



* B R 1 1 2 0 1 7 0 2 0 7 3 9 B 1 *

República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112017020739-7 B1

(22) Data do Depósito: 30/03/2016

(45) Data de Concessão: 14/03/2023

(54) Título: COMPOSTOS FUNDIDOS TRICÍCLICOS DE 1-CICLOALQUIL PIRIDIN-2-ONA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEUS USOS

(51) Int.Cl.: C07D 471/04; C07D 491/04; A61K 31/55; A61K 31/4353; A61P 35/00.

(30) Prioridade Unionista: 30/03/2015 IN 1636/CHE/2015.

(73) Titular(es): JUBILANT BIOSYS LIMITED.

(72) Inventor(es): SARAVANAN VADIVELU; SRIDHARAN RAJAGOPAL; MURUGAN CHINNAPATTU; PAVAN KUMAR GONDRALA; DHANALAKSHMI SIVANANDHAN; CHANDRIKA MULAKALA.

(86) Pedido PCT: PCT IN2016050098 de 30/03/2016

(87) Publicação PCT: WO 2016/157221 de 06/10/2016

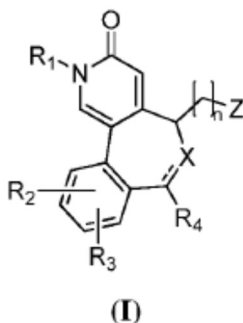
(85) Data do Início da Fase Nacional: 27/09/2017

(57) Resumo: DERIVADOS FUNDIDOS TRICÍCLICOS DE 1-CICLOALQUIL PIRIDIN-2- ONA ÚTIL PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER. A presente revelação descreveu compostos heterocíclicos de Fórmula I ou seus estereoisômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmaceuticamente ativo deste e composições farmacêuticas que os contêm como o ingrediente ativo. A presente revelação também descreve a síntese e caracterização de compostos mencionados anteriormente para exibir atividade anticâncer elevada. Os compostos da presente revelação são úteis como medicamentos e seu uso na fabricação de medicamentos para tratamento, prevenção ou supressão de doenças e condições mediadas por um ou mais bromodomínios da família BET. u R11.N L,Lkkz R2 ~I- R4 R3.

**COMPOSTOS FUNDIDOS TRICÍCLICOS DE 1-CICLOALQUIL
PIRIDIN-2-ONA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E SEUS USOS**

CAMPO TÉCNICO

[001] A presente revelação está relacionada ao campo da química medicinal e, mais particularmente, ao desenvolvimento de compostos como inibidores de um ou mais bromodomínios da família BET. A presente revelação está relacionada aos compostos heterocíclicos da Fórmula (I), seus estereoisômeros, sais farmacêuticamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacêuticamente ativo deste e composições farmacêuticas que os contêm como o ingrediente ativo.



[002] A presente revelação ainda está relacionada à síntese e caracterização de compostos mencionados anteriormente para exibir atividade anticâncer. Os compostos da presente revelação são úteis como medicamentos e seu uso na fabricação de medicamentos para tratamento, prevenção ou supressão de doenças e condições mediadas por um ou mais bromodomínios da família BET.

FUNDAMENTOS

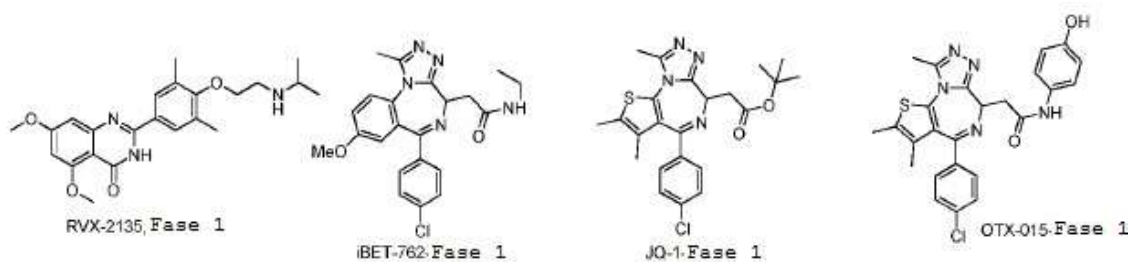
[003] A regulação transcricional é um evento importante na diferenciação, proliferação e apoptose celulares. A ativação transcricional de um conjunto de genes determina a

função celular e é rigidamente regulada por diversos fatores. Um dos mecanismos regulatórios envolvidos nesse processo é uma alteração na estrutura terciária do DNA, o que afeta fatores de transcrição para regimentos do seu DNA-alvo. A integridade nucleossômica é regulada pelo estado de acetilação da histona nuclear, com o resultado sendo a tolerância à transcrição. Acredita-se que as regulações do fator de transcrição envolvam alterações na estrutura de cromatina. Alterando-se a afinidade de proteínas histona para DNA em espiral no nucleossomo altera-se a estrutura de cromatina. Acredita-se que histonas hipoacetiladas tenham maior afinidade para o DNA e formem um complexo DNA-histona rigidamente unido e tornem o DNA inacessível à regulação transcricional. O estado de acetilação da histona é governado pelas atividades equilibradas da histona acetil transferase (HAT) e histona desacetilase (HDAC). A família de proteínas do bromodomínio e extraterminais denominadas proteínas BET são leitoras do estado de acetil de histona e de alterações da estrutura de cromatina e expressão gênica.

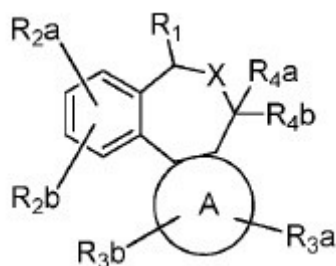
[004] A família BET de proteínas contendo bromodomínio compreende quatro proteínas, especificamente BRD2, BRD3, BRD4 e BRDT, que são amplamente expressas em vários tecidos, exceto BRDT, que está localizada nos testículos. Cada uma das proteínas BRD contém bromodomínios em tandem capazes de ligação a resíduos de lisina acetilados em histonas H3 e H4. Foi relatado que BRD2 e BRD3 estão associadas com histonas juntamente com genes ativamente transcritos e envolvidos na facilitação do alongamento transcricional (Leroy e cols., *Mol. Cell.* 2008 30 (1): 51-60), enquanto BRD4 parece estar envolvida no recrutamento do complexo pTEF-[beta] para

nucleossomos, o que resulta em fosforilação de RNA polimerase II e aumenta o alongamento transcricional de genes vizinhos (Hargreaves e cols., *Cell*, 2009, 138 (1): 129-145).

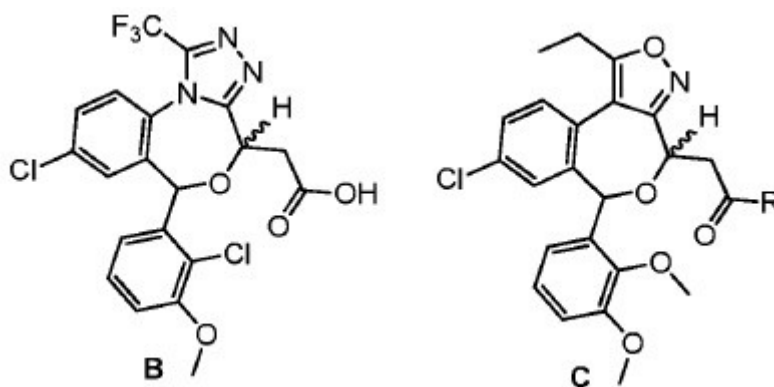
[005] BRD4 ou BRD3 podem se fundir com NUT (proteína nuclear no testículo) formando novos oncogenes de fusão, BRD4-NUT ou BRD3-NUT, em uma forma altamente maligna de neoplasia epitelial (French e cols. *Cancer Research*, 2003, 63, 304-307 e French e cols. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, 22 (20), 4.135-4.139). Dados sugerem que proteínas de fusão BRD-NUT contribuem para a carcinogênese (*Oncogene*, 2008, 27, 2.237-2.242). Foi demonstrado que uma proteína BET que inclui BRD4 é um importante regulador dos perfis de expressão gênica em várias doenças como, por exemplo, câncer, diabetes, obesidade, distúrbios cardiovasculares e renais. Atualmente, vários inibidores de BRD4 estão em vários estágios de experimento clínico para câncer como, por exemplo, IBET-762, JQ1, OTX-015 e RVX-2135 (P. Filippakopoulos, e cols., *Nature Review Drug Discovery*, 13, 2014, 337-356, M. Brand, e cols., *ACS Chem. Biol.*, 10, 2015, 22-39).



[006] Um composto aril tricíclico como inibidores de esqualeno sintase foi revelado em WO 2008133288 para o tratamento de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipo-HDL colesterolemia e/ou arteriosclerose.



[007] Masanori Ichikawa e cols. publicaram um artigo (*ACS Med. Chem. Lett.*, 2013, 932-936) descrevendo os inibidores de esqualeno sintase DF4611 (B) e também Nils Griebenow, e cols. publicaram um artigo (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21, 2011, 3.648-3.653) sobre a síntese de novos 4H,6H-[2]benzoxepino[4,5-c][1,2]oxazóis (C) como inibidores de esqualeno sintase.



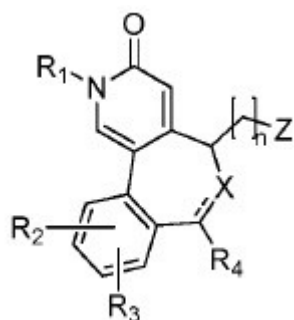
[008] Embora haja várias quimioterapias e terapias direcionadas à base de fármacos para o câncer, uma cura eficaz para o câncer ainda permanece elusiva. Além disso, o desenvolvimento de resistência adquirida e a recidiva da doença são questões importantes que ainda precisam ser solucionadas. Embora vários inibidores de bromodomínio sejam conhecidos na clínica, bem como na pré-clínica, ainda permanece uma necessidade por encontrar inibidores de bromodomínio potentes que possuam propriedades farmacológicas desejáveis.

[009] Portanto, a presente invenção fornece moléculas inéditas e do tipo fármaco que possuem boa potência como

inibidores de BRD4 que podem inibir a ligação de um resíduo de lisina acetilado de histona para o controle de expressões genicas em várias doenças.

SUMÁRIO

[0010] A presente revelação se baseia no desenvolvimento de compostos de Fórmula I (veja abaixo) que exibem propriedades anticâncer vantajosas. Dessa forma, a presente revelação fornece um composto de Fórmula I



Fórmula I

ou seus estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste,

em que ---- é uma ligação simples ou uma ligação dupla; X é selecionado de -O- ou -N-; n é 0-6; R₁ é selecionado de alquil ou cicloalquil; R₂ e R₃ são selecionados independentemente de hidrogênio, halogênio, hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), -SO₂-, amino, hidrazino, formil, alquil, haloalquil, alcóxi, haloalcoxi; arilalcoxi; cicloalquil, cicloalquiloxi, aril, heterociclil, heteroaril, alquilamino, -COOR_a, -C(O)R_b, -C(S)R_a, -C(O)NR_aR_b, -C(S)NR_aR_b, -NR^aC(O)NR_bR_c, NR_aC(S)NR_bR_c, -N(R_a)SOR_b, -N(R_a)SO₂R_b, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b-, NR_aC(S)R_b-, -SONR_aR_b-, -SO₂NR_aR_b-, -OR_a, -OR_aC(O)OR_b-, -OC(O)NR_aR_b, OC(O)R_a, -OC(O)NR_aR_b-, -R_aNR_bR_c, -R_aOR_b-, -SR_a, -SOR_a ou -SO₂R_a, em que

R_a , R_b e R_c são selecionados independentemente de hidroalquil, cicloalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heteroaril ou heteroarilalquil; R_4 é selecionado de hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, heteroaril, heteroarilalquil ou haloalquil; Z é selecionado de hidrogênio, $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-NHCOOR_5$, $-NHCOR_5$ ou $-NHSO_2R_5$; e R_5 e R_6 são selecionados independentemente de hidrogênio, hidroxil, aril, heteroaril, cicloalquil ou alquil.

[0011] A presente revelação está relacionada a uma composição que compreende um composto de Fórmula (I) ou seus estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste, junto com um carreador.

[0012] A presente revelação está relacionada a uma composição farmacêutica que compreende um composto de Fórmula I ou seus estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste, junto com um carreador farmacologicamente aceitável, opcionalmente em combinação com uma ou mais outras composições farmacêuticas.

[0013] A presente revelação ainda está relacionada a um método de prevenção ou tratamento de doenças proliferativas por administração de uma quantidade terapêutica eficaz de um novo composto da Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável e/ou pró-fármaco.

[0014] A presente revelação está relacionada ao processo de preparação do composto de Fórmula (I) ou seus estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste.

[0015] Essas e outras características, aspectos e vantagens do presente tema serão mais bem compreendidas com referência à descrição seguinte. Esse sumário é fornecido para introduzir uma seleção de conceitos em uma forma simplificada. Esse sumário não visa identificar características cruciais ou características essenciais da revelação, nem visa ser usada para limitar o escopo do tema.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0016] Aqueles habilitados na técnica terão ciência de que a presente revelação está sujeita a variações e modificações além daquelas especificamente descritas. Deve ser subentendido que a presente revelação inclui todas essas variações e modificações. A revelação também inclui todas essas etapas, características, composições e compostos citados ou indicados nesse relatório descritivo, individualmente ou coletivamente, e qualquer uma e todas as combinações de qualquer uma ou mais dessas etapas ou características.

Definições

[0017] Por conveniência, antes de uma descrição adicional da presente revelação, certos termos empregados no relatório descritivo e nos exemplos são aqui coletados. Essas definições devem ser lidas à luz do restante da revelação e compreendida por aqueles habilitados na técnica. Os termos

usados nesse relatório descritivo possuem os significados reconhecidos e conhecidos por aqueles habilitados na técnica; no entanto, por conveniência e abrangência completa, termos particulares e seus significados são apresentados abaixo.

[0018] Os artigos "um", "uma", "o" e "a" são usados para se referirem a um ou a mais de um (ou seja, a pelo menos um) dos objetos gramaticais do artigo.

[0019] Os termos "compreendem" e "que compreendem" são usados no sentido aberto, inclusivo, o que significa que elementos adicionais podem ser incluídos. Ao longo desse relatório descritivo, a menos que o contexto exija de forma diferente, a palavra "compreendem", e variações, por exemplo, "compreende" e "que compreende", será subentendida como implicando a inclusão de um elemento ou etapa ou grupo de elementos ou etapas estabelecidas, mas não a exclusão de qualquer outro elemento ou etapa ou grupo de elementos ou etapas.

[0020] O termo "que inclui" é usado para significar "que inclui, sem limitação". "Que inclui" e "que inclui, sem limitação" são usados de forma intercambiável.

[0021] Nas fórmulas estruturais apresentadas nesse relatório descritivo e ao longo da presente revelação, os seguintes termos possuem os significados indicados, a menos que especificamente estabelecido de forma diferente.

[0022] O termo "alquil" se refere uma cadeia hidrocarboneto alifática linear ou ramificada que possui 1-8 átomos de carbono. Esse termo é exemplificado por grupos como, por exemplo, n-butil, iso-butil, t-butil, n-hexil e semelhantes. Os grupos podem ser opcionalmente substituídos.

[0023] O termo "aril" se refere aos radicais aromáticos que possuem 5 a 18 átomos de carbono que possuem um anel único (por exemplo, fenil) ou múltiplos anéis (por exemplo, bifenil), ou múltiplos anéis condensados (fundidos) (por exemplo, naftil ou antranil), que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes. Grupos aril preferidos incluem, sem limitação, fenil, naftil, indanil, bifenil e semelhantes.

[0024] O termo "arilalquil" se refere a um grupo aril ligado diretamente a um grupo alquil, que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes. Grupos arilalquil preferidos incluem, sem limitação, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ e semelhantes.

[0025] O termo "heterociclil" se refere a um radical de anel heterocíclico que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes. O radical de anel heterociclil pode ser anexado à estrutura principal em qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte na criação de uma estrutura estável.

[0026] Além disso, o termo "heterociclil" se refere a um radical estável de anéis de 2 a 18 membros, que consiste em átomos de carbono e de um a cinco heteroátomos selecionados de nitrogênio, fósforo, oxigênio e enxofre. Para as finalidades dessa invenção, o radical de anel heterocíclico pode ser sistema anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, e os átomos de nitrogênio, fósforo, carbono, oxigênio ou enxofre no radical de anel heterocíclico podem ser opcionalmente oxidados em vários estados de oxidação. Além disso, o átomo de nitrogênio pode ser opcionalmente quaternizado; e o radical de anel pode ser parcialmente ou

totalmente saturado. Grupos heterocíclicos preferidos incluem, sem limitação, azetidínil, acridínil, benzodioxolil, benzodioxanil, benzofuranil, carbazolil, cinnolinil, dioxolanil, indolizínil, naftiridínil, perhidroazepínil, fenazínil, fenotiazínil, fenoxazínil, ftalazínil, pirazolil, piridil, pteridínil, purínil, quinazolínil, quinoxalínil, quinolinil, isoquinolinil, tetrazolil, imidazolil, tetrahydroisoquinolinil, piperidínil, piperazínil, homopiperazínil, 2-oxoazepínil, azepínil, pirrolil, 4-piperidonil, pirrolidínil, pirazínil, pirimidínil, piridazínil, oxazolil, oxazolínil, triazolil, indanil, isoxazolil, isoxazolidínil, tiazolil, tiazolinil, tiazolidínil, isotiazolil, quinuclidínil, isotiazolidínil, indolil, isoindolil, indolinil, isoindolinil, octahidroindolil, octahidroisoindolil, quinolil, isoquinolil, decahydroisoquinolil, benzimidazolil, tiadiazolil, benzopiranil, benzotiazolil, benzooxazolil, tienil, morfolinil, tiomorfolinil, tiamorfolinil sulfóxido, furil, tetrahydrofuril, tetrahidropiranil, cromanil e isocromanil.

[0027] O termo "heteroaril" se refere a um grupo carbocíclico heteroaromático de 2 a 18 átomos de carbono que possui um anel único (por exemplo, piridina) ou múltiplos anéis (por exemplo, isoquinolina), ou múltiplos anéis condensados (fundidos). Heteroarils preferidos incluem tiofeno, pirazol, tiazol, piridina e semelhantes. Os grupos podem ser opcionalmente substituídos.

[0028] O termo "heteroarilalquil" se refere a um grupo heteroaril ligado diretamente a um grupo alquil, que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes.

Grupos heteroarilalquil preferidos incluem, sem limitação, -CH₂-piridinil, -C₂H₄-furil e semelhantes.

[0029] O termo "cicloalquil" se refere um sistema de anel não aromático mono ou policíclico de cerca de 3 a 12 átomos de carbono, que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes. O anel policíclico denota sistemas hidrocarboneto contendo dois ou mais sistemas de anel com um ou mais átomos de carbono do anel em comum, ou seja, uma estrutura espiro, fundida ou em ponte. Grupos cicloalquil preferidos incluem, sem limitação, grupos ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, ciclooctanil, perhidronaftil, adamantil, noradamantil e norbornil, grupos cíclicos em ponte ou grupos espirobicíclicos, por exemplo, espiro[4,4]non-2-il e semelhantes.

[0030] O termo "alcóxi" se refere a um grupo alquil anexado por meio de uma ligação oxigênio ao resto da molécula, que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes. Grupos alcóxi preferidos incluem, sem limitação, -OCH₃, -OC₂H₅ e semelhantes.

[0031] O termo "alquiltio" se refere a um grupo alquil anexado por meio de uma ligação enxofre ao resto da molécula, que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes. Grupos alquiltio preferidos incluem, sem limitação, -SCH₃, -SC₂H₅ e semelhantes.

[0032] O termo "alquilamino" se refere a um grupo alquil como definido acima anexado por meio de uma ligação amino ao resto da molécula, que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes. Grupos alquilamino preferidos incluem, sem limitação, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ e semelhantes.

[0033] O termo "alquenil" se refere a um grupo

hidrocarboneto alifático contendo uma ligação dupla carbono-carbono e que pode ser uma cadeia linear ou ramificada que possui cerca de 2 a 10 átomos de carbono, que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes. Grupos alquênil preferidos incluem, sem limitação, etenil, 1-propenil, 2-propenil, iso-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-butenil, 2-butenil e semelhantes.

[0034] O termo "alquinil" se refere aos hidrocarbíl radicais lineares ou ramificados que possuem pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono e que possuem na faixa de 2-12 átomos de carbono, que podem ser opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes. Grupos alquinil preferidos incluem, sem limitação, etinil, propinil, butinil e semelhantes.

[0035] "Halo" ou "halogênio", isoladamente ou em combinação com qualquer outro termo, significa halogênios como, por exemplo, cloro (Cl), flúor (F), bromo (Br) e iodo (I).

[0036] Além disso, o composto de fórmula (I) pode ser seus derivados, análogos, formas tautoméricas, estereoisômeros, diastereômeros, isômeros geométricos, polimorfos, solvatos, intermediários, metabólitos, pró-fármacos ou sais e composições farmacologicamente aceitáveis.

[0037] Os compostos descritos nesse relatório descritivo podem conter um ou mais centros quirais e/ou ligações duplas e, portanto, podem existir como estereoisômeros, por exemplo, isômeros de ligação dupla (ou seja, isômeros geométricos), regioisômeros, enantiômeros ou diastereômeros. Conseqüentemente, as estruturas químicas reveladas nesse relatório descritivo englobam todos os enantiômeros e

estereoisômeros possíveis dos compostos ilustrados ou identificados, incluindo a forma estereoisomericamente pura (por exemplo, geometricamente pura, enantiomericamente pura ou diastereomericamente pura) e misturas enantioméricas e estereoisoméricas. Misturas enantioméricas e estereoisoméricas podem ser resolvidas em seus enantiômeros ou estereoisômeros componentes com o uso de técnicas de separação ou técnicas de síntese quiral bem conhecidas por aqueles habilitados na técnica. Os compostos também podem existir em várias formas tautoméricas, incluindo a forma de enol, a forma de ceto e misturas destas. Consequentemente, as estruturas químicas reveladas nesse relatório descritivo englobam todas as formas tautoméricas possíveis dos compostos ilustrados ou identificados. Subentende-se também que algumas formas isoméricas como, por exemplo, diastereômeros, enantiômeros e isômeros geométricos, podem ser separadas por métodos físicos e/ou químicos e por aqueles habilitados na técnica. Solvatos farmacêuticamente aceitáveis podem ser hidratos ou que compreendem outros solventes de cristalização como, por exemplo, álcoois, éter e semelhantes.

[0038] O termo "solvato", como usado nesse relatório descritivo, se refere a uma forma cristal de uma substância que contém solvente.

[0039] O termo "hidrato" se refere a um solvato em que o solvente é água.

[0040] A frase "substâncias farmacêuticas aceitáveis" se refere aos compostos ou composições que são fisiologicamente toleráveis e tipicamente não produzem reação alérgica ou reação indesejada similar incluindo, sem limitação,

desconforto gástrico ou vertigem, quando administradas a um mamífero.

[0041] Sais farmacologicamente aceitáveis que formam parte dessa invenção incluem sais derivados de bases inorgânicas como, por exemplo, Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn e Mn; sais de bases orgânicas como, por exemplo, N,N'-diacetiletlenodiamina, glucamina, trietilamina, colina, diciclohexilamina, benzilamina, triaquilamina, tiamina, guanidina, dietanolamina, α -feniletilamina, piperidina, morfolino, piridina, hidroxietilpirrolidina, hidroxietilpiperidina, amônio, sais de amônio substituído, sais de alumínio e semelhantes. Sais também incluem sais de aminoácidos como, por exemplo, glicina, alanina, cistina, cisteína, lisina, arginina, fenilalanina, guanidina etc. Sais podem incluir sais de adição ácida, quando apropriado, que são sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidrohaletos, acetatos, tartratos, maleatos, citratos, succinatos, palmoatos, metanossulfonatos, tosilatos, benzoatos, salicilatos, hidroxinaftoatos, benzenossulfonatos, ascorbatos, glicerofosfatos, cetoglutaratos e semelhantes.

[0042] Como usado nesse relatório descritivo, o termo "substituído" é contemplado para incluir todos os substituintes permissíveis de compostos orgânicos. Em um aspecto amplo, os substituintes permissíveis incluem substituintes acíclicos e cíclicos, ramificados e não ramificados, carbocíclicos e heterocíclicos, aromáticos e não aromáticos, de compostos orgânicos. Substituintes ilustrativos, por exemplo, incluem aqueles descritos nesse relatório descritivo acima. Os substituintes permissíveis

podem ser um ou mais e os mesmos ou diferentes para compostos orgânicos apropriados. Para os objetivos dessa revelação, os heteroátomos como, por exemplo, nitrogênio, podem ter substituintes de hidrogênio e/ou quaisquer substituintes permissíveis de compostos orgânicos descritos nesse relatório descritivo que satisfaçam às valências dos heteroátomos.

[0043] O termo "quantidade eficaz" significa uma quantidade de um composto ou composição que é suficiente o bastante para modificar significativamente e positivamente os sintomas e/ou condições a serem tratadas (por exemplo, fornecem uma resposta clínica positiva). A quantidade eficaz de um ingrediente ativo para uso em uma composição farmacêutica irá variar com a condição particular que está sendo tratada, com a gravidade da condição, com a duração do tratamento, com a natureza da terapia atual, com o ingrediente (ou ingredientes) ativo particular que está sendo empregado, com o excipiente (ou excipientes)/carreador (ou carreadores) particular utilizado, farmacêuticamente aceitável, com a via de administração, e fatores semelhantes dentro dos conhecimentos e expertise do médico assistente.

[0044] Os compostos descritos nesse relatório descritivo também podem ser preparados em qualquer forma física sólida ou líquida, por exemplo, o composto pode estar em uma forma cristalina, em forma amorfa e ter qualquer tamanho de partícula. Além disso, as partículas do composto podem ser micronizadas ou nanonizadas, ou podem ser aglomeradas, grânulos particulados, pós, óleos, suspensões oleosas ou qualquer outra forma de formas físicas sólidas ou líquidas.

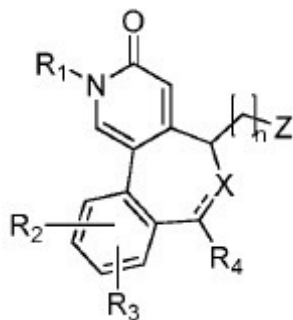
[0045] Os compostos descritos nesse relatório descritivo

também podem exibir polimorfismo. Essa invenção ainda inclui diferentes polimorfos dos compostos da presente invenção.

[0046] O termo "polimorfos" se refere às formas cristalinas da mesma molécula, e diferentes polimorfos podem ter diferentes propriedades físicas como, por exemplo, temperaturas de fusão, calores de fusão, solubilidades, taxas de dissolução e/ou espectros vibracionais como resultado do arranjo ou conformação das moléculas na rede cristalina.

[0047] O termo "pró-fármaco" se refere ao precursor do composto de fórmula (I), que, mediante administração, passa por conversão química por processos metabólicos antes de se tornar uma substância farmacológica ativa. Em geral, esses pró-fármacos serão derivados funcionais de um composto da invenção, que são rapidamente conversíveis *in vivo* em um composto da invenção.

[0048] A presente revelação está relacionada a um composto de Fórmula I



Fórmula I

ou seus estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste,

em que ---- é uma ligação simples ou uma ligação dupla;

X é selecionado de -O- ou -N-; n é 0-6; R₁ é selecionado de alquil ou cicloalquil; R₂ e R₃ são selecionados independentemente de hidrogênio, halogênio, hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), -SO₂-, amino, hidrazino, formil, alquil, haloalquil, alcóxi, haloalcoxi; arilalcoxi; cicloalquil, cicloalquiloxi, aril, heterociclil, heteroaril, alquilamino, -COOR_a, -C(O)R_b, -C(S)R_a, -C(O)NR_aR_b, -C(S)NR_aR_b, -NR^aC(O)NR_bR_c, NR_aC(S)NR_bR_c, -N(R_a)SOR_b, -N(R_a)SO₂R_b, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b-, NR_aC(S)R_b-, -SONR_aR_b-, -SO₂NR_aR_b-, -OR_a, -OR_aC(O)OR_b-, -OC(O)NR_aR_b, OC(O)R_a, -OC(O)NR_aR_b-, -R_aNR_bR_c, -R_aOR_b-, -SR_a, -SOR_a ou -SO₂R_a, em que R_a, R_b e R_c são selecionados independentemente de hidrogenoalquil, cicloalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heteroaril ou heteroarilalquil; R₄ é selecionado de hidrogênio, alquil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, heteroaril, heteroarilalquil ou haloalquil; Z é selecionado de hidrogênio, -CH₂OR₅, -COOR₅, -CONR₅R₆, -NHCOOR₅, -NHCOR₅ ou -NHSO₂R₅; e R₅ e R₆ são selecionados independentemente de hidrogênio, hidroxil, aril, heteroaril, cicloalquil ou alquil.

[0049] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada a um composto da Fórmula (I) ou seus estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste, em que ---- é uma ligação simples ou uma ligação dupla; X é selecionado de -O- ou -N-; n é 0-1; R₁ é selecionado de C₁-C₈ alquil ou C₃-C₈

cicloalquil; R_2 e R_3 são selecionados independentemente de hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), $-SO_2-$, amino, hidrazino, formil, C_1-C_8 alquil, C_1-C_8 haloalquil independentemente substituído com até três halogênios selecionados de flúor, cloro, bromo ou iodo, C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_8 haloalcoxi; C_5-C_{18} arilalcoxi; C_3-C_8 cicloalquil, C_3-C_8 cicloalquiloxi, C_5-C_{18} aril, C_2-C_{18} heterociclil, C_2-C_{18} heteroaril, alquilamino, $-COOR_a$, $-C(O)R_b$, $-C(S)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(S)NR_aR_b$, $-NR^aC(O)NR_bR_c$, $NR_aC(S)NR_bR_c$, $-N(R_a)SOR_b$, $-N(R_a)SO_2R_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b-$, $NR_aC(S)R_b-$, $-SONR_aR_b-$, $-SO_2NR_aR_b-$, $-OR_a$, $-OR_aC(O)OR_b-$, $-OC(O)NR_aR_b$, $OC(O)R_a$, $-OC(O)NR_aR_b-$, $-R_aNR_bR_c$, $-R_aOR_b-$, $-SR_a$, $-SOR_a$ ou $-SO_2R_a$, em que R_a , R_b e R_c são selecionados independentemente de hidrogênio, C_1-C_8 alquil, C_3-C_8 cicloalquil, C_5-C_{18} aril, C_5-C_{18} arilalquil, C_2-C_{18} heterociclil, C_2-C_{18} heteroaril e C_2-C_{18} heteroarilalquil; R_4 é selecionado de hidrogênio, C_1-C_8 alquil, C_2-C_8 alquinil, C_3-C_8 cicloalquil, C_3-C_8 cicloalquenil, C_3-C_8 cicloalquilalquil, C_5-C_{18} aril, C_5-C_{18} arilalquil, C_2-C_{18} heterociclil, C_2-C_{18} heterociclilalquil, C_2-C_{18} heteroaril, C_2-C_{18} heteroarilalquil ou C_1-C_8 haloalquil, em que alquil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, heteroaril e heteroarilalquil são independentemente não substituídos ou substituídos com até três substituintes selecionados independentemente de halogênio, alquil, alquenil, alquinil, alcóxi, acil, aciloxi, amino, hidróxi, ceto, nitro, azido, ciano, amida, sulfonamida e carbamato, em que o heterociclil, heterociclilalquil, heteroaril e heteroarilalquil contêm até

três heteroátomos selecionados de O, N ou S; Z é selecionado de hidrogênio, $-\text{CH}_2\text{OR}_5$, $-\text{COOR}_5$, $-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{NHCOOR}_5$, $-\text{NHCOR}_5$ ou $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}_5$, em que R_5 e R_6 são selecionados independentemente de hidrogênio, hidroxil, $\text{C}_5\text{-C}_{18}$ aril, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ heteroaril, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil ou $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquil; em que R_5 e R_6 são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de flúor, cloro, bromo, iodo, hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), $-\text{SO}_2-$, amino, hidrazino, formil, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_8$ haloalquilalcoxi, $\text{C}_1\text{-C}_8$ haloalcoxi; $\text{C}_5\text{-C}_{18}$ arilalcoxi; $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquiloxi, $\text{C}_5\text{-C}_{18}$ aril, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ heterociclil, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ heteroaril, alquilamino, $-\text{COOR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SOR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b-$, $\text{NR}^a\text{C}(\text{S})\text{R}^b-$, $-\text{SONR}^a\text{R}^b-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b-$, $-\text{OR}^a$, $-\text{OR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b-$, $-\text{R}^a\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{R}^a\text{OR}^b-$, $-\text{SR}^a$, $-\text{SOR}^a$ ou $-\text{SO}_2\text{R}^a$, em que R^a , R^b e R^c são selecionados independentemente de hidrogênio, ou grupos opcionalmente substituídos selecionados de alquil, cicloalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heteroaril ou heteroarilalquil.

[0050] De acordo com outra modalidade, a presente revelação está relacionada ao composto de Fórmula (I) ou seus estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste, em que ---- é uma ligação simples ou uma ligação dupla; X é selecionado de -O- ou -N-; n é 0-1; R_1 é selecionado de hidrogênio, metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, t-butil, pentil, hexil, heptil, octil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil

ou ciclohexil; R_2 e R_3 são selecionados independentemente de hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo; hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), $-SO_2-$, amino, hidrazino, formil, alquil, grupo haloalquil como, por exemplo, trifluormetil, tribromometil, triclorometil e semelhantes; alcóxi, haloalcoxi como, por exemplo, $-OCH_2Cl$ e semelhantes; arilalcoxi como, por exemplo, benziloxi, feniletoksi e semelhantes; cicloalquil, cicloalquiloxi, aril, heterociclil, heteroaril, alquilamino, $-COOR_a$, $-C(O)R_b$, $-C(S)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(S)NR_aR_b$, $-NR^aC(O)NR_bR_c$, $NR_aC(S)NR_bR_c$, $-N(R_a)SOR_b$, $-N(R_a)SO_2R_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b-$, $NR_aC(S)R_b-$, $-SONR_aR_b-$, $-SO_2NR_aR_b-$, $-OR_a$, $-OR_aC(O)OR_b-$, $-OC(O)NR_aR_b$, $OC(O)R_a$, $-OC(O)NR_aR_b-$, $-R_aNR_bR_c$, $-R_aOR_b-$, $-SR_a$, $-SOR_a$ ou $-SO_2R_a$, em que R_a , R_b e R_c são selecionados independentemente de hidrogênio, alquil, cicloalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heteroaril e heteroarilalquil. R_4 é selecionado de hidrogênio e um aril substituído ou não substituído que compreende fenil, naftil, bifenil e indanil; heteroaril que compreende piridinil, piridazinil, pirimidil, triazinil, pirrolil, indolil, pirazolil, imidazolil, pirazinil, pirimidinil, tetrazolil, furil, tienil, tiazolil, isoxazolil, oxazolil e quinolinil; grupo cicloalquil que compreende ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil e ciclooctil; um grupo alquil que compreende metil, etil, n-propil, isopropil, butil, isobutil, t-butil, pentil, hexil, heptil e octil; grupo haloalquil que compreende triclorometil, trifluormetil, difluormetil, trifluoretil, tricloroetil, monofluormetil ou monoclorometil; Z é selecionado de hidrogênio, $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$, $-NHCOOR_5$, $-NHCOR_5$ ou $-NHSO_2R_5$, em que R_5 e R_6 são selecionados

de hidrogênio ou aril substituído ou não substituído que compreende fenil, naftil, bifenil e indanil; heteroaril que compreende piridinil, piridazinil, pirimidil, triazinil, pirrolil, indolil, pirazolil, imidazolil, pirazinil, pirimidinil, tetrazolil, furil, tienil, tiazolil, isoxazolil, oxazolil e quinolinil; grupo cicloalquil que compreende ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil e ciclooctil; um grupo alquil que compreende metil, etil, n-propil, isopropil, butil, isobutil, t-butil, pentil, hexil, heptil e octil; R_5 e R_6 são opcionalmente substituídos com um ou mais halogênios selecionados de, sem limitação, por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo; hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), $-SO_2-$, amino, hidrazino, formil, alquil, grupo haloalquil como, por exemplo, trifluormetil, tribromometil, triclorometil e semelhantes; alcóxi, haloalcoxi como, por exemplo, $-OCH_2Cl$ e semelhantes; arilalcoxi como, por exemplo, benziloxi, feniletoksi e semelhantes; cicloalquil, cicloalquiloxi, aril, heterociclil, heteroaril, alquilamino, $-COOR^a$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(S)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $NR^aC(S)NR^bR^c$, $-N(R^a)SOR^b$, $-N(R^a)SO_2R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b-$, $NR^aC(S)R^b-$, $-SONR^aR^b-$, $-SO_2NR^aR^b-$, $-OR^a$, $-OR^aC(O)OR^b-$, $-OC(O)NR^aR^b$, $OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b-$, $-R^aNR^bR^c$, $-R^aOR^b-$, $-SR^a$, $-SOR^a$ ou $-SO_2R^a$, em que R^a , R^b e R^c são selecionados independentemente de hidrogênio, ou grupos opcionalmente substituídos selecionados de alquil, cicloalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heteroaril ou heteroarilalquil.

[0051] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada ao composto de Fórmula (I) ou seus estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis,

complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste, em que ---- é uma ligação simples; X é -O-; n é 0-1; R₁ é selecionado de C₁-C₈ alquil ou C₃-C₈ cicloalquil; R₂ é hidrogênio; R₃ é selecionado de halogênio, C₁-C₈ alquil, C₁-C₈ haloalquil substituído com até 3 halogênios selecionados de flúor, cloro, bromo ou iodo, C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₈ haloalcoxi; C₅-C₁₈ arilalcoxi; C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquiloxi, C₅-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heterociclil ou C₂-C₁₈ heteroaril; R₄ é selecionado de hidrogênio, C₁-C₈ alquil, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquenil, C₃-C₈ cicloalquilalquil, C₅-C₁₈ aril, C₅-C₁₈ arilalquil, C₂-C₁₈ heterociclil, C₂-C₁₈ heterociclilalquil, C₂-C₁₈ heteroaril, C₂-C₁₈ heteroarilalquil ou C₁-C₈ haloalquil, em que alquil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, heteroaril e heteroarilalquil são independentemente não substituídos ou substituídos com até três substituintes selecionados independentemente de halogênio, alquil, alquenil, alquinil, alcóxi, acil, aciloxi, amino, hidróxi, ceto, nitro, azido, ciano, amida, sulfonamida e carbamato; em que o heterociclil, heterociclilalquil, heteroaril e heteroarilalquil contêm até três heteroátomos selecionados de O, N ou S; Z é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -CH₂OR₅, -COOR₅, -CONR₅R₆, -NHCOOR₅, -NHCOR₅ ou -NH₂SO₂R₅; em que R₅ e R₆ são selecionados independentemente de hidrogênio, hidroxil, C₅-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heteroaril, C₃-C₈ cicloalquil ou C₁-C₈ alquil; em que R₅ e R₆ são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de flúor, cloro, bromo, iodo;

hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), -SO₂-, amino, hidrazino, formil, C₁-C₈ alquil, C₁-C₈ haloalquilalcoxi, C₁-C₈ haloalcoxi; C₅-C₁₈ arilalcoxi; C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquiloxi, C₆-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heterociclil ou C₂-C₁₈ heteroaril.

[0052] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada ao composto de Fórmula (I) ou seus estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste, em que ---- é uma ligação simples ou uma ligação dupla; X é selecionado de -O- ou -N-; n é 0-1; R₁ é selecionado de C₁-C₂ alquil; R₂ e R₃ são selecionados independentemente de hidrogênio, halogênio, C₁-C₈ haloalquil, C₁-C₈ alcóxi e C₁-C₈ haloalcoxi; R₄ é selecionado de hidrogênio, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquínil, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquilalquil, C₅-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heteroaril, ou C₁-C₈ haloalquil, em que alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, aril, heteroaril e heteroarilalquil são independentemente não substituídos ou substituídos com até três substituintes selecionados independentemente de halogênio, alquil e ciano, em que o heteroaril contém até três heteroátomos selecionados de O ou N; Z é selecionado de hidrogênio, -CH₂OR₅, -COOR₅, -CONR₅R₆, -NHCOOR₅, - ou NHCOR₅, em que R₅ e R₆ são selecionados independentemente de hidrogênio, C₅-C₁₈ aril, ou C₁-C₈ alquil; em que R₅ e R₆ são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de flúor, cloro, bromo, iodo, hidróxi e ciano.

[0053] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada ao composto de Fórmula (I) ou seus

estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste, em que ---- é uma ligação simples ou uma ligação dupla; X é selecionado de -O- ou -N-; n é 0-1; R₁ é selecionado de metil e isopropil; R₂ é hidrogênio; R₃ é selecionado de halogênio, C₁-C₂ haloalquil, C₁-C₂ alcóxi e C₁-C₂ haloalcoxi; em que haloalquil e haloalcoxi são substituídos com um ou mais substituintes selecionados de flúor e cloro; R₄ é selecionado de hidrogênio, C₁-C₂ alquil, C₃-C₅ cicloalquil, C₃-C₅ cicloalquilalquil, C₅-C₆ aril, C₅-C₆ heteroaril, ou C₁-C₂ haloalquil, em que alquil, cicloalquilalquil, aril, heteroaril e heteroarilalquil são independentemente não substituídos ou substituídos com até três substituintes selecionados independentemente de halogênio, alquil, ciano amida, sulfonamida e carbamato, em que o heteroaril contém um heteroátomo como, por exemplo, N; Z é selecionado de hidrogênio, -CH₂OR₅, -COOR₅, -CONR₅R₆, -NHCOOR₅, - ou NHCOR₅, em que R₅ e R₆ são selecionados independentemente de hidrogênio, C₆ aril, ou C₁-C₃ alquil; em que C₆ aril é substituído com hidroxil.

[0054] De acordo com outra modalidade, a presente revelação está relacionada ao composto de Fórmula (I) ou seus estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste, em que ---- é uma ligação simples; X é -O-; n é 0-1; R₁ é selecionado de C₁-C₈ alquil ou C₃-C₈ cicloalquil; R₂ é hidrogênio; R₃ é selecionado de

halogênio, C₁-C₈ alquil, C₁-C₈ haloalquil substituído com até 3 halogênios selecionados de flúor, cloro, bromo ou iodo, C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₈ haloalcoxi; C₅-C₁₈ arilalcoxi; C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquiloxi, C₅-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heterociclil ou C₂-C₁₈ heteroaril; R₄ é selecionado de hidrogênio, C₁-C₈ alquil, C₃-C₈ cicloalquil, C₅-C₁₈ aril, C₅-C₁₈ arilalquil, C₂-C₁₈ heterociclil, C₂-C₁₈ heteroaril, C₂-C₁₈ heteroarilalquil ou C₁-C₈ haloalquil, em que alquil, cicloalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heteroaril e heteroarilalquil são independentemente não substituídos ou substituídos com até três substituintes selecionados independentemente de halogênio, alquil, alquenil, alquinil, alcóxi, acil, aciloxi, amino, hidróxi, ceto, nitro, azido, ciano; em que o heterociclil, heteroaril e heteroarilalquil contêm até três heteroátomos selecionados de O, N ou S; Z é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -CH₂OR₅, -COOR₅, -CONR₅R₆, -NHCOOR₅, -NHCOR₅ ou -NHSO₂R₅; R₅ e R₆ são selecionados independentemente de hidrogênio, hidroxil, C₅-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heteroaril, C₃-C₈ cicloalquil ou C₁-C₈ alquil; em que R₅ e R₆ são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de flúor, cloro, bromo, iodo; hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), -SO₂-, amino, hidrazino, formil, C₁-C₈ alquil, C₁-C₈ haloalquilalcoxi, C₁-C₈ haloalcoxi; C₅-C₁₈ arilalcoxi; C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquiloxi, C₆-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heterociclil ou C₂-C₁₈ heteroaril.

[0055] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada ao composto de Fórmula (I) ou seus estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos,

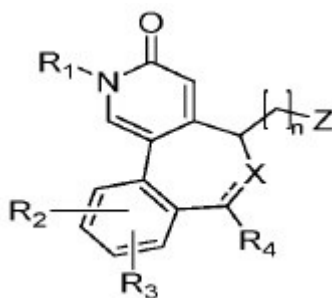
misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste, em que ---- é uma ligação dupla; X é -N-; n é 0-1; R₁ é selecionado de C₁-C₈ alquil ou C₃-C₈ cicloalquil; R₂ é hidrogênio; R₃ é selecionado de halogênio, C₁-C₈ alquil, C₁-C₈ haloalquil substituído com até três halogênios selecionados de flúor, cloro, bromo ou iodo, C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₈ haloalcoxi; C₅-C₁₈ arilalcoxi; C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquiloxi, C₅-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heterociclil ou C₂-C₁₈ heteroaril; R₄ é selecionado de hidrogênio, C₁-C₈ alquil, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquênil, C₃-C₈ cicloalquilalquil, C₅-C₁₈ aril, C₅-C₁₈ arilalquil, C₂-C₁₈ heterociclil, C₂-C₁₈ heterociclilalquil, C₂-C₁₈ heteroaril, C₂-C₁₈ heteroarilalquil ou C₁-C₈ haloalquil; em que alquil, cicloalquil, cicloalquênil, cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heterociclilalquil, heteroaril e heteroarilalquil são independentemente não substituídos ou substituídos com até três substituintes selecionados independentemente de halogênio, alquil, alquênil, alquênil, alcóxi, acil, aciloxi, amino, hidróxi, ceto, nitro, azido, ciano; em que o heterociclil, heterociclilalquil, heteroaril e heteroarilalquil contêm até três heteroátomos selecionados de O, N ou S; Z é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -CH₂OR₅, -COOR₅, -CONR₅R₆, -NHCOOR₅, -NHCOR₅ ou -NHSO₂R₅; R₅ e R₆ são selecionados independentemente de hidrogênio, hidroxil, C₅-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heteroaril, C₃-C₈ cicloalquil ou C₁-C₈ alquil; em que R₅ e R₆ são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes que são selecionados de, sem limitação, halogênios como, por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo; hidróxi, nitro, ciano,

azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), -SO₂-, amino, hidrazino, formil, C₁-C₈ alquil, C₁-C₈ haloalquilalcoxi, C₁-C₈ haloalcoxi; C₅-C₁₈ arilalcoxi; C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquiloxi, C₆-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heterociclil ou C₂-C₁₈ heteroaril.

[0056] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada ao composto de Fórmula (I) ou seus estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste, em que ---- é uma ligação dupla; X é -N-; n é 0-1; R₁ é selecionado de C₁-C₈ alquil ou C₃-C₈ cicloalquil; R² é hidrogênio; R³ é selecionado de halogênio, C₁-C₈ alquil, C₁-C₈ haloalquil substituído com até 3 halogênios selecionados de flúor, cloro, bromo, iodo, C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₈ haloalcoxi; C₅-C₁₈ arilalcoxi; C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquiloxi, C₆-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heterociclil ou C₅-C₁₈ heteroaril; R₄ é selecionado de hidrogênio, C₁-C₈ alquil, C₃-C₈ cicloalquil, C₅-C₁₈ aril, C₅-C₁₈ arilalquil, C₂-C₁₈ heterociclil, C₂-C₁₈ heteroaril, C₂-C₁₈ heteroarilalquil ou C₁-C₈ haloalquil; em que alquil, cicloalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heteroaril e heteroarilalquil são independentemente não substituídos ou substituídos com até três substituintes selecionados independentemente de halogênio, alquil, alquenil, alquinil, alcóxi, acil, aciloxi, amino, hidróxi, ceto, nitro, azido, ciano; em que o heterociclil, heteroaril e heteroarilalquil contêm até três heteroátomos selecionados de O, N ou S; Z é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -CH₂OR₅, -COOR₅, -CONR₅R₆, -NHCOOR₅ ou -NHCOR₅, em que: R₅ e R₆ são

selecionados independentemente de hidrogênio, hidroxil, C₆-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heteroaril, C₃-C₈ cicloalquil ou C₁-C₈ alquil em que: R₅ e R₆ são opcionalmente substituídos, com um ou mais substituintes selecionados de flúor, cloro, bromo, iodo; hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), -SO₂-, amino, hidrazino, formil, C₁-C₈ alquil, C₁-C₈ haloalquilalcoxi, C₁-C₈ haloalcoxi; C₅-C₁₈ arilalcoxi; C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquiloxi, C₅-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heterociclil ou C₂-C₁₈ heteroaril.

[0057] De acordo com outra modalidade, a presente revelação está relacionada ao composto da Fórmula (Ia),

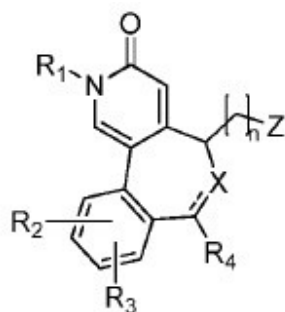


ou seus estereoisômeros, sais farmacêuticamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacêuticamente ativo deste, em que X é selecionado de -O- ou -N-; n é 0-1; R₁ é selecionado de C₁-C₈ alquil ou C₃-C₈ cicloalquil; R₂ e R₃ são selecionados independentemente de hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), -SO₂-, amino, hidrazino, formil, C₁-C₈ alquil, C₁-C₈ haloalquil independentemente substituído com até 3 halogênios selecionados de flúor, cloro, bromo ou iodo, C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₈ haloalcoxi; C₅-C₁₈ arilalcoxi; C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquiloxi, C₅-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heterociclil, C₂-C₁₈ heteroaril, alquilamino, -COOR_a, -

$C(O)R_b$, $-C(S)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(S)NR_aR_b$, $-NR_aC(O)NR_bR_c$,
 $NR_aC(S)NR_bR_c$, $-N(R_a)SOR_b$, $-N(R_a)SO_2R_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aR_b$, $-$
 $NR_aC(O)R_b-$, $NR_aC(S)R_b-$, $-SONR_aR_b-$, $-SO_2NR_aR_b-$, $-OR_a$, $-$
 $OR_aC(O)OR_b-$, $-OC(O)NR_aR_b$, $OC(O)R_a$, $-OC(O)NR_aR_b-$, $-R_aNR_bR_c$, $-$
 R_aOR_b- , $-SR_a$, $-SOR_a$ ou $-SO_2R_a$, em que R_a , R_b e R_c são
 selecionados independentemente de hidrogênio, C_1-C_8 alquil,
 C_3-C_8 cicloalquil, C_5-C_{18} aril, C_5-C_{18} arilalquil, C_2-C_{18}
 heterociclil, C_2-C_{18} heteroaril e C_2-C_{18} heteroarilalquil. R_4
 é selecionado de hidrogênio, C_1-C_8 alquil, C_3-C_8 cicloalquil,
 C_6-C_{18} aril ou C_2-C_{18} heteroaril; em que alquil, cicloalquil,
 aril e heteroaril são independentemente não substituídos ou
 substituídos com até três substituintes selecionados
 independentemente de halogênio, alquil, alquenil, alquinil,
 alcóxi, acil, aciloxi, amino, hidróxi, ceto, nitro, azido,
 ciano; em que o heteroaril contém até três heteroátomos
 selecionados de O, N ou S; Z é selecionado de $-CH_2OR_5$, $-$
 $COOR_5$, $-CONR_5R_6$ ou $-CONHR_7$; R_5 e R_6 são selecionados
 independentemente de hidrogênio, hidroxil, C_5-C_{18} aril, C_2-
 C_{18} heteroaril, C_3-C_8 cicloalquil ou C_1-C_8 alquil; em que R_5 e
 R_6 são opcionalmente substituídos com um ou mais
 substituintes selecionados de flúor, cloro, bromo, iodo;
 hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S),
 $-SO_2-$, amino, hidrazino, formil, C_1-C_8 alquil, C_1-C_8
 haloalquilalcoxi, C_1-C_8 haloalcoxi; C_5-C_{18} arilalcoxi; C_3-C_8
 cicloalquil, C_3-C_8 cicloalquiloxi, C_5-C_{18} aril, C_2-C_{18}
 heterociclil, C_2-C_{18} heteroaril, alquilamino, $-COOR_a$, $-$
 $C(O)R_b$, $-C(S)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(S)NR_aR_b$, $-NR_aC(O)NR_bR_c$,
 $NR_aC(S)NR_bR_c$, $-N(R_a)SOR_b$, $-N(R_a)SO_2R_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aR_b$, $-$
 $NR_aC(O)R_b-$, $NR_aC(S)R_b-$, $-SONR_aR_b-$, $-SO_2NR_aR_b-$, $-OR_a$, $-$
 $OR_aC(O)OR_b-$, $-OC(O)NR_aR_b$, $OC(O)R_a$, $-OC(O)NR_aR_b-$, $-R_aNR_bR_c$, $-$

R_aOR_b- , $-SR_a$, $-SOR_a$ ou $-SO_2R_a$, em que R_a , R_b e R_c são selecionados independentemente de hidrogênio, ou grupos opcionalmente substituídos selecionados de alquil, cicloalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heteroaril ou heteroarilalquil. R_7 representa $-OR_8$, anilina *orto*-substituída, amino aril e amino heteroaril, que podem ainda ser substituídos, em que R_8 é selecionado de hidrogênio, grupos opcionalmente substituídos selecionados de alquil, aril, heterociclil e $-COR_9$, em que R_9 é selecionado de alquil, aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil.

[0058] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada a um composto de Fórmula Ia



(Ia)

seus análogos, formas tautoméricas, estereoisômeros, polimorfos, solvatos, intermediários, sais farmacologicamente aceitáveis, composições farmacêuticas, metabólitos e pró-fármacos deste, que podem ser usados para o tratamento de doenças proliferativas;

em que,

R_1 representa alquil ou cicloalquil substituído ou não substituído; X representa $-O-$ ou $-N-$; R_4 representa hidrogênio ou aril, heteroaril, cicloalquil e alquil substituído ou não substituído; Z representa $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$ ou $-CONR_5R_6$, $-CONHR_7$; R_5 e R_6 representam hidrogênio ou aril, heteroaril, cicloalquil e alquil substituído ou não

substituído; R_7 representa $-OR_8$, anilina orto-substituída, amino aril e amino heteroaril, que podem ainda ser substituídos, em que R_8 representa hidrogênio, grupos opcionalmente substituídos selecionados de alquil, aril, heterociclil e $-COR_9$, em que R_9 representa grupos opcionalmente substituídos selecionados de alquil, aril, heteroaril, cicloalquil e heterociclil; n representa um número inteiro de 0-6; R_2 e R_3 representam substituições que são selecionadas independentemente de hidrogênio, e um ou mais selecionados de, sem limitação, halogênios como, por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo; hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo ($=O$), tioxo ($=S$), $-SO_2-$, amino, hidrazino, formil, alquil, grupo haloalquil como, por exemplo, trifluormetil, tribromometil, triclorometil e semelhantes; alcóxi, haloalcoxi como, por exemplo, $-OCH_2Cl$ e semelhantes; arilalcoxi como, por exemplo, benziloxi, feniletóxi e semelhantes; cicloalquil, cicloalquiloxi, aril, heterociclil, heteroaril, alquilamino, $-COOR_a$, $-C(O)R_b$, $-C(S)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(S)NR_aR_b$, $-NR_aC(O)NR_bR_c$, $NR_aC(S)NR_bR_c$, $-N(R_a)SOR_b$, $-N(R_a)SO_2R_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b-$, $NR_aC(S)R_b-$, $-SONR_aR_b-$, $-SO_2NR_aR_b-$, $-OR_a$, $-OR_aC(O)OR_b-$, $-OC(O)NR_aR_b$, $OC(O)R_a$, $-OC(O)NR_aR_b-$, $-R_aNR_bR_c$, $-R_aOR_b-$, $-SR_a$, $-SOR_a$ e $-SO_2R_a$, em que R_a , R_b e R_c em cada um dos grupos acima podem ser hidrogênio, grupos opcionalmente substituídos selecionados de alquil, cicloalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heteroaril e heteroarilalquil. Os substituintes são opcionalmente ainda substituídos por um ou mais substituintes, como definido acima.

[0059] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada a um composto de Fórmula I ou seus

estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste, em que R_1 é metil ou isopropil.

[0060] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada a um composto de Fórmula I ou seus estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste, em que, R_2 é hidrogênio.

[0061] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada a um composto de Fórmula I ou seus estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste, em que, R_3 é selecionado de C_1-C_8 alcóxi, C_1-C_8 haloalquil, halogênio ou C_1-C_8 haloalcoxi.

[0062] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada a um composto de Fórmula I ou seus estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste, em que, R_3 é selecionado de metóxi, trifluormetil, flúor ou difluormetoxi.

[0063] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada a um composto de Fórmula I ou seus estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado

farmaceuticamente ativo deste, em que, R_4 é selecionado de C_1 alquil, C_3 cicloalquil, C_6 cicloalquil C_3 cicloalquilalquil, C_6 aril, C_5 heteroaril ou C_1 haloalquil, em que alquil, cicloalquilalquil, aril, heteroaril e heteroarilalquil são independentemente não substituídos ou substituídos com até três substituintes selecionados independentemente de flúor, cloro, metil e ciano, em que o heteroaril contém um heteroátomo como, por exemplo, N.

[0064] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada a um composto de Fórmula I ou seus estereoisômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmaceuticamente ativo deste, em que, X é -N-.

[0065] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada a um composto de Fórmula I ou seus estereoisômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmaceuticamente ativo deste, em que, X é -O-.

[0066] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada a um composto de Fórmula I ou seus estereoisômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmaceuticamente ativo deste, em que, n é 1.

[0067] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada a um composto de Fórmula I ou seus estereoisômeros, sais farmaceuticamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos,

misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste, que é selecionado de um grupo que consiste em:

1) ± Etil-2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato

1A) Etil 2-((5S,7R)-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato

1B) Etil 2-((5S,7S)-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato

1C) Etil 2-((5R,7S)-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato

1D) Etil 2-((5R,7R)-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato

2) ± Etil-2-(7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato

3) ± Etil-2-(7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato

4) ± Etil-2-(9-metóxi-2-metil-7-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato

5) ± Etil-2-(7-(4-clorofenil)-9-flúor-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato

6) ± Etil-2-(7-(4-clorofenil)-2-metil-3-oxo-9-(trifluormetil)-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato

7) ± 7-(4-clorofenil)-5-(2-hidroxietyl)-9-metóxi-2-metil-5,7-diidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-3(2H)-ona

8) ± 2-(-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

8A) ± 2-((5S,7R)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

8B) ± 2-((5S,7S)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

8C) 2-((5S,7R)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

8D) 2-((5S,7S)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

8E) 2-((5R,7S)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

8F) 2-((5R,7R)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

9) ± 2-(7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

9A) ± 2-((5S,7R)-7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-

2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

9B) ± 2-((5S,7S)-7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

10) ± 2-(7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

10A) ± 2-((5S,7R)-7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

10B) ± 2-((5S,7S)-7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

11) ± 2-(9-metóxi-2-metil-7-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

11A) ± 2-((5S,7S)-9-metóxi-2-metil-7-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

11B) ± 2-((5S,7R)-9-metóxi-2-metil-7-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

12) ± 2-(7-(4-clorofenil)-9-flúor-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

12A) ± 2-((5S,7R)-7-(4-clorofenil)-9-flúor-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

12B) ± 2-((5S,7S)-7-(4-clorofenil)-9-flúor-2-metil-3-

oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

13) ± 2-(7-(4-clorofenil)-2-metil-3-oxo-9-(trifluormetil)-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

13A) ± 2-((5S,7R)-2-metil-3-oxo-7-fenil-9-(trifluormetil)-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

13B) ± 2-((5S,7S)-2-metil-3-oxo-7-fenil-9-(trifluormetil)-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

14) ± Etil-2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato

15) ± Etil 2-(7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato

16) ± Etil-2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(piridin-2-il)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato

17) ± Etil-2-(7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato

18) ± Etil-2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(trifluormetil)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato

19) ± Etil-2-(9-metóxi-2,7-dimetil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato

20) ± Etil-2-(9-metóxi-2-metil-7-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato

21) ± Etil-2-(7-(4-clorofenil)-2-isopropil-9-metóxi-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato

22) ± Etil-2-(7-(4-clorofenil)-9-flúor-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato

23) ± Etil-2-(7-(2,6-difluorfenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato

24) ± Etil-2-(7-(4-cloro-2-metilfenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato

25) ± 2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

25A) (S)-2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

25B) (R)-2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

26) ± 2-(7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

26A) (S)-2-(7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

26B) (R)-2-(7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

27) ± 2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(piridin-2-il)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

27A) (S)-2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(piridin-2-il)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

27B) (R)-2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(piridin-2-il)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

28) ± 2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetamida

29) ± 2-(7-(4-clorofenil)-9-hidroxi-2-metil-3-oxo-3,5-

diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

30) ± 2-(7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

30A) (S)-2-(7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

30B) (R)-2-(7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

31) ± 2-(7-(4-clorofenil)-9-(difluormetoxi)-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

32) ± 2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(trifluormetil)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

32A) (S)-2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(trifluormetil)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

32B) (R)-2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(trifluormetil)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

33) ± 2-(7-(4-cianofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

34) ± 2-(9-metóxi-2-metil-7-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

35) ± 2-(7-(4-clorofenil)-2-metil-3-oxo-9-(trifluormetil)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

36) ± 2-(7-(4-clorofenil)-2-isopropil-9-metóxi-3-oxo-

3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

37) ± 2-(7-(4-clorofenil)-9-flúor-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

38) ± 2-(7-(2,6-difluorfenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

39) ± 2-(7-(4-cloro,2-metilfenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

40) ± 2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-(4-hidroxifenil)acetamida

40A) (S)-2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-(4-hidroxifenil)acetamida

40B) (R)-2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-(4-hidroxifenil)acetamida

41) ± 7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2,5-dimetil-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-3(5H)-ona

41A) (S)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2,5-dimetil-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-3(5H)-ona

41B) (R)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2,5-dimetil-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-3(5H)-ona

42) ± 7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-3(5H)-ona

43) ácido ± 2-(7-(4-clorofenil)-2-metil-3-oxo-9-(trifluormetil)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acético

44) ácido \pm 2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acético

45) \pm terc-butil((7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)metil)carbamato

46) \pm N-((7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)metil)acetamida

[0068] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada ao processo de preparação do composto de Fórmula I ou seus estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste.

[0069] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada a uma composição farmacêutica que inclui um composto de Fórmula (I), ou seus estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste, e pelo menos um carreador, diluente ou excipiente farmacologicamente aceitável.

[0070] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada ao uso de um composto de Fórmula (I) ou (Ia) e uma composição farmacêutica que inclui um composto de Fórmula (I) ou (Ia), ou seus estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste, na fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de doenças e/ou distúrbios nos quais atividade

aberrante, anormal ou desregulada de família BET de proteínas contendo bromodomínio; em particular, proteínas BRD2, BRD3, BRD4 e BRDT.

[0071] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada ao uso de um composto de Fórmula (I) ou (Ia) e uma composição farmacêutica que inclui um composto de Fórmula (I) ou (Ia) ou seus estereoisômeros, sais farmacologicamente aceitáveis, complexos, hidratos, solvatos, tautômeros, polimorfos, misturas racêmicas, formas opticamente ativas e derivado farmacologicamente ativo deste, na fabricação de um medicamento para a produção de um efeito anticâncer em um animal de sangue quente, por exemplo, um humano.

[0072] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada a um método para o tratamento de diversas doenças ou condições relacionadas à inflamação sistêmica ou tecidual, respostas inflamatórias à infecção ou hipóxia, ativação e proliferação celulares, metabolismo de lipídeos, fibrose e na prevenção e tratamento de infecções virais.

[0073] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada a um método para o tratamento de câncer em pacientes, que inclui a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I).

[0074] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada a um método para o tratamento de condições proliferativas ou câncer, que compreende a administração a um indivíduo que sofre de condições proliferativas ou câncer, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), na presença ou ausência de outros agentes citotóxicos ou agentes não citotóxicos clinicamente

relevantes a um mamífero necessitado.

[0075] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada a um método para o tratamento de um distúrbio causado, associado ou acompanhado por rupturas da proliferação celular e/ou angiogênese e a subsequente metástase, que inclui a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I).

[0076] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada a um método para o tratamento de câncer em um paciente, que inclui a administração de uma quantidade eficaz de compostos de fórmula (I). O câncer pode ser uma malignidade hematológica ou um tumor sólido. A malignidade hematológica é selecionada do grupo que consiste em linfoma de célula B, linfoma de célula T e leucemia. No caso de tumores sólidos, os tumores são selecionados do grupo que consiste em câncer de mama, câncer de pulmão, câncer ovariano, câncer da próstata, câncer da cabeça, câncer do pescoço, câncer renal, câncer gástrico, câncer de cólon, câncer pancreático e câncer cerebral.

[0077] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada a um método para o tratamento e/ou prevenção de uma doença ou um distúrbio neurodegenerativo, que compreende a administração, a um paciente que necessita de tratamento, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição que compreende um composto de Fórmula I e um carreador farmacologicamente aceitável.

[0078] Em um aspecto dessa modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula I para uso no tratamento e/ou prevenção de um distúrbio ou uma condição neurodegenerativa. Em um aspecto relacionado, a invenção fornece o uso de um

composto de Fórmula I para a fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de um distúrbio ou uma condição neurodegenerativa.

[0079] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada aos compostos de Fórmula (I) úteis para o tratamento de doenças proliferativas. Uma doença proliferativa inclui, por exemplo, uma doença tumoral e/ou metástases.

[0080] De acordo com uma modalidade, os compostos da presente revelação são úteis para o tratamento de uma doença proliferativa que é refratária ao tratamento com outros produtos quimioterápicos; ou um tumor que é refratário ao tratamento com outros produtos terapêuticos em função de resistência multifármacos.

[0081] De acordo com uma modalidade, a presente revelação está relacionada a um método de tratamento de câncer, o referido método compreendendo a administração de uma combinação do composto ou da composição farmacêutica com outros agentes moduladores imunes clinicamente relevantes a um mamífero necessitado.

[0082] De acordo com uma modalidade, os compostos da presente invenção são capazes de tornar mais lento o crescimento tumoral, interromper o crescimento tumoral ou causar a regressão de tumores e evitar a formação de metástases do tumor (incluindo micrometástases) e o crescimento de metástases (incluindo micrometástases). Além disso, eles podem ser usados em hiperproliferação epidérmica.

[0083] O composto de fórmula I da presente invenção pode ser usado como um agente profilático ou terapêutico para o

câncer. Exemplos não restritos do câncer incluem câncer de mama, câncer da próstata, câncer pancreático, câncer gástrico, câncer de pulmão, câncer de cólon, câncer retal, câncer do esôfago, câncer duodenal, câncer da língua, câncer faríngeo, tumor cerebral, neurinoma, câncer de pulmão de célula não pequena, câncer de pulmão de célula pequena, câncer hepático, câncer renal, câncer do ducto biliar, câncer do corpo uterino, câncer cervical, câncer ovariano, câncer da bexiga urinária, câncer de pele, hemangioma, linfoma maligno, melanoma maligno, câncer da tireóide, tumor ósseo, fibroma vascular, retinoblastoma, câncer do pênis, câncer sólido pediátrico, linfoma, mieloma e leucemia (incluindo, por exemplo, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crônica (CML), leucemia neutrofílica crônica, leucemia eosinofílica crônica, leucemia linfocítica crônica (CLL), leucemia linfoblástica aguda (ALL) ou leucemia de célula pilosa).

[0084] O composto de fórmula I da presente invenção pode ser usado como um agente profilático ou terapêutico para várias condições autoimunes e inflamatórias crônicas como, por exemplo, artrite reumatóide, osteoartrite, gota aguda, psoríase, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, doença inflamatória do intestino (doença de Crohn e colite ulcerativa), asma, doença obstrutiva crônica das vias aéreas, pneumonite, miocardite, pericardite, miosite, eczema, dermatite, alopecia, vitiligo, doenças bolhosas da pele, nefrite, vasculite, aterosclerose, doença de Alzheimer, depressão, retinite, uveíte, esclerite, hepatite, pancreatite, cirrose biliar primária, colangite esclerosante, doença de Addison, hipofisite, tireoidite,

diabetes tipo I e rejeição aguda de órgãos transplantados.

[0085] Em uma modalidade, a invenção fornece um método de inibição da atividade do bromodomínio, que compreende a administração, a um paciente que necessita de tratamento, uma quantidade de uma composição que compreende um composto de Fórmula I e um carreador farmacologicamente aceitável suficiente para inibir a atividade do bromodomínio.

[0086] Em um aspecto dessa modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula I para uso na inibição de bromodomínio. Em um aspecto relacionado, a invenção fornece o uso de um composto de Fórmula I para a fabricação de um medicamento para inibição de bromodomínio.

[0087] Em uma modalidade, a invenção fornece um método de tratamento e/ou prevenção de uma doença ou um distúrbio neurodegenerativo, que compreende a administração, a um paciente que necessita de tratamento, de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição que compreende um composto de Fórmula I e um carreador farmacologicamente aceitável. Em um aspecto dessa modalidade, a invenção fornece um composto de Fórmula I para uso no tratamento e/ou prevenção de um distúrbio ou uma condição neurodegenerativa. Em um aspecto relacionado, a invenção fornece o uso de um composto de Fórmula I para a fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de um distúrbio ou uma condição neurodegenerativa.

[0088] Em outro aspecto, o composto pode ser administrado em terapia combinada por combinação do composto de fórmula (I) com um ou mais agentes separados, não limitados aos alvos como, por exemplo, DNA metiltransferase, proteínas de choque térmico (por exemplo, HSP90), quinases e outras

metaloproteinases da matriz.

[0089] O termo "terapia combinada" inclui a administração dos compostos em questão em combinação adicional com outros ingredientes biologicamente ativos (por exemplo, vinblastina, afatinib, nilotinib, vemarafenib, aflibercept, axitinib, dasatinib, sorafenib, bosutinib, crizotinib, sem limitação, agentes antineoplásicos diferentes) e terapias não farmacológicas (por exemplo, sem limitação, cirurgia ou tratamento radioterápico). Os compostos descritos nesse relatório descritivo podem ser usados em combinação com outros compostos farmacologicamente ativos, preferivelmente, que aumentarão o efeito dos compostos da invenção. Os compostos podem ser administrados simultaneamente ou sequencialmente com a outra terapia farmacológica.

[0090] Em outro aspecto, os compostos em questão podem ser combinados com os agentes antineoplásicos (por exemplo, pequenas moléculas, anticorpos monoclonais, RNA anti-senso e proteínas de fusão) que inibem um ou mais alvos biológicos. Essa combinação pode aumentar a eficácia terapêutica em relação à eficácia obtida por qualquer um dos agentes isoladamente e pode evitar ou retardar o aparecimento de variantes resistentes.

[0091] Em outro aspecto, os compostos em questão podem ser combinados com fármacos de imunooncologia não restritos ao inibidor de PDL-1, IDO, TDO, CTLA4 ou quaisquer outros fármacos que estão envolvidos na modulação imune.

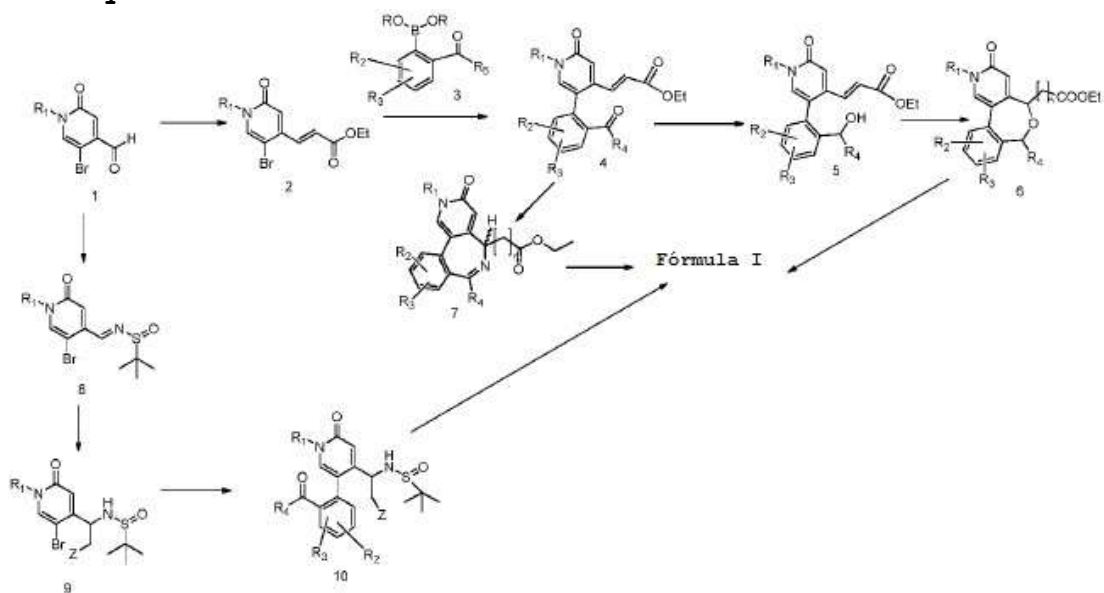
[0092] Uma vez descrito um termo, o mesmo significado se aplica a ele por todo o pedido de patente.

ESQUEMA:

[0093] De acordo com uma modalidade, a presente revelação

está relacionada ao processo como mostrado no Esquema 1 seguinte, para a preparação de compostos da Fórmula (I), em que todos os grupos são como definidos anteriormente.

Esquema 1



Esquema 1

[0094] O referido processo para a preparação dos compostos de fórmula (I) compreende o seguinte:

O composto **1** foi convertido no composto **2** sob condições-padrão usando ácido malônico ou reagente de Wittig. O Composto **2** foi tratado com o intermediário **3** na presença de formação de ligação C-C com catalisador de Pd sob condições-padrão para obter **4**. O Composto **4**, sob reduções-padrão de carbonil usando borohidreto de sódio ou cianoborohidreto sódio ou semelhante, gera o álcool correspondente **5**. A ciclização intramolecular de **5** usando bases como, por exemplo, bases inorgânicas ou orgânicas, gera **6**. Exploração adicional de **6** gera o composto de fórmula **1**. O tratamento do composto **4** com formato de amônio ou acetato de amônio ou semelhantes em um solvente prótico polar como, por exemplo, metanol, etanol ou semelhantes, gera **7**. Exploração adicional a **7** gera o composto de fórmula **1**. O Composto **1** pode ser

convertido no composto **8** por tratamento da sulfoximina correspondente. Composto **8**, quando tratado com reagente de Grignard adequadamente substituído na presença de solventes adequados como, por exemplo, tetrahidrofurano ou dioxano ou éter dietílico, gerou o composto **9**. O Composto **9**, com tratamento com ácidos como, por exemplo, HCl, H₂SO₄ e semelhantes, gerou o composto de fórmula **1**, em que R¹, R², R³, R⁴ e Z são como descritos acima.

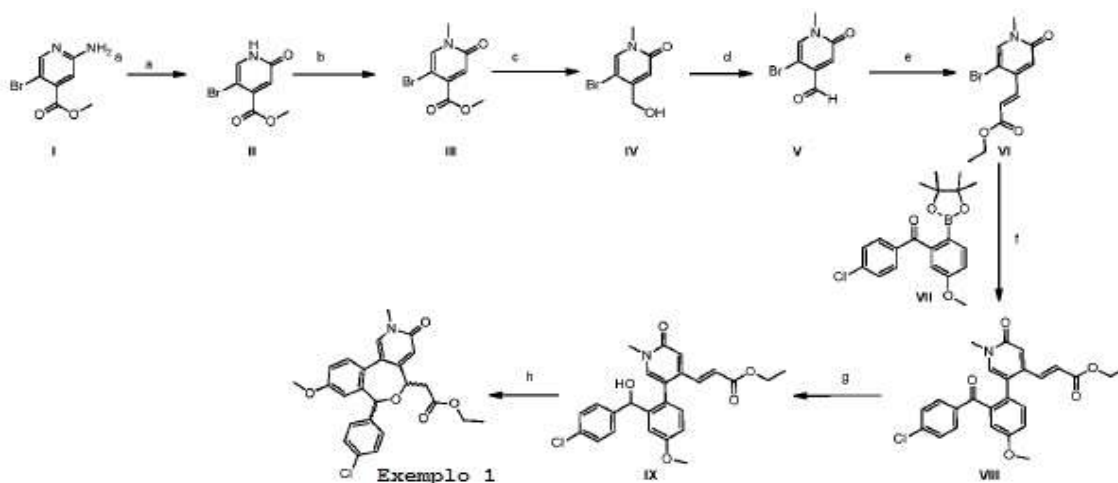
[0095] Os exemplos fornecidos abaixo são apresentados apenas como forma de ilustração e, portanto, não devem ser considerados como limitantes do escopo da invenção.

EXEMPLOS

[0096] Os exemplos seguintes fornecem detalhes sobre a síntese, atividades e aplicações dos compostos da presente revelação. Deve ser subentendido que eles são apenas representativos, e que a invenção não está limitada pelos detalhes descritos nesses exemplos.

Exemplo 1:

± Etil 2-(-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato



Etapa A: metil 5-bromo-2-oxo-1,2-diidropiridina-4-

carboxilato - II

[0097] A uma solução agitada de H₂SO₄ concentrado (50 ml, 0,668 mol) em água (500 ml) foi adicionado metil 2-amino-5-bromoisonicotinato (**I**, 50 g, 0,226 mol). A solução transparente marrom resultante foi resfriada até 0°C. À mistura foi adicionado NaNO₂ (50 g, 0,668 mmol) em água (150 ml) gota-a-gota usando um funil de adição a 0°C. Efervescência vigorosa com evolução de gás N₂ foi observada. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por mais 30 min em temperatura ambiente. O sólido foi filtrado, lavado com água (3 x 150 ml), seguido por n-hexano (2 x 100 ml) para gerar um sólido amarelo. (48,0 g, 93% de rendimento). ¹H-RNM (DMSO-d₆, 400 MHz), δ (ppm): 7,62 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,0 (br, 1H), 3,98 (s, 3H). MS (ESI): massa calculada para C₇H₇BrN₂O₂, 232,01; m/z encontrado, 234 [M+2H]⁺.

Etapa B: metil 5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridina-4-carboxilato - III

[0098] A uma solução agitada de metil 5-bromo-2-oxo-1,2-diidropiridina-4-carboxilato (**II**, 25,0 g, 0,107 mol) em acetonitrila (500 ml) foi adicionado carbonato de céσιο (42 g, 0,129 mol) a 5-10°C. A essa mistura foi adicionado iodeto de metila (7,4 ml, 0,118 mol). A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 4 h. A mistura de reação foi filtrada e concentrada para obter o produto como um sólido marrom. (25 g, 95% de rendimento), ¹H-RNM (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm): 8,18 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,42 (s, 3H). MS (ESI): massa calculada para C₈H₈BrNO₃, 246,01; m/z encontrado, 248 [M+2H]⁺.

Etapa C: 5-bromo-4-(hidroximetil)-1-metilpiridin-2(1H)-

ona - IV

[0099] À 5-bromo-4-(hidroximetil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (III, 24,0 g, 0,096 mol) foram adicionados THF (250 ml), DME (250 ml) e NaBH₄ (10 g, 0,213 mol) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi aquecida até 75-80°C. À mistura de reação foi adicionado lentamente MeOH (250 ml) usando um funil de adição. A mistura de reação foi agitada a 70-75°C por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O concentrado foi triturado com 50 ml de água e filtrado, para gerar um sólido pálido amarelado. (15,0 g, 71% de rendimento), ¹H-RNM (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm): 7,98 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,56 (br, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,38 (s, 3H). MS (ESI): massa calculada para C₇H₈BrNO₂, 218,05; m/z encontrado, 220 [M+2H]⁺.

Etapa D: 5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridina-4-carbaldeído - V

[00100] À 5-bromo-4-(hidroximetil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (**IV**, 20,0 g, 0,091 mol) foi adicionada acetonitrila (2 litros) e agitada em temperatura ambiente por 30 minutos para obter uma mistura ligeiramente turva. A essa mistura, reagente de periodinana de Dess Martin (60 g, 0,137 mol) foi adicionado em temperatura ambiente. A suspensão turva leitosa resultante foi agitada em temperatura ambiente por 3 h. À mistura de reação foi adicionada solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (50 ml) e agitada por 15 min. A mistura de reação foi filtrada sobre leito de celite. O leito de celite foi lavado com 100 ml de acetonitrila. A camada orgânica de acetonitrila foi concentrada até uma porção de 1/3 para obter uma mistura turva novamente. A mistura turva foi filtrada sobre leito de celite mais uma

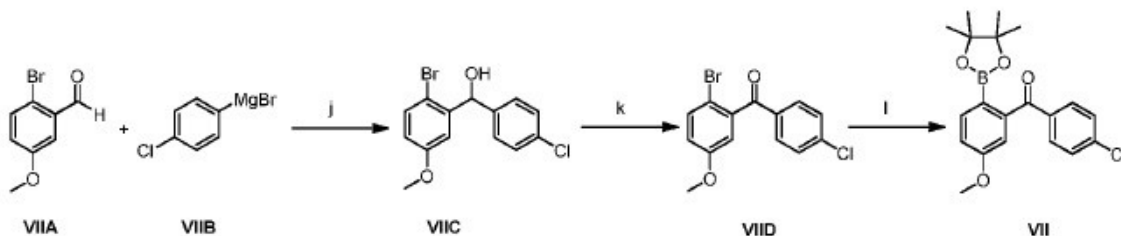
vez e lavada com 100 ml de acetonitrila. A camada orgânica de acetonitrila foi concentrada até a secura. O resíduo foi dissolvido em MeOH 5% em DCM (250 ml) e lavado com 50 ml de água. A camada orgânica foi concentrada para obter o composto do título 5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridina-4-carbaldeído como um semi-sólido (12,3 g, 62% de rendimento), $^1\text{H-NRM}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm): 9,94 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,45 (s, 3H). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrNO}_2$, 216,03; m/z encontrado, 218 $[\text{M}+2\text{H}]^+$.

Etapa E: (E)-etil 3-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)acrilato - VI

[00101] À uma suspensão de NaH (2,6 g, 0,064 mol) em THF seco (100 ml) a 0°C foi adicionado em porções trietilfosfonoacetato (12 ml, 0,06 mol) sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada por 30 min a 0°C para obter uma solução transparente. À mistura, 5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridina-4-carbaldeído (**V**, 10 g, 0,046 mol) em DMSO (50 ml) foi adicionado sob atmosfera inerte. A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 1 hora. A mistura de reação foi extinta com solução aquosa de NH_4Cl (20 ml), extraída com EtOAc (100 ml x 2 vezes). A camada orgânica combinada foi lavada com 100 ml de água gelada. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada, para obter um semi-sólido. Esses semi-sólido foi lavado com 2 x 50 ml de n-pentano para gerar como um sólido amarelo. (9 g, 68% de rendimento), $^1\text{H-NRM}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm): 8,15 (s, 1H), 7,49-7,53 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,68-6,72 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 4,18-4,23 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,23-1,26 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_3$,

286,12; m/z encontrado, 288 [M+2H]⁺.

Síntese do Intermediário VII



Etapa J: 2-bromo- α -(4-clorofenil)-5-metóxi-benzenometanol - VIIC

[00102] A uma solução agitada de 2-bromo-5-metoxibenzaldeído (**VIIA**, 25 g, 116 mmol) em tetrahydrofurano seco (350 ml) sob atmosfera de N₂ a 0°C, solução a 1,0 M de brometo de 4-clorofenilmagnésio em éter dietílico (140 ml, 140 mmol) foi adicionada gota-a-gota. A seguir, a mistura de reação foi deixada em agitação por mais de 2 h. Após o término da reação, a mistura de reação foi extinta por solução saturada de cloreto de amônio e diluída com acetato de etila. A mistura de reação foi filtrada através de leito de celite. A camada orgânica foi separada e lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, concentrada sob pressão reduzida. O bruto foi lavado com n-pentano para gerar um sólido esbranquiçado (38 g, 95% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para C₁₄H₁₂BrClO₂, 327,60; m/z encontrado, 326 [M-H]⁻.

Etapa I: (2-bromo-5-metoxifenil)(4-clorofenil)-metanona - VIID

[00103] A uma solução agitada de 2-bromo- α -(4-clorofenil)-5-metóxi-benzenometanol (**VIIC**, 20 g, 0,06 mol) em diclorometano seco (350 ml), clorocromato de piridínio (17 g, 0,078 mol) foi adicionado sob atmosfera de N₂. A

mistura de reação foi agitada por 1,5 h. Após o término da reação, a mistura foi filtrada através de leito de sílica gel (trama 100 - 200). A seguir, a camada de diclorometano foi lavada por solução saturada de bicarbonato de sódio, seguida por salmoura, seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada e purificada usando cromatografia em coluna de sílica gel usando EtOAc/hexano 2-5% como o eluente para gerar um sólido branco (13 g, 65% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{14}H_{10}BrClO_2$, 325,59; m/z encontrado, 326 [M+H]⁺.

Etapa K: (4-clorofenil)[5-metóxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metanona - VII

[00104] A uma solução agitada de (2-bromo-5-metoxifenil)(4-clorofenil)-metanona (**VIID**, 14,8 g, 0,045 mol) em dioxano (350 ml), acetato de potássio (26,7 g, 0,27 mol) e Bis(pinacolato)diborano (18 g, 0,0726 mol) foram adicionados. A mistura foi depurada com gás nitrogênio por 30 min. A seguir, Pd(dppf)Cl₂ (2,2 g, 0,0027 mol) foi adicionado. A mistura de reação foi refluxida a 95°C por 2,5 h. Após o término da reação, a mistura de reação foi filtrada através de leito de celite. A seguir, dioxano foi completamente evaporado. O bruto foi dissolvido em acetato de etila, lavado com salmoura, seco sobre sulfato de sódio, concentrado. O bruto foi purificado por purificador Biotage, eluído em EA/hexano 1% - 3% para gerar um sólido branco (10 g, 59% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{22}BClO_4$, 372,65; m/z encontrado, 373 [M+H]⁺.

Etapa F: (E)-etil 3-(5-(2-(4-clorobenzoil)-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)acrilato
- VIII

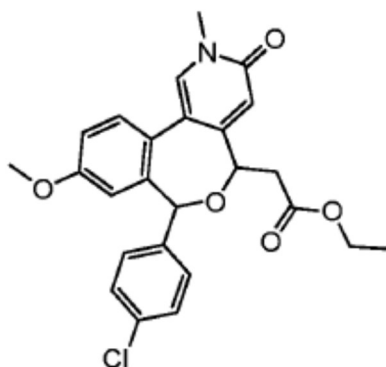
[00105] A uma solução agitada de (E)-etil 3-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)acrilato (**VI**, 2,0 g, 6,99 mmol) em dimetoxi etano/água (60:15 ml), (4-clorofenil)(5-metóxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (**VII**, 3,38 g, 9,08 mmol), carbonato de sódio (2,2 ml, 20,97 mmol) foi adicionado em temperatura ambiente e depurada com gás nitrogênio por 15 min, seguido por Pd(PPh₃)₄ (0,8 g, 0,699 mmol) adicionado sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada por 28 h a 90°C. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi dissolvido em acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, concentrada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por Combiflash (sílica gel, EtOAc/hexano 5-80%) para gerar um sólido amarelo (1,25 g, 40% de rendimento). ¹H-RNM (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm): 9,13 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,63-7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52-7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,05 (m, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,35 (t, J = 4 Hz, 2 H), 1,13 (s, 2H), 0,99 (t, J = 8 Hz, 2 H). MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂ClNO₅, 451,9; m/z encontrado, 452,1 [M+H]⁺.

Etapa G: (E)-etil 3-(5-(2-((4-clorofenil)(hidróxi)metil)-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)acrilato - **IX**

[00106] A uma solução agitada de (E)-etil 3-(5-(2-(4-clorobenzoil)-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)acrilato (1,25 g, 2.76 mmol) em metanol (30 ml), borohidreto de sódio (0,153 g, 4,14 mmol) foi adicionado em temperatura ambiente sob atmosfera de

nitrogênio. A mistura de reação foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente. A reação foi monitorada por TLC, após o término da reação; a mistura foi extinta com cloreto de amônio saturado e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido com acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, concentrada sob pressão reduzida para gerar um sólido amarelo (1,25 g de bruto). MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₄ClNO₅, 453,91; m/z encontrado, 454,1 [M+H]⁺.

Etapa H: ± etil 2-((7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato - **Exemplo 1**



[00107] A uma solução agitada de (E)-etil 3-(5-(2-((4-clorofenil) (hidróxi)metil)-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)acrilato (0,15 g, 0,33 mmol) em etanol (10 ml), carbonato de potássio (0,068 g, 0,495 mmol) foi adicionado em temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada por 24 h em temperatura ambiente. Após o término da reação, a mistura foi extinta com água e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido com acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, concentrada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por HPLC usando uma coluna Inertsil ODS (250 mm x 4,6 mm x 5 μ) com amônia

0,01%/água e acetonitrila como fase móvel para gerar dois diastereômeros como um sólido branco (0,05 g, 33,3% de rendimento). MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{24}ClNO_5$, 453,91; m/z encontrado, 454,2 $[M+H]^+$.

Método de HPLC quiral preparativo para a separação de diastereômeros 1

[00108] Coluna: CHIRALPAK IA (250 mm x 4,6 mm x 5 μ m)

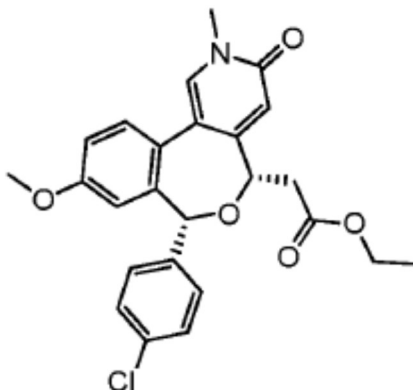
Comprimento de onda: 254 nm UV

Volume de injeção: 25,0 μ l/min. 20°C

Eluente: 80:20:0,1 MTBE: MeOH: DEA

Exemplo 1A:

Etil-2-((5S,7R)-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato

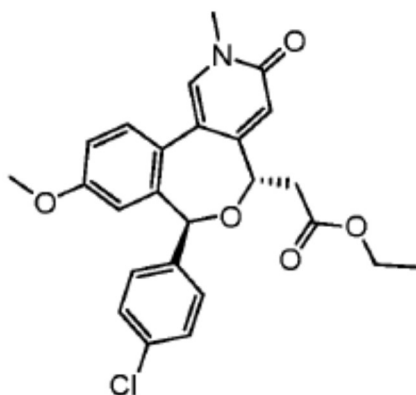


[00109] 1H -RNM (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 7,8 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,03-7,00 (dd, $J = 14,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,81 (bs, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,88 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,09-4,04 (m, 2H). 3,75 (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 2,80-2,78 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{24}ClNO_5$, 453,13; m/z encontrado, 454,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 1B:

Etil-2-((5S,7S)-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-

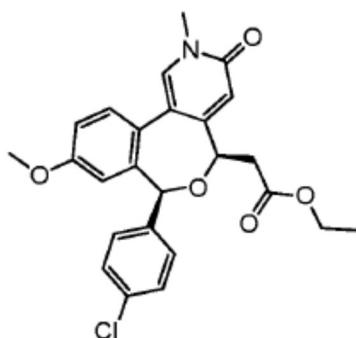
2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato



[00110] $^1\text{H-NRM}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 7,98 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,07-7,04 (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,96-5,96 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClNO}_5$, 453,13; m/z encontrado, 454,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 1C:

Etil-2-((5R,7S)-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato

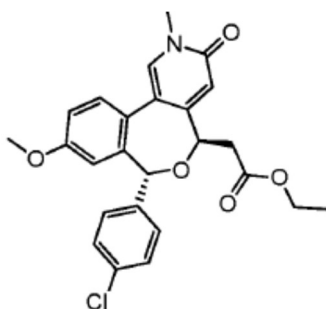


[00111] $^1\text{H-NRM}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 7,8 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,03-7,00 (dd, $J = 14,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,81 (bs, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,88 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,09-4,04 (m, 2H). 3,75 (s, 3H), 3,4 (s, 3H),

2,80-2,78 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{24}ClNO_5$, 453,13; m/z encontrado, 454,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 1D:

Etil-2-((5R,7R)-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato

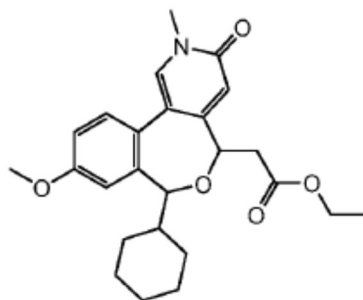


[00112] 1H -RNM (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 7,98 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 3H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,07-7,04 (dd, $J = 2,4$ Hz, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,96-5,96 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{24}ClNO_5$, 453,13; m/z encontrado, 454,2 $[M+H]^+$.

[00113] Os compostos seguintes foram sintetizados usando o procedimento acima, como exemplificado no exemplo 1.

Exemplo 2:

\pm Etil-2-(7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato

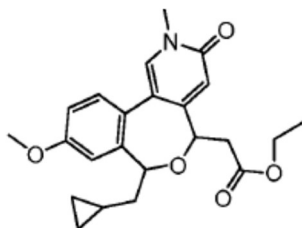


[00114] MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{31}NO_5$, 425,1;

m/z encontrado, 426,2 [M+H]⁺.

Exemplo 3:

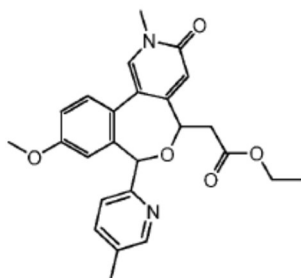
± Etil-2-(7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato



[00115] MS (ESI): massa calculada para C₂₃H₂₇NO₅, 397,2;
m/z encontrado, 398,2 [M+H]⁺.

Exemplo 4:

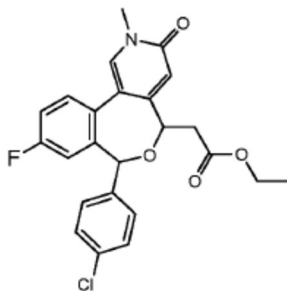
± Etil-2-(9-metóxi-2-metil-7-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato



[00116] MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₆N₂O₅, 434,2;
m/z encontrado, 435,2 [M+H]⁺.

Exemplo 5:

± Etil-2-(7-(4-clorofenil)-9-flúor-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato

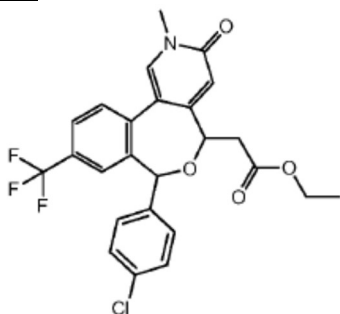


[00117] (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₁ClFNO₄, 441,2;

m/z encontrado, 442,2 [M+H]⁺.

Exemplo 6:

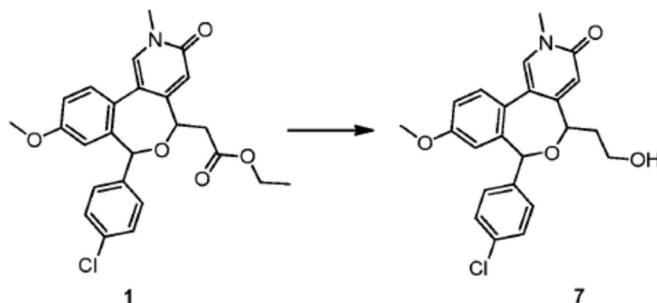
± Etil-2-(7-(4-clorofenil)-2-metil-3-oxo-9-(trifluormetil)-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato



[00118] (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₁ClF₃NO₄, 491,3; m/z encontrado, 492,3 [M+H]⁺.

Exemplo 7:

± 7(4-clorofenil)-5-(2-hidroxi-etil)-9-metóxi-2-metil-5,7-diidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-3(2H)-ona

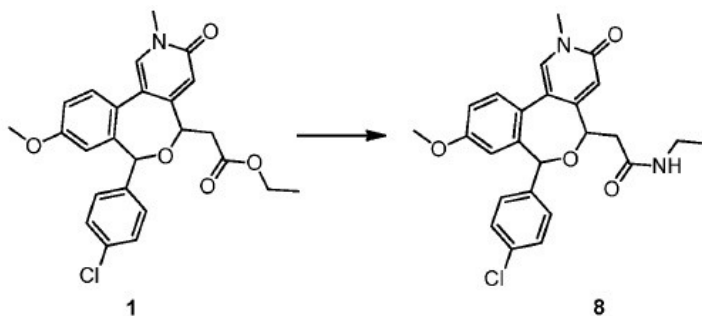


[00119] A uma solução agitada de etil 2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato (exemplo 1) (0,025 g, 0,055 mmol) em THF seco (1 ml) a 0°C, hidreto de lítio-alumínio (0,0023, 0,06 mmol, 2 M em THF) foi adicionado gota-a-gota e agitado na mesma temperatura por 1 hora. Após o término da reação, a mistura de reação foi extinta com solução saturada de cloreto de amônio. A mistura de reação foi extraída com DCM, seca sobre sulfato de sódio e

concentrada. O produto bruto foi purificado por purificador Biotage, eluído em DCM/Metanol 1% - 5% para gerar 7-(4-clorofenil)-5-(2-hidroxi-etil)-9-metóxi-2-metil-5,7-diidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-3(2H)-ona como um sólido esbranquiçado (8 mg, 35% de rendimento). $^1\text{H-RNM}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 7,78 (s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,60-3,48 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 1,82-1,70 (m, 2H). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4$, 411,1; m/z encontrado, 412,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

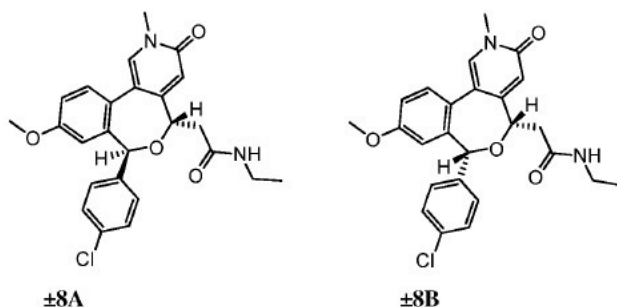
Exemplo 8:

\pm 2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida



[00120] A uma solução agitada de etil 2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato (exemplo 1) (0,5 g, 1,1 mmol) em THF (2 ml), trimetil alumínio (4,4 ml, 8,8 mmol) e solução a 2 M de etil amina (4,4 ml, 8,8 mmol) foram adicionados a 0°C sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada por 1 hora a 90°C . A mistura foi extinta com cloreto de amônio saturado. O resíduo foi dividido com acetato de etila e água. A camada orgânica

foi lavada com água gelada, seca sobre Na₂SO₄, concentrada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por HPLC usando uma coluna InertsilODS (250 mm x 4,6 mm x 5 μ) com amônia/água 0,01% e ACN como fase móvel com detecção UV 254 nm foi utilizada. Cento e sessenta mg de uma mistura de diastereômero 8A e 140 mg de uma mistura de diastereômero 8B foram obtidos.



Método de HPLC quiral preparativo para a separação de diastereômeros 8A e 8B:

[00121] Coluna: CHIRALPAK IA (250 mm x 4,6 mm x 5 μm)

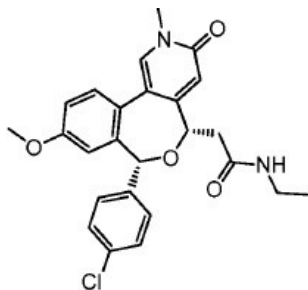
Comprimento de onda: 254 nm UV

Volume de injeção: 25,0 μl/min, 20 °C

Eluente: 80:20:0,1 MTBE: MeOH: DEA

Exemplo 8C:

2-((5S,7R)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahydrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

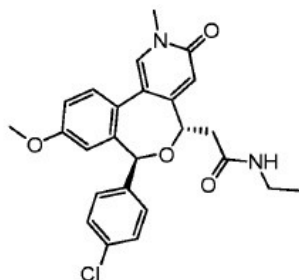


[00122] ¹H-RNM (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7,95 (br. s., 1H), 7,75 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04-6,99 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,86 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,41

(s, 3H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,64-2,62 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₅ClN₂O₄, 452,2; m/z encontrado, 453,2 [M+H]⁺.

Exemplo 8D:

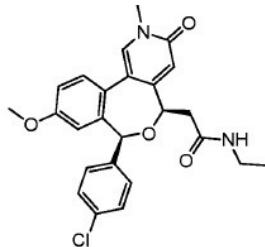
2-((5S,7S)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida



[00123] ¹H-RNM (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 8,02 (br. s., 1H), 7,96 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,52 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,70-2,68-2,66 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₅ClN₂O₄, 452,2; m/z encontrado, 453,2 [M+H]⁺.

Exemplo 8E:

2-((5R,7S)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

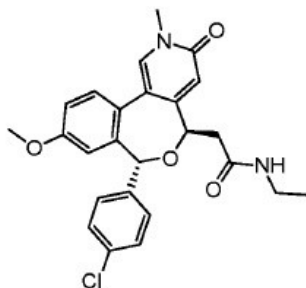


[00124] ¹H-RNM (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 7,95 (br. s., 1H), 7,75 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04-6,99 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,86 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,41

(s, 3H), 3,06-3,03 (m, 2H), 2,64-2,62 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₅ClN₂O₄, 452,2; m/z encontrado, 453,2 [M+H]⁺.

Exemplo 8F:

2-((5R,7R)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

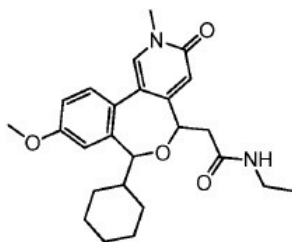


[00125] ¹H-RNM (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 8,02 (br. s., 1H), 7,96 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 3H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,52 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,70-2,68-2,66 (m, 2H), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₅ClN₂O₄, 452,2; m/z encontrado, 453,2 [M+H]⁺.

[00126] Os compostos seguintes foram sintetizados usando o procedimento acima, como exemplificado no exemplo 8.

Exemplo 9:

± 2-(7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

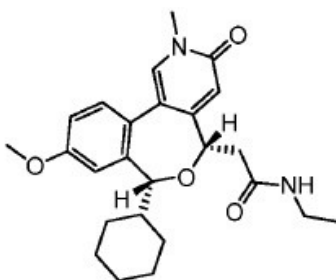


[00127] Esse composto foi sintetizado e purificado como

descrito para a síntese do composto **8** e os diastereoisômeros foram separados por HPLC para gerar **9A** e **9B** usando condições similares para a separação de **8A** e **8B**.

Exemplo 9A:

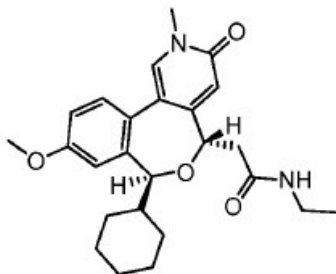
± 2-((5S,7R)-7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida



[00128] $^1\text{H-NRM}$: (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), 7,91 (br.s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,02-7,01 (m, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,66-4,63 (m, 1H), 4,60-4,58 (m, 1H), 3,78 (m, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,07-3,00 (m, 2H), 2,66-2,53 (m, 2H), 1,56-1,47 (m, 4H), 1,37 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 1,33-0,98 (m, 6H), 0,89-0,85 (m, 2H). (ESI): massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$, 424,3; m/z encontrado, 425,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 9B:

± 2-((5S,7S)-7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

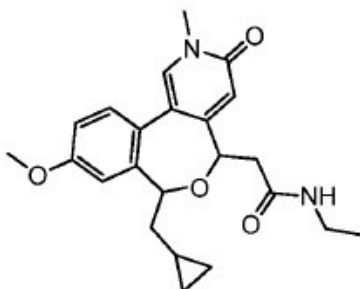


[00129] (ESI): massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$, 424,3; m/z encontrado, 425,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 10:

± 2-(7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-

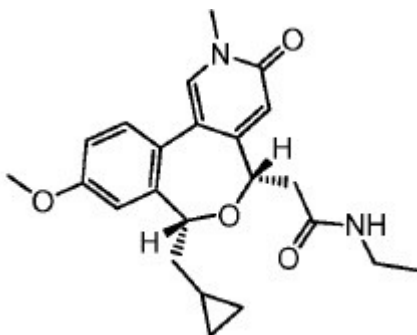
2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida



[00130] O Composto **10** foi sintetizado e purificado como descrito para a síntese do composto **8** e os diastereoisômeros foram separados por HPLC para gerar **10A** e **10B** usando condições similares para a separação de **8A** e **8B**.

Exemplo 10A:

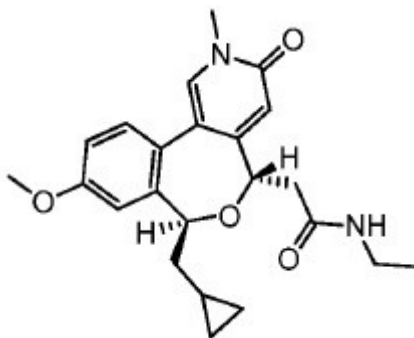
± 2-((5S,7R)-7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida



[00131] $^1\text{H-NRM}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 7,90-7,85 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,81 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,71 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,10-2,95 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,30-1,20 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,55-0,45 (m, 1H), 0,3-0,15 (m, 2H), (-)0.12-(-)0.13 (m, 2H). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$, 396,2; m/z encontrado, 397,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 10B:

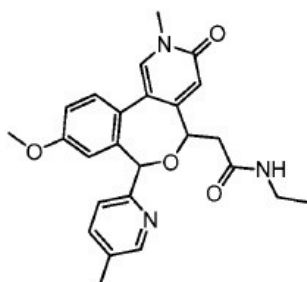
± 2-((5S,7S)-7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida



[00132] $^1\text{H-NRM}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 7,93 (br. s., 1H), 7,84 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,26 (t, $J =$ Hz, 1H), 4,20 (t, $J =$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,01-2,95 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 1,82-1,70 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,75-0,60 (m, 1H), 0,33-0,31 (m, 2H), 0,05-0,015 (m, 2H). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$, 396,2; m/z encontrado, 397,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 11:

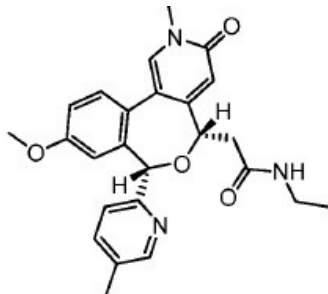
± 2-(9-metóxi-2-metil-7-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida



[00133] O Composto **11** foi sintetizado e purificado como descrito para a síntese do composto **8** e os diastereoisômeros foram separados por HPLC para gerar **11A** e **11B** usando condições similares para a separação de **8A** e **8B**.

Exemplo 11A:

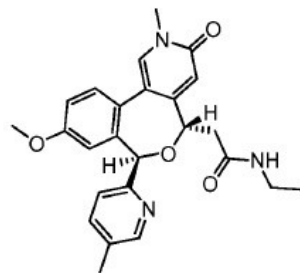
± 2-((5S,7S)-9-metóxi-2-metil-7-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida



[00134] $^1\text{H-NRM}$: (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 8,36 (s, 1H), 8,04 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 3,09-3,00 (m, 2H), 2,70-2,69 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 0,99 (t, $J = 8$ Hz, 3H). (ESI): massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$, 433,1; m/z encontrado, 434,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 11B:

± 2-((5S,7R)-9-metóxi-2-metil-7-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida



[00135] (ESI): massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$, 433,1; m/z encontrado, 434,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

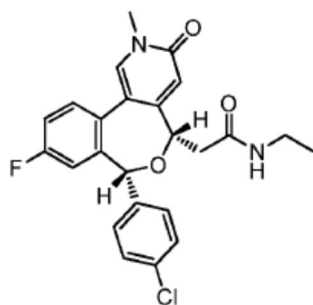
Exemplo 12:

± 2-(7-(4-clorofenil)-(9-flúor-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

[00136] O Composto **12** foi sintetizado e purificado como descrito para a síntese do composto **8** e os diastereoisômeros foram separados por HPLC para gerar **12A** e **12B** usando condições similares para a separação de **8A** e **8B**.

Exemplo 12A:

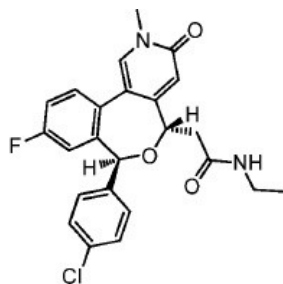
± -2-((5S,7R)-7-(4-clorofenil)-9-flúor-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida



[00137] $^1\text{H-NRM}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 8,03 (br.s., 2H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,36-7,34 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,49-4,46 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,05-3,01 (m, 3H), 2,69-2,64 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H); MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}_3$, 440,1; m/z encontrado, 441,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 12B:

± -2-((5S,7S)-7-(4-clorofenil)-9-flúor-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

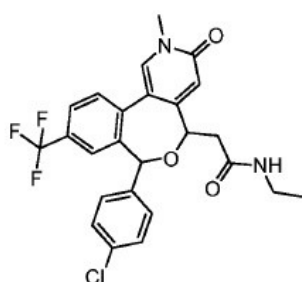


[00138] $^1\text{H-NRM}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 7,93 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H),

7,16-7,14 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,05-3,02 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 3H), 0,90 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H); MS (ESI): massa calculada para $C_{24}H_{22}ClFN_2O_3$, 440,1; m/z encontrado, 441,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 13:

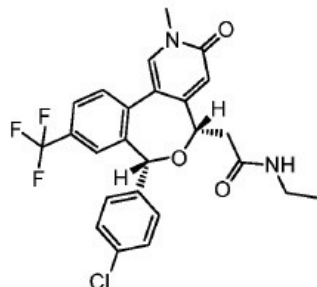
2-(7-(4-clorofenil)-2-metil-3-oxo-9-(trifluormetil)-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida



[00139] O Composto **13** foi sintetizado e purificado como descrito para a síntese do composto **8** e os diastereoisômeros foram separados por HPLC para gerar **13A** e **13B** usando condições similares para a separação de **8A** e **8B**.

Exemplo 13A:

± 2-((5S,7R)-7-(4-clorofenil)-2-metil-3-oxo-9-(trifluormetil)-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida

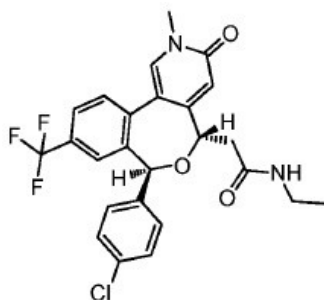


[00140] 1H -RNM (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 8,15 (s, 1H), 8,01 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,85 (br.s., 1H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,49 (t, $J = 8,0$

Hz, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,07-3,03(m, 2H), 2,69 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 0,98 (t, J = 8,0 Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂ClF₃N₂O₃, 490,1; m/z encontrado, 491,1 [M+H]⁺.

Exemplo 13B:

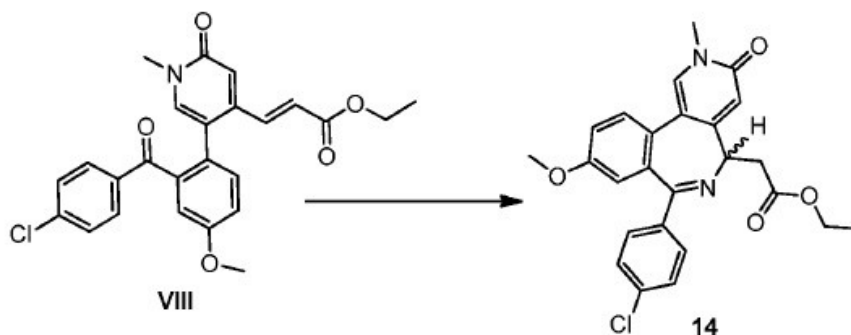
± 2-((5S,7S)-7-(4-clorofenil)-2-metil-3-oxo-9-(trifluormetil)-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida



[00141] ¹H-RNM (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 7,95 (br.s., 2H), 7,79 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,86 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,05-3,01(m, 3H), 2,64-2,62(m, 2H), 0,96 (t, J = 8 Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₂ClF₃N₂O₃, 490,1; m/z encontrado, 491,1 [M+H]⁺.

Exemplo 14:

± -Etil-2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato



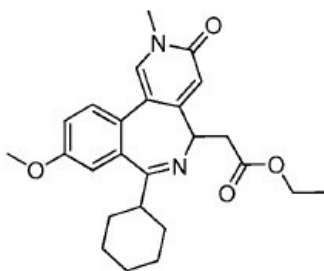
[00142] A uma solução agitada de (E)-etil 3-(5-(2-(4-

clorobenzoil)-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)acrilato (etapa F, exemplo **1**, composto **VIII**) (0,01 g, 0,22 mmol) em etanol (2 ml), formato de amônio (0,280 mg, 4,4 mmol) foi adicionado em temperatura ambiente sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi agitada a 95°C por 4 horas. Após 4 horas de aquecimento, a reação foi monitorada por LCMS. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido com acetato de etila e água. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida para obter uma massa espessa. O bruto foi purificado por Combiflash eluindo com (0-10%) MeOH: DCM. As frações puras foram concentradas para obter um sólido branco (15 mg, 15%). ¹H-RNM (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 8,02 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8, 1H), 7,46-7,40 (m, 4H), 7,28-7,25 (m, 1H), 6,75-6,73 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,22-4,06 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,25 -3,14 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₃ClN₂O₄, 450,2; m/z encontrado, 451,2 [M+H]⁺.

[00143] Os compostos seguintes foram sintetizados usando o procedimento acima, como exemplificado no exemplo **14**.

Exemplo 15:

± Etil-2-(7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato

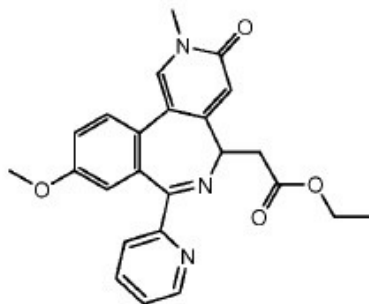


[00144] MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₃₀N₂O₄, 422,0;

m/z encontrado, 423,2 [M+H]⁺.

Exemplo 16:

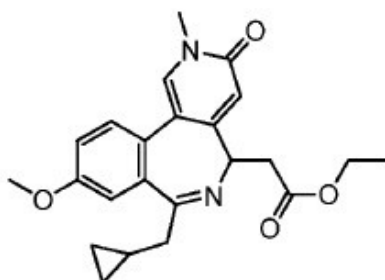
± Etil-2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(piridin-2-il)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato



[00145] MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₃N₃O₄, 417,2;
m/z encontrado, 418,21 [M+H]⁺.

Exemplo 17:

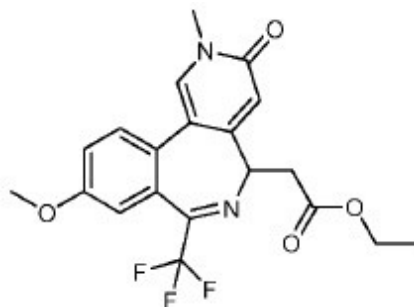
± Etil-2-(7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato



[00146] MS (ESI): massa calculada para C₂₀H₁₉F₃N₂O₄, 394,1;
m/z encontrado, 395,1 [M+H]⁺.

Exemplo 18:

± Etil-2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(trifluormetil)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato

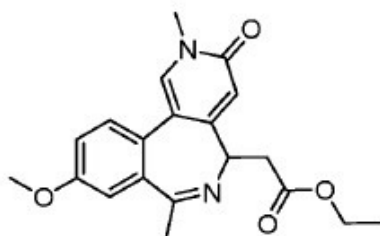


[00147] ¹H-RNM (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm): 8,06 (s, 1H),

7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,12-3,90 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,30-3,12 (m, 2H), 1,14 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{19}F_3N_2O_4$, 408,1; m/z encontrado, 409,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 19:

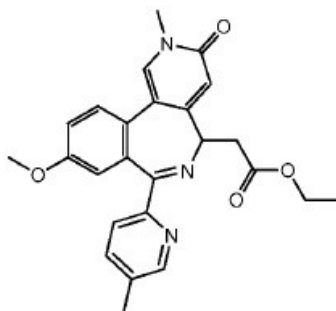
± Etil-2-(9-metóxi-2,7-dimetil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato



[00148] 1H -RNM (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 7,90 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,23-7,22 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,03-3,99 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{22}N_2O_4$, 354,20; m/z encontrado, 355,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 20:

± Etil-2-(9-metóxi-2-metil-7-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato

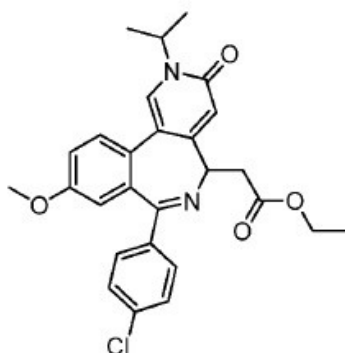


[00149] 1H -RNM: (400 MHz, DMSO- d_6) 8,29 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,98-7,76 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,69-7,67 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,58-7,56 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,21-7,18 (dd, 1H), 6,72-

6,71 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,26-4,25 (m, 1H), 4,04-4,05 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,27-3,22 (dd, 1H), 3,15-3,13 (dd, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,17-1,13 (t, J = 5,2 Hz, 3H).
MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₅N₃O₄, 431,2; m/z encontrado, 432,2 [M+H]⁺.

Exemplo 21:

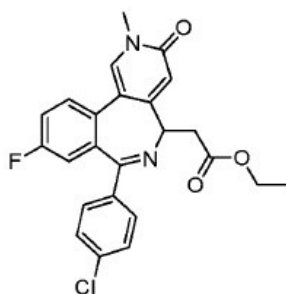
± Etil-2-(7-(4-clorofenil)-2-isopropil-9-metóxi-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato



[00150] MS (ESI): massa calculada para C₂₇H₂₇ClN₂O₄, 478,1; m/z encontrado, 479,1 [M+H]⁺.

Exemplo 22:

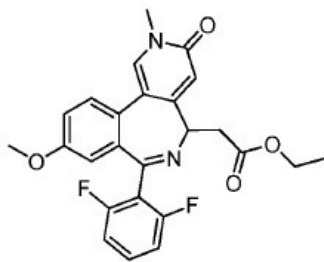
± Etil-2-(7-(4-clorofenil)-9-flúor-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato



[00151] MS (ESI): massa calculada para C₂₄H₂₀ClFN₂O₃, 438,1; m/z encontrado, 439,1 [M+H]⁺.

Exemplo 23:

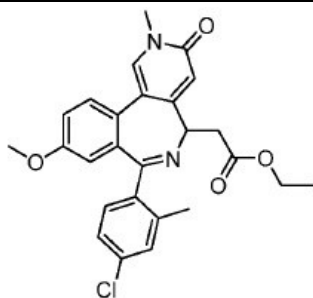
± Etil-2-(7-(2,6-difluorfenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato



[00152] MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{22}F_2N_2O_4$, 452,1; m/z encontrado, 453,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 24:

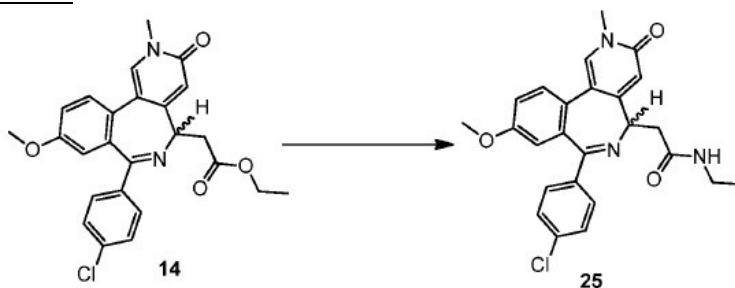
± Etil-2-(7-(4-cloro-2-metilfenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato



[00153] MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{25}ClN_2O_4$, 464,2; m/z encontrado, 465,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 25

± 2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida.



[00154] O composto foi sintetizado de acordo com o procedimento para o exemplo 8. 1H -RNM (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 8,13 (br. s., 1H), 7,99 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48-7,38 (m, 4H), 7,25-7,24 (m, 1H), 6,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,24 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,93-2,91 (m, 2H),

1,00 (t, J = 7,6 Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{24}ClN_3O_3$, 449,1; m/z encontrado, 450,4 [M+H]⁺.

Condições de separação quiral, 25A e 25B

[00155] Condições analíticas:

Coluna: Chiralpak IA (250 mm X 4,6 mm X 5 μm)

Fase móvel: MtBe:IPA com TFA 0,1% (70:30)

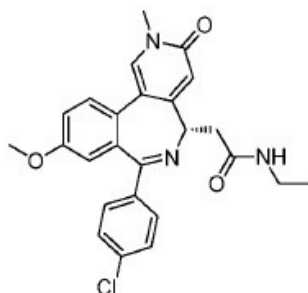
Taxa de fluxo: 1,0 ml/min;

Volume de injeção: 20,00 μl

Detector de PDA, comprimento de onda: 261,0 nm

Exemplo 25A:

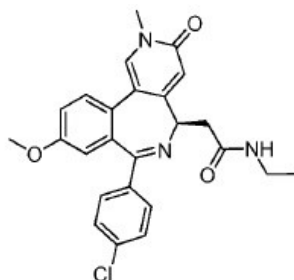
(S)-2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida.



[00156] MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{24}ClN_3O_3$, 449,1; m/z encontrado, 450,2 [M+H]⁺.

Exemplo 25B:

(R)-2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida.

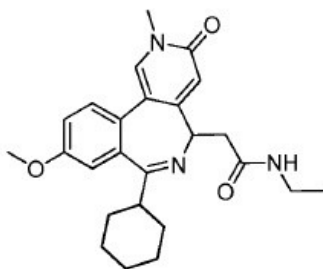


[00157] MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{24}ClN_3O_3$, 449,1; m/z encontrado, 450,2 [M+H]⁺.

[00158] Os seguintes compostos foram sintetizados usando o procedimento para a síntese de **25**.

Exemplo 26:

± 2-(7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

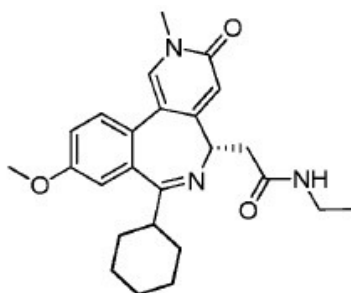


[00159] $^1\text{H-NRM}$ ($\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 8,02 (br.s., 1H), 7,90 (s, 1H), 7,48-7,46 (d $J=8,4$ Hz, 1H), 7,16-7,15 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,01 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,04-2,97 (m, 2H), 2,89-2,70 (m, 3H), 1,82-1,00 (m, 9H), 0,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,67-0,59 (m, 1H). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$, 421,2; m/z encontrado, 422,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[00160] O Composto **26** foi submetido à separação quiral (**26A** e **26B**) seguindo os procedimentos usados para a separação de **25A** e **25B**.

Exemplo 26A:

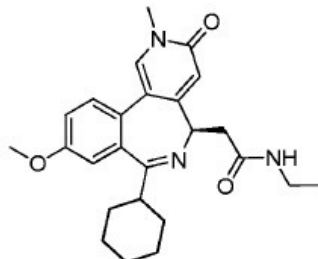
(S)-2-(7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida



[00161] MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$, 421,2; m/z encontrado, 422,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 26B:

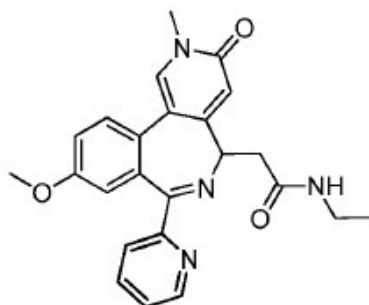
(R)-2-(7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida



MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{31}N_3O_3$, 421,2; m/z encontrado, 422,5 $[M+H]^+$.

Exemplo 27:

± 2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(piridin-2-il)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

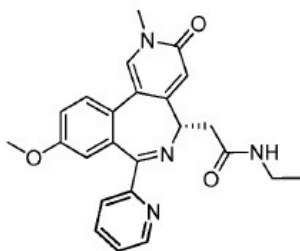


[00162] 1H -RNM (DMSO- d_6): δ (ppm) 8,45 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8,14 (br. s., 1H), 7,97 (s, 1H), 7,92-7,82 (m, 2H), 7,57 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,31 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,08-3,05 (m, 2H), 2,94-2,93 (m, 2H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para $C_{24}H_{24}N_4O_3$, 416,1; m/z encontrado, 417,31 $[M+H]^+$.

[00163] O Composto **27** foi submetido à separação quiral (**27A** e **27B**) seguindo os procedimentos usados para a separação de **25A** e **25B**.

Exemplo 27A:

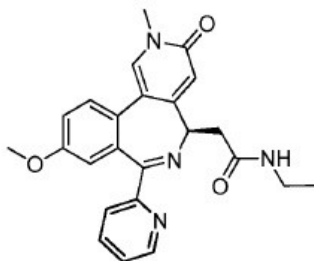
(S)-2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(piridin-2-il)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida



[00164] MS (ESI): massa calculada para $C_{24}H_{24}N_4O_3$, 416,1; m/z encontrado, 417,31 $[M+H]^+$.

Exemplo 27B:

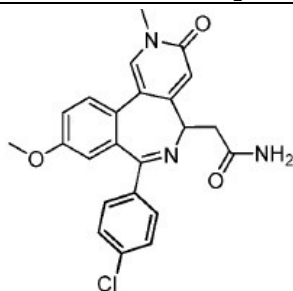
(R)-2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(piridin-2-il)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida



[00165] MS (ESI): massa calculada para $C_{24}H_{24}N_4O_3$, 416,1; m/z encontrado, 417,31 $[M+H]^+$.

Exemplo 28:

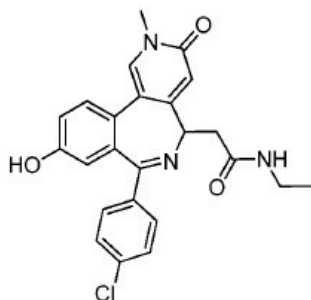
± 2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetamida



[00166] 1H -RNM (DMSO- d_6): δ (ppm) 12,28 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 4H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,74-6,71 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,17 (t, $J = 3,8$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,13-3,08 (m, 3H). MS (ESI): massa calculada para $C_{23}H_{20}ClN_3O_3$, 421,8; m/z encontrado, 423,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 29:

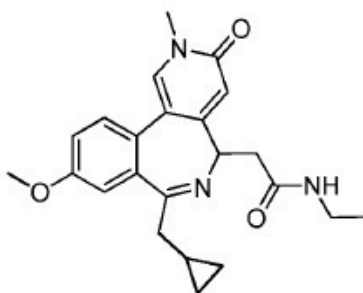
± 2-(7-(4-clorofenil)-9-hidroxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida



[00167] $^1\text{H-RNM}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 9,79 (s, 1H), 8,12 (br.s., 1H), 7,94 (s, 1H), 7,5 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 4H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,60-6,59 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,08-3,03 (m, 2H), 2,93-2,88 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 435.90; m/z encontrado, 436,1 [M+H].

Exemplo 30:

± 2-(7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

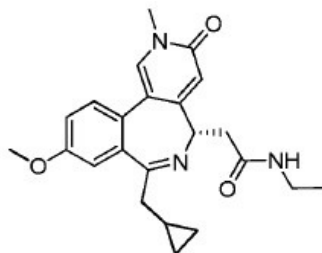


[00168] $^1\text{H-RNM}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 8,03 (br. s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,85-2,76 (m, 3H), 2,34-2,25 (m, 1H), 0,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,65-0,55 (m, 1H), 0,24-0,15 (m, 2H), (-) 0,05- (-) 0,12 (m, 2H). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$, 393,2; m/z encontrado, 394,2 [M+H] $^+$.

[00169] O Composto **30** foi submetido à separação quiral (**30A** e **30B**) seguindo os procedimentos usados para a separação de **25A** e **25B**.

Exemplo 30A:

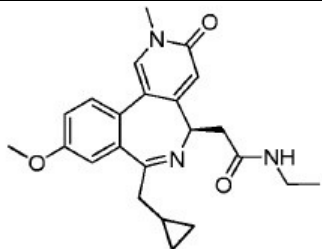
(S)-2-(7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida



[00170] MS (ESI): massa calculada para $C_{23}H_{27}N_3O_3$, 393,2; m/z encontrado, 394,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 30B:

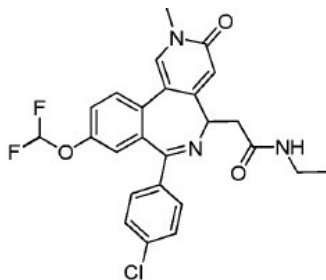
(R)-2-(7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida



[00171] MS (ESI): massa calculada para $C_{23}H_{27}N_3O_3$, 393,2; m/z encontrado, 394,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 31:

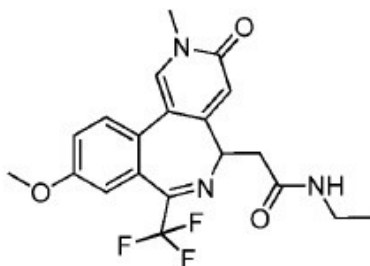
± 2-(7-(4-clorofenil)-9-(difluormetoxi)-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida



[00172] MS (ESI): massa calculada para $C_{25}H_{22}ClF_2N_3O_3$, 485,1; m/z encontrado, 486,1 $[M+H]^+$;

Exemplo 32:

± **2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(trifluormetil)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida**

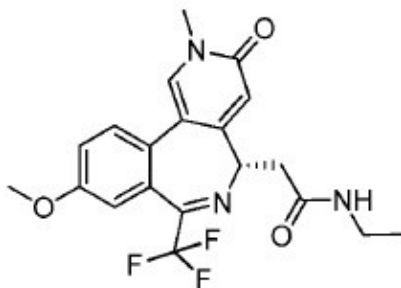


[00173] 1H -RNM (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 8,10 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,08-2,90 (m, 4H), 0,97 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{20}F_3N_3O_3$, 407,1; m/z encontrado, 408,3 $[M+H]^+$.

[00174] O Composto **32** foi submetido à separação quiral (**32A** e **32B**) seguindo os procedimentos usados para a separação de **25A** e **25B**.

Exemplo 32A:

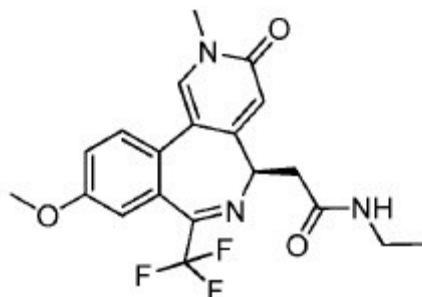
(S)-2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(trifluormetil)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida



[00175] MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{20}F_3N_3O_3$, 407,1; m/z encontrado, 408,3 $[M+H]^+$.

Exemplo 32B:

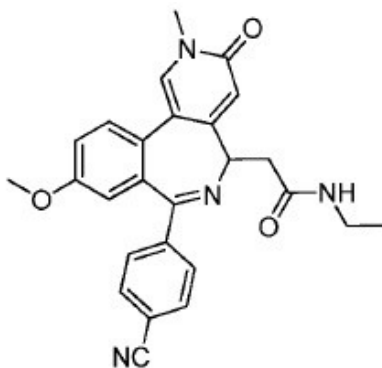
(R)-2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(trifluormetil)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida



[00176] MS (ESI): massa calculada para $C_{20}H_{20}F_3N_3O_3$, 407,1; m/z encontrado, 408,3 $[M+H]^+$.

Exemplo 33:

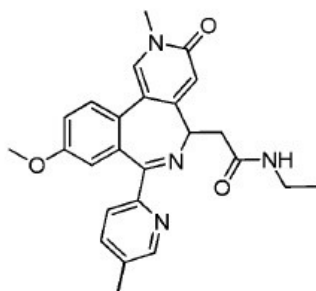
± 2-(7-(4-cianofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida



[00177] 1H -RNM (DMSO- d_6), δ (ppm): 8,15 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 6,71 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,03-3,08 (m, 2H), 2,92-2,95 (m, 2H), 1,01 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H); MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{24}N_4O_3$, 440,1; m/z encontrado, 441,2 $[M+H]^+$.

Exemplo 34:

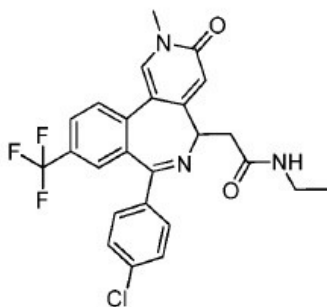
± 2-(9-metóxi-2-metil-7-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida



[00178] $^1\text{H-NRM}$: (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ (ppm): 8,29 (s, 1H), 8,13 (br.s., 1H), 7,96 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,19-7,17 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,28 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,93-2,91 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,03 (t, $J = 8$ Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$, 430,1; m/z encontrado, 431,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 35:

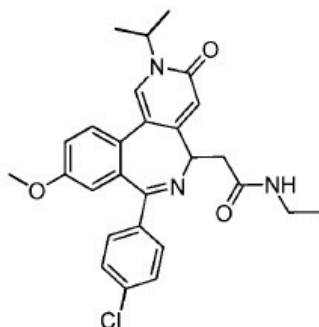
\pm 2-(7-(4-clorofenil)-2-metil-3-oxo-9-(trifluormetil)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida



[00179] $^1\text{H-NRM}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ (ppm) 8,20 (s, 1H), 8,13 (br.s., 1H), 8,01 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,23 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,09-3,03 (m, 2H), 2,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,00 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$, 487,1; m/z encontrado, 488,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. LCMS: 488,3 $[\text{M}+\text{H}]$.

Exemplo 36:

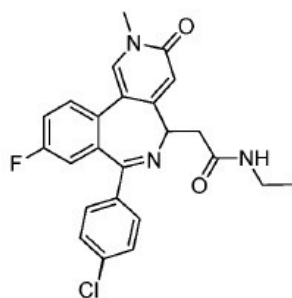
± 2-(7-(4-clorofenil)-2-isopropil-9-metóxi-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida



[00180] ^1H -RNM (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8,13 (br. s., 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,50-7,40 (m, 4H), 7,27-7,23 (m, 1H), 6,75 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,10-4,95 (m, 1H), 4,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,10-3,05 (m, 2H), 2,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,38 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,01 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 477,1; m/z encontrado, 478,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 37:

± 2-(7-(4-clorofenil)-9-flúor-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

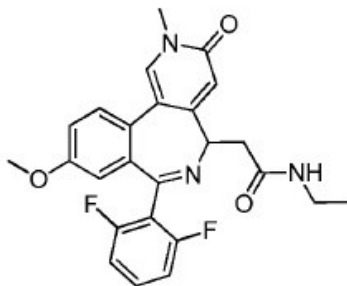


[00181] ^1H -RNM (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 8,13 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 4H), 7,11-7,086 (dd, $J = 4$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,22 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,09-3,03 (m, 2H), 2,94-2,92 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 8,0$ Hz 3H). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{ClFN}_3\text{O}_2$, 437,1; m/z

encontrado, 438,1 [M+H]⁺.

Exemplo 38:

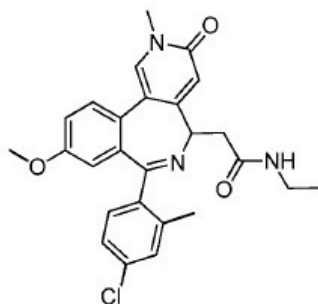
± 2-(7-(2,6-difluorfenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida



[00182] ¹H-RNM (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ (ppm) 8,06-8,05 (m, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56-7,45 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,10-7,08 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,33 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,05-3,03 (m, 2H), 2,89 (d, J = Hz, 2H), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para C₂₅H₂₃F₂N₃O₃, 451,2; m/z encontrado, 452,2 [M+H]⁺.

Exemplo 39:

± 2-(7-(4-cloro,2-metilfenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida

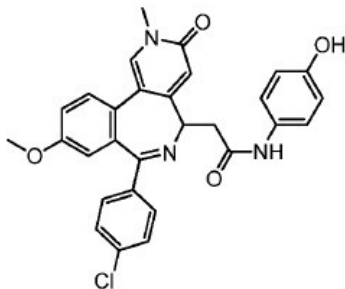


[00183] ¹H-RNM (DMSO-*d*₆, 400 MHz), δ (ppm): 8,09 (br. s., 1H), 8,03 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,98 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,28 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,10-2,78 (m, 4H), 1,94 (s, 3H), 1,00

(t, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{26}ClN_3O_3$, 463,1; m/z encontrado, 464,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 40:

\pm 2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-(4-hidroxifenil)acetamida

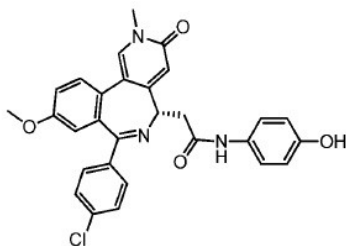


[00184] 1H -RNM (DMSO- d_6) : δ (ppm) 9,96 (s, 1H), 9,11 (br.s., 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 4H), 7,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,73 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,31 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 3,12-3,08 (m, 2H); MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{24}ClN_3O_4$, 513,1; m/z encontrado, 514,4 $[M+H]^-$.

[00185] O Composto **40** foi submetido à separação quiral (**40A** e **40B**) seguindo os procedimentos usados para a separação de **25A** e **25B**.

Exemplo 40A:

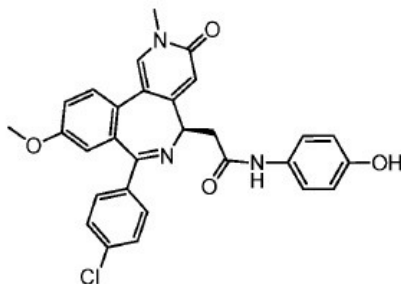
(S)-2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-(4-hidroxifenil)acetamida



[00186] MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{24}ClN_3O_4$, 513,1; m/z encontrado, 514,4 [M+H]⁺.

Exemplo 40B:

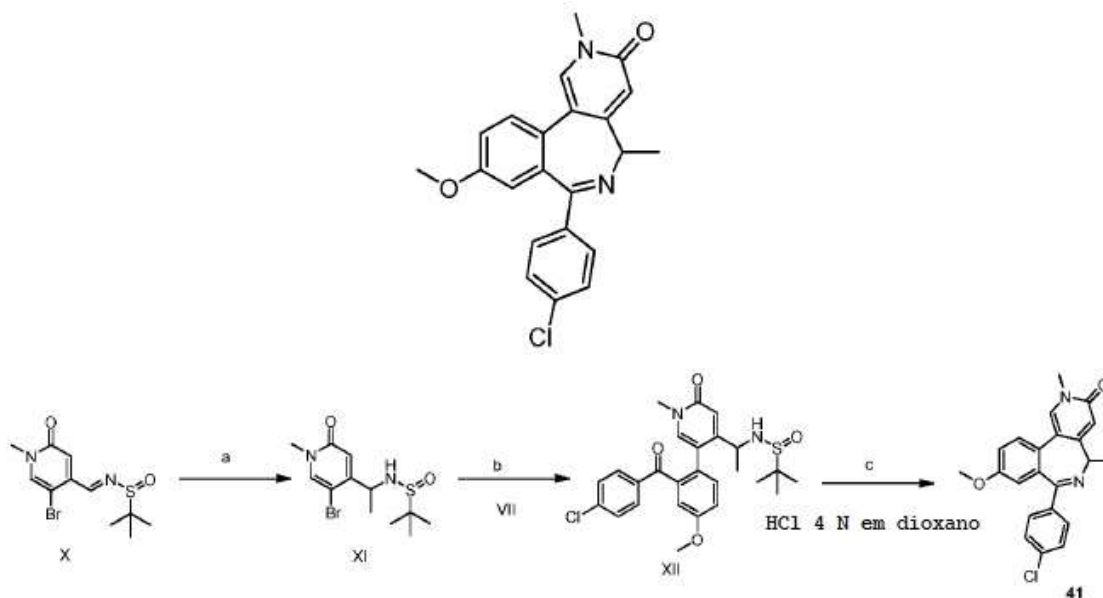
(R)-2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-(4-hidroxifenil)acetamida



[00187] MS (ESI): massa calculada para $C_{29}H_{24}ClN_3O_4$, 513,1; m/z encontrado, 514,4 [M+H]⁺.

Exemplo 41:

± 7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2,5-dimetil-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-3(5H)-ona



Etapa a: N-(1-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

[00188] A uma solução agitada de (E)-N-((5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)metileno)-2-

metilpropano-2-sulfinamida (**X**, 0,3 g, 0,94 mmol) em THF seco foi resfriada até -78°C e depois brometo de metilmagnésio (0,13 ml, 1,12 mmol) foi adicionado gota-a-gota e agitado na mesma temperatura por 2 horas e depois agitado em temperatura ambiente por mais 1 hora. A mistura de reação foi extinta com solução de cloreto de amônio e extraída com acetato de etila (25 ml x 2). A camada orgânica foi seca, concentrada sob vácuo e purificada por cromatografia em coluna usando metanol/DCM como eluente para obter N-(1-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,27 g, 86%) como um sólido amarelo. MS (ESI): massa calculada para C₁₂H₁₉BrN₂O₂S, 334,0; m/z encontrado, 335,0 [M+H]⁺.

Etapa b: N-(1-(5-(2-(4-clorobenzoil)-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

[00189] A uma solução agitada de N-(1-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**XI**, 0,33 g, 0,98 mmol) e (4-clorofenil)(5-metóxi-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona (**VII**, 0,441 g, 1,18 mmol) em tolueno (20 ml). A essa mistura, foram adicionados bicarbonato de sódio (249 mg, 2,96 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (0,114 g, 0,098 mmol), nitrogênio foi injetado por 10 min em temperatura ambiente em condição inerte. A mistura de reação foi aquecida até 110°C e agitada por 16 horas. À mistura de reação foi adicionada água e ela foi extraída com acetato de etila, a camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna e o produto eluído em 6% de MeOH/DCM

para obter o produto (280 mg, 57% de rendimento), MS (ESI): massa calculada para $C_{26}H_{29}ClN_2O_4S$, 500,2; m/z encontrado, 501,1 $[M+H]^+$.

Etapa C: 7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2,5-dimetil-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-3(5H)-ona

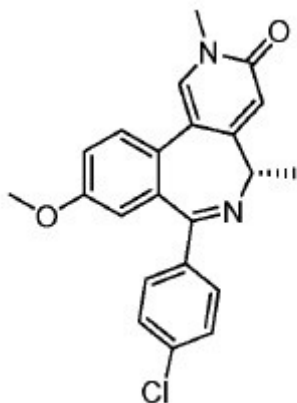
[00190] Uma solução agitada de N-(1-(5-(2-(4-clorobenzoil)-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (**XII**, 0,280 g, 0,56 mmol) em HCl 4 N em dioxano (5 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. Após o término da reação, o solvente foi evaporado e o resíduo bruto foi alcalinizado com bicarbonato de sódio e a camada orgânica foi extraída com DCM e depois seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O bruto foi purificado por cromatografia em coluna por utilização de metanol/DCM 5% como eluente para obter o composto **41** como um sólido pálido amarelo. (140 mg, 66% de rendimento).

[00191] 1H -RNM (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 7,98 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,46-7,41 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,74 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,94 (q, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). MS (ESI): massa calculada para $C_{22}H_{19}ClN_2O_2$, 378,1; m/z encontrado, 379,1 $[M+H]^+$.

[00192] O Composto **41** foi submetido à separação quiral (**41A** e **41B**) seguindo os procedimentos usados para a separação de **25a** e **25b**.

Exemplo 41A:

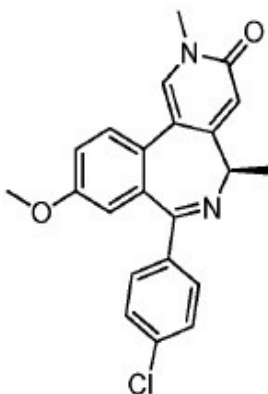
(S)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2,5-dimetil-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-3(5H)-ona



[00193] MS (ESI): massa calculada para $C_{22}H_{19}ClN_2O_2$, 378,1; m/z encontrado, 379,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 41B:

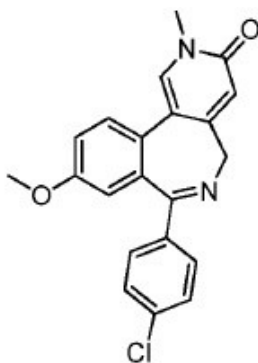
(R)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2,5-dimetil-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-3(5H)-ona



[00194] MS (ESI): massa calculada para $C_{22}H_{19}ClN_2O_2$, 378,1; m/z encontrado, 379,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 42:

± 7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-3(5H)-ona



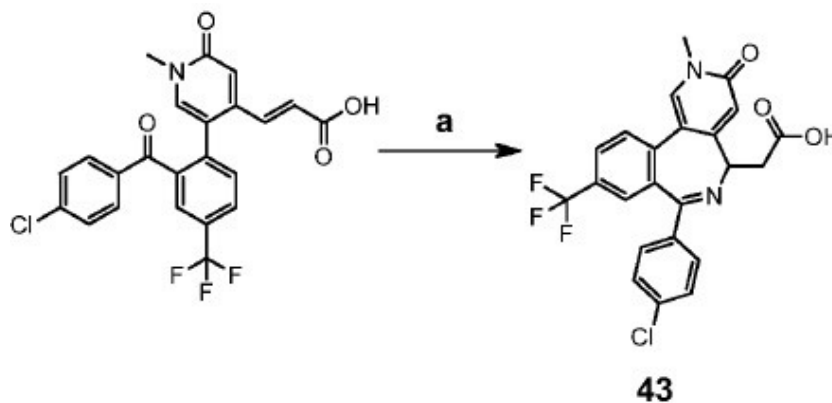
[00195] O composto foi sintetizado usando o procedimento

no exemplo **41**.

[00196] $^1\text{H-NRM}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 8,03 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 4H), 7,23 (dd, $J = 2,4$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,70 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,45 (s, 3H). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$, 364,1; m/z encontrado, 365,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 43:

± ácido 2-(7-(4-clorofenil)-2-metil-3-oxo-9-(trifluormetil)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acético



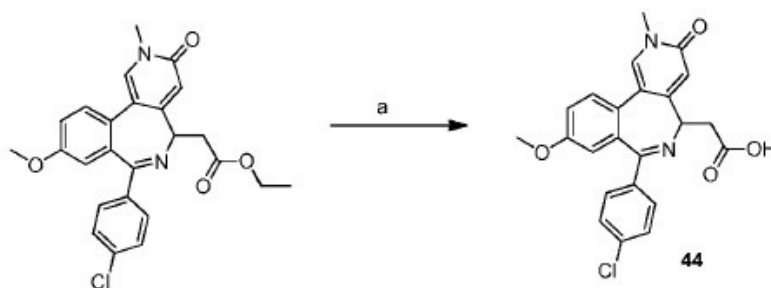
Etapa A: ácido 2-(7-(4-clorofenil)-2-metil-3-oxo-9-(trifluormetil)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acético

[00197] Formato de amônio (0,41 g, 0,650 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de ácido 3-(5-(2-(4-clorobenzoil)-4-(trifluormetil)fenil)-1-metil-2-oxo-1,2-diidropiridin-4-il)acrílico (0,150 g, 0,325 mmol) dissolvido em etanol (5 ml), em um tubo lacrado a 90°C . Após 15 horas, a mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada para obter uma massa, que foi recolhida em acetato de etila e água. A camada orgânica foi separada e seca sobre sulfato de sódio e concentrada para obter um

resíduo. O bruto foi purificado por Combiflash eluindo com acetato de etila/hexano 0-80%. As frações puras foram concentradas para obter ácido 2-(7-(4-clorofenil)-2-metil-3-oxo-9-(trifluormetil)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acético (0,08 g, 57% de rendimento) como um sólido esbranquiçado. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ (ppm) 12,32 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,02-8,00 (m, 1H), 7,96-7,94 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50-7,48 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,39-7,37 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,176 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,17-3,12 (m, 2H); MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3$, 460,1; m/z encontrado, 461,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 44:

Ácido \pm 2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acético

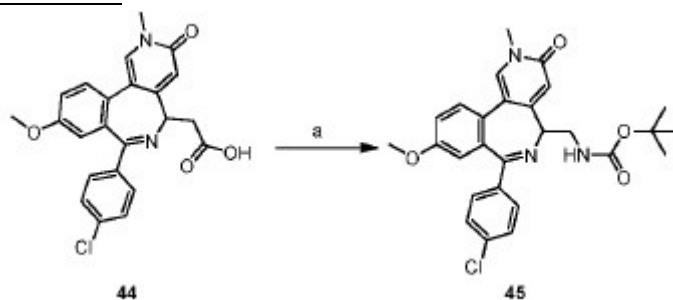


[00198] A uma solução agitada de etil 2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato (2,1 g, 4,65 mmol) em THF (30 ml) foi adicionado NaOH 1 N (9,3 ml, 9.31 mmol) e agitada em temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi neutralizada com solução de HCl 1 N (9,3 ml) e extraída com MeOH/DCM 5% (50 ml x 2). A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada sob vácuo para obter o composto **44** (1,95 g, 98,9%) como um sólido

esbranquiçado. MS (ESI): massa calculada para $C_{23}H_{19}ClN_2O_4$, 422,1; m/z encontrado, 423,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 45:

± terc-butil ((7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)metil)carbamato

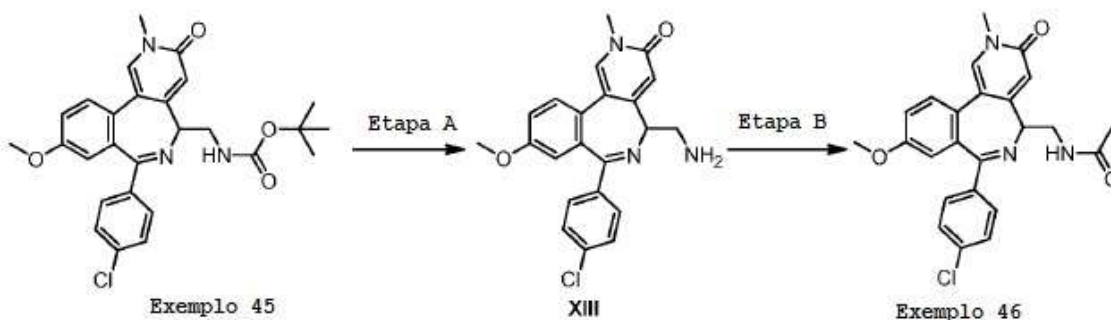


[00199] A uma solução agitada de ácido 2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acético (exemplo **44**, 0,4 g, 0,945 mmol) em t-BuOH (20 ml), TEA(0,198 ml, 1,41 mmol), difenilfosforil azida (0,225 ml, 1,04 mmol) foram adicionados em temperatura ambiente. A mistura foi agitada a 105°C por 24 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob vácuo. O bruto foi dissolvido em acetato de etila e lavado com saturado $NaHCO_3$ solução e salmoura, seco sobre sulfato de sódio, concentrado sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por purificador Combiflash por utilização de acetato de etila/hexano 5-100% como o eluente para obter o produto como um sólido esbranquiçado. (0,15 g, 32% de rendimento). 1H -RNM ($DMSO-d_6$, 400 MHz): δ (ppm) 7,99 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,01-6,92 (m, 1H), 6,75 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,90-3,86 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,32 (s, 9H). MS (ESI): massa calculada

para $C_{27}H_{28}ClN_3O_4$, 493,2; m/z encontrado, 494,1 $[M+H]^+$.

Exemplo 46:

\pm N-((7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)metil)acetamida



Etapa A: 5-(aminometil)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-3(5H)-ona cloridrato

[00200] A uma solução agitada de terc-butil ((7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)metil)carbamato (exemplo 45, 0,15 g, 0,3 mmol) em dioxano (1 ml), dioxina-HCl (5 ml) a 0°C sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi concentrada sob vácuo. O bruto foi lavado com éter dietílico duas vezes e seco sob vácuo (0,1 g bruto). MS (ESI): massa calculada para $C_{22}H_{21}Cl_2N_3O_2$, 393,1; m/z encontrado, 394,1 $[M+H]^+$.

Etapa B: A uma solução agitada de 5-(aminometil)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-3(5H)-ona cloridrato (**XIII**, 0,1 g bruto, 0,25 mmol) em DCM (5 ml), trietil amina (0,052 ml, 0,375 mmol) foi adicionada a 0°C sob atmosfera de nitrogênio. A mistura foi agitada por 15 minutos. A seguir, cloreto de acetila (0,021 ml, 0,3 mmol) foi adicionado a 0°C. A mistura foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente. A mistura foi extinta com água e extraída com DCM, seca sobre sulfato de sódio, e

seca sob vácuo (0,006 g). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ (ppm) 8,06 (br.s., 1H), 7,99 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,73 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,4 (s, 1H), 3,9-3,85 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 1,7 (s, 3H). MS (ESI): massa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_3$, 435.13; m/z encontrado, 436,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

MÉTODOS BIOLÓGICOS

"BRD4 AlphaLISA" (Perkin Elmer)

[00201] Os compostos foram diluídos pelo método de diluição "step-down" (a concentração final de DMSO foi de 1%) e adicionados aos poços de uma placa Opti de 384 poços nas concentrações desejadas. Cinco nM de enzima BDR4-BD1 (produzida internamente) e 12 nM de substrato biotilado foram adicionados aos poços, que foram cobertos e incubados em temperatura ambiente por 1 hora. Ao final de 1 hora, 250 ng de microesferas aceptoras de GSH foram adicionados aos poços e incubados por 1 hora em temperatura ambiente; a seguir, 500 ng de microesferas doadoras de estreptavidina foram adicionados e incubados novamente por 1 hora em temperatura ambiente. As placas foram lidas em uma leitora Pherastar a 680 nm de excitação e 570 nm de emissão. Como detalhado acima, os compostos foram testados para as atividades inibidoras de ambas as enzimas BRD4 e as IC_{50} s foram determinadas. As atividades de compostos selecionados estão listadas na Tabela 1.

Atividade anticâncer: Ensaio de azul de Alamar

[00202] O impacto dos compostos sobre a proliferação de células de câncer foi determinado usando a linhagem de células de AML MV4-11 (ATCC) em um ensaio de proliferação de

3 dias. As células MV4-11 foram mantidas em RPMI suplementado com FBS 10% a 37°C, CO₂ 5%. Para testagem do composto, as células MV4-11 foram plaqueadas em uma placa de fundo preto de 96 poços em uma densidade de 15.000 células/poço em 100 µl de meio de cultura e incubadas a 37°C de um dia para o outro. Séries de diluição de composto foram preparadas em DMSO por meio de uma diluição serial de 3 vezes de 100 µM a 0,005 µM. As séries de diluição em DMSO foram então diluídas com meio, com as concentrações finais de composto adicionadas aos poços variando de 10 µM a 0,0005 µM. Após as adições de compostos, as células foram incubadas por 72 horas e os números de células viáveis foram determinados usando o ensaio de azul de Alamar (Invitrogen), de acordo com o protocolo sugerido pelo fabricante. As leituras fluorescentes do ensaio de azul de Alamar foram normalizadas para as células tratadas com DMSO e analisadas usando o software GraphPad Prism com o ajuste de curva sigmoidal para obter a EC₅₀. As atividades de compostos selecionados estão listadas na Tabela 1.

Tabela 1: Lista de compostos selecionados com IC₅₀ de BRD4-BD1 e atividade anticâncer.

Composto	IC₅₀ DE BRD4-BD1 (µM)	EC₅₀ DE MV4-11 (µM)
1	0,024	ND
2	0,01	0,001
8F	0,012	0,024
11	0,061	0,175
14	0,003	0,002
18	0,122	ND
19	0,176	ND

23	0,001	0,005
25	0,0016	0,003
26	0,002	0,008
27	0,0044	0,112
28	0,036	0,326
30	0,01	0,118
32	0,049	0,108
35	0,077	0,04
37	0,004	0,028
38	<0,0005	0,013
39	0,004	0,008

Determinação de biomarcadores C-Myc e p21 em células MV4-11.

[00203] Células MV4-11 foram semeadas em uma placa de 24 poços em uma densidade de $0,2 \times 10^6$ células/ml e incubadas a 37°C de um dia para o outro. As células foram tratadas com os compostos nas concentrações e pontos do tempo indicados. As células foram colhidas nos pontos do tempo indicados e a extração de proteína foi realizada usando o tampão RIPA. Para as amostras de tumor, a proteína foi extraída por homogeneização de um pequeno pedaço do tumor em tampão RIPA. 25-50 μg de proteína foram resolvidos em SDS-PAGE e submetidos a *Western Blotting*. Os anticorpos contra cMYC e p21 foram adquiridos de Cell Signaling. O anticorpo contra β -Actina foi adquirido de Sigma.

Modelo de xenoenxerto *in vivo*

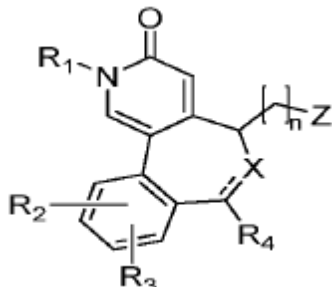
[00204] Os efeitos dos compostos para inibir o crescimento de tumores de xenoenxerto de MV4-11 foram avaliados. Resumidamente, 5×10^6 células de células MV4-11 diluídas 1:1 com matrigel foram injetadas por via subcutânea

nos flancos superiores de fêmeas de camundongos *nude* (Charles Rivers Labs). O volume total injetado por animal foi de 200 µl. Os camundongos foram observados por aproximadamente 15-20 dias com medição concomitante do volume tumoral. O tratamento foi iniciado pós-randomização quando o volume tumoral médio era de aproximadamente 100 mm³. Os compostos foram formulados em Tween-80 0,02%, metilcelulose 0,5% e administrados por engorda oral forçada. Os tumores foram medidos por um par de compassos de calibre três vezes por semana começando no tempo da compatibilidade de tamanho, e os volumes tumorais foram calculados de acordo com a fórmula $V = (L \times W \times H) \times 0,52$ (V: volume, mm³; L: comprimento, mm; W: largura, mm; H: altura, mm). O volume tumoral e o peso corporal foram medidos pela duração do experimento, até que o volume tumoral médio em cada grupo alcançasse um ponto final de >1.000 mm³. Os compostos de fórmula I que exibem mais do que 50% de inibição do crescimento tumoral são considerados ativos.

[00205] Embora o tema tenha sido descrito em detalhe considerável com referência a certas de suas modalidades, outras modalidades são possíveis. Dessa forma, o espírito e escopo da invenção não devem ser limitados à descrição das modalidades contidas nesse relatório descritivo.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado por ter a Fórmula (I):



ou uma forma tautomérica, estereoisômero, ou sal farmacologicamente aceitável deste;

em que

---- é uma ligação simples ou uma ligação dupla;

X é selecionado de -O- ou -N-;

n é 0-1;

R₁ é C₁-C₈ alquil;

R₂ e R₃ são selecionados independentemente de hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), -SO₂-, amino, hidrazino, formil, C₁-C₈ alquil, C₁-C₈ haloalquil independentemente substituído com até três grupos halogênios selecionados de flúor, cloro, bromo ou iodo, C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₈ haloalcoxi, C₅-C₁₈ arilalcoxi, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquiloxi, C₅-C₁₈ aril, alquilamino, -COOR_a, -C(O)R_b, -C(S)R_a, -C(O)NR_aR_b, -C(S)NR_aR_b, -NR_aC(O)NR_bR_c, NR_aC(S)NR_bR_c, -N(R_a)SOR_b, -N(R_a)SO₂R_b, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b-, NR_aC(S)R_b-, -SONR_aR_b-, -SO₂NR_aR_b-, -OR_a, -OC(O)NR_aR_b, OC(O)R_a, -OC(O)NR_aR_b-, -SR_a, -SOR_a ou -SO₂R_a, em que R_a, R_b e R_c são selecionados independentemente de hidrogênio, C₁-C₈ alquil, C₃-C₈ cicloalquil, C₅-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heterociclil, C₂-C₁₈ heteroaril e C₂-C₁₈ heteroarilalquil;

R₄ é selecionado de hidrogênio, C₁-C₈ alquil, C₂-C₈ alquinil, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquenil, C₃-C₈ cicloalquilalquil, C₅-C₁₈ aril, C₅-C₁₈ arilalquil, C₂-C₁₈ heterociclil, C₂-C₁₈ heteroaril, C₂-C₁₈ heteroarilalquil ou C₁-C₈ haloalquil, em que alquil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heteroaril e heteroarilalquil são independentemente não substituídos ou substituídos com até três substituintes selecionados independentemente de halogênio, alquil, alquenil, alquinil, alcóxi, acil, aciloxi, amino, hidróxi, ceto, nitro, azido, ciano, amida, sulfonamida e carbamato, em que o heterociclil, heteroaril e heteroarilalquil contêm até três heteroátomos selecionados de O, N ou S;

Z é selecionado de hidrogênio, -CH₂OR₅, -COOR₅, -CONR₅R₆, -NHCOOR₅ ou -NHCOR₅, em que R₅ e R₆ são selecionados independentemente de hidrogênio, hidroxil, C₅-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heteroaril, C₃-C₈ cicloalquil ou C₁-C₈ alquil; em que R₅ e R₆ são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de flúor, cloro, bromo, iodo, hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), -SO₂-, amino, hidrazino, formil, C₁-C₈ alquil, C₁-C₈ haloalquil, C₁-C₈ alcoxi, C₁-C₈ haloalquilalcoxi, C₁-C₈ haloalcoxi; C₅-C₁₈ arilalcoxi; C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquiloxi, C₅-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heterociclil, C₂-C₁₈ heteroaril, alquilamino, -COOR^a, -C(O)R^b, -C(S)R^a, -C(O)NR^aR^b, -C(S)NR^aR^b, -NR^aC(O)NR^bR^c, NR^aC(S)NR^bR^c, -N(R^a)SOR^b, -N(R^a)SO₂R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b-, NR^aC(S)R^b-, -SONR^aR^b-, -SO₂NR^aR^b-, -OR^a, -OC(O)NR^aR^b, OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b-, -SR^a, -SOR^a ou -SO₂R^a, em que R^a, R^b e R^c são selecionados independentemente de hidrogênio, ou grupos opcionalmente

substituídos selecionados de C₁-C₈ alquil, C₃-C₈ cicloalquil, C₅-C₁₈ aril, C₅-C₁₈ arilalquil, C₂-C₁₈ heterociclil, C₂-C₁₈ heteroaril ou C₂-C₁₈ heteroarilalquil.

2. Composto de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

---- é uma ligação simples ou uma ligação dupla;

X é selecionado de -O- ou -N-;

n é 0-1;

R₁ é selecionado de hidrogênio, metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, t-butil, pentil, hexil, heptil, octil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil ou ciclohexil;

R₂ e R₃ são selecionados independentemente de hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), -SO₂-, amino, hidrazino, formil, C₁-C₈ alquil, C₁-C₈ haloalquil, C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₈ haloalcoxi, C₅-C₁₈ arilalcoxi, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquiloxi, C₅-C₁₈ aril, alquilamino, -COOR_a, -C(O)R_b, -C(S)R_a, -C(O)NR_aR_b, -C(S)NR_aR_b, -NR_aC(O)NR_bR_c, NR_aC(S)NR_bR_c, -N(R_a)SOR_b, -N(R_a)SO₂R_b, -NR_aC(O)OR_b, -NR_aR_b, -NR_aC(O)R_b-, NR_aC(S)R_b-, -SONR_aR_b-, -SO₂NR_aR_b-, -OR_a, -OC(O)NR_aR_b, OC(O)R_a, -OC(O)NR_aR_b-, -SR_a, -SOR_a ou -SO₂R_a, em que R_a, R_b e R_c são selecionados independentemente de hidrogênio, C₁-C₈ alquil, C₃-C₈ cicloalquil, C₅-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heterociclil, C₂-C₁₈ heteroaril e C₂-C₁₈ heteroarilalquil;

R₄ é selecionado de hidrogênio, aril substituído ou não substituído selecionado a partir do grupo que consiste em fenil, naftil, bifenil e indanil; heteroaril selecionado a partir do grupo que consiste em piridinil, piridazinil,

pirimidil, triazinil, pirrolil, indolil, pirazolil, imidazolil, pirazinil, pirimidinil, tetrazolil, furil, tienil, tiazolil, isoxazolil, oxazolil e quinolinil, cicloalquil selecionado a partir do grupo que consiste em ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil e ciclooctil, alquil selecionado a partir do grupo que consiste em metil, etil, n-propil, isopropil, butil, isobutil, t-butil, pentil, hexil, heptil e octil, haloalquil selecionado a partir do grupo que consiste em triclorometil, trifluormetil, difluormetil, trifluoetil, tricloroetil, monofluormetil e monoclorometil;

Z é selecionado de hidrogênio, $-\text{CH}_2\text{OR}_5$, $-\text{COOR}_5$, $-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{NHCOOR}_5$ ou $-\text{NHCOR}_5$, em que R_5 e R_6 são selecionados de hidrogênio, aril substituído ou não substituído selecionado a partir do grupo que consiste em fenil, naftil, bifenil e indanil, heteroaril selecionado a partir do grupo que consiste em piridinil, piridazinil, pirimidil, triazinil, pirrolil, indolil, pirazolil, imidazolil, pirazinil, pirimidinil, tetrazolil, furil, tienil, tiazolil, isoxazolil, oxazolil e quinolinil, cicloalquil selecionado a partir do grupo que consiste em ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil e ciclooctil, alquil selecionado a partir do grupo que consiste em metil, etil, n-propil, isopropil, butil, isobutil, t-butil, pentil, hexil, heptil, e octil;

R_5 e R_6 são opcionalmente substituídos com um ou mais selecionados de halogênio, hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), $-\text{SO}_2-$, amino, hidrazino, formil, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_8$ haloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_8$ haloalcoxi, $\text{C}_3\text{-C}_8$ arilalcoxi, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil, $\text{C}_3\text{-C}_8$

cicloalquiloxi, C₅-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heterociclil, C₂-C₁₈ heteroaril, alquilamino, -COOR^a, -C(O)R^b, -C(S)R^a, -C(O)NR^aR^b, -C(S)NR^aR^b, -NR^aC(O)NR^bR^c, NR^aC(S)NR^bR^c, -N(R^a)SOR^b, -N(R^a)SO₂R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b-, NR^aC(S)R^b-, -SONR^aR^b-, -SO₂NR^aR^b-, -OR^a, -OC(O)NR^aR^b, OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b-, -SR^a, -SOR^a, ou -SO₂R^a, em que R^a, R^b e R^c são selecionados independentemente de hidrogênio ou grupos opcionalmente substituídos selecionados de C₁-C₈ alquil, C₃-C₈ cicloalquil, C₅-C₁₈ aril, C₅-C₁₈ arilalquil, C₂-C₁₈ heterociclil, C₂-C₁₈ heteroaril ou C₂-C₁₈ heteroarilalquil.

3. Composto de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

---- é uma ligação simples;

X é -O-;

n é 0-1;

R₁ é C₁-C₈ alquil;

R₂ é hidrogênio;

R₃ é selecionado de halogênio, C₁-C₈ alquil, C₁-C₈ haloalquil substituído com até 3 grupos de halogênios selecionados de flúor, cloro, bromo ou iodo, C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₈ haloalcoxi, C₅-C₁₈ arilalcoxi, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquiloxi, ou C₅-C₁₈ aril;

R₄ é selecionado de hidrogênio, C₁-C₈ alquil, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquenil, C₃-C₈ cicloalquilalquil, C₅-C₁₈ aril, C₅-C₁₈ arilalquil, C₂-C₁₈ heterociclil, C₂-C₁₈ heteroaril, C₂-C₁₈ heteroarilalquil ou C₁-C₈ haloalquil, em que alquil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heteroaril e heteroarilalquil são independentemente não substituídos ou substituídos com até três substituintes selecionados

independentemente de halogênio, alquil, alquenil, alquinil, alcóxi, acil, aciloxi, amino, hidróxi, ceto, nitro, azido, ciano, amida, sulfonamida e carbamato;

em que o heterociclil, heteroaril e heteroarilalquil contêm até três heteroátomos selecionados de O, N ou S;

Z é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -CH₂OR₅, -COOR₅, -CONR₅R₆, -NHCOOR₅ ou -NHCOR₅; em que R₅ e R₆ são selecionados independentemente de hidrogênio, hidroxil, C₅-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heteroaril, C₃-C₈ cicloalquil ou C₁-C₈ alquil; em que R₅ e R₆ são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de flúor, cloro, bromo, iodo, hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), -SO₂-, amino, hidrazino, formil, C₁-C₈ alquil, C₁-C₈ haloalquilalcoxi, C₁-C₈ haloalcoxi, C₅-C₁₈ arilalcoxi, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquiloxi, C₆-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heterociclil ou C₂-C₁₈ heteroaril.

4. Composto de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

---- é uma ligação simples ou uma ligação dupla;

X é selecionado de -O- ou -N-;

n é 0-1;

R₁ é C₁-C₂ alquil;

R₂ e R₃ são selecionados independentemente de hidrogênio, halogênio, C₁-C₈ haloalquil, C₁-C₈ alcóxi e C₁-C₈ haloalcoxi;

R₄ é selecionado de hidrogênio, C₁-C₈ alquil, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquilalquil, C₅-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heteroaril, ou C₁-C₈ haloalquil, em que alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, aril, heteroaril e heteroarilalquil são independentemente não substituídos ou substituídos com até

três substituintes selecionados independentemente de halogênio, alquil e ciano, em que o heteroaril contém até três heteroátomos selecionados de O ou N;

Z é selecionado de hidrogênio, $-\text{CH}_2\text{OR}_5$, $-\text{COOR}_5$, $-\text{CONR}_5\text{R}_6$, ou $-\text{NHCOOR}_5$, em que R_5 e R_6 são selecionados independentemente de hidrogênio, $\text{C}_5\text{-C}_{18}$ aril, ou $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquil; em que R_5 e R_6 são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de flúor, cloro, bromo, iodo, hidróxi e ciano.

5. Composto de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R_1 é selecionado de metil e isopropil;

R_2 é hidrogênio;

R_3 é selecionado de halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_2$ haloalquil, $\text{C}_1\text{-C}_2$ alcóxi e $\text{C}_1\text{-C}_2$ haloalcoxi; em que haloalquil e haloalcoxi são substituídos com um ou mais substituintes selecionados de flúor e cloro;

R_4 é selecionado de hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_2$ alquil, $\text{C}_3\text{-C}_5$ cicloalquil, $\text{C}_3\text{-C}_5$ cicloalquilalquil, $\text{C}_5\text{-C}_6$ aril, $\text{C}_5\text{-C}_6$ heteroaril, ou $\text{C}_1\text{-C}_2$ haloalquil, em que alquil, cicloalquilalquil, aril, heteroaril e heteroarilalquil são independentemente não substituídos ou substituídos com até três substituintes selecionados independentemente de halogênio, alquil e ciano, em que o heteroaril contém um heteroátomo como N;

Z é selecionado de hidrogênio, $-\text{CH}_2\text{OR}_5$, $-\text{COOR}_5$, $-\text{CONR}_5\text{R}_6$, ou $-\text{NHCOOR}_5$, em que R_5 e R_6 são selecionados independentemente de hidrogênio, C_6 aril, ou $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquil; em que C_6 aril é substituído com hidroxil.

6. Composto de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que:

---- é uma ligação simples;

X é -O-;

n é 0-1;

R₁ é C₁-C₈ alquil;

R₂ é hidrogênio;

R₃ é selecionado de halogênio, C₁-C₈ alquil, C₁-C₈ haloalquil substituído com até 3 halogênios selecionados de flúor, cloro, bromo ou iodo, C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₈ haloalcoxi, C₅-C₁₈ arilalcoxi, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquiloxi, ou C₅-C₁₈ aril;

R₄ é selecionado de hidrogênio, C₁-C₈ alquil, C₃-C₈ cicloalquil, C₅-C₁₈ aril, C₅-C₁₈ arilalquil, C₂-C₁₈ heterociclil, C₂-C₁₈ heteroaril, C₂-C₁₈ heteroarilalquil ou C₁-C₈ haloalquil, em que alquil, cicloalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heteroaril e heteroarilalquil são independentemente não substituídos ou substituídos com até três substituintes selecionados independentemente de halogênio, alquil, alquenil, alquinil, alcóxi, acil, aciloxi, amino, hidróxi, ceto, nitro, azido, ciano, amida, sulfonamida e carbamato;

em que o heterociclil, heteroaril e heteroarilalquil contêm até três heteroátomos selecionados de O, N ou S;

Z é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -CH₂OR₅, -COOR₅, -CONR₅R₆, -NHCOOR₅, ou -NHCOR₅;

R₅ e R₆ são selecionados independentemente de hidrogênio, hidroxil, C₅-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heteroaril, C₃-C₈ cicloalquil ou C₁-C₈ alquil; em que R₅ e R₆ são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de flúor, cloro, bromo, iodo, hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), -SO₂-, amino, hidrazino,

formil, C₁-C₈ alquil, C₁-C₈ haloalquilalcoxi, C₁-C₈ haloalcoxi, C₅-C₁₈ arilalcoxi, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquiloxi, C₆-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heterociclil ou C₂-C₁₈ heteroaril.

7. Composto de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

---- é uma ligação dupla;

X é -N-;

n é 0-1;

R₁ é C₁-C₈ alquil;

R₂ é hidrogênio;

R₃ é selecionado de halogênio, C₁-C₈ alquil, C₁-C₈ haloalquil substituído com até três halogênios selecionados de flúor, cloro, bromo ou iodo, C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₈ haloalcoxi, C₅-C₁₈ arilalcoxi, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquiloxi, ou C₅-C₁₈ aril;

R₄ é selecionado de hidrogênio, C₁-C₈ alquil, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquenil, C₃-C₈ cicloalquilalquil, C₅-C₁₈ aril, C₅-C₁₈ arilalquil, C₂-C₁₈ heterociclil, C₂-C₁₈ heteroaril, C₂-C₁₈ heteroarilalquil ou C₁-C₈ haloalquil; em que alquil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heteroaril e heteroarilalquil são independentemente não substituídos ou substituídos com até três substituintes selecionados independentemente de halogênio, alquil, alquenil, alquinil, alcóxi, acil, aciloxi, amino, hidróxi, ceto, nitro, azido, ciano, amida, sulfonamida e carbamato; em que o heterociclil, heteroaril e heteroarilalquil contêm até três heteroátomos selecionados de O, N ou S;

Z é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -

CH_2OR_5 , $-\text{COOR}_5$, $-\text{CONR}_5\text{R}_6$, $-\text{NHCOOR}_5$, ou $-\text{NHCOR}_5$;

R_5 e R_6 são selecionados independentemente de hidrogênio, hidroxil, $\text{C}_5\text{-C}_{18}$ aril, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ heteroaril, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil ou $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquil; em que

R_5 e R_6 são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes que são selecionados de halogênio, hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo ($=\text{O}$), tioxo ($=\text{S}$), $-\text{SO}_2-$, amino, hidrazino, formil, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_8$ haloalquilalcoxi, $\text{C}_1\text{-C}_8$ haloalcoxi, $\text{C}_5\text{-C}_{18}$ arilalcoxi, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquiloxi, $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ aril, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ heterociclil ou $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ heteroaril.

8. Composto de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que:

---- é uma ligação dupla;

X é -N-;

n é 0-1;

R_1 é $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquil;

R_2 é hidrogênio;

R_3 é selecionado de halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_8$ haloalquil substituído com até 3 halogênios selecionados de flúor, cloro, bromo, iodo, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_8$ haloalcoxi, $\text{C}_5\text{-C}_{18}$ arilalcoxi, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquiloxi, ou $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ aril;

R_4 é selecionado de hidrogênio, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquil, $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil, $\text{C}_5\text{-C}_{18}$ aril, $\text{C}_5\text{-C}_{18}$ arilalquil, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ heterociclil, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ heteroaril, $\text{C}_2\text{-C}_{18}$ heteroarilalquil ou $\text{C}_1\text{-C}_8$ haloalquil;

em que alquil, cicloalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heteroaril e heteroarilalquil são independentemente não substituídos ou substituídos com até

três substituintes selecionados independentemente de halogênio, alquil, alquenil, alquinil, alcóxi, acil, aciloxi, amino, hidróxi, ceto, nitro, azido, ciano;

em que o heterociclil, heteroaril e heteroarilalquil contêm até três heteroátomos selecionados de O, N ou S;

Z é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, -CH₂OR₅, -COOR₅, -CONR₅R₆, ou -NHCOOR₅, em que:

R₅ e R₆ são selecionados independentemente de hidrogênio, hidroxil, C₆-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heteroaril, C₃-C₈ cicloalquil ou C₁-C₈ alquil em que:

R₅ e R₆ são opcionalmente substituídos, com um ou mais substituintes selecionados de flúor, cloro, bromo, iodo; hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), -SO₂-, amino, hidrazino, formil, C₁-C₈ alquil, C₁-C₈ haloalquilalcoxi, C₁-C₈ haloalcoxi, C₅-C₁₈ arilalcoxi, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquiloxi, C₅-C₁₈ aril, C₂-C₁₈ heterociclil ou C₂-C₁₈ heteroaril.

9. Composto de Fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, caracterizado em que:

X é selecionado de -O- ou -N-;

n é 0-1;

R₁ é C₁-C₈ alquil;

R₂ e R₃ são selecionados independentemente de hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), -SO₂-, amino, hidrazino, formil, C₁-C₈ alquil, C₁-C₈ haloalquil independentemente substituído com até 3 grupos de halogênios selecionados de flúor, cloro, bromo ou iodo, C₁-C₈ alcóxi, C₁-C₈ haloalcoxi, C₅-C₁₈ arilalcoxi, C₃-C₈ cicloalquil, C₃-C₈ cicloalquiloxi, C₅-C₁₈ aril, alquilamino, -COOR_a, -C(O)R_b, -

$C(S)R_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-C(S)NR_aR_b$, $-NR^aC(O)NR_bR_c$, $NR_aC(S)NR_bR_c$, $-N(R_a)SOR_b$, $-N(R_a)SO_2R_b$, $-NR_aC(O)OR_b$, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(O)R_b-$, $NR_aC(S)R_b-$, $-SONR_aR_b-$, $-SO_2NR_aR_b-$, $-OR_a$, $-OC(O)NR_aR_b$, $OC(O)R_a$, $-OC(O)NR_aR_b-$, $-SR_a$, $-SOR_a$ ou $-SO_2R_a$, em que R_a , R_b e R_c são selecionados independentemente de hidrogênio, C_1-C_8 alquil, C_3-C_8 cicloalquil, C_5-C_{18} aril, C_2-C_{18} heterociclil, C_2-C_{18} heteroaril e C_2-C_{18} heteroarilalquil;

R_4 é selecionado de hidrogênio, C_1-C_8 alquil, C_3-C_8 cicloalquil, C_6-C_{18} aril ou C_2-C_{18} heteroaril;

em que alquil, cicloalquil, aril e heteroaril são independentemente não substituídos ou substituídos com até três substituintes selecionados independentemente de halogênio, alquil, alquenil, alquinil, alcóxi, acil, aciloxi, amino, hidróxi, ceto, nitro, azido, ciano;

em que o heteroaril contém até três heteroátomos selecionados de O, N ou S;

Z é selecionado de $-CH_2OR_5$, $-COOR_5$, $-CONR_5R_6$ ou $-CONHR_7$;

R_5 e R_6 são selecionados independentemente de hidrogênio, hidroxil, C_5-C_{18} aril, C_2-C_{18} heteroaril, C_3-C_8 cicloalquil ou C_1-C_8 alquil; em que

R_5 e R_6 são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes selecionados de flúor, cloro, bromo, iodo, hidróxi, nitro, ciano, azido, nitroso, oxo (=O), tioxo (=S), $-SO_2-$, amino, hidrazino, formil, C_1-C_8 alquil, C_1-C_8 haloalquilalcoxi, C_1-C_8 haloalcoxi, C_5-C_{18} arilalcoxi, C_3-C_8 cicloalquil, C_3-C_8 cicloalquiloxi, C_5-C_{18} aril, C_2-C_{18} heterociclil, C_2-C_{18} heteroaril, alquilamino, $-COOR_a$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(S)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $NR^aC(S)NR^bR^c$, $-N(R^a)SOR^b$, $-N(R^a)SO_2R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b-$, $NR^aC(S)R^b-$, $-SONR^aR^b-$, $-SO_2NR^aR^b-$, $-OR^a$, $-$

OC(O)NR^aR^b, OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b-, -SR^a, -SOR^a ou -SO₂R^a, em que R^a, R^b e R^c são selecionados independentemente de hidrogênio, ou grupos opcionalmente substituídos selecionados de alquil, cicloalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heteroaril ou heteroarilalquil; R₇ representa -OR₈, anilina orto-substituída, amino aril e amino heteroaril, que podem ainda ser substituídos, em que R₈ é selecionado de hidrogênio, grupos opcionalmente substituídos selecionados de alquil, aril, heterociclil e -COR₉, em que R₉ é selecionado de alquil, aril, heteroaril, cicloalquil ou heterociclil.

10. Composto de fórmula (I), de acordo com a reivindicação 1, ou a forma tautomérica, estereoisômero, ou sal farmacologicamente aceitável deste, caracterizado por ser selecionado de um grupo que consiste em:

± Etil 2-(-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato,

Etil 2-((5S,7R)-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato,

Etil 2-((5S,7S)-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato,

Etil 2-((5R,7S)-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato,

Etil 2-((5R,7R)-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato,

± Etil 2-(7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato,

± Etil 2-(7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato,

± Etil 2-(9-metóxi-2-metil-7-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato,

± Etil 2-(7-(4-clorofenil)-9-flúor-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato,

± Etil 2-(7-(4-clorofenil)-2-metil-3-oxo-9-(trifluormetil)-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)acetato,

± 7-(4-clorofenil)-5-(2-hidroxietil)-9-metóxi-2-metil-5,7-diidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-3(2H)-ona,

± 2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida,

± 2-((5S,7R)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida,

± 2-((5S,7S)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida,

2-((5S,7R)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida,

2-((5S,7S)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-

etilacetamida,

2-((5R,7S)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida,

2-((5R,7R)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida,

± 2-(7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida,

± 2-((5S,7R)-7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida,

± 2-((5S,7S)-7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida,

± 2-(7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida,

± 2-((5S,7R)-7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida,

± 2-((5S,7S)-7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida,

± 2-(9-metóxi-2-metil-7-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida,

± 2-((5S,7S)-9-metóxi-2-metil-7-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-

il)-N-etilacetamida,

± 2-((5S,7R)-9-metóxi-2-metil-7-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida,

± 2-(7-(4-clorofenil)-9-flúor-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida,

± 2-(7-(4-clorofenil)-9-flúor-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida,

± 2-(7-(4-clorofenil)-9-flúor-2-metil-3-oxo-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida,

± 2-(7-(4-clorofenil)-2-metil-3-oxo-9-(trifluormetil)-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida,

± 2-(7-(4-clorofenil)-2-metil-3-oxo-7-fenil-9-(trifluormetil)-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida,

± 2-(7-(4-clorofenil)-2-metil-3-oxo-7-fenil-9-(trifluormetil)-2,3,5,7-tetrahidrobenzo[5,6]oxepino[4,3-c]piridin-5-il)-N-etilacetamida,

± Etil 2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato,

± Etil 2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato,

± Etil 2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(piridin-2-il)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato,

± Etil 2-(7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato,

± Etil 2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(trifluormetil)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato,

± Etil 2-(9-metóxi-2,7-dimetil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato,

± Etil 2-(9-metóxi-2-metil-7-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato,

± Etil 2-(7-(4-clorofenil)-2-isopropil-9-metóxi-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato,

± Etil 2-(7-(4-clorofenil)-9-flúor-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato,

± Etil 2-(7-(2,6-difluorfenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato,

± Etil 2-(7-(4-cloro-2-metilfenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetato,

± 2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida,

(S)-2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida,

(R)-2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida,

± 2-(7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida,

(S)-2-(7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida,

(R)-2-(7-ciclohexil-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-etilacetamida,

± 2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(piridin-2-il)-3,5-

diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-
etilacetamida,

(S)-2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(piridin-2-il)-3,5-
diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-
etilacetamida,

(R)-2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(piridin-2-il)-3,5-
diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-
etilacetamida,

± 2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-
diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acetamida,

± 2-(7-(4-clorofenil)-9-hidroxi-2-metil-3-oxo-3,5-
diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-
etilacetamida,

± 2-(7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-
diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-
etilacetamida,

(S)-2-(7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-
3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-
etilacetamida,

(R)-2-(7-(ciclopropilmetil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-
3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-
etilacetamida,

± 2-(7-(4-clorofenil)-9-(difluorometoxi)-2-metil-3-
oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-
etilacetamida,

± 2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(trifluormetil)-3,5-
diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-
etilacetamida,

(S)-2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(trifluormetil)-3,5-
diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-

etilacetamida,

(R)-2-(9-metóxi-2-metil-3-oxo-7-(trifluormetil)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-

etilacetamida,

± 2-(7-(4-cianofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-

etilacetamida,

± 2-(9-metóxi-2-metil-7-(5-metilpiridin-2-il)-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-

etilacetamida,

± 2-(7-(4-clorofenil)-2-metil-3-oxo-9-(trifluormetil)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-

etilacetamida,

± 2-(7-(4-clorofenil)-2-isopropil-9-metóxi-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-

etilacetamida,

± 2-(7-(4-clorofenil)-9-flúor-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-

etilacetamida,

± 2-(7-(2,6-difluorfenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-

etilacetamida,

± 2-(7-(4-cloro, 2-metilfenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-

etilacetamida,

± 2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-(4-

hidroxifenil)acetamida,

(S)-2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-(4-

hidroxifenil) acetamida,

(R)-2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)-N-(4-hidroxifenil) acetamida,

± 7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2,5-dimetil-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-3(5H)-ona,

(S)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2,5-dimetil-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-3(5H)-ona,

(R)-7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2,5-dimetil-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-3(5H)-ona,

± 7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-3(5H)-ona,

ácido ± 2-(7-(4-clorofenil)-2-metil-3-oxo-9-(trifluormetil)-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acético,

ácido ± 2-(7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)acético,

± terc-butil ((7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)metil)carbamato, e

± N-((7-(4-clorofenil)-9-metóxi-2-metil-3-oxo-3,5-diidro-2H-benzo[c]pirido[3,4-e]azepin-5-il)metil)acetamida.

11. Composição farmacêutica, caracterizada por compreender um composto de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, junto com um carreador farmacêuticamente aceitável, opcionalmente em combinação com uma ou mais outras composições farmacêuticas.

12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a composição

está na forma de um comprimido, cápsula, pó, xarope, solução, aerossol ou suspensão.

13. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, caracterizado por ser para fabricação de um medicamento para a inibição de um ou mais bromodomínios da família BET em uma célula.

14. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, ou uma composição farmacêutica, conforme definida na reivindicação 11, caracterizado por ser para fabricação de um medicamento para tratamento de uma condição mediada por um ou mais bromodomínios da família BET.

15. Uso de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, ou uma composição farmacêutica, conforme definida na reivindicação 11, caracterizado por ser para fabricação de um medicamento para tratamento e/ou prevenção de um distúrbio proliferativo ou câncer.