Triacetoxiboroidreto e a mistura agitada a temperatura ambiente sob Argônio por mais 7,75 h. A mistura foi então diluída com metanol e purificada por SCX eluindo com metanol então metanol/NH<sub>3</sub> (2M). Purificada ainda por SPE (Si) eluindo com diclorometano:metanol 50:1 -> 25:1 -> 10:1 -> 5:1 -> 2:1, Purificada ainda por Mass Directed Autopreparation seguido por SCX eluindo com metanol então metanol/NH<sub>3</sub> (2M) para fornecer o produto título (E43).

Exemplo 44

6-Ciclobutil-2-[1-(6-metil-3-piridinil)-4-piperidinil]-2,3,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (E44)



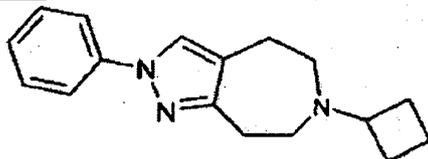
2-[1-(6-metil-3-piridinila)-4-piperidinil]-4,5,7,8-tetraidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletila (pode ser preparado como descrito na descrição 50) (27 mg, 0,065 mmol) foi agitado em ácido trifluoracético (0,5 mL)/diclorometano (1 mL) por 2 horas. A mistura foi então diluída com metanol e atravessada em um cartucho SCX. Uma mistura do produto em diclorometano (1,3 mL) foi tratada com ciclobutanona (0,010 mL, 0,13 mmol) seguido por triacetoxiboroidreto de sódio (28 mg, 0,13 mmol) (aproximadamente 5 min mais tarde). A mistura resultante foi então agitada sob Argônio por 17,25 h. Após 1,25 hora adicional, mais diclorometano (2,5 mL), ciclobutanona (0,030 mL) e então tria-

cetoxiboroidreto de sódio (28 mg) foram adicionado e a mistura agitada por adicional 3,75 horas e então por 2,5 horas adicionais. Após mais 1 hora, mais ciclobutanona (0,030 mL) seguido por triacetoxiboroidreto de sódio (2 eq) foram adicionado e a mistura resultante mantida a temperatura ambiente sob Ar para 16,75 horas. Então diclorometano (2 mL) foi adicionado. Metanol foi então adicionado e a mistura purificada por SCX eluindo com metanol e então metanol/amônia (2M). Esse material foi purificado por Mass Directed Auto-preparation para originar um produto que foi purificado ainda por SCX eluindo com metanol e então metanol/2M NH<sub>3</sub> em metanol para fornecer o composto título (E44).

Exemplo 45

6- Ciclobutil-2-fenil-2,4,5,6,7,8- hexaidropirazol

15 [3,4-d] azepina (E45)



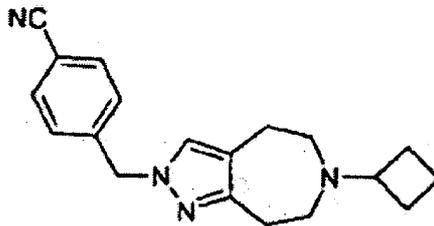
A uma suspensão de 2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 46) (39 mg, 0,18 mmol) em diclorometano (4 mL) foram adicionados 3 gotas de ácido acético, ciclobutanona (28 µL, 0,36 mmol) e triacetoxiboroidreto de sódio (77 mg, 0,36 mmol). A mistura resultante foi deixada agitando a temperatura ambiente por 1 hora. A mistura reacional resultante foi acidificada com ácido clorídrico a 2M e aplicada a um cartucho de troca iônica pré-equilibrado (SCX), lavado com metanol e então uma solução de amônia a 2M em metanol. As fra-

ções básicas foram então evaporados a vácuo para fornecer o produto título (E45); EM (ES+) m/e 268  $[M+H]^+$  como um 95:5 mistura do composto título e 7-ciclobutil-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-c]azepina.

5

Exemplo 46

4-[(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetraidropirazol [3,4-d] azepin-2(4H)-ila)metil]benzonitrila (E46)



6-Ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexaidropirazol[3,4-d]

azepina (pode ser preparado como descrito na descrição 31)

10 (0,03, 0,16 mmol) em dimetilformamida (2 mL) foi tratada com hidreto de sódio (60% dispersion em óleo) (0,007 g, 0,172 mmol). Após 20 minutos 4-(bromometila)benzonitrila (0,037 g, 0,172 mmol) foi adicionado e a mistura foi então aquecida a 70 °C por 18 horas. A reação foi então resfriada a temperatura ambiente, diluída com metanol e aplicada a um cartucho  
15 SCX de troca iônica e lavado com metanol e então 2M solução de amônia em metanol. As frações contendo amônia foram então combinadas e reduzidas e o resíduo material bruto resultante foi cromatografado em sílica gel eluindo com uma mistura  
20 2:98 de amônia a 2M em metanol e diclorometano para fornecer o composto título (E46); (EM (ES+):  $[M+H]^+$  a m/z 307,1

Todas as publicações, incluindo, mas não limitado a, patentes e pedidos de patente, citadas neste relatório descritivo são aqui incorporadas por referência como se cada

publicação individual fosse especificamente e individualmente indicada para ser incorporada aqui por referência como se completamente determinado.

#### Abreviações

5 SCX troca catiônica forte

#### Dados biológicos

Uma preparação de membrana contendo receptores de histamina H3 pode ser preparada de acordo com os seguintes procedimentos:

10 (i) Geração de linhagem celular histamina H3

O DNA codificando o gene de histamina H3 humano (Huvar, A. et al. (1999) Mol. Pharmacol. 55(6), 1101-1107) foi clonado em um vetor de manutenção, pCDNA3,1 TOPO (InVivotrogen) e seu DNAC foi isolado a partir deste vetor por digestão de restrição de DNA plasmídeo com as enzimas BamH1 e Not-1 e ligado no vetor de expressão indutível pGene (InVivotrogen) digerido com as mesmas enzimas. O sistema GeneSwitch(TM) (um sistema onde a expressão transgene é desligada na ausência de um indutor e ligada na presença de um indutor) foi executado como descrito na Patente US n° 5.364.791; 15 5.874.534; e 5.935.934. O DNA ligado foi transformado em células bacterianas hospedeiras competentes DH5 $\alpha$  de *E. coli* e plaqueado em caldo de Luria (em inglês, LB) agar contendo Zeocina™ (um antibiótico que permite a seleção de células 20 que expressam o gene sh ble que está presente em pGene e pSwitchCH) a 50 $\mu$ g mL<sup>-1</sup>. As colônias contendo o plasmídeo religado foram identificadas por análise de restrição. O DNA para transfeção em células de mamíferos foi preparado a partir de

250 mL de culturas de bactéria hospedeira contendo o plasmídeo pGeneH3 e isolado usando um kit de preparação de DNA (Qiagen Midi-Prep) como por manuais de produção (Qiagen).

As células CHO K1 previamente transfectadas com o  
5 plasmídeo regulatório pSwitCH (InVitrogen) foram semeados a células  $2 \times 10^6$  por frasco T75 em Meio Completo, contendo Hams F12 (GIBCOBRL, Life TeCHnologies) meio suplementado com soro fetal bovino dialisado 10% v/v, L-glutamina, e higromicina ( $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ ), 24 horas antes do uso. O DNA plasmídeo  
10 foi transfectado nas células usando Lipofectamina plus de acordo com os guias de produção (InVitrogen). 48 horas após a transfecção as células foram colocadas em meio completo suplementado com  $500 \mu\text{g mL}^{-1}$  Zeocin™.

10-14 dias após a seleção Mifepristona 10 nM (In-  
15 Vitrogen) foi adicionada ao meio de cultura para induzir a expressão do receptor. 18 horas após a indução as células foram retirados do frasco usando etilenodiamina ácido tetraacético (EDTA; 1:5000; InVitrogen), seguido por diversas lavagens com tampão salina fosfato pH 7,4 e resuspenso em Meio  
20 de Classificação contendo Meio Essencial Mínimo (MEM), sem vermelho de fenol, e suplementado com sais de Earles e 3% Clone Fetal II (Hyclone). Aproximadamente  $1 \times 10^7$  células foram examinadas para de receptor por marcação com um policlonal anticorpo de coelho, 4a, levadas contra o domínio N-  
25 terminal do receptor de histamina H3, incubadas em gelo por 60 minutos, seguido por duas lavagens em Meio de Classificação. O anticorpo ligado ao receptor foi detectado por incubação das células por 60 minutos em gelo com um anticorpo da

cabra anti-coelho, conjugado com marcador fluorescente Alexa 488 (Molecular Probes). Em seguida a mais duas lavagens com Meio de Classificação, as células foram filtradas através de um Filcon(TM) de 50µm (BD Biosciences) e então analisadas em um FACS Vantage SE Flow Cytometer ajustado com uma Unidade de Deposição Celular Automática. Células controle eram células não induzidas tratadas de um modo similar. Células positivamente marcadas foram classificadas como células únicas em placas de 96-poços, contendo Meio Completo contendo 500µg mL<sup>-1</sup> Zeocina™ e deixadas em crescimento antes da reanálise para expressão de receptor através de estudos de ligação ao anticorpo e ao ligante. Um clone, 3H3, foi selecionado para preparação da membrana.

15 (ii) Preparação da membrana a partir de células cultivadas

Todas as etapas do protocolo são realizadas a 4 °C e com reagentes pré-resfriados. O precipitado celular é resuspenso em 10 volumes de tampão de homogeneização (ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfônico 50 mM (HEPES), etilenediamina ácido tetra- acético 1 mM (EDTA), pH 7,4 com KOH), suplementado com 10e-4M leupeptina (acetil-leucil-leucil-arginal; Sigma L2884), bacitracina 25µg/mL (Sigma B0125), fluoreto de fenilmetilsulfonila 1 mM (PMSF) e 2x10e-6M pepstatina A (Sigma). As células são então homogeneizadas por explosão de 2x15 segundos em um misturador de vidro Waring de 1 litro, seguido por centrifugação a 500g por 20 minutos. The sobrenadante é então spun a 48.000 g por 30 minutos. O precipitado é resuspenso em tampão de homogeneização

(4X o volume do precipitado celular original), suplementado com leupeptina  $10e-4M$  (acetil-leucil-leucil-arginal; Sigma L2884) e bacitracina  $25\mu g/mL$  (Sigma B0125), tanto por vórtex por 5 segundos, seguido por homogenização em um homogeinisa-  
5 dor Dounce (10-15 AVCs) ou por forçá-lo através de um siringa de 10 ou 20 mL sem agulha contra o fundo do tubo, então através de uma agulha de 0,6mm usando uma siringa de 20 ou 50 mL. Neste momento a preparação é dividida em alíquotas em tubos de polipropileno e armazenadas a  $-80^{\circ}C$ .

10                    (iii) Geração de linhagem celular histamina H1

O receptor H1 humano foi clonado usando procedimentos conhecidos descritos na literatura [BioChem. Biophys. Res. Commun. 1994, 201 (2), 894]. Células ovarianas de hamster chinês expressando estavelmente o receptor H1 humano fo-  
15 ram geradas de acordo com procedimentos conhecidos descritos na literatura [Br. J. Pharmacol. 1996, 117(6), 1071].

Os compostos da invenção podem ser testados para atividade biológica *in vitro* de acordo com os seguintes ensaios:

20                    (I) Ensaio Funcional Antagonista de Histamina H3

Para cada composto a ser ensaiado, em uma placa branca sólida de 384 poços, é adicionado:-

(a)  $0,5 \mu L$  de composto teste diluído a concentração necessária em DMSO (ou  $0,5 \mu L$  DMSO como um controle);

25                    (b)  $30 \mu L$  de mistura grânulo/membrana/GDP preparada pela mistura de grânulos de ensaio de proximidade de cintilação (SPA) Wheat Germ Agglutinin Polystyrene LeadSeeker® (WGA PS LS) com membrana (preparada de acordo com a metodo-

logia descrita acima) e 5' difosfato de guanosina (GDP) (Sigma) em tampão de ensaio (20 mM ácido N-2-Hidroxiethylpiperazina-N'-2-etanosulfônico (HEPES) + 100 mM NaCl + 10 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7,4 NaOH) para originar um volume final de 30 µL que contém 5µg de proteína e 0,25mg de grânulos por poço e uma concentração final de GDP de 10µM, e incubando à temperatura ambiente por 60 minutos em um rolator;

(c) 15 µL de [<sup>35</sup>S]-GTPyS a 0,38 nM (Amersham; concentração de radioatividade =37 MBq/mL; atividade específica =1160 Ci/mmol), histamina (a um concentração que resulta na concentração final de histamina no ensaio sendo EC<sub>80</sub>) Após 2-6 horas, a placa é contada em um contador Viewlux usando um filtro 613/55 por 5 min/placa. Antes da leitura da placa, a mesma é centrifugada por 5 min a 1500 rpm. Os dados são analisados usando uma equação logística de 4 parâmetros. A atividade basal usada como mínima, ou seja, histamina não adicionada a poço.

#### (II) Ensaio Funcional Antagonista de Histamina H1

A linhagem celular histamina H1 foi semeada em placas para cultura de tecido não revestidas de parede escura e fundo claro de 384-poços em meio essencial mínimo alfa (Gibco/Invitrogen, n° cat. 22561-021), suplementado com dialisado soro bovino fetal 10% (Gibco/Invitrogen n° cat. 12480-021) e 2 mM L-glutamina (Gibco/Invitrogen n° cat. 25030-024) e mantido durante a noite a 5% CO<sub>2</sub>, 37 °C. o excesso de meio foi removido de cada poço para deixar 10 µL. 30 µL de corante de carga (250µM Brilliant Black, 2µM Fluo-4 diluído em tampão Tyrodes + probenecid (145 mM NaCl, KCl 2,5

mM, HEPES 10 mM, D-glucose 10 mM, MgCl<sub>2</sub> 1,2 mM, 1,5 mM Ca-Cl<sub>2</sub>, probenecid 2,5 mM, pH ajustado a 7,40 com NaOH 1,0 M)) foi adicionado a cada poço e as placas foram incubadas por 60 minutos a CO<sub>2</sub> 5%, 37 °C.

5           10 µL de composto teste, diluído a concentração necessária em tampão Tyrodes + probenecid (ou 10 µL de Tyrodes tampão + probenecid como um controle) foi adicionado a cada poço e a placa incubada por 30 min a 37 °C, 5% CO<sub>2</sub>. As placas foram então colocadas em um FLIPR™ (Molecular Devi-  
10 ces, UK) a monitor celular fluorescente ( $\lambda_{ex}$ = 488 nm, AEM= 540 nm) em o modo descrito em Sullivan et al. (Em: Lambert DG (ed.), Calcium Signaling Protocols, Nova Jersey: Human Press, 1999, 125-136) antes e após a adição de 10 µL de his-  
15 tamina a uma concentração que resulta na concentração final de histamina do ensaio ser EC<sub>80</sub>,

O antagonismo funcional é indicado por uma supres-  
são do aumento induzido por histamina em fluorescência, como medido pelo sistema FLIPR™ (Molecular Devices). Através das curvas do efeito da concentração, as afinidades funcionais  
20 são determinadas usando análise matemática farmacológica pa-  
drão.

### Resultados

Os sais de hidrocloreto dos compostos dos Exemplos E1-E34 e E336-E46 foram testados no ensaio de antagonismo  
25 funcional de histamina H3. Os resultados são expressos como valores de pK<sub>i</sub> funcional (fpK<sub>i</sub>). Um pK<sub>i</sub> funcional é o loga-  
ritmo negativo da constante de dissociação de equilíbrio an-  
tagonista como determinado no ensaio funcional antagonista

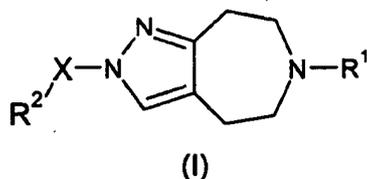
H3 usando membrana preparada a partir de células H3 cultivadas. Os resultados dados são as médias de diversos experimentos. Todas os sais de hidrocloreto testados apresentaram antagonismo  $> 6,5 \text{ fpK}_i$  mais particularmente os sais de hidrocloreto dos Exemplos E9-E10, E12-E15, E18, E20, E24-E25, E27, E30-E31, E36-E37, E39, E42 e E44 apresentaram antagonismo  $> 9,0 \text{ fpK}_i$ . Mais particularmente, os sais de hidrocloreto dos Exemplos E13, E18 e E36-E37 apresentaram antagonismo  $> 9,5 \text{ fpK}_i$ .

10 Os sais de hidrocloreto dos compostos dos Exemplos E1-E34 e E336-E46 foram testados em ensaio de antagonista funcional de histamina. Novamente, os resultados são expressos como valores de pK funcional, ( $\text{fpK}_i$ ) e são médias de um número de experimentos. Todos os compostos testados apresentaram antagonismo  $< 6,0 \text{ fpK}_i$ .

15

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I) ou um sal farmacêutica-mente aceitável do mesmo:



**CARACTERIZADO** pelo fato de que:

5  $R^1$  representa alquila  $C_{1-6}$ , cicloalquila  $C_{3-7}$  ou  $-CH_2$ cicloalquila  $C_{3-7}$ , onde os referidos grupos cicloalquila podem ser opcionalmente substituídos por alquila  $C_{1-3}$ ;

X representa uma ligação ou  $-CH_2-$ ,

10  $R^2$  representa -arila, -arila-arila, -arila-heteroarila, -arila-heterociclila, -heteroarila, -heteroarila-arila, -heteroarila-heteroarila, -heteroarila-heterociclila, -heterociclila, -heterociclila-arila, -heterociclila-heteroarila ou -heterociclila-heterociclila; onde os referidos grupos arila, heteroarila e heterociclila

15 de  $R^2$  podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes que podem ser os mesmos ou diferentes, e que são selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidroxila, ciano, nitro, =O, alquila  $C_{1-6}$ , haloalquila  $C_{1-6}$ , -O-haloalquila  $C_{1-6}$ , -O-alquila  $C_{1-6}$ , alquila  $C_{1-6}$ -O-alquila  $C_{1-6}$ ,

20  $-CO_2R^4$ ,  $-COR^4$ , alquila  $C_{1-6}$ - $COR^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-SO_2R^4$ ,  $-SOR^4$ ,  $-OSO_2R^4$ , alquila  $C_{1-6}$ - $SO_2R^4$ , alquila  $C_{1-6}$ - $NR^4SO_2R^5$ , alquila  $C_{1-6}$ - $SO_2NR^4R^5$ ,  $-NR^4R^5$ , alquila  $C_{1-6}$ - $NR^4R^5$ , cicloalquila  $C_{3-8}$ - $NR^4R^5$ ,  $-CONR^4R^5$ ,  $-NR^4COR^5$ , alquila  $C_{1-6}$ - $NR^4COR^5$ , alquila  $C_{1-6}$ - $CONR^4R^5$ ,  $-NR^4SO_2R^5$ , -

$\text{OCONR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^4\text{CO}_2\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^6\text{CONR}^4\text{R}^5$  ou  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$  (onde  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  e  $\text{R}^6$  independentemente representam hidrogênio, alquila  $\text{C}_{1-6}$ , ou onde  $-\text{NR}^4\text{R}^5$  pode representar um grupo heterociclila contendo nitrogênio); e

5                    onde  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  e  $\text{R}^6$  podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes que podem ser os mesmos ou diferentes, e que são selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidroxila, ciano, amino, nitro e =O; ou solvatos dos mesmos.

10                    2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que X representa uma ligação.

                    3. Composto, de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $\text{R}^2$  representa -arila, -arila-heterociclila, -arila-heteroarila, -  
15 heteroarila-heterociclila e -heterociclila-heteroarila.

                    4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $\text{R}^2$  representa -arila-heterociclila ou -heteroarila-heterociclila.

                    5. Composto, de acordo com qualquer reivindicação  
20 anterior, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os substituintes nos grupos arila, heteroarila ou heterociclila de  $\text{R}^2$  são selecionados a partir de halogênio, hidroxila, ciano, nitro, =O, alquila  $\text{C}_{1-6}$ , haloalquila  $\text{C}_{1-6}$ , -O-haloalquila  $\text{C}_{1-6}$ , -O-alquila  $\text{C}_{1-6}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^4$ ,  $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $-\text{NR}^4\text{COR}^5$ ,  $-\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^5$  ou  $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ .

25                    6. Composto, de acordo com qualquer reivindicação anterior, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  e  $\text{R}^6$  são independentemente selecionados a partir de hidrogênio e alquila  $\text{C}_{1-3}$ .

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **CA-  
RACTERIZADO** pelo fato de que é um composto de fórmula E1-E46  
ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

8. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato  
5 de que compreende o composto de fórmula (I) como definido em  
qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou um sal farmaceuti-  
camente aceitável do mesmo e um veículo ou excipiente farma-  
ceuticamente aceitável.

9. Composto, como definido em qualquer uma das  
10 reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para  
uso terapêutico.

10. Composto, como definido em qualquer uma das  
reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para o  
uso no tratamento de doenças neurológicas.

15 11. Uso de um composto, como definido em qualquer  
uma das reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que  
o referido uso se dá na produção de um medicamento para o  
tratamento de doenças neurológicas.

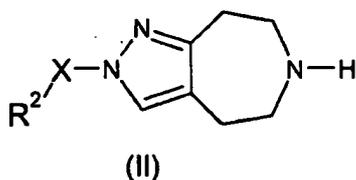
12. Método de tratamento de doenças neurológicas,  
20 **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende a administração a  
um hospedeiro que necessite do mesmo de uma quantidade efi-  
caz de um composto de fórmula (I) como definido em qualquer  
uma das reivindicações 1 a 7 ou um sal farmacêuticamente a-  
ceitável do mesmo.

25 13. Composição farmacêutica para uso no tratamento  
de doenças neurológicas, **CARACTERIZADA** pelo fato de que com-  
preende o composto de fórmula (I) como definido em qualquer  
uma das reivindicações 1 a 7 ou um sal farmacêuticamente a-

ceitável do mesmo e um veículo farmacêuticamente aceitável.

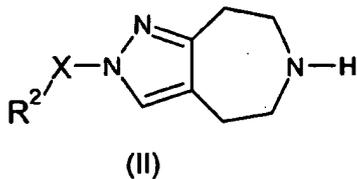
14. Processo para o preparo de um composto de fórmula (I) como definido na reivindicação 1 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de  
5 que compreende:

(a) reagir composto de fórmula (II)



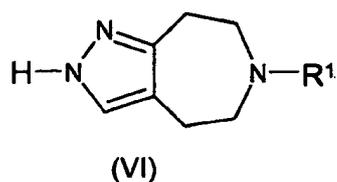
onde X e R<sup>2</sup> são como definidos na reivindicação 1, com um composto de fórmula R<sup>1</sup>=O, onde R<sup>1</sup> é alquila C<sub>1-6</sub>, cicloalquila C<sub>3-7</sub> ou CH-cicloalquila C<sub>3-7</sub>, onde os grupos cicloalquila podem ser opcionalmente substituídos por alquila C<sub>1-3</sub>; ou  
10

(b) reagir um composto de fórmula (II)



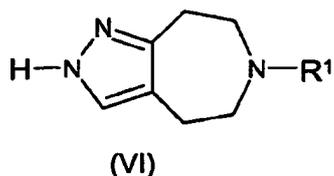
onde X e R<sup>2</sup> são como definidos na reivindicação 1, com um composto de fórmula R<sup>1</sup>-L<sup>2</sup>, onde R<sup>1</sup> é como definido na reivindicação 1 e onde L<sup>2</sup> é um grupo de saída adequado tal  
15 como um halogênio; ou

(c) reagir um composto de fórmula (VI)



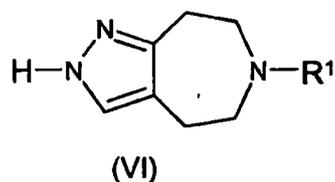
onde  $R^1$  é como definido na reivindicação 1 , com um composto de fórmula  $R^2-X-B(OH)_2$  onde  $R^2$  é arila, arila-arila, arila-heteroarila, arila-heterociclila, heteroarila, heteroarila-arila, heteroarila-heteroarila ou heteroarila-  
5 heterociclila e X é uma ligação; ou

(d) reagir um composto de fórmula (VI)



onde  $R^1$  é como definido na reivindicação 1 , com um composto de fórmula  $R^2-X-L^1$  onde  $R^2$  é como definido na reivindicação 1 , onde X é uma ligação, e onde  $L^1$  é um grupo  
10 de saída adequado tal como um halogênio; ou

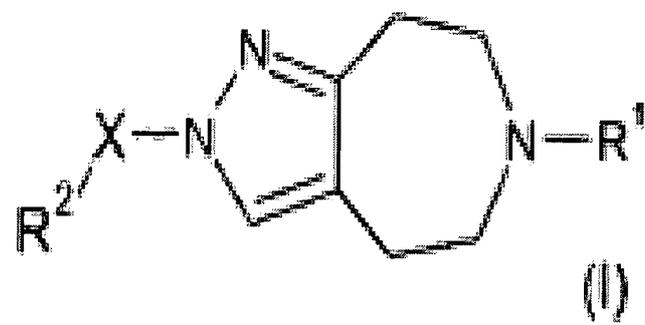
(e) reagir um composto de fórmula (VI)



onde  $R^1$  é como definido na reivindicação 1 , com um composto de fórmula  $R^2-X-L^1$  onde  $R^2$  é como definido na reivindicação 1 , onde X é  $-CH_2-$ , e onde  $L^1$  é um grupo de  
15 saída adequado tal como um halogênio; ou

(f) desproteger um composto de fórmula (I) que seja protegido; ou

(g) a interconversão de um composto de fórmula (I) a outro.



RESUMO

"DERIVADOS DE PIRAZOL [3,4-D] AZEPINA COMO ANTAGONISTAS DE HISTAMINA H3"

A presente invenção se refere a novos derivados de  
5 pirazol de fórmula I tendo atividade farmacológica como antagonistas H3 processos para o seu preparo, a composições contendo os mesmos e a seu uso no tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos.