



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

(11) BR 112014031360-1 B1



(22) Data do Depósito: 13/06/2013

(45) Data de Concessão: 12/04/2022

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MEDICAMENTO TERAPÊUTICO OU PREVENTIVO

(51) Int.Cl.: C07D 413/14; A61K 31/4439; A61K 31/5355; A61P 1/04; A61P 1/14; (...).

(30) Prioridade Unionista: 15/06/2012 JP 2012-135277.

(73) Titular(es): TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD..

(72) Inventor(es): AYA FUTAMURA; YUKO ARAKI; MASAHITO ABE; HIROSHI OHTA; RYO SUZUKI; DAI NOZAWA.

(86) Pedido PCT: PCT JP2013066322 de 13/06/2013

(87) Publicação PCT: WO 2013/187467 de 19/12/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 15/12/2014

(57) Resumo: DERIVADO DE METIL AMINA CÍCLICA HETEROAROMÁTICA. Um derivado de metil amina cíclica heteroaromática representado pela fórmula (IA) ou um sal farmaceuticamente deste é útil para o tratamento ou profilaxia de doenças tais como distúrbio do sono, depressão, distúrbio de ansiedade, distúrbio do pânico, esquizofrenia, dependência medicamentosa, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, distúrbio alimentar, cefalalgia, hemicrania, dor, doenças digestivas, epilepsia, inflamação, doenças imuno-relacionadas, doenças endócrino-relacionadas e hipertensão, com base em uma atividade antagonista do receptor de orexina (OX).

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MEDICAMENTO TERAPÊUTICO OU PREVENTIVO”

Campo Técnico

[0001] A presente invenção diz respeito a um composto tendo uma atividade antagonista do receptor de orexina (OX) e um sal farmaceuticamente aceitável deste, e um medicamento terapêutico ou preventivo para doenças tais como distúrbio do sono, depressão, distúrbio de ansiedade, distúrbio do pânico, esquizofrenia, dependência medicamentosa, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, distúrbio alimentar, dor de cabeça, enxaqueca, dor, doença gastrointestinal, epilepsia, inflamação, doença imunológica, doenças endócrinas ou hipertensão, contendo tal composto ou sal como um ingrediente ativo.

Fundamentos da Técnica

[0002] Orexina é um neuropeptídeo combinado a partir da prepro-orexina, que é expressada especificamente na área hipotalâmica lateral. Até o presente, OX-A composto de 33 aminoácidos e OX-B composto de 28 aminoácidos foram identificados, ambos os quais estão envolvidos na regulação do padrão sono-vigília e na regulação da alimentação.

[0003] Tanto OX-A quanto OX-B agem nos receptores OX. Dois subtipos, receptores OX1 e OX2, dos receptores OX foram clonados até agora, e ambos os quais são conhecidos ser receptores ligados à proteína G de sete transmembranas expressados principalmente no cérebro. O receptor de OX1 é ligado especificamente com Gq entre as subclasses de proteína G, considerando que o receptor de OX2 é ligado com Gq e Gi/o (ver a Literatura Que Não de Patente 1 e Literatura Que Não de Patente 2). Os subtipos de receptor de Ox são seletivamente expressados no cérebro, e o receptor de OX1 é expressado em alta densidade no locus coeruleus, que é o nucleu originis dos neurônios noradrenérgicos, considerando que o receptor de OX2 é expressado em alta densidade no núcleo tuberomamilar, que é o nucleu originis do neurônio histaminérgico (ver a Literatura Que Não de Patente 3, Literatura Que Não de Patente 4 e Literatura Que Não de Patente 5). A expressão tanto do receptor de OX1 quanto do receptor de OX2 são encontradas no raphe nucleus, que

é o nucleii originis do neurônio serotoninérgico, e na área tegmental ventral, que é o nucleii originis do neurônio dopaminérgico (ver a Literatura Que Não de Patente 3). Os neurônios de orexina projetam ao sistema de neurônios monoaminérgicos no tronco cerebral e hipotálamo e possuem efeitos excitatórios para estes neurônios, e além disso, a expressão do receptor de OX2 também é encontrada no neurônio colinérgico no tronco cerebral responsável por regular o sono REM e possui efeitos para as atividades de núcleo destes (ver a Literatura Que Não de Patente 3 e Literatura Que Não de Patente 4).

[0004] Nos anos recentes, os receptores de OX1 e OX2 são focados no papel da regulação sono-vigília, e a utilidade dos antagonistas do receptor de OX foram estudados. Quando a OX-A é intracerebroventricularmente administrada a um rato, a atividade locomotora espontânea aumentada (ver a Literatura Que Não de Patente 6 e a Literatura Que Não de Patente 7), comportamento estereotipado aumentado (ver a Literatura Que Não de Patente 7), tempo gasto em vigília aumentado (ver a Literatura Que Não de Patente 6), e outros, foram observados. O sono REM diminuído produzido pela administração de OX-A é antagonizado pelo pré-tratamento de um antagonista do receptor de OX (ver Literatura Que Não de Patente 8). Além disso, é indicado que a atividade locomotora é diminuída, a latência de sono é encurtada, e a quantidade de sono não REM e sono REM são aumentadas administrando-se um antagonista dos receptores de OX1 e OX2 oralmente disponíveis (ver a Literatura Que Não de Patente 9 e Literatura Que Não de Patente 10).

[0005] A Literatura de Patente 1 divulga um derivado de anel heteroaromático como o composto tendo atividades antagonistas do receptor de OX mas não divulga o composto tendo a estrutura de metil amina cíclica aromática como descrito no presente pedido. Além disso, os compostos, por exemplo, tendo várias estruturas descritas na Literatura Que Não de Patente 11 são geralmente conhecidos como antagonistas do receptor de OX mas os compostos tendo a estrutura de metil amina cíclica aromática descrita no presente pedido não são divulgados.

Lista de Citação

Literatura de Patente

Literatura de Patente 1: WO2003/002559

Literatura Que Não de Patente

Literatura Que Não de Patente 1: Zhu Y et al., I. Pharmacol. Sci., 92, 259-266, 2003.

Literatura Que Não de Patente 2: Zeitzer IM et al., Trends Pharmacol. Sci., 27, 368-374, 2006.

Literatura Que Não de Patente 3: Marcus IN et al., J. Comp. Neurol, 435, 6-25, 2001.

Literatura Que Não de Patente 4: Trivedi JP et al., FEBS Lett, 438, 71-75, 1998.

Literatura Que Não de Patente 5: Yamanaka A et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 290, 1237-1245, 2002.

Literatura Que Não de Patente 6: Hagan JJ et al., Proc. Nati, Acad. Sci. EUA, 96, 10911-10916, 1999.

Literatura Que Não de Patente 7: Nakamura T et al., Brain Res., 873, 181-187, 2000.

Literatura Que Não de Patente 8: Smith MI et al., Neurosci. Lett., 341, 256-258, 2003.

Literatura Que Não de Patente 9: Brisbare-Roch C et al., Nat. Med., 13, 150-155, 2007.

Literatura Que Não de Patente 10: Cox CD et al., J. Med. Chem., 53, 5320-5332, 2010.

Literatura Que Não de Patente 11: John G et al., ChemMedChem., 5, 1197-1214, 2010.

Sumário da Invenção

Problema Técnico

[0006] Um objetivo da presente invenção é descobrir um novo composto que tem uma atividade antagonista do receptor de OX e fornece um medicamento terapêutico ou preventivo para doenças tais como distúrbio do sono, depressão, distúrbio de ansiedade, distúrbio do pânico, esquizofrenia, dependência medicamentosa, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, distúrbio alimentar, dor de cabeça, enxaqueca, dor, doença gastrointestinal, epilepsia, inflamação, doença imunológica, doença endócrina ou hipertensão. Mais especificamente, o objetivo da

presente invenção é fornecer um novo composto que apresenta boas propriedades farmacocinéticas e segurança junto com uma boa atividade antagonista do receptor de OX.

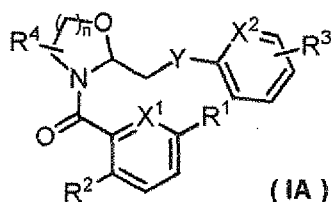
Solução para o Problema

[0007] Os presentes inventores estudaram de maneira extensiva os novos compostos estruturais tendo uma atividade antagonista contra os receptores de orexina e descobriram que alguns derivados de metil amina cíclicos representados pelas seguintes fórmulas possuem boas atividades antagonistas do receptor de Ox, por meio dos quais a presente invenção foi efetuada.

[0008] Em seguida, a presente invenção é descrita em detalhes. Os aspectos da presente invenção (em seguida indicados como “composto da presente invenção”) são como segue.

[0009] (1) Um composto representado pela fórmula (IA):

Fórmula 1

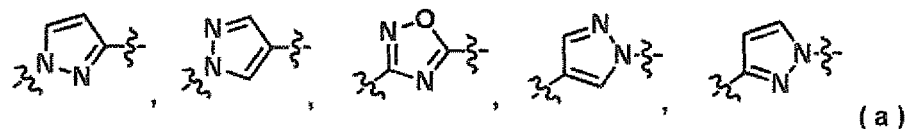


em que

X¹ e X² são os mesmos ou diferentes e representam um átomo de nitrogênio ou a fórmula CH;

Y representa qualquer uma das estruturas no seguinte grupo de fórmulas (a):

Fórmula 2



n representa 1 ou 2;

R¹ representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo alquila C₁₋₆;

R^2 representa um grupo triazolila, um grupo piridila ou um grupo pirimidinila;

R^3 representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo alquila C1-6, em que o grupo alquila C1-6 pode ser opcionalmente substituído com de 1 a 3 átomos de halogênio; e

R^4 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C1-6; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[0010] (2) O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável deste de acordo com (I), em que, na fórmula (IA) acima,

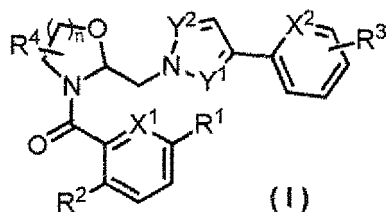
R^2 é um grupo triazolila ou um grupo pirimidinila; e

R^3 é um átomo de halogênio.

[0011] (3) O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável deste de acordo com (1) ou (2), em que, na fórmula (IA) acima, n é 2.

[0012] (4) Um composto representado pela fórmula (I):

Fórmula 3



em que,

X^1 e X^2 são os mesmos ou diferentes e representam um átomo de nitrogênio ou fórmula CH; ou um de Y^1 e Y^2 representa um átomo de nitrogênio, e o outro representa CH; n representa 1 ou 2;

R^1 representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo alquila C1-6;

R^2 representa um grupo triazolila, um grupo piridila ou um grupo pirimidinila;

R^3 representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo alquila C1-6, em que o grupo alquila C1-6 pode ser opcionalmente substituído com de 1 a 3 átomos de halogênio; e

R⁴ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C1-6; ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

[0013] (5) O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável deste de acordo com (4), em que, na fórmula (I) acima,

R² é um grupo triazolila ou um grupo pirimidinila; e

R³ é um átomo de halogênio.

[0014] (6) O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável deste de acordo com (4) ou (5), em que, na fórmula (I) acima, n é 2.

[0015] (7) O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável deste de acordo com (1), que é uma espécie ou uma mistura de duas ou mais espécies selecionadas de:

(-)-(2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-(2-([4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-(2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-metil)-1,3-oxazinan-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-(2-([4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-[(2S,5S)-2-([4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-metil)-5-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-metanona,

(-)-[(2S,5R)-2-[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-metil]-5-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-metanona,

[(2S,4R)-2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-metanona,

(-)-[(2S,4S)-2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-metil)-4-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-metanona,

(±)-2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,

(±)-(2-([3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[5-fluoro-2-

(pirimidin-2-il)fenil]metanona,
 (±)-(2-{[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,
 (±)-(2-{[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,
 (±)-(2-[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,
 (-)-(2-[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazolidin-3-il)[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona,
 (-)-(2-{[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il)[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona,
 (-)-(2-{[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il)[6-metil-3-(pirimidin-il)piridin-2-il]metanona,
 (-)-(2-[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il)[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-fenil]metanona,
 (-)-(2-{[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il)[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,
 (-)-(2-{[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il)[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona,
 (-)-(2-{[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il)[6-metil-3-(pirimidin-2-il)-piridin-2-il]metanona,
 (-)-(2-{[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il)[5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,
 (-)-[2-{[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,
 (-)-[2-{[5-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,
 (-)-2-{[5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,
 (-)-[2-{[5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,3-oxazinan-3-il][6-metil-3-(2H-1,2,3-

triazol-2-il)piridin-2-il]metanona,

[(2S,4S)-2-{[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}-4-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-[(2S*,5S*)-2-[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-metil]-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-metanona,

(-)-[2-{(3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)metil}-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,

(±)-[2-{[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,

(-)-[2-{[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]}-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,

(-)-[2-{[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il][5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,

(-)-[2-{[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]metil}-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-[2-[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-[2-{[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

e

(-)-[(2S*,5R*)-2-{[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona.

[0016] (8) Uma composição farmacêutica contendo o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável deste de acordo com qualquer um de (1) a (7), acima como um ingrediente ativo.

[0017] (9) Um medicamento terapêutico ou preventivo para doenças tais como distúrbio do sono, depressão, distúrbio de ansiedade, distúrbio do pânico, esquizofrenia, dependência medicamentosa, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, distúrbio alimentar, dor de cabeça, enxaqueca, dor, doença gastrointestinal, epilepsia, inflamação, doença imunológica, doença

endócrina ou hipertensão, contendo o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável deste de acordo com qualquer um de (1) a (7) acima, como um ingrediente ativo.

[0018] Efeitos Vantajosos da Invenção

[0019] É revelado que o derivado de metil amina cíclica heteroaromática da presente invenção apresenta uma afinidade aos receptores OX e atividades antagonistas contra o estímulo para os receptores através de um ligando fisiológico.

[0020] Descrição da Formas de R

[0021] Os termos usados no presente relatório descritivo têm os significados como segue.

[0022] O “átomo de halogênio” se refere a um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo e um átomo de iodo.

[0023] O “grupo alquila C1-6” significa um grupo alquila de cadeia linear ou ramificada tendo de 1 a 6 átomos de carbono e os exemplos incluem os grupos tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, isobutila, sec-butila, terc-butila, n-pentila, isopentila, neopentila, terc-pentila, 1-etilpropila, n-hexila, isoexila e neoexila.

[0024] O “distúrbio do sono” usado no presente relatório descritivo se refere a distúrbios da perturbação do ato de dormir, sono, fase ou despertar, onde se inclui a insônia.

[0025] Além disso, a classificação da insônia inclui a perturbação do ato de dormir, excitação durante o sono, despertar pela manhã e distúrbio do sono profundo.

[0026] O “sal farmaceuticamente aceitável” usado no presente relatório descritivo significa um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável e os exemplos do ácido a ser usado inclui os ditos com um ácido inorgânico tais como ácido sulfúrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico e ácido nítrico; e sais com um ácido orgânico tal como ácido acético, ácido benzóico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido cítrico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido glicônico, ácido galactárico, ácido glicoeptônico, ácido glicólico, ácido glutâmico, ácido metanossulfônico, ácido

etanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido canfor sulfônico e ácido naftaleno-2-sulfônico. A conversão de um composto livre ao sal acima pode ser realizada através de um método convencional.

[0027] As formas de realização preferidas do composto da presente invenção são descritas abaixo.

[0028] Compostos, em que R^1 é um átomo de halogênio ou um grupo alquila C1-6, são preferíveis, com aqueles em que R^1 é um átomo de flúor ou um grupo metila sendo mais preferíveis, e com aqueles em que R^1 é um grupo metila sendo preferíveis.

[0029] Compostos, em que R^2 é um grupo triazolila ou um grupo pirimidinila, são preferíveis, com aqueles em que R^2 é um grupo 1,2,3-triazol-2-ila ou um grupo pirimidin-2-ila sendo preferíveis.

[0030] Compostos, em que R^3 é um átomo de halogênio, são preferíveis, com aqueles em que R^3 é um átomo de flúor ou um átomo de cloro sendo mais preferíveis, e com aqueles em que R^3 é um átomo de flúor sendo mais preferíveis.

[0031] Compostos, em que R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo metila, são preferíveis. Compostos, em que n é 2, são preferíveis.

[0032] Adicionalmente, quando o composto da presente invenção forma um hidrato ou um solvato, estes também são abrangidos no escopo da presente invenção. Similarmente, os sais farmaceuticamente aceitável aceitáveis dos hidratos ou solvatos do composto da presente invenção também são abrangidos no escopo da presente invenção.

[0033] O composto da presente invenção abrange todos os enantiômeros, diastereômeros, compostos de equilíbrio, misturas destes em qualquer razão, compostos racêmicos, e outros.

[0034] O composto de acordo com a presente invenção também inclui aqueles em que pelo menos um átomo de hidrogênio, átomo de carbono, átomo de nitrogênio, átomo de oxigênio e átomo de halogênio é substituído com um isótopo radioativo ou um isótopo estável. Estes compostos rotulados são úteis para os estudos no metabolismo e farmacocinéticos e para a análise biológica, ou outros,

como um ligando receptor, ou outros.

[0035] O composto de acordo com a presente invenção pode ser administrado de maneira oral ou parenteral. A forma de dosagem deste pode ser em tabletes, cápsulas, grânulos, pós, poeiras, pastilhas, unguentos, cremes, emplastros, emulsões, suspensões, supositórios, injeções, ou outros, e qualquer um dos quais pode ser produzido por uma técnica de preparação farmacêutica de rotina (por exemplo, métodos estipulados na Japanese Pharmacopoeia, Décima Quinta Edição, ou outros). Estas formas de dosagem podem ser adequadamente selecionadas de acordo com os sintomas do paciente, idade, peso corporal e propósito de tratamento.

[0036] Estas preparações farmacêuticas podem ser produzidas adicionando-se carregadores farmacologicamente aceitáveis, mais especificamente, excipientes (por exemplo, celulose cristalina, amido, lactose, manitol), aglutinantes (por exemplo, hidroxipropilcelulose, polivinilpirrolidona), lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, talco), desintegrantes (por exemplo, carboximetil celulose cálcica) e outros vários aditivos farmacologicamente aceitáveis, a uma composição contendo o composto da presente invenção.

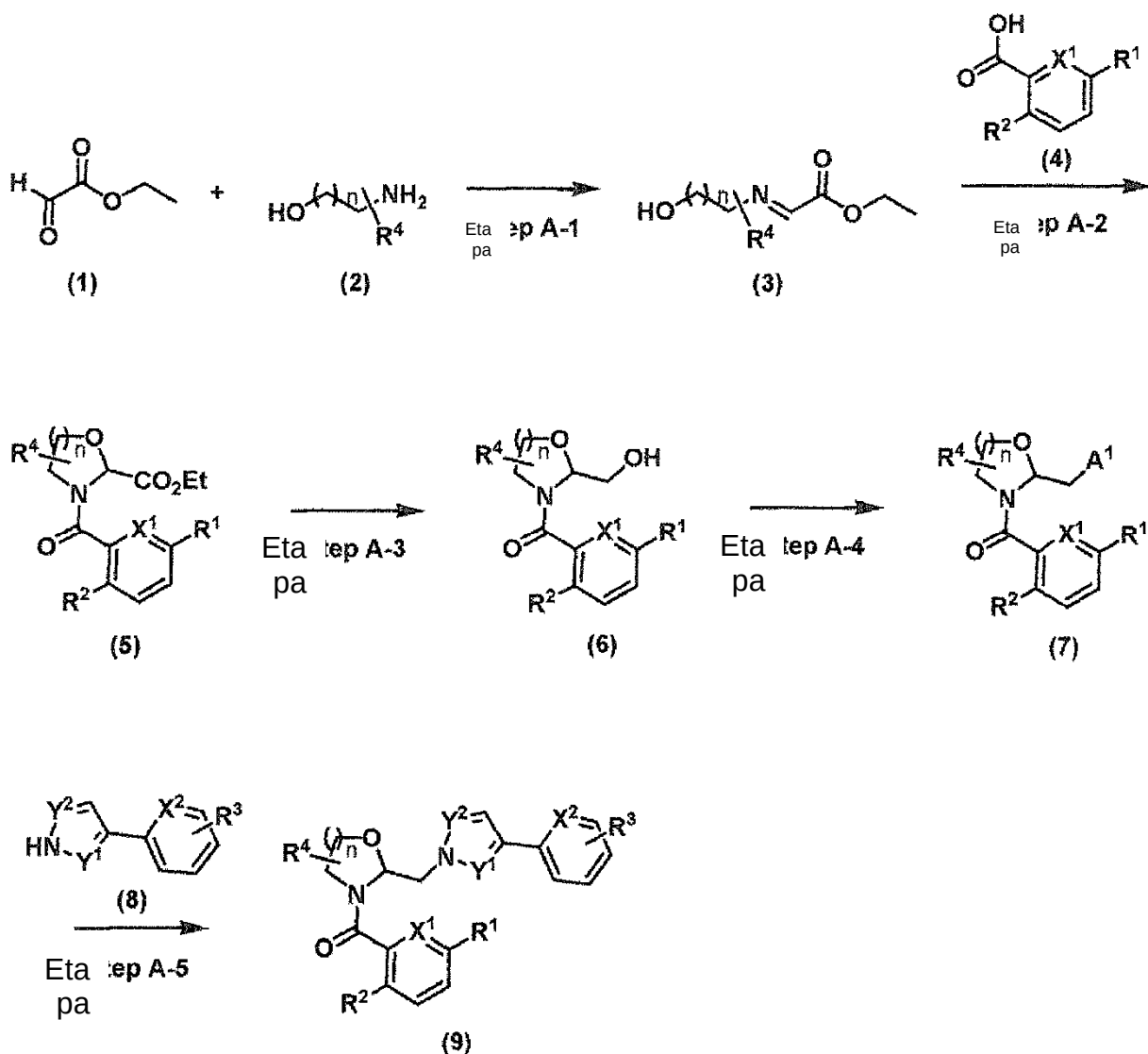
[0037] O composto da presente invenção pode ser administrado de maneira oral ou parenteral a um paciente adulto em uma dose única de 0,001 a 500 mg uma vez ou em várias vezes divididas ao dia. Adicionalmente, a dose pode ser adequadamente aumentada ou reduzida dependendo do tipo de doença a ser tratada, idade do paciente, peso corporal, sintomas, e outros.

[0038] Os métodos de produção típicos do composto (I) da presente invenção são mostrados abaixo nos Esquemas A e B.

[0039] Os seguintes métodos são exemplos do método de produção dos compostos da presente invenção, e a presente invenção não é limitada a esta. Adicionalmente, nos seguintes exemplos do método de produção, os compostos podem formar um sal a menos que as reações sejam afetada.

Esquema A

Fórmula 4



em que X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como definidos acima. A^1 representa um átomo de halogênio, um grupo metanossulfonilóxi, um grupo p-toluenossulfonilóxi ou um grupo trifluorometanossulfonilóxi. n é 1 ou 2.

[0040] Etapa A-1: O composto (3) pode ser obtido através da reação de condensação de glicoxilato de etila (1) e o composto de amina (2). A reação na Etapa A-1 pode ser realizada sob as condições em que uma base é reagida com o composto de amina ou cloridreto deste na presença ou ausência de um agente de desidratação tal como peneira molecular ou sulfato de cobre anidro em um solvente. Os exemplos da base a ser usada na presente reação incluem aminas orgânicas tais como piridina, trietilamina e diisopropiletilamina, bases inorgânicas tais como

hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e hidrogeno carbonato de sódio, e acetato tal como acetato de sódio e acetato de potássio. Os exemplos do solvente a ser usado na presente reação incluem solventes de éter tais como tetraidrofurano e 1,4-dioxano, solventes apróticos polares tais como N,N-dimetilformamida e acetonitrila, solventes de halogênios tais como diclorometano e clorofórmio, solventes de hidrocarboneto aromático tais como tolueno, acetato de etila, e solventes misturados destes. A presente reação pode ser realizada de 0° C a 100° C.

[0041] Etapa A-2: O composto (5) pode ser obtido através da reação de condensação do composto (3) e do ácido carboxílico (4). A reação na Etapa A-2 pode ser realizada através de um método geral de amidação do ácido carboxílico. Os exemplos incluem um método em que o ácido carboxílico é convertido a um haleto de ácido carboxílico tal como cloreto do ácido carboxílico ou brometo do ácido carboxílico e subsequentemente reagido com (3), e um método em que o ácido carboxílico é reagido com (3) na presença de um agente de desidratação por condensação. Estas reações podem ser todas realizadas na presença ou ausência de uma base em um solvente. Os exemplos do agente de halogenação a ser usado na presente reação pode incluir cloreto de tionila, cloreto de oxalila, oxicloreto de fósforo ou oxbrometo de fósforo. Além disso, os exemplos de agentes de desidratação por condensação a ser usados na presente reação incluem cloridreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC-HCl), hexafluorofosfato de [O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametilurônio] (HATU), anidrido do ácido propano fosfônico, dicitcloexil carbodiimida (DDC), difenilfosforil azida (DPPA) e carbonildiimidazol (CDI), e um ativador tal como 1-hidroxibenzotriazol ou hidroxisuccinimida podem ser usados como necessário. Os exemplos do solvente a ser usado na presente reação inclui os solventes de éter tais como tetraidrofurano e 1,4-dioxano, solventes apróticos polares tais como N,N-dimetilformamida e acetonitrila, solventes de halogênios tais como diclorometano e clorofórmio, solventes de hidrocarboneto aromático tais como tolueno, acetato de etila ou solventes misturados destes. Os exemplos da base a ser usada na presente reação incluem aminas orgânicas tais como piridina, trietilamina e diisopropiletilamina e

bases inorgânicas tais como carbonato de potássio, carbonato de sódio e hidrogeno carbonato de sódio. A presente reação pode ser geralmente realizada de 0° C a 150° C, preferivelmente de 0° C a 80° C.

[0042] Etapa A-3: O composto (6) pode ser obtido através da reação de redução do éster do composto (5). A reação na Etapa A-3 pode ser realizada sob as condições em que o composto (5) é reagido com um agente de redução tal como alumino hidreto de lítio, hidreto de diisobutil alumínio, boroidreto de sódio ou boroidreto de lítio em um solvente de álcool tal como metanol ou etanol, um solvente de éter tal como tetraidrofurano ou 1,4-dioxano, um solvente de hidrocarboneto aromático tal como tolueno ou um solvente misturado destes. A presente reação pode ser realizada de -80° C a 150° C, preferivelmente de 0° C a 25° C.

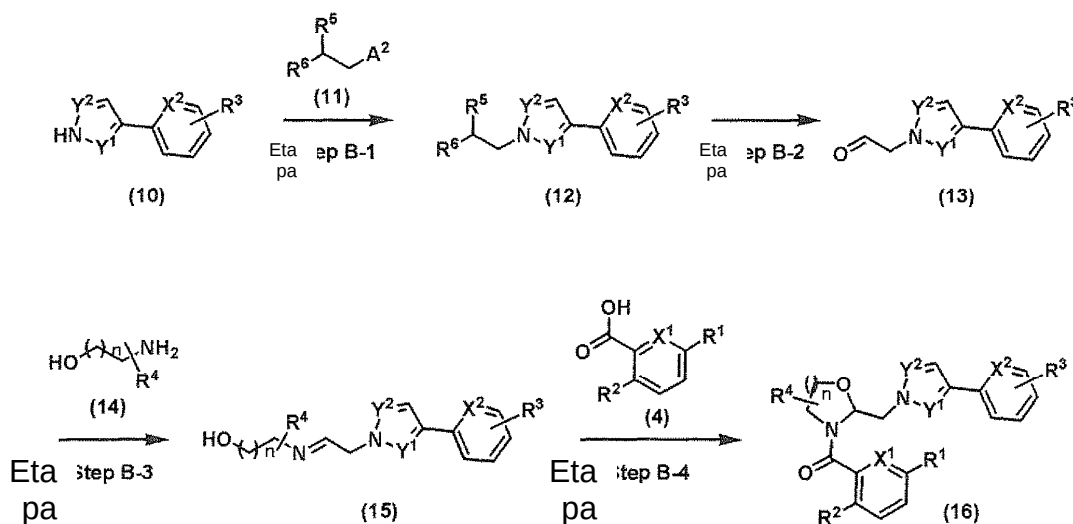
[0043] Etapa A-4: O composto (7) pode ser obtido convertendo-se o grupo hidróxi do composto (6) a um grupo de partida geral. Os exemplos da reação na Etapa A-4 incluem cloração, bromação, iodação, metanossulfoniloxilação e p-toluenossulfoniloxilação. Um exemplo da reação de cloração inclui um método em que um grupo de partida é obtido usando, por exemplo, cloreto de metanossulfonila, ou outros, seguido pela substituição com um átomo de cloro. Um método que usa tetracloreto de carbono e trifenil fosfino e um método que usa cloreto de tionila ou oxicloreto de fósforo também são incluídos. Durante estes procedimentos, um cloreto tal como cloreto de sódio ou cloreto de potássio podem ser adicionados. Um exemplo da reação de bromação inclui um método em que, por exemplo, tetrabrometo de carbono e trifenil fosfino são usados. Um exemplo da reação de iodação inclui um método em que, por exemplo, iodo, trifenil fosfino e imidazol são usados. A metanossulfoniloxilação e p-toluenossulfoniloxilação podem ser obtidos usando, por exemplo, cloreto de metanossulfonila, cloreto de p-toluenossulfonila, ou outros, respectivamente. Durante estas reações, uma base adequada pode ser adicionada. Os exemplos da base a ser adicionada incluem bases orgânicas tais como trietilamina e diisopropiletilamina ou bases inorgânicas tais como carbonato de potássio. Os exemplos do solvente de reação incluem solventes de éter tais como tetraidrofurano e 1,4-dioxano, solventes apróticos polares tais como N,N-

dimetilformamida e acetonitrila, solventes de halogênios tais como diclorometano e clorofórmio, acetonitrila ou solventes misturados destes, e nestes, as reações podem ser realizadas sob uma condição de temperatura de cerca de -80°C até cerca do ponto de ebulição de tal solvente.

[0044] Etapa A-5: O composto (9) pode ser obtido através da reação do composto (7) e do composto (8). A reação na Etapa A-5 procede em um solvente de álcool tal como metanol e etanol, um solvente de éter tal como tetraidrofurano e 1,4-dioxano, um solvente aprótico polar tal como N,N-dimetilformamida e acetonitrila, um solvente de halogênio tal como diclorometano e clorofórmio, sulfóxido de dimetila, acetonitrila, água ou um solvente misturado destes, na presença de uma base inorgânica tal como hidreto de sódio, hidróxido de sódio, carbonato de sódio, carbonato de potássio ou carbonato de cério, um metal alcalino tal como etóxido de sódio ou terc-butoxido de potássio, ou um base orgânica tal como um alcóxido inferior do metal de terra alcalina, sob a condição de temperatura de cerca de -80°C até cerca do ponto de ebulição de tal solvente.

Esquema B

Fórmula 5



[0045] em que X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como definidos acima. R^5 e R^6 representam um alcóxi grupo, e A^2 representa um átomo de halogênio, um grupo metanossulfonilóxi, um grupo p-toluenossulfonilóxi ou um grupo

trifluorometanossulfonilóxi.

[0046] Etapa B-1: O composto (12) pode ser obtido através da reação do composto (10) e do composto (11). A reação na Etapa B-1 pode ser realizada de acordo com as mesmas condições de reação como na Etapa A-5.

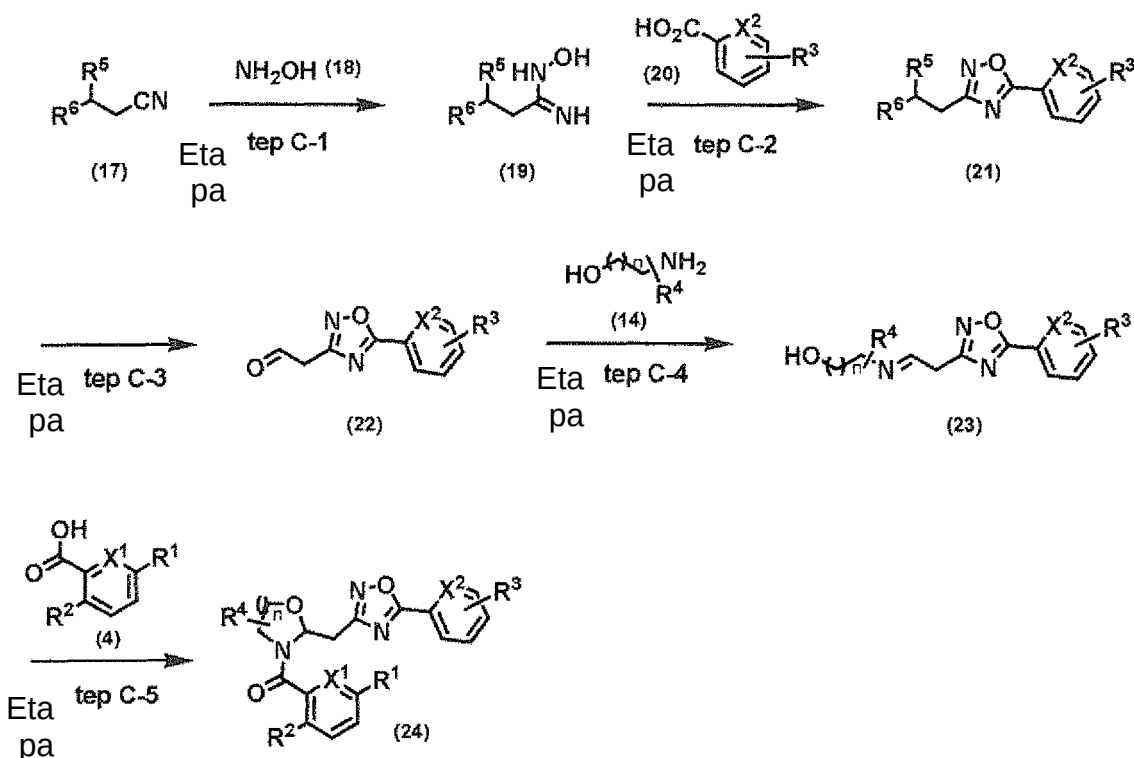
[0047] Etapa B-2: O composto (13) pode ser obtido a partir do composto (12). A reação na Etapa B-2 pode ser realizada sob as condições em que o composto (12) é reagido com um ácido tal como ácido clorídrico, ácido trifluoroacético ou ácido p-toluenossulfônico em um solvente de álcool contendo água tal como metanol contendo água ou etanol contendo água, um solvente de éter tal como tetraidrofurano ou 1,4-dioxano, um solvente de halogênio tal como diclorometano ou clorofórmio, um solvente de cetona tal como acetona, água ou um solvente misturado destes. A presente reação pode ser realizada de 0° C a 80° C.

[0048] Etapa B-3: O composto (15) pode ser obtido através da reação de condensação do composto (13) e do composto (14). A reação na Etapa B-3 pode ser realizada de acordo com as mesmas condições de reação como na Etapa A-1.

[0049] Etapa B-4: O composto (16) pode ser obtido através da reação de condensação do composto (4) e do composto (15). A reação na Etapa B-4 pode ser realizada de acordo com as mesmas condições de reação como na Etapa A-2,

Esquema C

Fórmula 6



em que X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são como definidos acima. R^5 e R^6 representam um grupo alcóxi.

[0050] Etapa C-1: O composto (19) pode ser obtido através da reação de amidoximação do composto (17). A reação na Etapa C-1 pode ser realizada sob as condições em que o composto de nitrila (17) é reagido com a hidroxilamina (18) ou cloridreto desta em um solvente de álcool tal como metanol ou etanol. A presente reação pode ser realizada de $0^\circ C$ a $100^\circ C$.

[0051] Etapa C-2: O composto (21) pode ser obtido pela reação de ciclização do oxadiazol do composto (19) e do composto (20). A reação na Etapa C-2 pode ser realizada sob as condições em que o composto (19) é reagido com o ácido carboxílico (20) e um agente de desidratação por condensação tal como cloridreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC-HCl), dicitloexilcarbodiimida (DDC), carbonildiimidazol (CDI) em um solvente de éter tal como tetraidrofurano ou 1,4-dioxano, um solvente aprótico polar tal como N,N-dimetilformamida, um solvente de halogênio tal como diclorometano ou clorofórmio, um solvente de hidrocarboneto aromático tal como tolueno, acetato de etila, acetonitrila ou um solvente misturado

destes. A presente reação é realizada geralmente de 0° C a 150° C, preferivelmente de 0° C a 90° C.

[0052] Etapa C-3: O composto (22) pode ser obtido pela hidrólise ácida do composto (21).

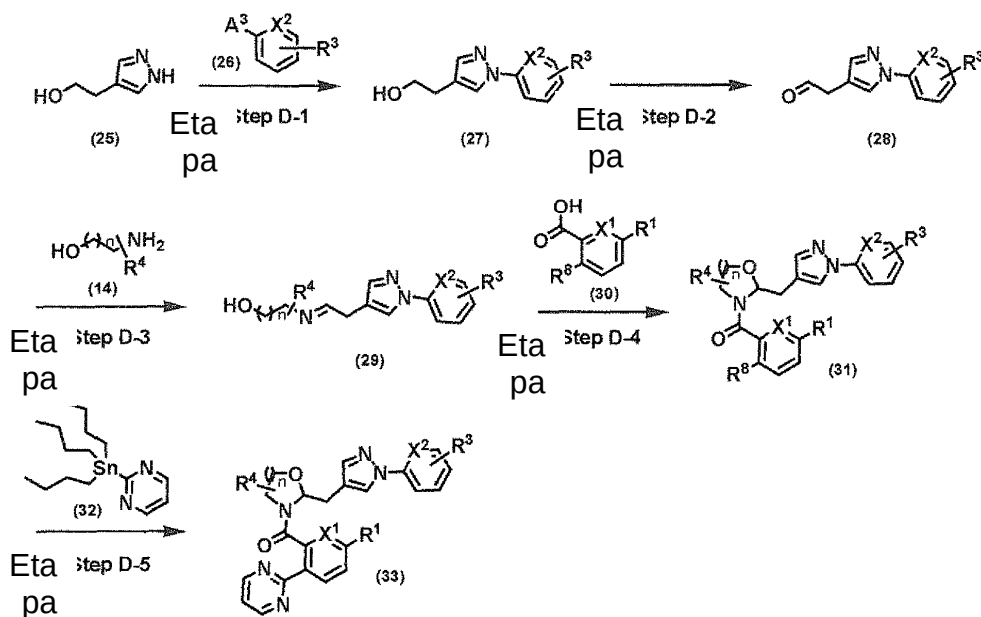
[0053] A reação na Etapa C-3 pode ser realizada de acordo com as mesmas condições de reação como na Etapa B-2.

[0054] Etapa C-4: O composto (23) pode ser obtido através da reação de condensação do composto (14) e do composto (22). A reação na Etapa C-4 pode ser realizada de acordo com as mesmas condições de reação como na Etapa A-1.

[0055] Etapa C-5: O composto (24) pode ser obtido através da reação de condensação do composto (4) e do composto (23). A reação na Etapa C-5 pode ser realizada de acordo com as mesmas condições de reação como na Etapa A-2.

Esquema D

Fórmula 7



em que X^1 , X^2 , R^1 , R^3 e R^4 são como definidos acima. R^8 representa um grupo triazolila, um grupo piridila ou um átomo de halogênio, e A^3 representa um átomo de halogênio.

[0056] Etapa D-1: O composto (27) pode ser obtido através da reação nucleofílica ou reação de ligação do composto (25) e o composto (26). A reação na

Etapa D-1 pode ser realizada de acordo com as mesmas condições de reação nucleofílicas como na Etapa A-5. A reação de ligação pode ser realizada através de um general método em que o átomo de nitrogênio do composto de azol é substituído com um anel aromático usando um catalisador e um ligando na presença de uma base. Os exemplos incluem o método descrito em Synlett, 2003, 15, 2428-2439 ou um método de acordo com esta. Os exemplos do catalisador a ser usados na presente reação incluem catalisador de cobre tal como cobre (0), cobre (I) iodo, cloreto de cobre (I) e óxido de cobre (I). Os exemplos do ligando a ser usados na presente reação incluem N,N'-dimetiletilenodiamina, N,N'-dimetilcicloexano-1,2-diamina, 2-aminopiridina, 1,10-fenantrolina e 2-óxima de -hidroxibenzaldeído. Os exemplos da base a ser usada na presente reação incluem carbonato de potássio, fosfato de potássio, hidróxido de potássio, terc-butóxido de potássio, carbonato de cério, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, acetato de sódio, metóxido de sódio e hidróxido de tetrabutyl amônio. Os exemplos do solvente a ser usado na presente reação incluem os solventes de álcoois tais como metanol e etanol, solventes de éter tais como tetraidrofurano e 1,4-dioxano, solventes apróticos polares tais como N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila e acetonitrila, solventes de halogênios tais como diclorometano e clorofórmio, solventes de hidrocarboneto aromático tais como tolueno, água ou solventes misturados destes. A presente reação pode ser realizada geralmente de 0° C a 150° C, preferivelmente de 25° C a 100° C.

[0057] Etapa D-2: O composto (28) pode ser obtido através da reação de oxidação do grupo do composto hidroxila (27). A reação na Etapa D-2 pode ser realizada sob as condições em que o composto (27) é reagido com um composto de iodo hipervalente tal como reagente de Dess-Martin ou ácido 2-iodoxibenzóico, cromato tal como clorocromato de piridínio ou dicromato de piridínio, ou um agente de oxidação tal como perrutenato de tetrapropilamônio ou dióxido de manganês em um solvente de halogênio tal como diclorometano ou clorofórmio, ou um solvente aprótico polar tal como sulfóxido de dimetila ou acetonitrila. A presente reação pode ser realizada de 0° C a 150° C, preferivelmente de 25° C a 80° C.

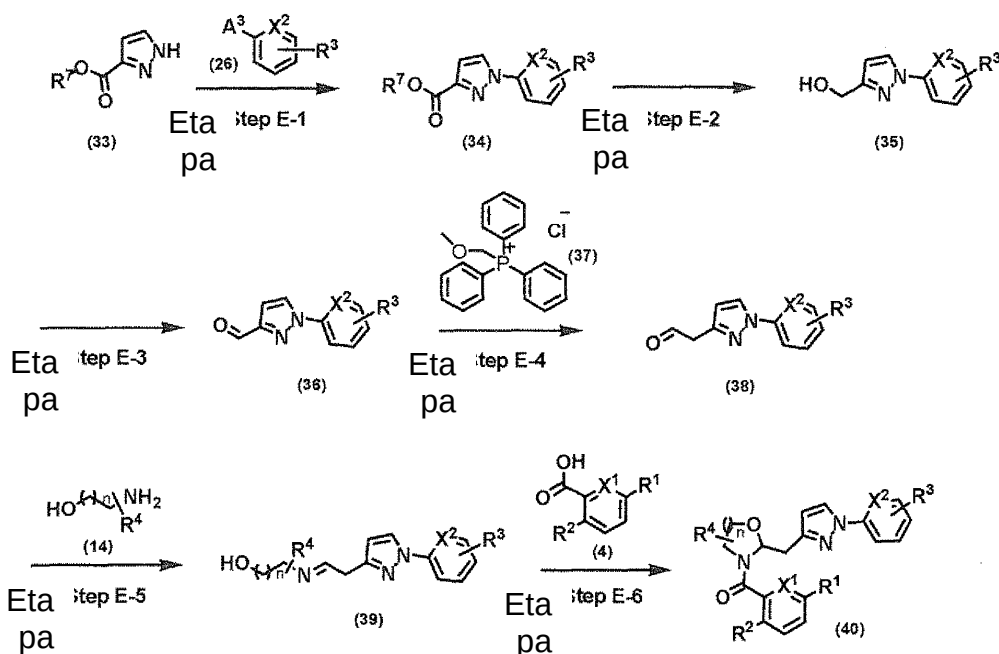
[0058] Etapa D-3: O composto (29) pode ser obtido através da reação de condensação do composto (14) e do composto (28). A reação na Etapa D-3 pode ser realizada de acordo com as mesmas condições de reação como na Etapa A-1.

[0059] Etapa D-4: O composto (31) pode ser obtido através da reação de condensação do composto (29) e do composto (30). A reação na Etapa D-4 pode ser realizada de acordo com as mesmas condições de reação como na Etapa A-2.

[0060] Etapa D-5: O composto (33) pode ser obtido através da reação de ligação do composto (31) e do composto (32). A reação na Etapa D-5 pode ser obtida sob as condições de reação da ligação de Stiffler em que a reação é realizada usando um composto orgânico de estanho em um solvente aprótico polar tal como N,N-dimetilformamida, um solvente de hidrocarboneto aromático tal como tolueno ou um solvente misturado destes. A lista geral compreensiva da reação da ligação de Stiffler pode ser encontrada, por exemplo, em Angew. Chem. Int. Ed., 43, 4704, (2004).

Esquema E

Fórmula 8



em que X^1 , X^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e A^3 são como definidos acima. R^7 representa um grupo de proteção comum de ácido carboxílico, por exemplo, os grupos descrito em Protective Groups in Organic Chemistry, escrito por J. F. W.

McOmie e Protective Groups in Organic Synthesis escrito por T. W Greene e P. G. M. Wuts, e representa um grupo alquila C_{1-6} e um grupo benzila, por exemplo.

[0061] Etapa E-1: O composto (34) pode ser obtido através da reação nucleofílica ou reação de ligação do composto (26) e do composto (33). A reação na Etapa E-1 pode ser realizada de acordo com as mesmas condições de reação como na Etapa D-1.

[0062] Etapa E-2: O composto (35) pode ser obtido através da reação de redução do éster do composto (34). A reação na Etapa E-2 pode ser realizada sob as condições em que o composto (34) é reagido com um agente de redução tal como alumino hidreto de lítio, hidreto de diisobutil alumínio, boroidreto de sódio ou boroidreto de lítio em um solvente de álcool tal como metanol ou etanol, um solvente de éter tal como tetraidrofurano ou 1,4-dioxano, um solvente de hidrocarboneto aromático tal como tolueno ou um solvente misturado destes. A presente reação pode ser realizada de -80°C a 150°C , preferivelmente de 0°C a 25°C .

[0063] Etapa E-3: O composto (36) pode ser obtido através da reação de oxidação do grupo hidroxila do composto (35). A reação na Etapa E-3 pode ser realizada de acordo com as mesmas condições de reação como na Etapa D-2.

[0064] Etapa E-4: O composto (38) pode ser obtido através da reação de Wittig do composto (36) e do composto (37). A reação na Etapa E-4 pode ser realizada sob as condições em que cloreto de metóxi metil trifenil fosfônio é tratado com uma base tal como hidreto de sódio, hidreto de potássio, terc-butoxipotássio, bis(trimetilsilil)amida sódica ou bis(trimetilsilil)amida lítica em um solvente de éter tal como tetraidrofurano ou 1,4-dioxano, um solvente de hidrocarboneto aromático tal como tolueno ou um solvente misturado destes, seguido por ser reagido com aldeído. As presentes reações podem ser realizadas de 0°C a 120°C . A reação pode ser realizada sob as condições em que o éter enólico produzido é hidrolisado usando um ácido inorgânico tal como ácido clorídrico, ácido trifluoroacético ou ácido p-toluenossulfônico, um ácido orgânico ou ácido de Lewis tal como acetato de mercúrio. A presente reação pode ser realizada de 0°C a 80°C .

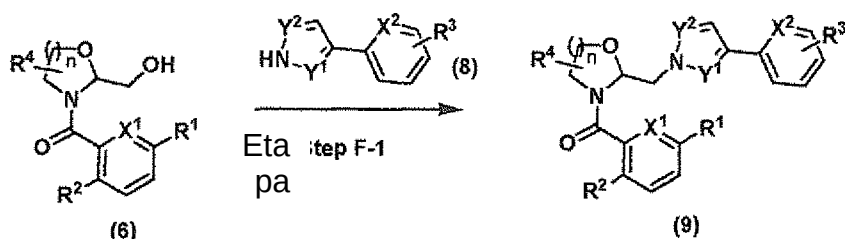
[0065] Etapa E-5: O composto (39) pode ser obtido através da reação de

condensação do composto (14) e do composto (38). A reação na Etapa E-5 pode ser realizada de acordo com as mesmas condições de reação como na Etapa A-1.

[0066] Etapa E-6: O composto (40) pode ser obtido através da reação de condensação do composto (4) e do composto (39). A reação na Etapa E-6 pode ser realizada de acordo com as mesmas condições de reação como na Etapa A-2.

Esquema F

Fórmula 9

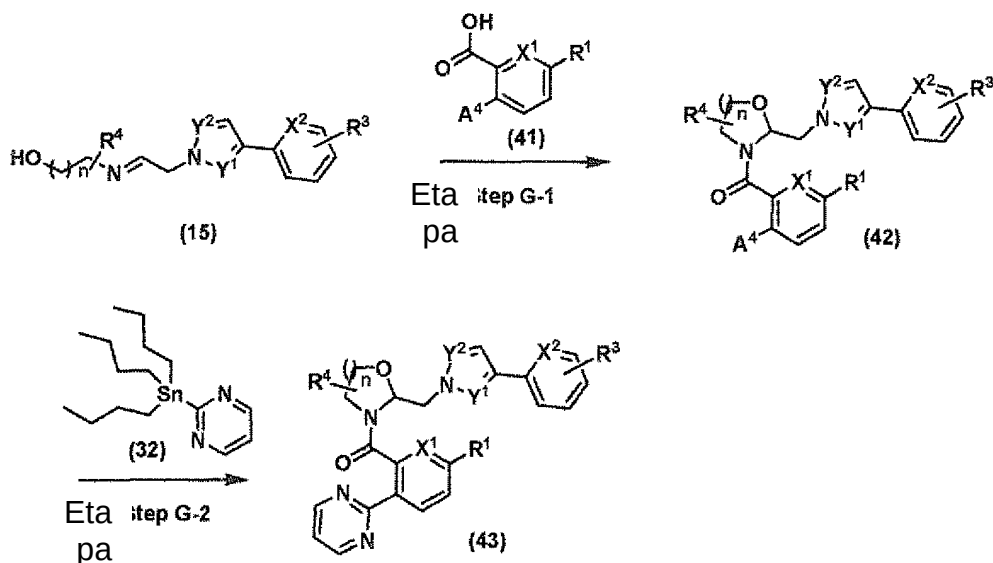


em que X¹, X², Y¹, Y², R¹, R², R³ e R⁴ são como definidos acima.

[0067] Etapa F-1: O composto (9) pode ser obtido através da reação de Mitsunobu do composto (6) e do composto (8). A reação na Etapa F-1 pode ser realizada sob as condições em que os compostos (6) e (8) são reagidos com trifenil fosfino/azodicarboxilato de dietila (DEAD), cianometileno tributilfosforano (CMBP) ou outros em um solvente de éter tal como tetraidrofurano ou 1,4-dioxano, um solvente de halogênio tal como diclorometano ou clorofórmio ou um solvente misturado destes. A presente reação pode ser realizada de 0° C a 150° C, preferivelmente de 0° C a 80° C.

Esquema G

Fórmula 10



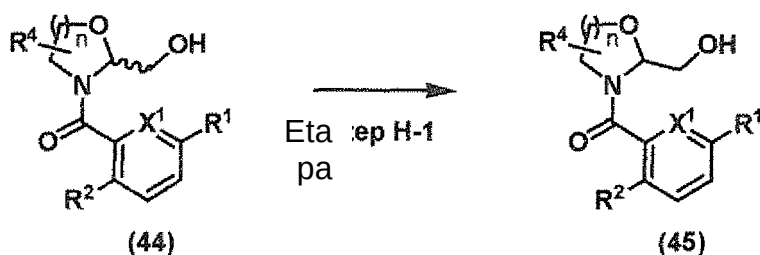
em que X¹, X², Y¹, Y², R¹, R³ e R⁴ são como definidos acima. A⁴ representa um átomo de halogênio.

[0068] Etapa G-1: O composto (42) pode ser obtido através da reação de condensação do composto (15) e do composto (41). A reação na Etapa G-1 pode ser realizada de acordo com as mesmas condições de reação como na Etapa A-2.

[0069] Etapa G-2: O composto (43) pode ser obtido através da reação de ligação do composto (32) e do composto (42). A reação na Etapa G-2 pode ser realizada de acordo com as mesmas condições de reação como na Etapa D-5.

Esquema H

Fórmula 11



em que X¹, R¹, R² e R⁴ são como definidos acima.

[0070] Etapa H-1: O composto (45) pode ser obtido separando-se um isômero ótico do composto (44). Um isômero ótico, na Etapa H-1, pode ser diretamente separado por HPLC equipado com um coluna quiral derivada de polissacarídeo, um coluna quiral com base em proteína ou outros. Além disso, os exemplos incluem

métodos que usam um método de enzima ou um método quimiossíntese e um método em que um agente de resolução ótica é reagido para separar um diastereômero e convertido ao álcool. Com o método que usa um método de enzima, uma substância oticamente ativa pode ser preparada dissolvendo-se um composto em um solvente e acilando o álcool com a adição de lipase na presença do éster do ácido alquenílico. A lipase a ser usada pode ser aquela derivada de microorganismos ou aquelas derivadas de animais, e os exemplos incluem lipases do pâncreas de porco, e aquelas derivadas do gênero *Candida*, do gênero *Pseudomonas* e do gênero *Aspergillus*. Os exemplos do éster do ácido alquenílico incluem éster de acetato de vinila, éster de propionato de vinila e éster de hexanoato de vinila. Os exemplos de solvente de reação incluem os solventes de éter tais como tetraidrofurano e 1,4-dioxano, solventes apróticos polares tal como acetonitrila, solventes de halogênio tais como diclorometano e clorofórmio, solventes de hidrocarboneto aromático tais como tolueno, água e solventes misturados destes. A presente reação pode ser realizada de 20° C a 50° C, preferivelmente de 25° C a 35° C.

[0071] Com o método de síntese que usa um método químico, uma substância oticamente ativa pode ser preparada através da esterificação assimétrica usando um catalisador assimétrico e um agente de esterificação. Os exemplos do catalisador assimétrico incluem complexos opticamente ativos de bisoxazolina-cobre. Os exemplos de catalisadores de bisoxazolina oticamente ativos incluem (R,R)-2,2-t-isopropilidenobis(4-fenil-2-oxazolina) e (S,S)-2,6-bis(4-isopropil-2-oxazolin-2-il)piridina, e os exemplos do catalisador de cobre incluem haletos de cobre tais como metanossulfonato de trifluorocobre (II), cloreto de cobre (II) e brometo de cobre (II). Os exemplos dos agentes de esterificação incluem cloreto de benzoíla e cloreto de acetila. Os exemplos de solvente de reação incluem os solventes de álcoois tais como metanol e etanol, solventes de éter tais como tetraidrofurano e 1,4-dioxano, solventes apróticos polares tais como acetonitrila, solventes de halogênio tais como diclorometano e clorofórmio, solventes de hidrocarboneto aromático tais como tolueno e solventes misturados destes. A presente reação pode ser realizada de -30°

C a 60° C, preferivelmente de -10° C a 30° C.

[0072] Com o método de separação diastereomérica, uma substância opticamente ativa pode ser preparada reagindo-se um agente de resolução ótica contendo um ácido carboxílico quiral tal como (S)-5-alil-2-oxabicyclo[3,3,0]oct-8-eno ou ácido (-)-O-acetil-D-mandélico a um composto, separando um diastereômero através da cristalização fracionária ou cromatografia de coluna, seguidas pela separação do agente de resolução ótica sob a condição de um ácido tal como ácido clorídrico, ácido trifluoroacético ou ácido p-toluenossulfônico, ou uma base tal como carbonato de potássio, fosfato de potássio ou hidróxido de potássio. A presente reação pode ser realizada de 0° C a 80° C, preferivelmente de 0° C a 30° C.

Exemplos

[0073] Em seguida, a presente invenção também é descrita em detalhes com referência aos Exemplos de Referência, Exemplos e Exemplos de Teste, mas não é limitada a estes, e mudanças podem ser feitas sem romper com o escopo da presente invenção.

[0074] Nos Exemplos de Referência e Exemplos abaixo, a purificação por cromatografia de coluna foi realizada usando o SNAPCartridge KP-Sil da Biotage para o "KP-Sil", SNAPCartridge HP-Sil da Biotage para o "HP-Sil", e SNAPCartridge KP-N11 da Biotage para o "KP N11". Para a operação pós tratamento nos seguintes Exemplos de Referência e Exemplos, o Separador de Fases ISOLUTE da Biotage foi usado para o "ISOLUTE Fase Separator".

[0075] Nos Exemplos de Referência e Exemplos abaixo, a purificação por cromatografia de camada fina (PTLC) foi realizada usando Gel de sílica 60F254 (Merck KGaA).

[0076] Nos Exemplos de Referência e Exemplos abaixo, a purificação por cromatografia líquida preparativa de alto desempenho (HYLC) foi realizada sob as seguintes condições. Contudo, para o caso de um composto tendo um grupo funcional básico e quando ácido trifluoroacético é usado na presente operação, uma operação de neutralização, ou outras, pode ser às vezes realizada para obter uma forma livre.

[0077] Dispositivo: Trilution LC da Gilson

[0078] Coluna: SunFire prep C18 OBD 5,0 WTI 30 x 50 mm da Waters, ou YMC-Actus Triant 5,0 µm 50 x 30 mm da YMC

[0079] Solvente: Líquido A; ácido trifluoroacético a 0,1 % contendo água, Líquido B: ácido trifluoroacético a 0,1 % contendo acetonitrila

[0080] Gradiente: 0 min. (Líquido A/Líquido B = 90/10), 11 min. (Líquido A/Líquido B = 20/80), 12 a 13,5 min. (Líquido A/Líquido B = 5/95)

Taxa de fluxo: 40 ml/min.

Método de detecção: UV 254 nm

[0081] Nos Exemplos de Referência e Exemplos abaixo, os espectros de massa da cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) foram medidos seguintes 2 condições.

[0082] Condição 1

Instrumento de Medição: Agilent 2900 e Agilent 6150 da Agilent

Coluna: Acquity CSH C18 1,7 µm 2,1 x 50 mm da Waters

Solvente: Líquido A; ácido fórmico a 0,1 % contendo água, Líquido B; ácido fórmico 0,1 % contendo acetonitrila

Gradiente: 0 min. (Líquido A/Líquido B = 80/20), 1,2 a 1,4 min. (Líquido A/Líquido B = 1/99).

Taxa de fluxo: 0,8 ml/min.

Método de detecção: UV 254 nm.

Método de ionização: método de ionização de impacto de elétrons (ESI: Ionização de Pulverização de Elétrons)

[0083] Condição 2

Instrumento de Medição: LCMS-2010EV da SHIMADZU

Coluna: Shim-pack XR-ODS 2,2 µm 2,0 mm I.D. x 30 mm da SHIMADZU

Solvente: Líquido A; ácido fórmico a 0,1 % contendo água, Líquido B; ácido fórmico a 0,1 % contendo acetonitrila

Gradiente: 0 min. (Líquido A/Líquido B = 90/10), 1 min. (Líquido A/Líquido B = 60/40), 2 min.

(Líquido A/Líquido B = 0/100), 2,5 min. (Líquido A/Líquido B = 0/100)

Taxa de fluxo: 0,6 ml/min.

Método de detecção: UV 254 nm.

Método de ionização: Método de Ionização por Impacto de Elétrons (ESI: Ionização de Pulverização de Elétrons) e

Ionização Química de Pressão Atmosférica (APCI: Ionização Química de Pressão Atmosférica)

[0084] Nos Exemplos de Referência e Exemplos abaixo, o espectro de massa (MS) foi medido sob as seguintes condições.

[0085] Instrumento de Medição MS: LCMS-2010EV da SHIMADZU ou Plataforma LC da Micromass

[0086] Nos Exemplos abaixo, a análise dos compostos racêmicos foi realizada por um das seguintes 13 condições.

[0087] Condição 1

Instrumento de Medição: Agilent 1100 da Agilent

Coluna: CHIRALPAK AD-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm * 250 mm)

Taxa de fluxo: 1,0 ml/min

Fase móvel: Hexano/etanol = 30/70

[0088] Condição 2

Instrumento de Medição: Waters 2695 e 2998 da Waters

Coluna: CHIRALPAK LB (Daicel Corporation, 4,6 mm * 250 mm)

Taxa de fluxo: 1,0 ml/min

Fase móvel: Hexano/etanol = 90/10

[0089] Condição 3

Instrumento de Medição: Waters 2695 e 2998 da Waters

Coluna: CHIRALPAK IS (Daicel Corporation, 4,6 mm * 250 mm)

Taxa de fluxo: 1,0 ml/min

Fase móvel: Hexano/2-propanol = 30/70

[0090] Condição 4

Instrumento de Medição: Agilent 1100 da Agilent

Coluna: CHIRALPAK AD-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm * 150 mm)

Taxa de fluxo: 1,0 ml/min

Fase móvel: Hexano/etanol = 20/80

[0091] Condição 5

Instrumento de Medição: Agilent 1100 da Agilent

Coluna: CHIRALPAK 113-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm * 150 mm)

Taxa de fluxo: 1,0 ml/min

Fase móvel: Hexano/etanol = 50/50

[0092] Condição 6

Instrumento de Medição: Waters 996 e 2795 da Waters

Coluna: CHIRALPAK AD-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm * 150 mm)

Taxa de fluxo: 1,0 ml/min

Fase móvel: Hexano/2-propanol = 0/100

[0093] Condição 7

Instrumento de Medição: Agilent 1100 da Agilent

Coluna: CHIRALPAK IB-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm * 150 mm)

Taxa de fluxo: 1,0 ml/min

Fase móvel: Hexano/etanol = 70/30

[0094] Condição 8

Instrumento de Medição: Waters 996 e 2795 da Waters

Coluna: CHIRALPAK. IB-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm * 150 mm)

Taxa de fluxo: 1,0 ml/min

Fase móvel: Hexano/2-propanol = 30/70

[0095] Condição 9

Instrumento de Medição: Agilent 1100 da Agilent

Coluna: CHIRALPAK AD-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm * 150 mm)

Taxa de fluxo: 1,0 ml/min

Fase móvel: Hexano/etanol = 30/70

[0096] Condição 10

Instrumento de Medição: Agilent 1100 da Agilent

Coluna: CHIRALPAK FB-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm * 150 mm)

Taxa de fluxo: 1,0 ml/min

Fase móvel: Hexano/etanol = 90/10

[0097] Condição 11

Instrumento de Medição: Agilent 1100 da Agilent

Coluna: CHIRALPAK IB-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm * 150 mm)

Taxa de fluxo: 1,0 ml/min

Fase móvel: Hexano/etanol = 80/20

[0098] Condição 12

Instrumento de Medição: Waters 996 e 2795 da Waters

Coluna: CFIERALPAK ID-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm * 150 mm)

Taxa de fluxo: 1,0 ml/min

Fase móvel: Hexano/2-propanol = 50/50

[0099] Condição 13

Instrumento de Medição: Waters 996 e 2795 da Waters

Coluna: CHIRALPAK IA-3 (Daicel Corporation, 4,6 mm * 150 mm)

Taxa de fluxo: 1,0 ml/min

Fase móvel: Hexano/2-propanol = 20/80

[00100] Nos Exemplos abaixo, a análise ótica rotacional foi medida sob as seguintes condições.

Instrumento de Medição: JASCO P-2300 da JASCO

[00101] Nos Exemplos de Referência e Exemplos abaixo, o Iniciador (Biotage AB) foi usado como o sintetizador de microondas.

[00102] Nos Exemplos de Referência e Exemplos abaixo, os compostos foram nomeados de acordo com ACD/Nome (ACD/Labs 12,01, Advanced Chemistry Development Inc.).

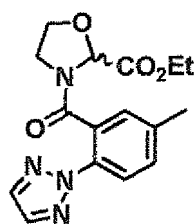
[00103] Nos Exemplos de Referência e Exemplos, os seguintes termos e reagentes são mostrados como segue.

[00104] Na₂SO₄ (sulfato de sódio anidro), MgSO₄ (sulfato de magnésio anidro), Cs₂CO₃ (carbonato de cézio), NaHCO₃ (bicarbonato de sódio), TFA (ácido

trifluoroacético), THE (tetraidrofurano), DMF (N,N-dimetilformamida), NMP (N-metil-2-pirrolidona), EtOAc (acetato de etila), CHCl_3 (clorofórmio), HATU [hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametilurônio], DIPEA (N,N-diisopropiletilamina), TEA (triethylamina), MsCl (cloreto de metanossulfonila), NaBH_4 (boroidreto de sódio), LiBH_4 (boroidreto de lítio).

Exemplo de Referência 1: (±)-Etil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)benzoil]-1,3-oxazolidino-2-carboxilato

Fórmula 12



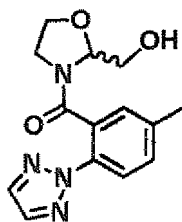
[00105] A uma solução de glicoxilato de etila (tipo polimérico, uma solução de tolueno a 47 %) (13,4 ml, 63,5 mol) em CHCl_3 (260 ml), peneira molecular ativada 4A (200 g) e 2-aminoetanol (4,0 ml, 66,1 mmol) foram adicionados e a mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 24 horas. A peneira molecular 4A foi filtrada através de Celite®, e depois o solvente foi destilado sob pressão reduzida para obter um óleo amarelo claro. A uma solução de ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoico (2,7 g, 13,2 mmol) em CHCl_3 (130 ml), cloreto de tionila (1,4 ml, 19,8 mmol) foi adicionado às gotas e agitado a 75° C por 5 horas. A reação mistura foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, e depois o solvente e excesso de cloreto de tionila foram destilados sob pressão reduzida. A uma solução do resíduo obtido em CHCl_3 (100 ml), uma solução de TEA (3,7 ml, 26,4 mmol) e o óleo amarelo claro obtido na reação acima em CHCl_3 (30 ml) foi adicionada sob resfriamento com água gelada, e a mistura resultante foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 3 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido pela extração com CHCl_3 . A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em Na_2SO_4 , depois o agente de secagem foi filtrado e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (HP-Sil 150 g,

hexano/EtOAc = 88/12 a 0/100) para obter o composto do título (3,6 g) (óleo amarelo claro).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 331 [M+H][±]

Exemplo de Referência 2: (±)-[2-(Hidroximetil)-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)enil]metanona

Fórmula 13

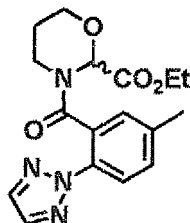


[00106] A uma solução de 3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazolidino-2-carboxilato de (±)-etila obtida no Exemplo de Referência 1 (4,0 g, 12,1 mmol) em MeOH (60 ml), NaBH₄ (4,6 g, 121 mmol) foi adicionada gradualmente sob resfriamento água gelada e agitada por 1 hour. A mistura resultante foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 1 hora. O solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida, uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com CHCl₃. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em Na₂SO₄, então o agente de secagem foi filtrado e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (HP-Sil 100 g, hexano/EtOAc = 88/12 a 0/100) para obter o composto do título (16 g) (óleo incolor).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 289 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 3: 3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinano-2-carboxilato de (±)-etila

Fórmula 14

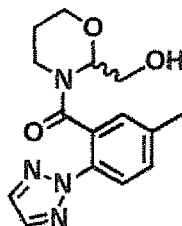


[00107] Usando-se glicoxilato de etila (tipo polimérico, uma solução de tolueno a 47 %) (4,3 ml, 20,4 mol), 3-aminopropan-1-ol (1,6 ml, 20,4 mmol) e ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzóico (1,0 g, 4,9 mmol), o mesmo procedimento como no Exemplo de Referência 1 foi realizado para obter o composto do título (1,3 g) (sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 367 [M+Na]⁺

Exemplo de Referência 4: (±)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

Fórmula 15



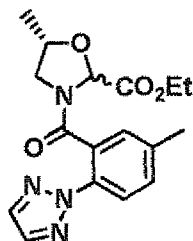
[00108] A uma solução de 3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinano-2-carboxilato de (±)-etila obtida no Exemplo de Referência 3 (0,50 g, 1,5 mmol) em THF (5 ml), uma solução de LiBH₄ em THF (0,97 ml, 2,9 mmol) foi adicionada e agitada por 2 horas na temperatura ambiente. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido pela extração com CHCl₃. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em Na₂SO₄, então o agente de secagem foi filtrado e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (HP-Sit 25 g, hexano/EtOAc = 88/12 a 0/100) para obter o composto do título (0,34 g) (óleo incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 303 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 5: (2RS,5S)-5-metil-345-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-

il)benzoil]-1,3-oxazolidino-2-carboxilato de etila

Fórmula 16

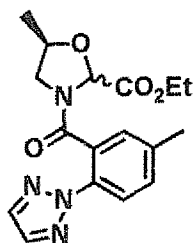


[00109] Usando-se glicoxilato de etila (tipo polimérico, uma solução de tolueno a 47 %) (0,5 ml, 2,4 mmol), (2S)-1-aminopropan-2-ol (0,18 ml, 2,4 mmol) e ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzóico (0,20 g, 0,98 mmol), o mesmo procedimento como no Exemplo de Referência 1 foi realizado para obter o composto do título (0,11 g) (óleo incolor).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 345 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 6: (2RS, 5R)-5-metil-345-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazolidino-2-carboxilato de etila

Fórmula 17

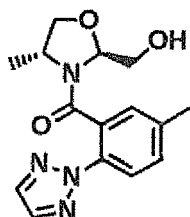


[00110] Usando-se glicoxilato de etila (tipo polimérico, uma solução de tolueno a 47 %) (0,50 ml, 2,4 mmol), (2R)-1-aminopropan-2-ol (0,18 ml, 2,4 mmol) e ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzóico (0,20 g, 0,98 mmol), o mesmo procedimento como no Exemplo de Referência 1 foi realizada para obter o composto do título (0,14 g) (óleo incolor).

MS (ESI/APCI Dual pos.) m/z: 345 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 7: [(2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

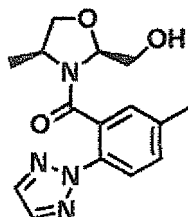
Fórmula 18



[00111] Usando-se glicoxilato de etila (tipo polimérico, uma solução de tolueno a 47 %) (2,0 ml, 9,5 mmol), (2R)-2-aminopropan-1-ol (0,73 ml, 9,5 mmol) e ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzóico (1,0 g, 4,9 mmol), o mesmo procedimento como no Exemplo de Referência 1 foi realizado para obter uma mistura diastereomérica de (2RS,4R)-4-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazolidino-2-carboxilato de etila. A mistura diastereomérica obtida foi purificada por cromatografia de camada fina (1 mm, hexano/EtOAc = 66/34) para obter (2S,4R)-4-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazolidino-2-carboxilato de etila (óleo incolor). Usando-se o óleo incolor obtido como a matéria prima, o mesmo procedimento como no Exemplo de Referência 4 foi realizado para obter o composto do título (0,041 g) (óleo incolor). MS (ESI pos.) m/z: 303 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 8: [(2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

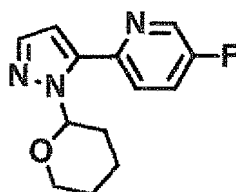
Fórmula 19



[00112] Usando-se glicoxilato de etila (tipo polimérico, uma solução de tolueno a 47 %) (2,0 ml, 9,5 mmol), (2S)-2-aminopropan-1-ol (0,73 ml, 9,5 mmol) e ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzóico (1,0 g, 4,9 mmol), o mesmo procedimento como no Exemplo de Referência 1 foi realizado para obter uma mistura diastereomérica de (2RS,4S)-4-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazolidino-2-carboxilato de etila. A mistura diastereomérica obtida foi purificada por cromatografia de camada fina (1 mm, hexano/EtOAc = 66/34) para obter (2S,4S)-4-

metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazolidino-2-carboxilato de etila (óleo incolor). Usando-se o óleo incolor obtido como a matéria prima, o mesmo procedimento como no Exemplo de Referência 4 foi realizado para obter o composto do título (0,19 g) (sólido incolor). MS (ESI pos.) m/z: 303 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 9: 5-fluoro-2-[1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]piridina
Fórmula 20

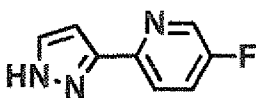


[00113] A uma solução misturada de 1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (100,5 g, 0,36 mol), 2-bromo-5-fluoropiridina (56,5 g, 0,33 mol), e Pd(PPh₃)₄ (38,0 g, 32,6 mmol) em etanol (300 ml) e tolueno (300 ml), uma solução aquosa 2M de Na₂CO₃ (0,49 l, 0,99 mol) foi adicionada e a mistura resultante foi aquecida até o refluxo por 2 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, então água e EtOAc foram adicionados a esta, e a mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos, seguido pela extração com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em MgSO₄, e então o agente de secagem foi filtrado, depois gel de sílica NH (400 g) foi adicionado a esta, e a mistura resultante foi agitada por 15 horas. A mistura foi filtrada através de gel de sílica ácido (eluído com n-hexano:AcOEt = 1:1 → AcOEt) e o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida para obter o composto do título (100 g) (óleo amarelo claro).

MS (ESI pos.) m/z: 248 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 10: 5-fluoro-2-(1H-pirazol-3-il)piridina

Fórmula 21



[00114] A uma solução de 5-fluoro-2-[1-(tetraidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-

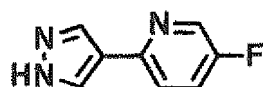
il]piridina obtida no Exemplo de Referência 9 (81,2 g, 0,33 mol) em metanol (250 ml), uma solução 4M de HCl-EtOAc (0,25 l, 0,96 mol) foi adicionada, e a mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 16 horas. O solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida, depois EtOAc (500 ml) foi adicionada ao resíduo, e a mistura resultante foi aquecida até o refluxo por 1 hora. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, depois resfriada com gelo, e então o precipitado foi filtrado e secado para obter um cloridreto (sólido incolor) do composto do título. Água (700 ml) e EtOAc (350 ml) foram adicionados ao cloridreto obtido, e a mistura resultante foi agitada por 30 minutos e depois separada. A camada orgânica obtida foi extraída com 1,2M de ácido clorídrico (100 ml) três vezes. As camadas aquosas foram combinadas e o pH foi ajustado até 12 com uma solução aquosa 8M de NaOH, e depois a camada orgânica foi extraída com CHCl₃. A camada orgânica extraída foi passada através de um Separador de Fase ISOLUTE, e o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida.

[00115] Éter diisopropílico (300 ml) foi adicionado ao resíduo obtido, e a mistura resultante foi aquecida até o refluxo por 2 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar na temperatura ambiente, depois resfriada com gelo, e então o precipitado foi filtrado e secado para obter o composto do título (44,9 g) (sólido rosa claro).

MS (ESI pos.) m/z: 164 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 11: 5-fluoro-2-(1H-pirazol-4-il)piridina

Fórmula 22



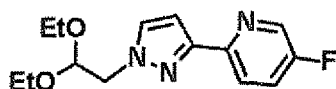
[00116] A uma solução de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de terc-butila (15,4 g, 52,5 mmol) e 2-bromo-5-fluoropiridina (8,4 g, 47,7 mmol) em 1,4-dioxano (100 ml), Pd(PPh₃)₄ (5,5 g, 4,77 mmol) e uma solução aquosa 2M de Na₂CO₃ (71,6 ml, 0,14 mol) foram adicionados, depois a mistura resultante foi agitada a 100° C por 3 horas e depois na temperatura ambiente por 72 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido pela extração com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de

sódio, secada em MgSO_4 , então o agente de secagem foi filtrado e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. Uma quantidade pequena de EtOAc foi adicionada ao resíduo obtido e a mistura resultante foi filtrada e secada para obter o composto do título (4,9 g) (sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 164 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemplo de Referência 12: 2-[1-(2,2-dietoxietil)-1H-pirazol-3-il]-5-fluoropiridina

Fórmula 23



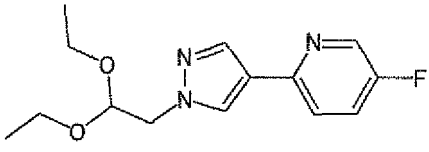
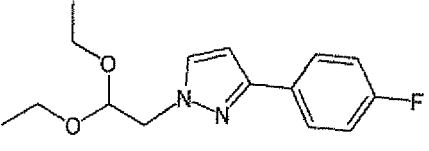
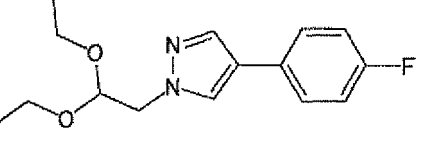
[00117] A uma solução de 5-fluoro-2-(1H-pirazol-3-il)piridina obtida no Exemplo de Referência 10 (11,7 g, 58,6 mmol) em DMF (195 ml), Cs_2CO_3 (57,3 g, 0,18 mol) e 2-bromo-1,1-dietoxietano (11,5 ml, 76,2 mmol) foram agitados por 18 horas a 80°C . A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, então água foi adicionada a esta, seguido pela extração com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em MgSO_4 , então o agente de secagem foi filtrado e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (HP-Sil 50 g, hexano/EtOAc = 88/12 a 35/65) para obter o composto do título (8,2 g) (óleo incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[00118] Os exemplos de Referência de 13 a 15 foram obtidos através do mesmo procedimento como no Exemplo de Referência 12. A fórmula estrutural, os nomes, e os dados de MS dos compostos obtidos são mostrados na Tabela 1.

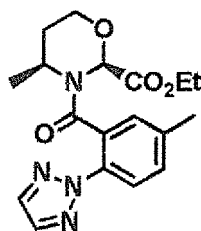
Tabela 1

Exemplo de referência nº	Fórmula estrutural	Nome do composto	MS (ESI pos.) m/z

Exemplo de referência 13		2-[1-(2,2-diethoxyetil)-1H-pirazol-4-il]-5-fluoropiridina	280 (M+H) ⁺
Exemplo de referência 14		1-(2,2-diethoxyetil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol	205 (M+H) ⁺
Exemplo de referência 15		1-(2,2-diethoxyetil)-4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol	205 (M+H) ⁺

Exemplo de Referência 16: (2S,4S)-4-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinano-2-carboxilato de etila

Fórmula 24



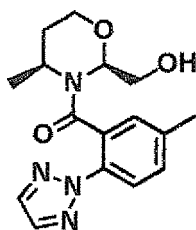
[00119] A uma solução de ácido (3R)-3-aminobutanóico (1,0 g, 9,7 mmol) em THF (10 ml), uma solução de borano-THF em 0,9 mol/l (32,3 ml, 29,1 mmol) foi adicionada às gotas sob resfriamento em um banho de gelo por um período de 1 hora, e a mistura resultante foi agitada por 20 minutos na temperatura ambiente. A mistura resultante foi aquecida até 80° C e novamente agitada com aquecimento por 6 horas. O metanol foi adicionado a esta sob resfriamento em um banho de gelo, a mistura de reação foi agitada por 30 minutos e depois concentrada sob pressão reduzida. Usando-se o (3R)-3-aminobutan-1-ol obtido, glicoxilato de etila (tipo polimérico, uma solução de tolueno a 47 %) (2,0 ml, 9,7 mmol) e ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzóico (0,50 g, 2,5 mmol), o mesmo procedimento do Exemplo de Referência 1 foi realizado para obter uma mistura diastereomérica (óleo incolor). A mistura diastereomérica obtida foi purificada por cromatografia de coluna (HP-Sil 10

g, hexano/EtOAc = 90/10 a 0/100) para obter o composto do título (0,37 g), que foi um composto polar fraco (óleo incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 359 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 171 [(2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

Fórmula 25

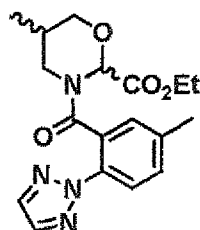


[00120] Usando-se (2S,4S)-4-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinano-2-carboxilato de etila obtida no Exemplo de Referência 16 (0,37 g, 1,0 mmol), o mesmo procedimento como no Exemplo de Referência 2 foi realizado para obter o composto do título (0,068 g) (sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 317 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 18: (2RS,5RS)-5-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-tiazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinano-2-carboxilato de etila

Fórmula 26

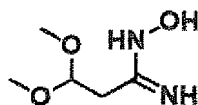


[00121] Usando-se 3-amino-2-metilpropan-1-ol (0,10 g, 1,1 mmol), glicoxilato de etila (tipo polimérico, uma solução de tolueno a 47 %) (2,0 ml, 9,7 mmol) e ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzóico (0,5 g, 2,5 mmol), o mesmo procedimento como no Exemplo de Referência 1 foi realizado para obter o composto do título (0,13 g) (óleo incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 359 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 19: N-hidróxi-3,3-dimetoxipropanimidamida

Fórmula 27

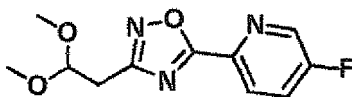


[00122] A uma solução de monocloridreto de hidroxilamina (3,2 g, 45,6 mmol) em MeOH (70 ml), NaHCO_3 (3,8 g, 45,6 mmol) foi adicionado e agitado por 30 minutos na temperatura ambiente, e depois uma solução de 3,3-dimetoxipropanenitrila (5,0 g, 43,4 mmol) em MeOH (30 ml) foi adicionada às gotas a esta. A mistura de reação foi agitada por 15 horas a 80° C. A mistura foi deixada resfriar até a temperatura ambiente para filtrar o sal produzido, e o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (HP-Sil 100 g, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ = 99/1 a 90/10) para obter o composto do título (4,5 g) (óleo amarelo claro).

MS (ESI pos.) m/z: 171 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Exemplo de Referência 20: 2-[3-(2,2-dimetoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-5-fluoropiridina

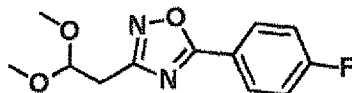
Fórmula 28



[00123] Uma solução de N-hidróxi-3,3-dimetoxipropanimidamida obtida no Exemplo de Referência 19 (1,0 g, 6,8 mmol) em DMF (3 ml) foi adicionada a uma solução de ácido 5-fluoropiridino-2-carboxílico (1,0 g, 7,1 mmol) e carbonildiimidazol (1,3 g, 8,1 mmol) em DMF (4 ml), que foi agitado por 1 hora a 40° C, e a mistura foi agitada por 30 minutos. A reação solução foi aquecida até 90° C e agitada por 15 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido pela extração com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em Na_2SO_4 , e então o agente de secagem foi filtrado; depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (HP-Sil 25 g, hexano/EtOAc = 75/25 a 0/100) para obter o composto do título (1,2 g) (sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemplo de Referência 21: 3-(2,2-dimetoxietil)-5-(4-fluorofenil)-1, 2, 4-oxadiazol
Fórmula 29

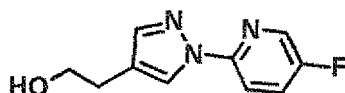


[00124] Usando-se N-hidróxi-3,3-dimetoxipropanimidamida obtida no Exemplo de Referência 19 (1,0 g, 6,8 mmol) e ácido 4-fluorobenzóico (0,99 g, 7,1 mmol) como a matéria primas, o mesmo procedimento como no Exemplo de Referência 20 foi realizado para obter o composto do título (1,4 g) (óleo incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 253 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 22: 2-[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]etanol

Fórmula 30

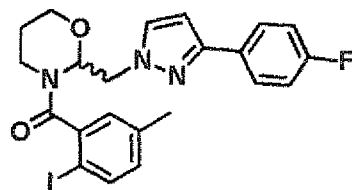


[00125] A uma solução de 2-(1H-pirazol-4-il)etanol (1,0 g, 8,9 mmol) e 2,5-difluoropiridina (0,89 ml, 9,8 mmol) em acetonitrila (45 ml), Cs₂CO₃ (9,7 g, 17,8 mmol) foi adicionada, e a mistura resultante foi agitada por 3 horas a 80° C. A mistura de reação foi deixada resfriar, então água foi adicionada a esta, seguido pela extração com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em Na₂SO₄, e depois o agente de secagem foi filtrado, então o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (HP-Sil 25 g, hexano/EtOAc = 90/10 a 30/70) para obter o composto do título (0,63 g) (sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 208 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 23: (±)-(2-([3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il)(2-iodo-5-metilfenil)metanona

Fórmula 31



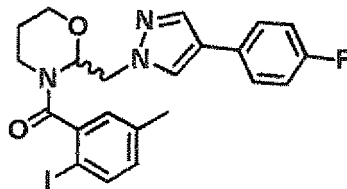
[00126] A uma solução de 1-(2,2-dietoxietil)-3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol obtida no Exemplo de Referência 14 (0,16 g, 0,57 mmol) em CHCl_3 (3 ml), TFA (0,42 ml, 5,7 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada por 6 horas a 35° C. O TFA (0,14 ml, 0,19 mmol) foi novamente adicionada a esta, e a mistura foi agitada por 6 horas a 35° C. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, depois uma solução aquosa de NaHCO_3 foi adicionada à mistura de reação, seguido pela extração com CHCl_3 . A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em Na_2SO_4 , então o agente de secagem foi filtrado. O solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida para obter um óleo incolor. A uma solução do óleo incolor obtido em CHCl_3 (3 ml), uma peneira molecular ativada 4A (0,60 g) e 3-aminopropan-1-ol (0,044 ml, 0,57 mmol) foram adicionados e a mistura resultante foi agitada por 24 horas na temperatura ambiente. A peneira molecular 4A foi filtrada através de Celite®, e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida para obter um óleo amarelo claro. A uma solução de cloreto de 2-iodo-5-metilbenzoíla (0,19 g, 0,69 mmol) em CHCl_3 (5 ml), uma solução de TEA (0,20 ml, 1,4 mmol) e o óleo amarelo claro obtido na reação acima em CHCl_3 (2 ml) foram adicionados sob resfriamento com água gelada, e a mistura resultante foi aquecida até temperatura ambiente e agitada por 15 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido pela extração com CHCl_3 . A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em Na_2SO_4 , então o agente de secagem foi filtrado e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (HP-Sil 50 g, hexano/EtOAc = 80/20 a 0/100) para obter o composto do título (0,19 g) (óleo amarelo claro).

MS (ESI pos.) m/z: 506 $[\text{M} \pm \text{H}]^+$

Exemplo de Referência 24: $(\pm)$ -(2-[[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-

oxazinan-3-il)(2-iodo-5-metilfenil)metanona

Fórmula 32

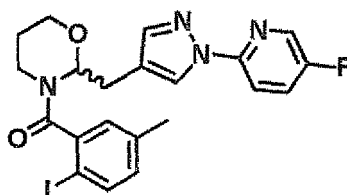


[00127] Usando-se o 1-(2,2-dietoxietil)-4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol obtida no Exemplo de Referência 15 (1,0 g, 3,6 mmol) como a matéria prima, o mesmo procedimento como no Exemplo de Referência 23 foi realizado para obter o composto do título (1,2 g) (óleo incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 506 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 25: (±)-(2-([1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil)-1,3-oxazinan-3-il)(2-iodo-5-metilfenil)metanona

Fórmula 33



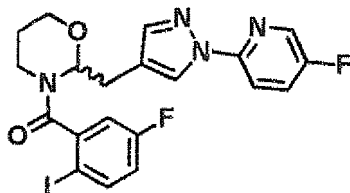
[00128] A uma solução de 2-[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]etanol obtida no Exemplo de Referência 22 (0,21 g, 1,0 mmol) em sulfóxido de dimetila (5 ml), ácido 2-iodoxibenzóico (0,50 g, 1,1 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada por 15 horas na temperatura ambiente. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido pela extração com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em Na₂SO₄, então o agente de secagem foi filtrado e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida para obter um óleo incolor. Usando-se o óleo incolor obtido como a matéria prima, o mesmo procedimento como no Exemplo de Referência 23 foi realizado para obter o composto do título (0,16 g) (óleo amarelo claro).

MS (ESI pos.) m/z 507 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 26: (±)-(5-fluoro-2-iodofenil)(2-([1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-

pirazol-4-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il)metanona

Fórmula 34

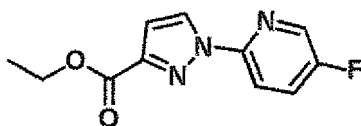


[00129] Usando-se o 2-[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]etanol obtido no Exemplo de Referência 22 (0,21 g, 1,0 mmol) e ácido 5-fluoro-2-iodobenzóico (0,16 g, 0,60 mmol), o mesmo procedimento como no Exemplo de Referência 25 foi realizado para obter o composto do título (0,15 g) (óleo amarelo claro).

MS (EST pos.) m/z: 511 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 27: 1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila

Fórmula 35

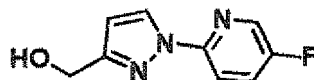


[00130] A uma solução de 1H-pirazol-3-carboxilato de etila (25,0 g, 178,4 mmol) e 2-bromo-5-fluoropiridina (47,1 g, 267,6 mmol) em DMF (300 ml), iodeto de cobre (I) (8,5 g, 44,6 mmol), rac-trans-N,N'-dimetilcicloexano-1,2-diamina (28,1 ml, 178,4 mmol) e Cs₂CO₃ (116,2 g, 356,8 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada por 7 horas a 90° C. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, então água e EtOAc foram adicionados a esta, seguido pela filtração através de Celite®. A camada orgânica foi retirada do filtrado, lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em Na₂SO₄, então o agente de secagem foi filtrado e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (HP-Sil 50 g, hexano/EtOAc = 70/30 a 0/100). O sólido obtido foi agitado e lavado em hexano/EtOAc = 4/1 e filtrado para obter o composto do título (29,0 g) (sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 236 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 28: [1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]metanol

Fórmula 36

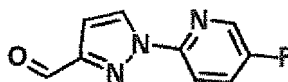


[00131] A uma solução de 1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etila obtida no Exemplo de Referência 27 (10,0 g, 42,5 mmol) em THF (50 ml), hidreto de diisobutilalumínio (um solução de 1,01 mol/l de tolueno, 105,2 ml, 106,3 mmol) foi adicionada sob resfriamento a 78° C, e após a adição às gotas a mistura resultante foi aquecida até 0° C e agitada por 2 horas. Uma solução aquosa de tartarato de potássio e sódio (sal de Rochelle) foi adicionada à mistura de reação sob resfriamento com gelo, seguido pela extração com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em MgSO₄, então o agente de secagem foi filtrado e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida para obter o composto do título (8,0 g) (sólido incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 194 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 29: 1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-carbaldeído

Fórmula 37

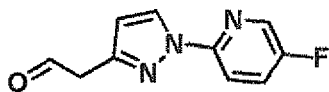


[00132] A uma suspensão de [1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]metanol obtido no Exemplo de Referência 28 (8,0 g, 34,0 mmol) em CHCl₃ (100 ml), dióxido de manganês a 85 % (29,6 g, 0,34 mol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada por 3 horas a 60° C. A mistura de reação foi filtrada através de Celite[®], o sólido foi lavado com CHCl₃, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi lavado com éter dietílico, e filtrado para obter o composto do título (5,3 g) (sólido marrom claro).

MS (ESI pos.) m/z: 192 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 30: [1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]acetaldeído

Fórmula 38

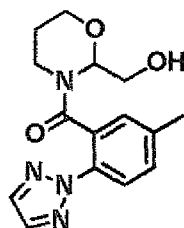


[00133] A uma solução de cloreto de metoximetiltrifenil fosfônio (5,4 g, 15,7 mmol) em THF (50 ml), n-butil lítio (um 2,6 mol/l de solução de hexano, 6,3 ml, 16,5 mmol) foi adicionado sob resfriamento de -78° C, e a mistura resultante foi agitada por 30 minutos. A mistura de reação foi aquecida até 0° C, uma solução de 1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3- carbaldeído obtido no Exemplo de Referência 29 (1,5 g, 7,9 mmol) e triamida hexametilfosfórica (0,5 ml) em THF (50 ml) foi adicionada a esta, a mistura resultante foi agitada por 3 horas, depois aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 15 horas. À mistura de reação, EtOAc e uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio foram adicionados sob resfriamento em um banho de gelo e agitados para separar a camada orgânica. A camada orgânica foi secada em MgSO₄, então o agente de secagem foi filtrado e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida para obter um óleo marrom. Ao óleo marrom obtido, uma solução aquosa de ácido clorídrico (1,2 mol/l, 10 ml) foi adicionada, e a mistura resultante foi aquecida até o refluxo e agitada por 2 horas. A mistura de reação foi deixada resfriar na temperatura ambiente, então água foi adicionada a esta, seguido pela extração com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em MgSO₄, então o agente de secagem foi filtrado e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (HP-Sil 25 g, hexano/EtOAc = 80/20 a 20/80) para obter o composto do título (1,0 g) (óleo amarelo claro).

MS (ESI pos.) m/z: 206 [M+H]⁺

Exemplo de Referência 31: [2-(hidroximetil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2- il)fenilmetanona

Fórmula 39



[00134] A uma solução de (±)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona obtida no Exemplo de Referência 4 (1,7 g, 5,7 mmol) em tolueno (29 ml), para-toluenossulfonato de piridínio (0,14 g, 0,57 mol) e (S)-5-alil-2-oxabicyclo[3,3,0]oct-8-eno (1,0 g, 6,9 mmol) foram adicionados e agitados a uma temperatura de banho de óleo de 70° C. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, depois uma solução saturada aquosa de NaHCO₃ foi adicionada a esta, seguido pela extração com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em Na₂SO₄, então o agente de secagem foi filtrado e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (HP-Sil 160 g, hexano/EtOAc = 75/25 a 40/60) para obter o composto polar fraco (0,89 g) de 2 tipos de misturas diastereoméricas (sólido incolor). A uma solução do diastereômero sólido incolor obtido em MeOH (40 ml), um monoidrato do ácido tosílico (0,075 g, 0,4 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada por 15 horas na temperatura ambiente. Uma solução saturada aquosa de NaHCO₃ foi adicionada à mistura de reação, seguido pela extração com CHCl₃. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em Na₂SO₄, então o agente de secagem foi filtrado e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (HP-Sil 10 g, hexano/EtOAc = 75/25 a 0/100), (KP-NH 10 g, hexano/EtOAc = 75/25 a 0/100) para obter o composto do título (0,58 g, 94 % ee) (óleo incolor). A pureza ótica foi analisada com base nas condições da análise do composto racêmico descritas anteriormente (condição 10, Rt¹ = 10,2 min, Rt² = 11,6 min) para obter um excesso do composto tendo um tempo de retenção relativa curto (Rt¹ = 10,2 min). MS (ESI pos.) m/z: 303 [M+H]⁺

[00135] O composto do título pode ser alternativamente sintetizado por um

método diferente como segue.

[00136] A uma solução de $(\pm)$ -[2-(hidroximetil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona obtida no Exemplo de Referência 4 (1,0 mg, 0,0033 mmol), acetato de vinila (0,05 ml) e éter t-butil metílico (1 ml), lipase derivada de pâncreas de porco (9,5 mg, nome comercial Lipase de pâncreas porcino Tipo II, fabricado pela SIGMA Chemical Company) foram adicionados e agitados com agitação em um frasco de parafuso a 35° C em 250 rpm por 24 horas. A solução de reação foi filtrada usando EK1CRODISK 13CR (fabricado pela Pall Corporation). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, o resíduo obtido foi analisado por HPLC sob as condições de análise do composto racêmico acima 10, e {3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinan-2-il}macetato de etila (54,5 %, 81,2 % ee, compostos com tempo de retenção mais longo of $R_t^1 = 7,3$ min, $R_t^2 = 8,9$ min foram excessivos, óleo incolor) e o composto do título (45,5 %, >99,9 % ee, compostos com tempo de retenção mais curto of $R_t^1 = 10,2$ min, $R_t^2 = 11,6$ min foram excessivos, óleo incolor) foram obtidos. MS (ESI pos.) m/z: 303 $[M+H]^+$

[00137] O composto do título pode ser alternativamente sintetizado através de um método diferente como segue.

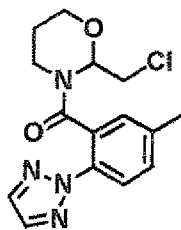
[00138] A uma solução de metanossulfonato de trifluorocobre (II) (0,013 g, 0,040 mmol) e (R,R)-2,2'-isopropilidenobis(4-fenil-2-oxazolina) (0,012 g, 0,040 mmol) em THF (1,5 ml), $(\pm)$ -[2-(hidroximetil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona obtido no Exemplo de Referência 4 (0,36 g, 1,2 mmol), carbonato de potássio (0,16 g, 1,2 mmol) e cloreto de benzoíla (0,069 g, 0,59 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada por 3 horas na temperatura ambiente. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido pela extração com $CHCl_3$. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em Na_2SO_4 , então o agente de secagem foi filtrado e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (BP-Sil 10 g, hexano/EtOAc = 75/25 a 0/100) para obter {3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinan-2-il}benzoato de metila (0,16 g, 55 % ee) (óleo incolor). A pureza ótica foi analisada com base na condição de

análise do composto racêmico descrita anteriormente (condição 10, $R_t^1 = 6,9$ min, $R_t^2 = 7,9$ min) para obter um excesso do composto tendo um tempo de retenção relativa curto ($R_t^1 = 6,9$ min). A uma solução do óleo incolor obtido (0,020 g, 0,049 mmol) em MeOH (0,5 ml), carbonato de potássio (0,010 g, 0,074 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido pela extração com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em Na_2SO_4 , então o agente de secagem foi filtrado e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (HP-Sil 10 g, hexano/EtOAc = 75/25 a 0/100) para obter o composto do título (0,011 g, 55 % ee) (óleo incolor). A pureza ótica foi analisada com base na condição de análise do composto racêmico descrita anteriormente (condição 10, $R_t^1 = 10,2$ min, $R_t^2 = 11,6$ min) para obter um excesso do composto tendo um tempo de retenção relativa curto ($R_t^1 = 10,2$ min),

MS (ESI pos.) m/z: 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemplo de Referência 32: [2-(clorometil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

Fórmula 40



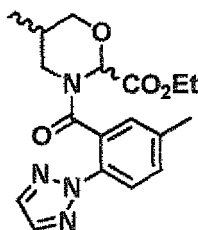
[00139] A uma solução de [2-(hidroximetil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona obtida no Exemplo de Referência 31 (1,8 g, 5,8 mmol, 86,3 % ee) e TEA (1,2 ml, 8,7 mmol) em CHCl_3 (30 ml), MsCl (0,54 ml, 7,0 mmol) foi adicionada sob resfriamento com água gelada. A mistura resultante foi aquecida até a temperatura ambiente e depois agitada por 3 horas. A água foi adicionada à mistura de reação, seguido pela extração com CHCl_3 . A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em Na_2SO_4 , então o

agente de secagem foi filtrado e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (HP-Sil 10 g, hexano/EtOAc = 88/12 a 0/100). EtOAc (10 ml) foi adicionado ao resíduo obtido, a mistura resultante foi agitada por 30 minutos sob resfriamento em um banho de gelo, e o sólido foi filtrado para obter o composto do título (0,81 g, 84,2 % ee) (sólido incolor). A pureza ótica foi analisada com base na condição de análise do composto racêmico descrita anteriormente (condição 12, $R_t^1 = 7,7$ min, $R_t^2 = 11,9$ min) para obter o composto contendo um excesso do composto tendo um tempo de retenção relativa longa ($R_t^2 = 11,9$ min),

MS (ESI pos.) m/z: 321 $[M+H]^+$

Exemplo de Referência 33: (2RS,5SR)-5-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinano-2-carboxilato de etila

Fórmula 41



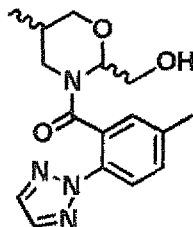
[00140] A uma solução de (2RS,5RS)-5-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinano-2-carboxilato de etila obtido no Exemplo de Referência 18 (2,1 g, 6,0 mmol) em etanol (60 ml), carbonato de potássio (7,4 g, 53,8 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada por 7 horas a 75° C. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, então água foi adicionada a esta, e o solvente foi concentrado sob pressão reduzida, seguido pela extração com EtOAc. A camada orgânica foi lavada com água e uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em Na_2SO_4 , então o agente de secagem foi filtrado; e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (HP-Sil 120 g, hexano/EtOAc = 90/10 a 30/70) para obter o composto do título (0,72 g) (óleo incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 359 $[M+H]^+$

Exemplo de Referência 34: [(2RS,5SR)-2-(hidroximetil)-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-

metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

Fórmula 42

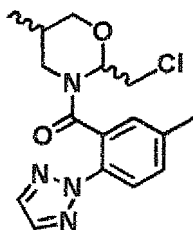


[00141] Usando-se (2RS,5SR)-5-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazinano-2-carboxilato de etila obtido no Exemplo de Referência 33 (0,72 g, 2,0 mmol) como a matéria prima, o mesmo procedimento como no Exemplo de Referência 2 foi realizado para obter o composto do título (0,59 g) (óleo incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 317 $[M+H]^+$

Exemplo de Referência 35: (2RS,5SR)-42-(clorometil)-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

Fórmula 43

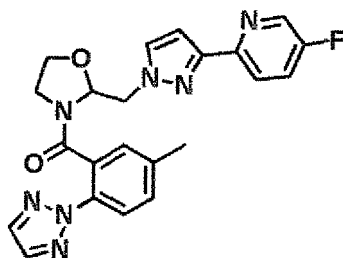


[00142] Usando-se a [(2RS,5SR)-2-(hidroximetil)-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona obtido no Exemplo de Referência 34 (0,59g, 1,9 mmol) como a matéria prima, o mesmo procedimento como no Exemplo de Referência 32 foi realizado para obter o composto do título (0,52 g) (óleo incolor).

MS (ESI pos.) m/z: 335 $[M+H]^+$

Exemplo 1: (-)-(2-{[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-metanona

Fórmula 44



[00143] A uma solução de [2-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona obtida no Exemplo de Referência 2 (1,7 g, 5,9 mmol) e TEA (1,2 ml, 8,8 mmol) em CHCl_3 (30 ml), MsCl (0,55 ml, 7,1 mmol) foi adicionado sob resfriamento com água gelada, e a mistura resultante foi agitada por 1 hora. Água foi adicionada à mistura de reação sob resfriamento com água gelada, seguido pela extração com CHCl_3 . A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em Na_2SO_4 , então o agente de secagem foi filtrado e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (HP-Sil 50 g, hexano/ EtOAc = 88/12 a 0/100) para obter {3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazolidin-2-il}metano-sulfonato de metila (óleo amarelo claro). 5-fluoro-2-(1H-pirazol-3-il)piridina (1,3 g, 8,1 mmol) e Cs_2CO_3 (4,8 g, 14,7 mmol) foram adicionados a uma solução do óleo amarelo claro obtido em DMF (30 ml), e a mistura resultante foi agitada por 24 horas em uma temperatura de banho de óleo de 90°C . A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, então água foi adicionada a esta, seguido pela extração com EtOAc , e o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (HP-Sil 150 g, hexano/ EtOAc = 88/12 a 0/100) para obter a mistura racêmica do composto do título (1,2 g) (óleo amarelo claro). A mistura racêmica obtida foi dividida usando uma coluna semi-preparativa com base nas condições de análise do composto racêmico descrito anteriormente (condição 1, $\text{Rt}^1 = 3,6$ min, $\text{Rt}^2 = 7,0$ min) para obter o composto do título (0,39 g) (sólido incolor) tendo um tempo de retenção relativa curto ($\text{R}^1 = 3,6$ min).

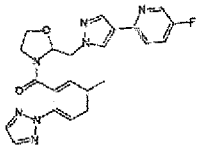
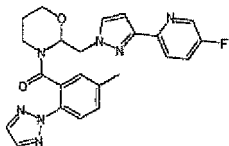
Tempo de retenção LCMS: 0,90 min.

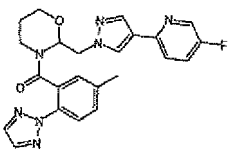
MS (ESI pos.) m/z : 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$[\alpha]_D^{25} = -71,0$ ($c = 0,0994$, CHCl_3)

[00144] Os Exemplos de 2 a 4 foram obtidos através do mesmo procedimento como no Exemplo 1. A fórmula estrutural, os nomes, dados LCMS e rotação ótica específica dos compostos obtidos são mostrados na Tabela 2.

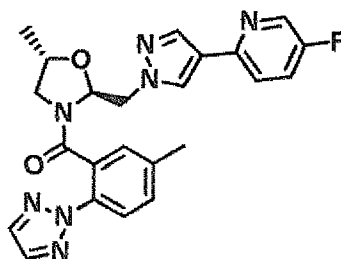
Tabela 2

Exemplo No.	Fórmula estrutural	Nome do composto	MS (EST pos.) m/z	LCMS tempo de retenção (min)	Condição de análise de composto racêmico Tempo de retenção (min)	Rotação ótica específica
Exemplo 2		(-)-(2-[[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	434 (M+H) ⁺	0,86	Condição 2 Rt ¹ = 13,4	$[\alpha]_D^{22} = -92,0$ ($c = 0,105$, CHCl_3)
Exemplo 3		(-)-(2-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	448 (M+H) ⁺	0,89	Condição 9 Rt ¹ = 4,3	$[\alpha]_D^{27} = -33,2$ ($c = 0,102$, CHCl_3)

Exemplo 4		(-)-(2-[[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il)[5-metil-2-(2H-12,3-triazol-2-il)fenil]metanona	448 (M+H) ⁺	0,86	Condição 3 Rt ¹ = 7-4	[α] _D ²⁵ = - 31,8=- 31,8 (c = 0,0998. CHCl ₃)
--------------	---	--	---------------------------	------	--	--

Exemplo 5: (-)-[(2S,5S)-2-[[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-5-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

Fórmula 45



[00145] Usando-se (2RS,5S)-5-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil]-1,3-oxazolidino-2-carboxilato de etila obtido no Exemplo de Referência 5 (0,11 g, 0,33 mmol) como a matéria prima, o mesmo procedimento como no Exemplo de Referência 2 foi realizado para obter a mistura diastereomérica de [2-(hidroximetil)-5-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona (óleo incolor). A mistura diastereomérica obtida foi purificada por cromatografia de camada fina (1 mm, hexano/EtOAc = 50/50) para obter [(2S,5S)-2-(hidroximetil)-5-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-metanona (óleo incolor). A uma solução do [(2S,5S)-2-(hidroximetil)-5-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona obtida (30,2 mg, 0,10 mmol) e TEA (0,021 ml, 0,15 mmol) em CHCl₃ (0,8 ml), MsCl (0,011 ml, 0,15 mmol) foi adicionado sob resfriamento com água gelada e a mistura resultante foi agitada por 1 hora. Água foi adicionada à mistura de reação sob resfriamento com água gelada, seguido pela extração com CHCl₃. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto

de sódio, secada em Na₂SO₄, então o agente de secagem foi filtrado; e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. 5-fluoro-2-(1H-pirazol-4-il)piridina (0,033 g, 0,20 mmol) e Cs₂CO₃ (0,065 g, 0,20 mmol) foram adicionados a uma solução do resíduo obtido (0,5 ml). A mistura resultante foi reagida por 1 hora a 120° C sob irradiação de microondas. A mistura de reação foi deixada resfriar, água foi adicionada a esta, seguido pela extração com CHCl₃, o extrato foi passado através de um Separador de fases ISOLUTE® e o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por HPLC para obter o composto do título (0,020 g) (óleo incolor).

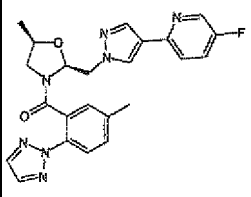
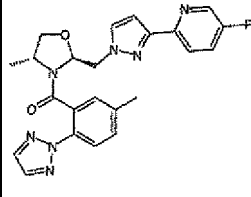
Tempo de retenção de LCMS: 0,92 min.

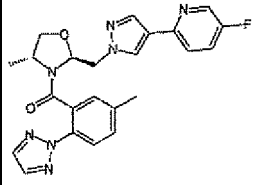
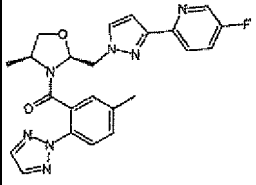
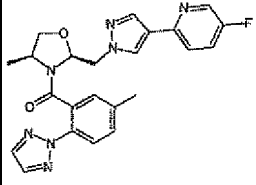
MS (ESI pos.) m/z: 448 [M+H]⁺

[α]_D²⁵ = -80,4 (c = 0,0828, CHCl₃)

[00146] Os Exemplos de 6 a 10 foram obtidos através do mesmo procedimento como no Exemplo 5. A fórmula estrutural, os nomes, LCMS dados e rotação ótica específica dos compostos obtidos são mostrados na Tabela 3.

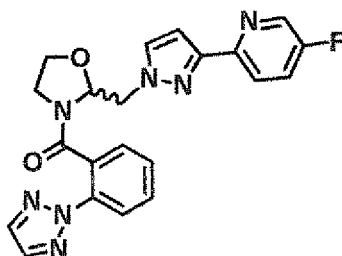
Tabela 3

Exemplo No.	Fórmula estrutural	Nome do composto	MS (ESI pos.) m/z	LCMS retenção time (min)	rotação ótica específica
Exemplo 6		(-)-[(2S,5R)-2-[[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1Hpirazol-1-il]-metil]-5-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	448 (M + H) ⁺	0,94	[α] _D ²⁵ = -130 (c = 0,074, CHCl ₃)
Exemplo 7		[(2S,4R)-2-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1Hpirazol-1-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	448 (M + H) ⁺	0,95	-

		(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona			
Exemplo 8		[(2S,4R)-2-[[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	448 (M + H) ⁺	0,91	-
Exemplo 9		(-)-[(2S,4S)-2-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	448 (M + H) ⁺	0,98 (c = 0,10, CHCl ₃)	[α] _D ²⁵ = -23,2 (c = 0,10, CHCl ₃)
Exemplo 10		(-)-[(2S,4S)-2-[[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-4-metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	448 (M + H) ⁺	0,94	[α] _D ²⁵ = -22,8 (c = 0,095, CHCl ₃)

Exemplo 11: (±)-(2-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il)[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

Fórmula 46



[00147] A uma solução de 2-[1-(2,2-dietoxietil)-1H-pirazol-3-il]-5-fluoropiridina obtida no Exemplo de Referência 12 (4,0 g, 14,3 mmol) em CHCl₃ (72 ml), TFA (6,4

ml, 85,9 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada por 6 horas a 35° C. TFA (6,4 ml, 85,9 mmol) também foi adicionado a esta, e a mistura foi agitada por 3 horas a 35° C. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, então um solução aquosa de NaHCO₃ foi adicionada à mistura de reação, seguido pela extração com CHCl₃. A camada orgânica foi lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em MgSO₄, e então o agente de secagem foi filtrado. O solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida para obter [3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetaldeído (óleo incolor). A uma solução de [3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]acetaldeído em CHCl₃ (36 ml), peneira molecular ativada 4A (29 g) e 2-aminoetanol (1,1 ml, 14,3 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada por 48 horas na temperatura ambiente. A peneira molecular 4A foi filtrada através de Celite®, e depois o solvente foi destilado sob pressão reduzida para obter um óleo incolor. A uma solução do óleo incolor obtido (0,10 g, 0,40 mmol) e ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-benzóico (76 mg, 0,40 mmol) em DNIF (0,4 ml), DIPEA (0,21 ml, 1,2 mmol) e HATU (0,16 g, 0,48 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada por 48 horas na temperatura ambiente. A mistura de reação foi purificada por HPLC para obter o composto do título (40,8 mg) (sólido incolor).

Tempo de retenção LCMS: 0,83 min.

MS (ESI pos.) m/z: 420 [M + H]⁺

[00148] Os Exemplos de 12 a 38 foram obtidos através do mesmo procedimento como no Exemplo 11. Os exemplos de 26 a 32 e Exemplos de 34 a 38 foram opticamente divididos pelo mesmo procedimento como no Exemplo 1. A fórmula estrutural, os nomes, dados de LCMS e rotação ótica específica dos compostos obtidos são mostrados nas Tabelas 4-1 a 4-4.

Tabela 4-1

Exemplo No.	Fórmula estrutural	Nome do composto	MS (ESI pos.) m/z	LCMS tempo de retenção (min)
-------------	--------------------	------------------	-------------------	------------------------------

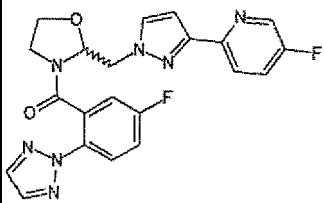
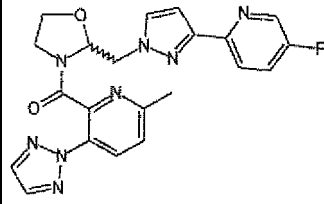
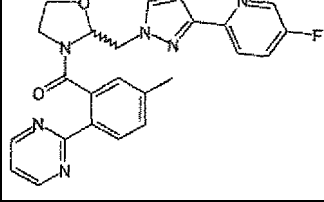
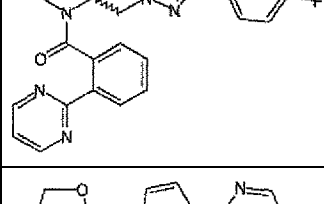
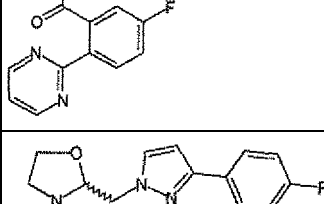
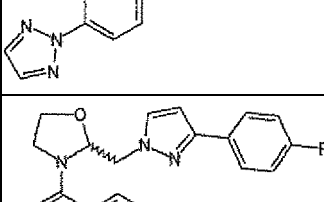
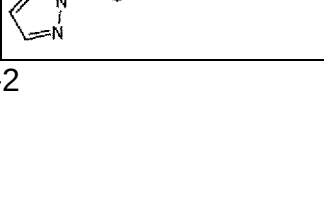
Exemplo 12		(±)-(2-[[3-(5-fluoro-piridin2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il) [5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-fenil]metanona	438 (M + H) ⁺	0,87
Exemplo 13		(±)-(2-[[3-(5-fluoro-piridin2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il) [6-metil-3-(2H-1,2,3- triazol-2-il)piridin-2-il]metanona	435 (M + H) ⁺	0,78
Exemplo 14		(±)-2-[[3-(5-fluoro-piridin2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il] [5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona	445 (M + H) ⁺	0,88
Exemplo 15		(±)-(2-[[3-(5-fluoro-piridin2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il) [2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona	431 (M + H) ⁺	0,81
Exemplo 16		(±)-(2-[[3-(5-fluoro-piridin2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3 -oxazolidin-3-il)[5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil]-metanona	449 (M + H) ⁺	0,85
Exemplo 17		(±)-(2-[[3-(4-fluoro-fenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-2H-1,2,3-triazol-2-il) fenil]metanona	433 (M + H) ⁺	1,04
Exemplo 18		(±)-(2-[[3-(4-fluoro-fenil)- ¹ H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il)[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	419 (M + H) ⁺	0,98

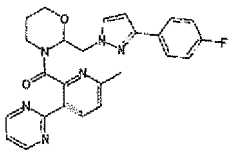
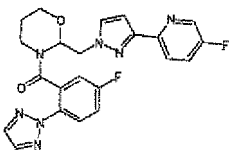
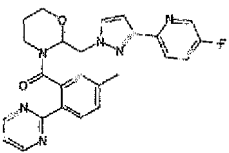
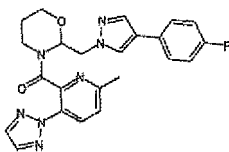
Tabela 4-2

Exemplo No.	Fórmula estrutural	Nome do composto	MS (ESE pos.) m/z	LCMS Tempo de retenção (min)
Exemplo 19		(±)-(2-[[3-(4-fluoro -fenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il)[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	437 (M+1-0'	1,01
Exemplo 20		(±)-(2-[[3-(4-fluoro -fenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il)[5- metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona	444 (M+1-1) ⁺	1,01
Exemplo 21		(±)-(2-[[3-(4-fluoro -fenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il)[5- metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona	448 (M-FH) ⁺	0,99
Exemplo 22		(±)-(2-[[4-(4-fluoro -fenil)-1H-pirazol-1-il]metil]1,3-oxazolidin-3-il)[5- metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-metanona	433 (WHY	1,00
Exemplo 23		(±)-(2-[[4-(4-fluoro -fenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il)[6- metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona	434 (M-FH) ⁺	0,90
Exemplo 24		(±)-(2-[[4-(4-fluoro -fenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il)[5- metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]-metanona	444 (WH) [`]	0,97

Exemplo 25		(±)-(2-[[4-(4-fluoro -fenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il)[5-fluoro-2-(pirimidin -2-il)fenil]-metanona	448 (M-1-Hr ...	0,96
Exemplo 33		(±)-(2-[[5-(5-fluoro –piridin-2-il)-1,2,4 -oxariazol-3-il]-metil]-1,3-oxazinan-3-il)[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona	461 (M-1-H) ^t –	0,79

Tabela 4-3

Exemplo No.	Fórmula estrutural	Nome do composto	MS (ESI Pos.) m/z	LCMS tempo de retenção (min)	Condição de análise do composto racêmico Tempo de retenção (min)	Rotação óptica específica
Exemplo 26		(-)-(2-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il)[6-metil-3-(2H-1,2,3- triazol-2-il)-piridin-2-il] metanona	434 (M+H) ⁺	0 0,94	Condição 1 Re = 3,8	[α] _D ²⁷ = - 156,4 (c = 0,0954, CHCl ₃)
Exemplo 27		(-)-(2-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il)[6-metil-3-(2H-1,2,3- triazol-2-il)-piridin-2-il] metanona	448 (M+H) ⁺	0 ,94	Condição 1 Rt ¹ = 4,3	[α] _D ²⁷ = - 71,0 (c = 0,0230, CHCl ₃)

		1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il] metanona				
Exemplo 28		(-)-(2-[[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il)[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il] metanona	459 (M+H) ⁺	0,91	Condição 1 Rt ¹ = 4,5	[α] _D ²⁷ = -25,1 (c = 0,0666, CHCl ₃)
Exemplo 29		(-)-(2-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il) [5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona	452 (M+H) ⁺	0,87	Condição 1 Rt ¹ = 4,5	[α] _D ²⁷ = -36,3 (c = 0,0560, CHCl ₃)
Exemplo 30		(-)-(2-[[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il) [5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona	459 (M+H) ⁺	0,86	Condição 1 Rt ¹ = 4,2	[α] _D ²⁷ = -32,5 (c = 0,0684, CHCl ₃)
Exemplo 31		(-)-(2-[[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxezinan-3-il)-	448 (M+H) ⁺	0,91	Condição 3 Rt ¹ = 7,0	[α] _D ²⁷ = -19,8 (c = 0,116, CHCl ₃)

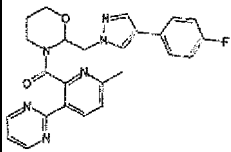
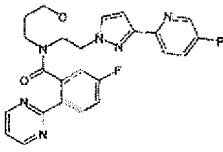
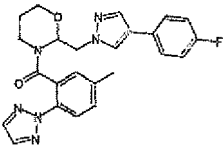
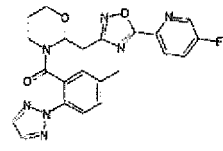
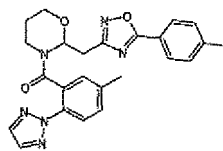
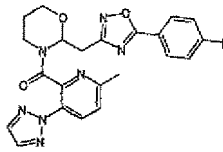
		[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il] metanona				
Exemplo 32		(-)-(2-[[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil]1,3-oxazinan-3-il) [6-metil-3-(pirimidin-2-il) piridin-2-il]-metanona	459 (M+H) ⁺	0,88	Condição 3 Rt ¹ = 7,5	[α] _D ²⁷ = -10,9 (c = 0,101, CHCl ₃)

Tabela 4-4

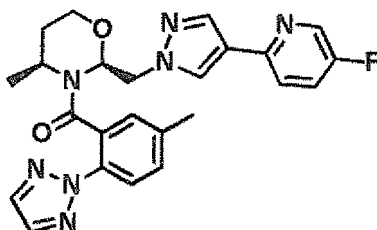
No.	Fórmula estrutural	Nome do composto	MS (ESI pos.) m/z	LCMS tempo de retenção (min)	Condição de análise do composto racêmico Tempo de retenção (min)	Rotação óptica específica
Exemplo 34		(-)-[2-[[3-(5-fluoropridin-2-il)-1H-pirazol-il]-metil]-1,3-oxazinan-3-il] [5-fluoro-2-(pirimidin-2-il) fenil]metanona	463 (M+H) ⁺	0,85	Condição 4 Rt ¹ = 3,7	[α] _D ²³ = 36,6 (c = 0,0898, CHCl ₃)

Exemplo 35		(-)-[2-[[4-(4-fluorofenil)-1H-pyrazol-1-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-fenil]metanona	447 (M+H) ⁺	0,99	Condição 5 Rt ¹ = 5,9	[α] _D ²³ = - 30,6 (c = 0,0968, CHCl ₃)
Exemplo 36		(-)-[2-[[5-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-fenil]metanona	450 (M+H) ⁺	0,89	Condição 6 Rt ² = 11,8	[α] _D ²³ = - 31,4 (c = 0,0786, CHCl ₃)
Exemplo 37		(-)[2[[5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-fenil]metanona	449 (M+H) ⁺	1,0	Condição 6 Rt ² = 13,7	[α] _D ²³ = - 35,8 (c = 0,193, CHCl ₃)
Exemplo 39		(-)-[2-[[5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il][6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-fenil]metanona	450 (M+H) ⁺	0,93	Condição 6 Rt ² = 12,8	[α] _D ²³ = - 4,91 (c = 0,101, CHCl ₃)

		triazol-2-il)-piridin- 2-il] metanona				
--	--	--	--	--	--	--

Exemplo 39: [(2S,4S)-2-[[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazo 1-1-il]metil]-4-metil-1,3-oxazinan-3-il-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

Fórmula 47



[00149] A uma solução de [(2S,4S)-2-(hidroximetil)-4-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona obtida no Exemplo de Referência 17 (0,070 g, 0,22 mmol) em tolueno (1 ml), 5-fluoro-2-(1H-pirazol-4-il)piridina obtido no Exemplo de Referência 11 (0,040 g, 0,24 mmol) e cianometileno tributílfosforano (0,087 ml, 0,33 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada com aquecimento por 3 horas a 100° C.

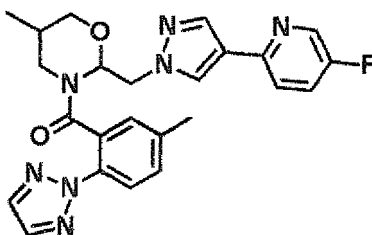
[00150] O solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (KP-NH 12 g, hexano/EtOAc = 80/20 a 0/100) (HP-Sil 10 g, hexano/EtOAc = 80/20 a 0/100) para obter o composto do título (0,11 g) (óleo incolor).

Tempo de retenção LCMS: 0,96 min,

MS (EST pos.) M/z: 462 [M + H]⁺

Exemplo 40: (-)-[(2S*,5S*)-2-[[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

Fórmula 48



[00151] Usando-se (2RS,5RS)-5-metil-3-[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoi]-1,3-oxazinan-2-carboxilato de etila obtido no Exemplo de Referência 18 (0,13 g, 0,36 mmol) como a matéria prima, o mesmo procedimento como no Exemplo de Referência 2 foi realizado para obter [(2RS,5RS)-2-(hidroximetil)-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona (0,098 g) (óleo incolor). Usando-se o óleo incolor obtido (0,098 g, 0,31 mmol) e 5-fluoro-2-(1H-pirazol-4-il)piridina obtido no Exemplo de Referência 11 (0,056 g, 0,34 mmol) como as matérias primas, o mesmo procedimento como no Exemplo 39 foi realizada para obter a mistura racêmica do composto do título (0,11 g). A mistura racêmica obtida foi dividida usando uma coluna semi-preparativa com base na condição de análise do composto racêmico descrita anteriormente (condição 7, $R_t^1 = 4,3$ min, $R_t^2 = 4,8$ min) para obter o composto do título (0,44 g) tendo um tempo de retenção relativa curto ($R^1 = 4,3$ min) (óleo incolor).

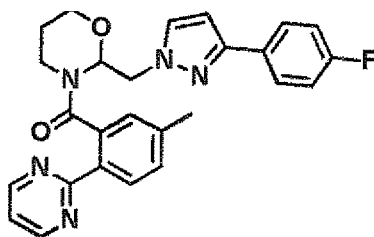
Tempo de retenção LCMS: 0,94 min.

MS (EST pos.) m/z: 462 $[M + H]^+$

$[\alpha]_D^{23} = -44,1$ (c = 0,0704, $CHCl_3$)

Exemplo 41: (-)-[2-{[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]-metil}-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona

Fórmula 49



[00152] A uma solução de $(\pm)$ -(2-{[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il)(2-iodo-5-metilfenil)metanona obtida no Exemplo de Referência 23 (0,19 g, 0,38 mmol) e (tributil-estânil)pirimidina (0,15 ml, 0,46 mmol) em tolueno (4 ml), $Pd(PPh_3)_4$ (0,044 g, 0,04 mmol), iodeto de cobre (0,0070 g, 0,040 mmol) e fluoreto de cério (0,12 g, 0,76 mmol) foram adicionados, e a mistura resultante foi agitada com aquecimento por 0,5 horas a $130^\circ C$ sob irradiação de microondas. Uma solução aquosa de fluoreto de potássio foi adicionada à mistura de reação,

seguido pela extração com CHCl_3 . A camada orgânica foi lavada com um solução aquosa de fluoreto de potássio, água e uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio. A camada orgânica foi secada em Na_2SO_4 , o agente de secagem foi filtrado, e depois concentrado sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (HP-Sil 10 g, hexano/EtOAc = 80/20 a 0/100) (KP-NH 12 g, hexano/EtOAc = 80/20 a 0/100) para obter a mistura racêmica do composto do título (0,099 g) (óleo incolor). A mistura racêmica obtida foi dividida usando uma coluna semi-preparativa com base na condição de análise do composto racêmico descrita anteriormente (condição 4, $\text{Rt}^1 = 3,9$ min, $\text{Rt}^2 = 13,7$ min) para obter o composto do título (0,036 g) tendo um tempo de retenção relativa curto ($\text{Rt}^1 = 3,9$ min) (óleo incolor).

Tempo de retenção LCMS: 1,0 min.

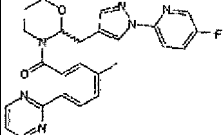
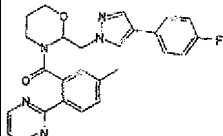
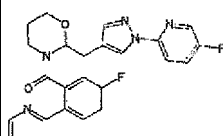
MS (ESI pos.) m/z: 458 $[\text{M} + \text{H}]^+$

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -34,1$ ($c = 0,0914$, CHCl_3)

[00153] Os Exemplos 42 a 44 foram obtidos através do mesmo procedimento como no Exemplo 41. A fórmula estrutural, os nomes, dados de LCMS e rotação ótica específica dos Exemplos de 42 a 44 são mostrados na Tabela 5.

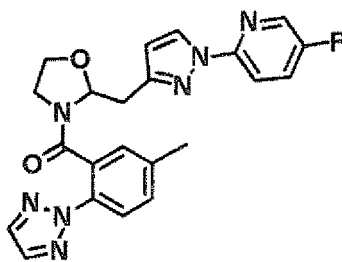
[00154]

Tabela 5

Exemplo No.	Fórmula estrutural	Nome do composto	MS (ESI pos.) m/z	LCMS . Tempo de retenção (min)	Condição de análise do composto racêmico Tempo de retenção (min)	Rotação óptica específica
Exemplo 42		(±)-[2[[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]-metil]-1,3-oxazinan-3-il] [5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona	459 (M + H) ⁺	0,94	-	-
Exemplo 43		(-)-[2[[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil]-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona	458 (M + H) ⁺	0,97	Condição 8 Rt ¹ = 5,6	[α] _D ²³ = -28,2,--- 28,2 (c = 0,0604. CHCl ₃)
Exemplo 44		(-)-[2-[[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il] metil]-1,3-oxazinan-3-il] [5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona	469 (M + H) ⁺	0,92	Condição 5 Rt ¹ = 19,5	I [α] _D ²³ = -16,6 (c = 0,123, CHCl ₃)

Exemplo 45: (-)-[2-[[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]metil]-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-metanona

Fórmula 50



[00155] Usando-se [1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]-acetaldeído obtido no Exemplo de Referência 30 (0,80 g, 3,9 mmol), o mesmo procedimento como no Exemplo 11 foi realizado para obter a mistura racêmica (0,063 g) (sólido amarelo claro). A mistura racêmica obtida foi dividida usando uma coluna semi-preparativa com base na condição de análise do composto racêmico descrita anteriormente (condição 9, $R_t^1 = 4,6$ min, $R_t^2 = 13,8$ min) para obter o composto do título (0,017 g) (sólido incolor) tendo um tempo de retenção relativo curto ($R_t^1 = 4,6$ min).

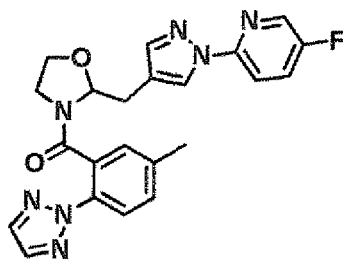
Tempo de retenção LCMS: 1,0 min.

MS (ESI pos.) m/z: 434 $[M + H]^+$

$[\alpha]_D^{23} = 404,0$ ($c = 0,0566$, $CHCl_3$)

Exemplo 46: (-)-[2-[[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-metanona

Fórmula 51



[00156] Usando-se 2-[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]etanol obtido no Exemplo de Referência 22 (0,30 g, 1,5 mmol) como a matéria prima, o mesmo procedimento como no Exemplo de Referência 25 foi realizado para obter a mistura racêmica do composto do título (0,039 g) (óleo incolor). A mistura racêmica obtida foi dividida usando uma coluna semi-preparativa com base na condição de análise do composto racêmico descrita anteriormente (condição 2, $R_t^1 = 16,3$ $R_t^2 = 19,2$ min)

para obter o composto do título (0,0076 g) (sólido incolor) tendo um tempo de retenção relativo curto ($R_t^1 = 16,3$ min).

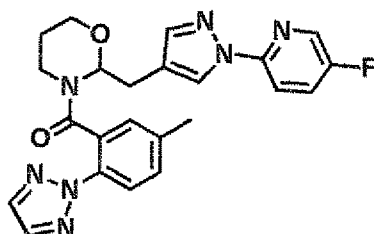
Tempo de retenção LCMS: 0,97 min.

MS (ESI pos.) m/z: 434 $[M + H]^+$

$[\alpha]_D^{23} = -80,9$ ($c = 0,0478$, $CHCl_3$)

Exemplo 47: (-)-[2-{[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-metanona

Fórmula 52



[00157] Usando-se 2-[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]- etanol obtido no Exemplo de Referência 22 (0,30 g, 1,5 mmol) como a matéria prima, o mesmo procedimento como no Exemplo de Referência 25 foi realizado para obter a mistura racêmica do composto do título (0,19 g) (sólido incolor). A mistura racêmica obtida foi dividida usando uma coluna semi-preparativa com base na condição de análise do composto racêmico descrita anteriormente (condição 11, $R_t^1 = 9,9$ min, $R_t^2 = 11,5$ min) para obter o composto do título (0,0095 g) (sólido incolor) tendo um tempo de retenção relativo curto.

Tempo de retenção relativa ($R_t^1 = 9,9$ min).

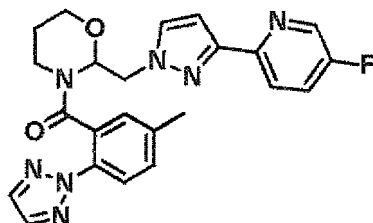
Tempo de retenção LCMS: 0,97 min.

MS (ESI pos.) m/z: 448 $[M + H]^+$

$[\alpha]_D^{23} = -21,4$ ($c = 0,109$, $CHCl_3$)

Exemplo 48: (-)-(2-{[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-metanona

Fórmula 53



[00158] A uma solução de 5-fluoro-2-(1H-pirazol-3-il)piridina obtida no Exemplo de Referência 10 (0,36 g, 2,2 mmol) em DMF (9 ml), hidreto de sódio (55 %, 0,12 g, 2,7 mmol) foi adicionado, e a mistura resultante foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente. Uma solução de [2-(clorometil)-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-metanona obtida no Exemplo de Referência 32 (0,79 g, 2,5 mmol, 84,2 % ee) em DMF (3 ml) foi adicionada às gotas a esta. A mistura de reação foi agitada por 1 hora a 90° C. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente, então água foi adicionada a esta, seguido pela extração com EtOAc.

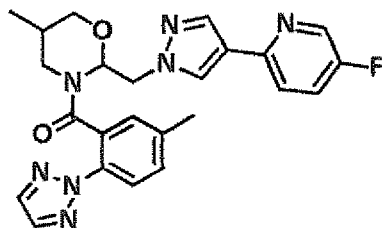
[00159] A camada orgânica foi lavada com água e uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio, secada em Na₂SO₄, então o agente de secagem foi filtrado e depois o solvente foi retirado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia de coluna (HP-Sil 40 g, hexano/EtOAc = 70/30 a 0/100). EtOH (10 ml) foi adicionada a este, a mistura resultante foi agitada por 1 hora sob resfriamento em um banho de gelo e depois filtrado para obter o composto do título (0,60 g, > 99,9 % ee, a mesma estereoquímica como no Exemplo 3) (sólido incolor). A pureza ótica foi analisada com base nas condições de análise do composto racêmico descrito anteriormente (condição 9, Rt¹ = 4,3 min, Rt² = 6,7 min) para obter um excesso do composto tendo um tempo de retenção relativa curto (R¹ = 4,3 min).

Tempo de retenção LCMS: 0,90 min.

MS (ESI pos.) m/z: 448 [M + H]⁺

Exemplo 49: (-)-[(2S*,5R*)-2-[[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil]-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona

Fórmula 54



[00160] Usando-se (2RS,5SR)-42-(clorometil)-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona obtido no Exemplo de Referência 35 (0,52 g, 1,5 mmol) e 5-fluoro-2-(1H-pirazol-4-il)piridina obtido no Exemplo de Referência 11 (0,23 g, 1,4 mmol), o mesmo procedimento como no Exemplo 48 foi realizado para obter o composto do título (0,44 g). A mistura racêmica obtida (0,070 g) foi dividida usando uma coluna semi-preparativa com base na condição de análise do composto racêmico descrita anteriormente (condição 13, $R_t^1 = 6,6$ min, $R_t^2 = 12,4$ min) para obter o composto do título (0,030 g) tendo um tempo de retenção relativa curto ($R_t^1 = 6,6$ min) (óleo incolor).

Tempo de retenção LCMS: 0,95 min.

MS (ESI pos.) m/z: 462 $[M + H]^+$

$[\alpha]_D^{25} = -14,1$ ($c = 0,0870$, $CHCl_3$)

Exemplo de Teste (medição da atividade antagonista de orexina)

[00161] As atividades antagonistas dos compostos de teste no receptor de orexina-1 humana (hOX1R) e receptor de orexina-2 (hOX2R) foram medidas a partir da modificação do método descrito na literatura (Toshikatsu Okumura et al., Biochemical and Biophysical Research Communications 280, 976-981, 2001). Células do ovário de hamster chinês (CHO) focibly expressando o hOX1R e hOX2R foram semeados em uma placa de fundo preto translúcido com 96 reservatórios (Nunc) at 20.000 células por reservatório, que foram cultivadas em um meio de Ham F-12 contendo 0,1 mM de aminoácidos não essenciais MEM, 0,5 mg/ml G418, soro bovino fetal a 10 % (todas pela Invitrogen) por 16 horas sob as condições de 37° C, CO₂ a 5 %. Após remover o meio, 100 µl de 0,5 µM de éster Fluo-4AM (Dojin)) em um tampão de ensaio (25 mM HEPES (Dojin), a solução salina equilibrada de Hank (Invitrogen), albumina de soro bovino a 0,1 %, 2,5 mM de probenecida, 200 µg/ml de Amarantho (todos da Sigma-Aldrich), pH 7,4) foi adicionada e as células foram

incubadas por 60 minutos a 37° C, CO₂ a 5 %. Após remover o tampão de ensaio contendo éster fluo-3AM, o composto de teste foi dissolvido em sulfóxido de dimetila para ser 10 mM e diluído com o tampão de ensaio, 150 µl o qual foi adicionado e incubado por 30 minutos.

[00162] O peptídeo ligando, em que 2 aminoácidos de orexina-A humana são substituídos (Pyr-Pro-Leu-Pro-Asp-Ala-Cys-Arg-Gin-Lys-Thr-Ala-Ser-Cys-Arg-Leu-Tyr-Glu-Leu-Leu-His-Gly-Ala-Gly-Asn-His-Ala-Ala-Gly-Ile-Leu-Thr-Leu-NH₂; Peptide Institute, Inc.), foi diluído com um tampão de ensaio para fornecer a concentração final de 300 pm para hOX1R e 3 nM para hOX2R, e 50 µL da solução de ligandos foi adicionada para iniciar a reação. A reação foi medida através da intensidade de fluorescência de cada reservatório cada segundo por 3 minutos usando Sistema de Triagem de Medicamento Funcional (FDSS; Hamamatsu Photonics K.K.), e a atividade antagonista foi determinada usando a intensidade de fluorescência máxima como o indicador de concentração de Ca²⁺ intracelular. A atividade antagonista do composto de teste foi calculada quando a intensidade de fluorescência dos reservatórios aos quais somente o tampão de diluição foi adicionado é de 100 % e a intensidade de fluorescência dos reservatórios aos quais o tampão ou composto que não contém ligando foram adicionados é 0 %, e a concentração de inibição de 50 % (valor IC₅₀) foi determinado a partir das intensidades de fluorescência quando as várias concentrações dos compostos foram adicionadas.

[00163] Os valores IC₅₀ dos compostos da presente invenção são mostrados na Tabela 6.

Tabela 6

Exemplo No.	Valor IC ₅₀		Exemplo No.	Valor IC ₅₀	
	OX1 (nM)	OX2 (nM)		OX1 (nM)	OX2 (nM)
1	4,9	18,5	25	98,6	107,0
2	14,3	18,6	26	21,7	59,1
3	0,7	1,2	27	0,9	3,0

4	9,6	3,2	28	2,4	4,0
5	86,0	11,5	29	3,2	1,2
6	27,5	9,8	30	2,6	3,0
7	7,2	54,9	31	10,9	7,3
8	60,9	460,1	32	34,4	22,6
9	23,4	41,5	33	3593,0	4544,3
10	200,6	273,4	34	2,2	6,2
11	17,5	252,0	35	0,8	1,0
12	19,5	170,9	36	3,8	6,9
13	121,0	251,4	37	1,1	1,7
14	9,7	9,5	38	2,1	7,3
15	16,9	224,8	39	81,2	46,6
16	28,9	71,7	40	8,3	1,4
17	5,1	46,7	41	1,0	1,0
18	26,4	192,2	42	17,2	20,4
19	76,8	232,7	43	2,6	3,2
20	12,3	100,8	44	60,4	51,8
21	30,2	234,1	45	2,7	12,1
22	2,4	2,4	46	31,9	38,7
23	96,3	112,4	47	3,4	3,6
24	34,6	26,7	49	0,8	7,7

Aplicabilidade Industrial

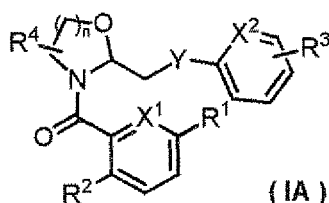
[00164] Os compostos da presente invenção são verificados ter as atividades antagonistas do receptor OX. Deste modo, os compostos da presente invenção ou os sais farmaceuticamente aceitável aceitáveis destes podem ser usados como um medicamento terapêutico ou preventivo para doenças reguladas pelas atividades antagonistas do receptor OX tais como distúrbio do sono, depressão, distúrbio de ansiedade, distúrbio do pânico, esquizofrenia, dependência medicamentosa, doença

de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, distúrbio alimentar, dor de cabeça, enxaqueca, dor, doença gastrointestinal, epilepsia, inflamação, doença imunológica, doença endócrina e hipertensão.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (IA):

Fórmula 1



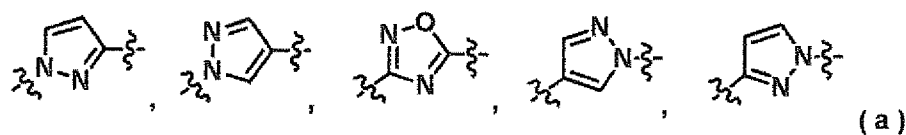
em que,

X^1 e X^2 são os mesmos ou diferentes e representam um átomo de nitrogênio ou fórmula CH;

Y representa qualquer uma das estruturas no seguinte grupo de fórmulas

(a):

Fórmula 2



n representa 1 ou 2;

R^1 representa um átomo de hidrogênio, um átomo halógeno ou um grupo alquila C_{1-6} ;

R^2 representa um grupo triazolila, um grupo piridila ou um grupo pirimidinila;

R^3 representa um átomo de hidrogênio, um átomo halógeno ou um grupo alquila C_{1-6} , em que o grupo alquila C_{1-6} pode ser opcionalmente substituído com 1 a 3 átomos de halogênio; e

R^4 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ;
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

2. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que na fórmula (IA) acima,

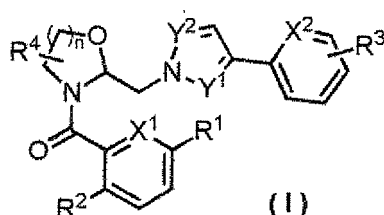
R^2 é um grupo triazolila ou um grupo pirimidinila; e

R^3 é um átomo de halogênio.

3. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que na fórmula (IA) acima n é 2.

4. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado pela fórmula (I):

Fórmula 3



em que,

X^1 e X^2 são os mesmos ou diferentes e representam um átomo de nitrogênio ou fórmula CH;

qualquer um de Y^1 e Y^2 representa um átomo de nitrogênio, e o outro representa CH;

n representa 1 ou 2;

R^1 representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ;

R^2 representa um grupo triazolila, um grupo piridila ou um grupo pirimidinila;

R^3 representa um átomo de hidrogênio, um átomo de halogênio ou um grupo alquila C_{1-6} , em que o grupo alquila C_{1-6} pode ser opcionalmente substituído com 1 a 3 átomos de halogênio; e

R^4 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-6} ;
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

5. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que na fórmula (I) acima,

R^2 é um grupo triazolila ou um grupo pirimidinila; e

R^3 é um átomo de halogênio.

6. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com a reivindicação 4 ou 5 caracterizado pelo fato de que na fórmula (I) acima n é 2.

7. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é uma espécie ou uma mistura de duas ou mais espécies selecionadas de:

(-)-(2-{[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-(2-{[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-(2-{[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-metil}-1,3-oxazinan-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-(2-{[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-[(2S,5S)-2-{[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-metil}-5-metil-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]-metanona,

(-)-[(2S,5R)-2-{[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-metil}-5-metil-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

[(2S,4R)-2-{[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}-4-metil-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-[(2S,4S)-2-{[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-metil}-4-metil-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(±)-2-{[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,

(±)-(2-{[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazolidin-3-il)[5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,

(±)-(2-{[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(±)-(2-{[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(±)-(2-{[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazolidin-3-il)[5-metil-2-

(pirimidin-2-il)fenil]metanona,

(-)-(2-{[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazolidin-3-il)[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona,

(-)-(2-{[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il)[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona,

(-)-(2-{[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il)[6-metil-3-(pirimidin-2-il)piridin-2-il]metanona,

(-)-(2-{[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il)[5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-fenil]metanona,

(-)-(2-{[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il)[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,

(-)-(2-{[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il)[6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona,

(-)-(2-{[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il)[6-metil-3-(pirimidin-2-il)-piridin-2-il]metanona,

(-)-(2-{[3-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il)[5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,

(-)-[2-{[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-[2-{[5-(5-fluoropiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-2-{[5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-[2-{[5-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il][6-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-il]metanona,

[(2S,4S)-2-{[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}-4-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-[(2S*,5S*)-2-{[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-metil}-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-[2-{[3-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-

(pirimidin-2-il)fenil]metanona,

(±)-{2-{[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il}[5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,

(-)-[2-{[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,

(-)-{2-{[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il}[5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenil]metanona,

(-)-[2-{[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]metil}-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-[2-{[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil}-1,3-oxazolidin-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-[2-{[1-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil}-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona,

(-)-[(2S*,5R*)-2-{[4-(5-fluoropiridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]metil}-5-metil-1,3-oxazinan-3-il][5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil]metanona.

8. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que contém o composto ou sal farmaceuticamente aceitável deste, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, como um ingrediente ativo.

9. Medicamento caracterizado pelo fato de que é um medicamento para prevenção ou terapia de doenças tais como distúrbio do sono, depressão, distúrbio de ansiedade, distúrbio do pânico, esquizofrenia, dependência medicamentosa, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, distúrbio alimentar, dor de cabeça, enxaqueca, dor, doença gastrointestinal, epilepsia, inflamação, doença imunológica, doença endócrina ou hipertensão, dito medicamento contendo o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, como um ingrediente ativo.