

(11) Número de Publicação: **PT 1902026 E**

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:
C07D 209/88 (2007.10) **C07D 491/04** (2007.10)
C07D 403/04 (2007.10) **C07D 417/04** (2007.10)
C07D 401/04 (2007.10) **C07D 417/14** (2007.10)
C07D 401/14 (2007.10) **C07D 417/06** (2007.10)
C07D 409/06 (2007.10) **C07D 401/06** (2007.10)
C07D 413/04 (2007.10)

(22) Data de pedido: **2006.06.21**

(30) Prioridade(s): **2005.06.24 US 693604 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2008.03.26**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.02.17**
052/2010

(73) Titular(es):

ELI LILLY AND COMPANY
LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, IN
46285 **US**

(72) Inventor(es):

JONATHAN EDWARD GREEN **US**
PRABHAKAR KONDAJI JADHAV **US**
DONALD PAUL MATTHEWS **US**
KEVIN ROBERT FALES **US**
DAVID ANDREW NEEL **US**

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE TETRA-HIDROCARBAZOLE ÚTEIS COMO MODULADORES DE RECEPTORES DE ANDROGÉNIO (SARM)**

(57) Resumo:

RESUMO

**"DERIVADOS DE TETRA-HIDROCARBAZOLE ÚTEIS COMO MODULADORES
DE RECEPTORES DE ANDROGÉNIO (SARM)"**

A invenção presente proporciona um composto com a fórmula: Fórmula I ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico; composições farmacêuticas incluindo uma quantidade eficaz de um composto com a Fórmula I em combinação com um veículo, diluente ou excipiente adequado; e métodos para tratar patologias fisiológicas, em especial a fragilidade, a osteoporose, a osteopenia, e a disfunção sexual de indivíduos do sexo masculino ou do sexo feminino, incluindo administrar-se a um paciente que dela necessite, uma quantidade eficaz de um composto com a Fórmula I.

DESCRIÇÃO

**"DERIVADOS DE TETRA-HIDROCARBAZOLE ÚTEIS COMO MODULADORES
DE RECEPTORES DE ANDROGÉNIO"**

A invenção presente diz respeito a compostos de tetra-hidrocarbazole que são úteis a título de agentes terapêuticos, a composições farmacêuticas que incluem os compostos, a métodos de se utilizarem os compostos para tratar patologias em pacientes, e a intermediários e processos úteis na síntese dos compostos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os receptores nucleares de hormonas são uma classe conservada ao longo da evolução de proteínas receptoras intracelulares que têm sido designadas "factores de transcrição dependentes dos ligandos", Evans *et al.*, SCIENCE, 240: 889 (1988). A superfamília do gene dos receptores nucleares codifica para proteínas receptoras estruturalmente relacionadas, para glucocorticóides (por exemplo Cortisol, corticosterona, cortisona), androgénios, mineralocorticóides (por exemplo aldosterona), progesterinas, estrogénio, e hormona da tireoide. Também se incluem na superfamília dos receptores nucleares as proteínas receptoras para a vitamina D, o ácido retinóico, o ácido 9-cis-retinóico, bem como aqueles receptores para os quais

não se identificaram ainda ligandos ("receptores órfãos") Ribeiro et al., *Annual Rev. Med.*, **46**:443-453 (1995); *Nature Rev. Drug Discovery*, **3**: 950-964 (Nov. 2004). Os receptores de hormonas esteróides representam um subconjunto da superfamília dos receptores nucleares de hormonas. Tendo recebido esta denominação de acordo com o conhecimento dos ligandos que se complexam com o receptor no seu estado nativo, incluem-se nos receptores nucleares de hormonas esteróides o receptor glucocorticóide (GR), o receptor de androgénio (AR), o receptor mineralocorticóide (MR), o receptor de estrogénio (ER), e o receptor de progesterona (PR), Tenbaum et al., *Int. J. Biochem. Cell. Bio.*, **29**(12): 1325-1341(1997).

Contrastando com os receptores ligados a membranas, os receptores nucleares de hormonas encontram os ligandos respectivos após a entrada desse ligando na célula. Uma vez ocorrida a ligação do receptor ao ligando, o complexo de ligando-receptor modula a transcrição dos genes alvo dentro do núcleo da célula. Por exemplo, a maior parte dos receptores nucleares isentos de ligando estão ligados integrando complexo com proteínas de choque térmico (hsp), no citoplasma. A seguir à entrada da hormona circulante na célula, a ligação origina uma alteração conformacional no receptor, dissociando o receptor da hsp. Os receptores ligados a ligandos translocam-se para o núcleo, aonde actuam como monómeros bem como na qualidade de heterodímeros e homodímeros na ligação a elementos específicos de resposta hormonal (HRE) nas regiões

promotoras dos genes alvo. O complexo HRE-receptor regula, por sua vez, a transcrição de genes situados na proximidade, (veja-se Ribeiro *et al.*, acima). Por outro lado, os receptores da hormona da tiróide (TR), bem como outros receptores não esteróides tais como o receptor da vitamina D (VDR) e os receptores do ácido retinóico (RAR), estão ligados aos respectivos HRE na ausência de hsp e/ou do ligando adequado. As hormonas libertadas da circulação entram na célula, ligando-se no núcleo a estes receptores que, por sua vez, hetero-dimerizam com outros receptores nucleares tais como o do ácido 9-cis-retinóico (RXR). Tal como com os receptores nucleares das hormonas esteróides, depois da ligação ao ligando, o complexo do receptor ligado ao ligando regula mais uma vez a transcrição dos genes próximos.

Os androgénios exercem uma influência profunda numa grande série de funções fisiológicas atentos os diferentes papéis que desempenham, entre outros no desenvolvimento e na função sexual masculina, na manutenção da massa muscular e na força, tanto em indivíduos do sexo masculino como do sexo feminino, na manutenção da massa óssea, na eritropoiese, na memória e no conhecimento, bem como na manutenção do comportamento sexual (por exemplo no que toca à libido e à potência). As acções dos androgénios (testosterona e 5 α -di-hidrotestosterona (DHT)), são mediadas pelo AR que, após ligação ao androgénio, transloca para o núcleo da célula aonde se liga a sequências específicas de ADN denominadas elementos de resposta a

androgénios (ARE), para iniciar ou para reprimir a transcrição dos genes alvo. Podem em geral caracterizar-se os efeitos dos androgénios como tendo uma natureza anabólica ou androgénica. Incluem-se nos efeitos anabólicos (isto é, de construção de tecidos) dos androgénios o aumento da massa muscular e da força e da massa ósseas, enquanto se incluem nos seus efeitos androgénicos (isto é, masculinizantes), o desenvolvimento das características sexuais masculinas secundárias, tais como os tecidos reprodutores internos (isto é, da próstata e da veicula seminal), os órgãos性uais externos (pénis e escroto), a libido, e os perfis de crescimento de cabelo.

A diminuição dos teores biodisponíveis de androgénios no soro, que acontece com o envelhecimento, pode ter efeitos fisiológicos importantes, tanto nos indivíduos do sexo masculino como nos do sexo feminino. Nos homens, por exemplo, a diminuição dos teores em androgénios estão associadas a perda da libido, à disfunção eréctil, à depressão, a uma menor capacidade de conhecimento, a letargia, a osteoporose, e à perda de massa e de força muscular. Rajfer (2003), Rev. Urol, **5** (Supl. 1): S 1-S2. Para além disto, à medida que os homens envelhecem e os teores em testosterona declinam, os ossos ficam mais fracos, as taxas de diabetes e de doença cardiovascular aumentam, e a razão entre a massa muscular e a gordura diminui. Vastag, B. (2003), JAMA; **289**: 971-972. Nas mulheres, teores pequenos de testosterona circulante estão associados com uma libido diminuída, com fadiga sem

explicação, e em geral com a falta de uma sensação de bem-estar. Davis, S. R. (1999), Medical J. Australia; **170**: 545-549. Do ponto de vista clínico, a principal aplicação da terapia com androgénio tem sido no tratamento do hipogonadismo em homens. De forma significativa, tem-se mostrado que uma terapia de substituição de androgénio em homens hipogonádicos também diminui a resorção óssea e aumenta a massa óssea. Katznelon, L., et al., J. Clin. Endocrinol Metab. **81**: 4358 (1996).

Incluem-se em outras indicações para as quais se têm utilizado clinicamente os androgénios, o tratamento de atraso da puberdade em rapazes, a anemia, a osteoporose primária, e as doenças com perdas musculares. Para além disto, tem sido recentemente utilizada a terapia de substituição de androgénio em homens de idade e para a regulação da fertilidade masculina. T.R. Brown, Endocrinology; **145**(12): 5417-5419 (2004). Nas mulheres, tem sido utilizada clinicamente a terapia com androgénio para o tratamento de disfunção sexual ou de libido diminuída. W. Arlt, Euro. J. Endocrinol; **154**(1) 1-11 (2006).

No entanto, a activação dos AR em determinados tecidos também está associada a consequências nocivas importantes. Por exemplo, incluem-se nos efeitos colaterais indesejáveis da terapia esteróide com androgénio, a estimulação do crescimento da próstata e das vesículas seminais. Feldkorn et al., J. Steroid Biochem and Mol. Biol.; **94**(5): 481-487 (2005). Os cancros da próstata, por

exemplo, dependem dos AR para o seu crescimento e desenvolvimento. Gregory, CW. et al. (2001), Cancer Res., 1 de Junho; **61**(11):4315-4319; e Jenster, G. (1999), Semin. Oncol., Agosto; **26**(4): 407-421. Também se tem associado a terapia com androgénio à apneia do sono, à estimulação de tumores da próstata e a aumentos do antigénio específico da próstata (PSA), um indicador de aumento do risco de cancro da próstata. Vastag, B. (2003), JAMA; **289**: 971-972. Para além disto, a utilização de agonistas de androgénio tem sido especificamente associada a lesões no fígado, a efeitos adversos sobre a função sexual masculina, a efeitos adversos associados à função cardiovascular e à eritropoiética, ao crescimento da próstata, ao hirsutismo, e à virilização, (vejam-se as Publicações de Pedidos de Patente Internacional WO 03/011.824 e WO 03/034.987). Além disto, as preparações de esteróides androgénicos modificados e não modificados demonstraram sofrer degradação rápida no fígado, levando a pequenos valores de biodisponibilidade quando administradas por via oral, e a uma curta duração da sua actividade após administração parentérica, a variações nos teores plasmáticos, a hepatotoxicidade, ou a reactividade cruzada com outros receptores de hormonas esteróides (por exemplo o receptor de glucocorticóide (GR), o receptor de mineralocorticóide (MR), e o receptor de progesterona (PR), que têm domínios de ligação a ligandos homólogos ao do (AR); Yin et al., JPET; **304**(3): 1323-1333 (2003)). Para além disto, nas mulheres, a utilização de androgénios esteroidais pode levar ao hirsutismo ou à virilização.

Assim, continua a existir uma necessidade na técnica de alternativas à terapia esteroidal androgénica clássica, que manifestem as propriedades farmacológicas benéficas dos androgénios esteroidais, mas que apresentem uma probabilidade inferior de incidência das limitações típicas associadas à terapia esteroidal com androgénios. Esforços recentes para identificar substituintes adequados para os androgénios esteróides têm-se focado na identificação de moduladores de receptores de androgénios selectivos para tecidos (SARM), que apresentem um perfil de actividade diferenciado nos tecidos androgénicos. Em especial, esses agentes exibem de preferência actividade agonista de androgénio em tecidos anabólicos tais como os músculos ou os ossos, mas apenas são agonistas parciais, ou são mesmo antagonistas, nos tecidos androgénicos tais como a próstata ou as vesículas seminais.

Os ligandos utilizados para modular (isto é, para agonizar, agonizar parcialmente, antagonizar parcialmente, ou antagonizar) a actividade transcricional de AR apresentam actividade androgénica ou antiandrogénica (ou actividade anabólica ou antianabólica) e, além disto, pode ser esteróides ou não esteróides no que toca à sua estrutura. Os agentes androgénicos(Agonistas ou agonistas parciais de AR) mimetizam os efeitos dos androgénios naturais por activarem ou reprimirem a actividade transcricional do AR, enquanto os agentes antiandrogénicos (antagonistas ou antagonistas parciais de AR) bloqueiam a transactivação ou a transrepressão de AR mediada por

androgénio. Para além disto, também tem sido descrito que o complexo entre o AR e o ligando de AR influencia o recrutamento das proteínas cofactores para os locais do incrementador e/ou do promotor. Shang *et al.*, (Março de 2002), Mol. Cell. **9**(3): 601-610. Para além dos seus efeitos sobre a transcrição de genes alvo, os ligados de AR podem também induzir efeitos "não genotrópicos". Por exemplo, os ligados podem ligar-se ao AR localizado em compartimentos não nucleares, tais como o retículo endoplásmico, a membrana exterior da célula, ou o citoplasma, e induzir alterações bioquímicas que são mediadas por proteínas adaptadoras tais como a fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), as quinases reguladas extracelularmente (ERK), as proteína quinases activadas pelo mitogénio (MAPK), ou p38/proteína quinases activadas pelo stress/quinases do terminal N, c-Jun (p38/SAP/JNK). Inclui-se nestes efeitos "não genotrópicos" uma larga gama de alterações fisiológicas incluindo o despoletar de caminhos antiapoptóticos e de sobrevivência, (veja-se Bowen, R. L. (2001), JAMA **286**(7): 790- 1; Gouras, G. K., H. Xu, *et al.*, (2000), Proc. Natl. Acad. Sci. USA **97**(3): 1202-5; Kousteni, S., T. Bellido, *et al.*, (2001), Cell **104**(5): 719-30; e Kousteni, S., L. Han, *et al.*, (2003) [comentário] Journal of Clinical Investigation **111**(11): 1651-64).

É portanto claro que um ligando que tenha afinidade para AR poderia ser utilizado para modular a actividade do receptor e desse modo para influenciar um grande número de efeitos fisiológicos relacionados com

alterações nos teores em androgénio e/ou com a actividade de AR. Para além disto, os efeitos desses agentes podem ser conseguidos por mecanismos clássicos convencionais mediados por HRE (por exemplo "genotrópicos") ou por mecanismos não genotrópicos. Preferivelmente esses agentes funcionam como moduladores selectivos de receptor de androgénio (SARM), apresentando efeitos androgénicos em tecidos tais como o músculo e/ou os ossos, enquanto manifestam concomitantemente propriedades antiandrogénicas em tecidos tais como os da próstata, fígado, e nos responsáveis pela virilização em mulheres. Em alternativa, os SARM podem manifestar selectividade para tecidos no que toca aos seus efeitos androgénicos funcionando como, por exemplo, agonistas em tecido anabólico tal como o músculo ou os ossos, mas apenas como agonistas parciais ou como antagonistas em tecidos tais como os da próstata ou das vesículas seminais. Para além disto, esses ligandos são de preferência de natureza não esteróide, evitando deste modo muitas das propriedades indesejáveis, farmacológicas, físico-químicas e farmacocinéticas, dos compostos esteróides com que se aparentam em actividade, incluindo uma fraca biodisponibilidade quando administrados por via oral, um metabolismo hepático rápido, e uma activação cruzada de outros receptores esteróides.

He, Y., et al., (2002), Eur. J. Med. Chem.; 37: 619-634.

Crê-se que diversas patologias fisiológicas são susceptíveis à modulação de AR, e em especial, à sua modulação por SARM. A fragilidade representa uma dessas patologias. A fragilidade é um estado geriátrico de que resulta uma diminuição da capacidade de reservas de um

indivíduo ao ponto de que diversos sistemas fisiológicos estão na iminência de, ou já ultrapassaram o limiar de apresentarem sintomas de falha clínica. Em consequência, o indivíduo frágil tem um risco acrescido de deficiência e de morte por causa de stresses externos de pouca importância (por exemplo doenças ou acontecimentos da vida). Campbell, A. J., et al., (1997), *Age and Ageing*; **26**(4): 315-318. A fragilidade representa uma síndrome complexa caracterizada por numerosos sintomas músculo-esqueléticos, incluindo os declínios da massa muscular e da força, uma menor extensão máxima nas deslocações, lentidão e pobreza de movimentos, anormalidades do equilíbrio e da postura, perda de peso e menor consumo de alimentos, fraqueza e fadiga, uma menor tolerância ao exercício, e sarcopenia (perda de massa corporal magra). Brown, M., et al., (2000), *J. of Gerontology*; **55**(6): M350-M355; e Fried, L. e Watson, J. (1999), *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*, 1387-1402, New York: McGraw Hill. Como tal, é de esperar que um agente com propriedades androgénicas em tecidos tais como os do músculo e dos ossos tenha utilidade no tratamento de um paciente frágil.

Há outras patologias fisiológicas que também são adequadas para modulação de AR. Por exemplo, sabe-se bem hoje em dia que o hipogonadismo está associado com a osteoporose em homens. Kaufman, J.M., et al., *Ann. Rheum. Dis.*; Outº; **59**(10): 765-772 (2000). Para além disto, nos homens com cancro da próstata, a terapia de privação de androgénio aumentou a velocidade de perda de densidade

óssea. Preston, D.M., et al., Prostate Cancer Prostatic Dis.; **5**(4): 304-310 (2002). Além disto, a terapia de substituição de androgénio em homens hipogonádicos diminui a resorção do osso e aumenta a massa óssea. Katznelon, L., et al., J. Clin. Endocrinol Metab.; **81**: 4358 (1996). Crê-se que os moduladores de AR, nessa qualidade, são úteis no tratamento da osteoporose (quer em monoterapia, quer em combinação com outros inibidores de resorção óssea incluindo, mas não se limitando a estrogénios, bisfosfonatos, e moduladores selectivos de receptores de estrogénio). De facto, ensaios clínicos de pequenas dimensões mostraram que a terapia de substituição de testosterona em homens de idade avançada pode contribuir para atrasar ou para inverter a osteoporose, possivelmente impedindo fracturas da anca e das vértebras. Vastag, B., JAMA; **289**: 971-972 (2003).

Para além disto, os moduladores de AR podem ser utilizados para incrementar o desempenho, no tratamento da disfunção sexual em homens e em mulheres (veja-se Morley, J.E. e Perry, H..M., J. Steroid Biochem. Mol. Biol; Junho; **85**(2-5): 367-373 (2003), e Medical J. Australia; **170**: 545-549 (1999), acima). Outras indicações, ou patologias fisiológicas, para as quais é crê que um modulador de AR tenha utilidade incluem a manutenção da massa muscular, da força e da função; na sua qualidade de agentes anabólicos no tratamento da osteoporose ou da osteopenia; na restauração óssea independentemente ou como adjunto da terapia de provação de androgénio no tratamento do cancro da próstata

ou do pâncreas; como agente para acelerar a reparação óssea (por exemplo fracturas de ossos); como tratamento da sarcopenia ou do Declínio Funcional Relacionado com a Idade (ARFD); como agente para aumentar a energia (por exemplo para diminuir a letargia) e a libido; ou como tratamento para o hipogonadismo. Para além disto, os moduladores de AR podem ser utilizados para o tratamento do cancro da próstata.

É portanto um objecto da invenção presente proporcionar ligandos não esteroidais de AR que possuam actividade moduladora do receptor de androgénio. Em especial, é um objecto da invenção presente proporcionar ligandos não esteroidais de AR que possuam actividade como agonistas do receptor de androgénio. Mais especificamente, uma concretização específica da invenção presente é proporcionar agonistas de androgénio não esteroidais que se liguem a AR com maior afinidade, em relação a outros receptores de hormonas esteróides. Ainda mais especificamente, uma concretização preferida da invenção presente é proporcionar moduladores do receptor de androgénio selectivos para determinados tecidos (SARM), que apresentem actividade agonista do androgénio no músculo ou nos ossos, mas apenas actividade de agonistas parciais, antagonistas parciais ou de antagonistas nos outros tecidos androgénicos tais como a próstata ou as vesículas seminais.

Nas referências bibliográficas que se seguem podem encontrar-se alguns exemplos do estado da técnica naquilo em que ele se relaciona com a invenção presente.

He, et al., Eur. J. Med. Chem.; 37: 619-634 (2002) descrevem análogos de bicalutamida a título de ligandos não esteroidais do receptor de androgénio.

A Publicação do Pedido de Patente Internacional PCT WO 03/051.837 descreve derivados tricíclicos como antagonistas de hormona que liberta gonadotropina.

A Publicação do Pedido de Patente Internacional PCT WO 03/011.302 A1 descreve compostos derivados de androsteno como moduladores de receptor de androgénio.

A Publicação do Pedido de Patente Internacional PCT WO 03/077.919 A1 descreve compostos derivados de azaesteróides a título de moduladores de receptor de androgénio. A Publicação do Pedido de Patente Internacional PCT WO 02/16.310 A1 descreve análogos da bicalutamida a título de ligandos não esteroidais do receptor de androgénio.

A Publicação do Pedido de Patente Internacional PCT WO 03/034.987 A2 descreve derivados tricíclicos a título de moduladores de receptor de androgénio.

A Publicação do Pedido de Patente Internacional PCT WO 03/011.824 A1 descreve moduladores bicíclicos do receptor de androgénio.

A Publicação do Pedido de Patente Internacional PCT WO 04/041.782 descreve derivados de indole como moduladores do receptor de androgénio. A Publicação do Pedido de Patente Internacional PCT WO 03/0114.420 descreve moléculas derivadas hetrocíclicas fundidas a título de moduladores do receptor de androgénio.

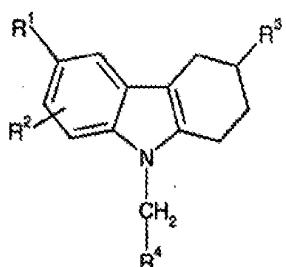
A Publicação do Pedido de Patente Internacional PCT WO 03/096.980 descreve moléculas derivadas de *N*-aril-hidantoína como moduladores do receptor de androgénio. A Publicação do Pedido de Patente Internacional PCT WO 03/011.824 descreve derivados de *N*-naftil-hidantoína a título de moduladores do receptor de androgénio.

A Publicação do Pedido de Patente Internacional PCT WO 04/016.576 descreve moléculas derivadas de *N*-naftilpirrolidina a título de moduladores do receptor de androgénio.

A Publicação do Pedido de Patente Internacional PCT WO 05/000.795 descreve moléculas derivadas da anilina a título de moduladores do receptor de androgénio.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção presente diz respeito ao facto de se ter verificado que determinados compostos derivados de tetra-hidrocarbazole, tal como se definem adiante, são moduladores do receptor de androgénio. A invenção presente proporciona portanto um composto com a fórmula:



Fórmula I

na qual,

R^1 representa hidrogénio, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4), halo-alcoxilo (C_1-C_4), SCH_3 , $C(=S)NH_2$, $CH=NOCH_3$, $CH=NOCH_2CH_3$, $C(NOCH_3)CH_3$, $C(NOCH_2CH_3)CH_3$, $CH=NOH$, COR^{1a} , OR^{1b} , SO_2R^{1c} , $NHCOR^{1d}$, ou um grupo heteroarílico com 5 a 6 membros substituído opcionalmente com 1 ou com 2 substituintes seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), halo, halo-alquilo (C_1-C_4), ou halo-alcoxilo (C_1-C_4);

R^{1a} representa hidrogénio, amino, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), ou halo-alquilo (C_1-C_4);

R^{1b} representa alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, ou ciclopripilmetilo;

R^{1c} representa amino ou alquilo (C_1-C_4);

R^{1d} representa alquilo (C_1-C_4);

R^2 representa hidrogénio, halo, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), ou R^1 e R^2 formam em conjunto um grupo com a fórmula



R^3 representa $NHCOR^{3a}$ ou $NHSO_2R^{3b}$;

R^{3a} e R^{3b} representam, cada um deles independentemente, em cada ocorrência, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, NH-alquilamina (C_1-C_4), N,N-dialquil (C_1-C_6) amina, ou $N(CH_3)OCH_3$; e

R^4 representa um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4), halo-alcoxilo (C_1-C_4), NH-alquilamina (C_1-C_4), N,N-dialquil (C_1-C_6) amina, $NHSO_2CH_3$, ou $COOCH_3$; ou um grupo heteroarilo com 5 ou 6 membros substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por amino, alquilo (C_1-C_4), halo, ou hidroxilo, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

Noutra concretização, a invenção presente proporciona um método de tratar uma patologia ou um estado susceptível à modulação do receptor de androgénio, que

inclui administrar-se a um paciente que dela necessite, uma quantidade eficiente de um composto com a Fórmula I, ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico. Mais especificamente, a invenção presente proporciona um método de tratar a diminuição da massa ou da força muscular, a fragilidade, o hipogonadismo, a osteoporose, a osteopenia, diminuição da massa ou da densidade dos ossos (tal como ocorre independentemente ou em resultado da terapia de privação de androgénio), fracturas ósseas, sarcopenia, Declínio Funcional Relacionado com a Idade (ARFD), diminuição da libido, disfunção sexual masculina ou feminina, disfunção eréctil, depressão, cancro da próstata, capacidade de conhecimento diminuída, ou letargia, que inclua administrar-se a um paciente que dela necessite, uma quantidade eficaz de um composto com a Fórmula I, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico. A título de um seu aspecto mais específico, a invenção presente proporciona um método para tratar a fragilidade, a osteoporose, a osteopenia, o cancro da próstata, e a disfunção sexual no homem ou na mulher, que inclui administrar-se a um paciente que dela necessite, uma quantidade eficaz de um composto com a Fórmula I, ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

Para além disto, a invenção presente proporciona a utilização de um composto com a Fórmula I, ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, a título de agente para o tratamento de massa ou força muscular diminuída, da fragilidade, do hipogonadismo, da osteo-

porose, da osteopenia, da diminuição da massa ou da densidade dos ossos (tal como ocorre independentemente ou em resultado da terapia de privação de androgénio), de fracturas ósseas, da sarcopenia, do Declínio Funcional Relacionado com a Idade (ARFD), da diminuição da libido, da disfunção sexual masculina ou feminina, da disfunção eréctil, da depressão, do cancro da próstata, da capacidade de conhecimento diminuída, ou da letargia. Mais especificamente, a invenção proporciona a utilização de um composto com a Fórmula I, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, a título de agente para o tratamento da fragilidade, da osteoporose, da osteopenia, ou da disfunção sexual masculina ou feminina.

Noutra concretização, a invenção presente proporciona a utilização de um composto com a Fórmula I, ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma patologia ou de um estado susceptível à modulação do receptor de androgénio. Em especial, a invenção presente proporciona a utilização de um composto com a Fórmula I, ou de um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de massa ou força muscular diminuída, da fragilidade, do hipogonadismo, da osteoporose, da osteopenia, da diminuição da massa ou da densidade dos ossos (tal como ocorre independentemente ou em resultado da terapia de privação de androgénio), de fracturas ósseas, da sarcopenia, do Declínio Funcional

Relacionado com a Idade (ARFD), da diminuição da libido, da disfunção sexual masculina ou feminina, da disfunção eréctil, da depressão, do cancro da próstata, da capacidade de conhecimento diminuída, ou da letargia. Mais especificamente, a invenção proporciona a utilização de um composto com a Fórmula I, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, para o fabrico de um medicamento para o tratamento da fragilidade, da osteoporose, da osteopenia, ou da disfunção sexual masculina ou feminina.

Para além disto, a invenção presente proporciona composições farmacêuticas incluindo um composto com a Fórmula I, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, em combinação com um veículo, diluente ou excipiente aceitáveis do ponto de vista farmacêutico. Mais especificamente, a invenção presente proporciona composições farmacêuticas para o tratamento da fragilidade, da osteoporose, da osteopenia, ou da disfunção sexual masculina ou feminina, que incluem um composto com a Fórmula I, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico, em combinação com um veículo, diluente ou excipiente aceitáveis do ponto de vista farmacêutico.

A invenção presente também inclui novos intermedíarios, reagentes, e processos úteis para a síntese dos compostos com a Fórmula I, bem como um composto com a Fórmula I para utilização em terapia.

DESCRICAO PORMENORIZADA DA INVENCAO

A invenção presente proporciona compostos com afinidade para AR, que poderiam ser utilizados para modular (isto é, agonizar, agonizar parcialmente, antagonizar parcialmente, ou antagonizar) a actividade de receptores e a expressão de genes, influenciando deste modo funções fisiológicas relacionadas com os teores hormonais de androgénio e/ou a actividade de AR. Em especial, os compostos com a Fórmula (I) são ligandos potentes de AR, que preferivelmente agonizam o receptor de androgénio. Para além disto, os compostos com a Fórmula (I) especialmente preferidos ligam-se selectivamente a AR com uma afinidade maior, em relação a outros receptores de hormonas esteróides. Mais especificamente, os compostos da invenção presente são moduladores selectivos do receptor de androgénio (SARM), que exibem tanto propriedades androgénicas como antiandrogénicas, actuando como agonistas de AR em alguns tecidos enquanto antagonizam AR noutros tecidos diferentes. Em alternativa, a invenção presente proporciona a título de uma sua concretização mais específica, SARM que exibem actividade agonista em tecidos tais como o músculo ou os ossos, mas apenas apresentam actividade agonista parcial em tecidos tais como os da próstata ou das vesículas seminais. A este respeito, crê-se que estes ligandos são úteis para tratar ou para impedir um grande número de patologias e de estados susceptíveis à modulação de AR. Por esta razão, os métodos para o tratamento ou a prevenção de patologias ou de estados susceptíveis à modulação de AR

constituem uma concretização importante da invenção presente. A título de um aspecto especialmente preferido, a invenção presente proporciona compostos que são úteis como SARM.

Também se entende que muitos dos compostos da invenção presente podem existir sob a forma de sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, e portanto, os sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico estão também incluídos no âmbito da invenção presente. A expressão "sal aceitável do ponto de vista farmacêutico", tal como se utiliza neste documento, refere-se a sais dos compostos da invenção presente, que são substancialmente não tóxicos para os organismos vivos. Incluem-se nos sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico típicos, aqueles sais que são preparados por reacção dos compostos da invenção presente com um ácido inorgânico ou orgânico aceitável do ponto de vista farmacêutico, ou com uma base inorgânica ou orgânica aceitável do ponto de vista farmacêutico. Estes sais são conhecidos, respectivamente, como sais de adição a ácidos e como sais de adição a bases. O leitor com conhecimentos entende também que as formas salinas dos compostos farmacêuticos são habitualmente utilizadas porque amiúde são mais fáceis de cristalizar, ou mais fáceis de purificar, do que o são as bases livres. Em todos os casos, a utilização dos compostos farmacêuticos da invenção presente na qualidade de sais é contemplada na descrição constante deste documento. Entende-se portanto que quando os compostos da invenção presente são capazes de formar sais,

os seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico estão incluídos nos nomes ou nas estruturas que estão incluídas neste documento. Os indivíduos com conhecimentos da técnica conhecem bem os ácidos e as bases adequadas para a preparação dos sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, bem como os processos para preparar esses sais. Veja-se por exemplo, Stahl *et al.*, "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", VCHA/Wiley-VCH, (2002); Gould, P.L., "Salt selection for basic drugs", International Journal of Pharmaceutics, **33**: 201-217 (1986); Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, **66**, No. 1, (Janeiro de 1977); Bastin *et al.*, "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities", Organic Process Research and Development, **4**: 427-435 (2000).

Tal como se utiliza neste documento, o termo "estereoisómero" refere-se a um composto constituído pelos mesmos átomos, ligados pelas mesmas ligações, mas que apresentam estruturas tridimensionais diferentes e que não são intercambiáveis. As estruturas tridimensionais são denominadas configurações. Tal como se utiliza neste documento, o termo "enantiómero" refere-se a um de dois estereoisómeros cujas moléculas são imagens uma da outra num espelho, mas que não são sobreponíveis umas com as outras. A expressão "centro quiral" refere-se a um átomo de carbono ao qual se ligam quatro grupos diferentes. Tal como se utiliza neste documento, o termo "diastereómeros" refere-se a estereoisómeros que não são enantiómeros. Para

além disto, dois diastereómeros que apresentem uma configuração diferente num único centro quiral são referidos neste documento coo sendo "epímeros". Os termos "racemato", "mistura racémica" ou "modificação racémica" referem uma mistura de partes iguais de enantiómeros.

Os compostos da invenção presente podem ter um ou mais centros quirais e podem, portanto, existir sob uma variedade de configurações estereoisoméricas. Em consequência destes centros quirais, os compostos da invenção presente podem ocorrer como racematos, misturas de enantiómeros, e como enantiómeros individuais, bem como diastereómeros e misturas de diastereómeros. Todos estes racematos, enantiómeros, e diastereómeros estão incluídos no âmbito da invenção presente. Podem reslover-se os enantiómeros dos compostos proporcionados pela invenção presente, por exemplo, por uma pessoa com conhecimentos médios da técnica, recorrendo a técnicas padrão tais como as descritas por J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981. Os termos "R" e "S" são utilizados neste documento tal como são habitualmente utilizados na química orgânica, para denotar a configuração específica de um centro quiral. O termo "R" (rectus) refere-se à configuração do centro quiral em que existe uma relação no sentido dos ponteiros do relógio das prioridades dos grupos (da maior para a menor), quando se observa ao longo da ligação do carbono quiral em direcção ao grupo com menor prioridade. O termo "S" (sinister) refere-se à configuração do centro quiral em que existe uma relação no sentido contrário ao dos

ponteiros do relógio das prioridades dos grupos (da maior para a menor), quando se observa ao longo da ligação do carbono quiral em direcção ao grupo com menor prioridade. A prioridade dos grupos baseia-se no seu número atómico (por ordem do seu número atómico decrescente). Uma lista parcial de prioridades e uma descrição da estereoquímica podem ser encontradas em "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J.H. Fletcher, et al., editores, 1974) na páginas 103-120.

Um indivíduo com conhecimentos médios da técnica pode preparar os estereoisómeros e os enantiómeros específicos dos compostos da invenção presente, utilizando técnicas e processos que são bem conhecidos, tais como os descritos por Eliel e Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, Capítulo 7; Separation of Stereoisomers, Resolution, Racemization; e em Collet e Wilen, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley & Sons, Inc., 1981. Por exemplo, é possível preparar estereoisómeros e enantiómeros específicos por síntese estereoespecífica recorrendo a matérias-primas enantiomérica e geometricamente puras, ou a matérias-primas enantiomérica ou geometricamente enriquecidas. Para além disto, pode resolver-se os estereoisómeros e enantiómeros específicos, recuperando-se por técnicas tais como a cromatografia sobre fases estacionárias quirais, a resolução anzimática, ou a recristalização fraccionada de sais de adição formados com reagentes utilizados com esse propósito.

A expressão "enriquecimento enantiomérico", tal como utilizado neste documento, refere-se ao aumento da quantidade de um enantiómero em comparação com o do outro. Um método conveniente de exprimir o enriquecimento enantiomérico conseguido é o conceito de excesso enantiomérico, ou "ee", que se pode calcular utilizando a equação seguinte:

$$\text{ee} = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

em que E^1 é a quantidade do primeiro enantiómero e E^2 é a quantidade do segundo enantiómero. Deste modo, se a razão inicial entre os dois enantiómeros for 50:50, tal como acontece numa mistura racémica, e se conseguir um enriquecimento enantiomérico suficiente para se obter uma razão final de 50:30, o ee em relação ao primeiro enantiómero será de 25 %. No entanto, caso a razão final seja de 90:10, o ee com respeito ao primeiro enantiómero será de 80 %. É preferido um ee superior a 90 %, é mais preferido um ee maior do que 95 %, e dá-se uma especial preferência a um ee maior do que 99 %. Uma pessoa com conhecimentos médios da técnica pode facilmente avaliar o enriquecimento enantiomérico utilizando as técnicas e procedimentos habituais, tais como cromatografia gasosa ou líquida de desempenho elevado, com coluna quirral. Um indivíduo com conhecimentos médios da técnica sabe bem seleccionar a coluna apropriada, o eluente e as condições necessárias para levar a cabo a separação do par enantiomérico. Para além disto, um indivíduo com conhecimentos

médios da técnica pode resolver os enantiómeros dos compostos com a Fórmula I utilizando os processos habituais bem conhecidos na técnica, tais como aqueles que estão descritos em J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981. Quando se utiliza neste documento, o termo "Pg" refere-se a um grupo adequado para a protecção de oxigénio ou de azoto. Os grupos protectores de azoto ou de oxigénio, tal como se utilizam neste documento, referem-se a aqueles grupos que se pretende protejam ou bloqueiem os grupos com azoto ou oxigénio contra reacções indesejáveis durante os processos sintéticos. Caso o termo "Pg", tal como se utiliza neste documento, represente um grupo protector de oxigénio, caso represente um grupo protector de azoto, esse facto tornar-se-á facilmente aparente para o indivíduo com conhecimentos médios da técnica. A adequação do grupo protector de oxigénio ou de enxofre que se utilizar dependerá das condições que forem empregues nos passos reaccionais subsequentes durante os quais é necessária a protecção, e a escolha deste grupo está bem ao alcance de um indivíduo com conhecimentos médios da técnica. Estão descritos em Greene, "Protective Groups In Organic Synthesis", 3^a Edição, (John Wiley & Sons, New York (1999)) os grupos protectores habituais para oxigénio e para azoto.

Tal como se utilizam neste documento, são os seguintes os significados dos termos e expressões que se seguem: "i.v." significa por via endovenosa; "p.o." significa por via oral; "i.p." significa por via intraperi-

toneal; "s.c." significa por via subcutânea; "eq" ou "equiv." significa equivalentes; "g" significa gramas; "Kg" significa quilogramas; "mg" significa miligramas; " μg " significa microgramas; "L" significa litros; "mL" significa mililitros; " μL " significa microlitros; "mol" refere-se a moles; "mmol" significa milímoles; "M" significa molar; "mM" significa milimolar; "nM" significa nanomolar; " μM " significa micromolar; "N" significa normal; "psi" significa libras por polegada quadrada; "mm Hg" significa milímetros de mercúrio; "min" significa minutos; "h" significa horas; "°C" significa graus Celsius; " δ " refere-se a partes por milhão para campos mais pequenos em relação ao tetrametilsilano; "MHz" significa megaHertz; "CCF" significa cromatografia em camada fina; "HPLC" significa cromatografia líquida de elevado desempenho; " R_t " significa período de retenção; "UV" significa ultravioleta; "nm" significa nanómetros; "Anal" significa analítico; "Calcd" significa calculado; "pf" ou "p.f." significa ponto de fusão; " CDCl_3 " significa clorofórmio-d₃; "THF" significa tetra-hidrofurano; "DMF" significa N,N-dimetilformamida; "DMSO" refere-se a sulfóxido de dimetilo; "DMSO-d₆" significa sulfóxido de dimetilo d₆; "EtOAc" significa acetato de etilo; "MeOH" significa metanol; "EtOH" significa etanol; "i-PrOH" significa isopropanol; "Et₂O" significa éter dietílico; "MTBE" significa éter metil- terc-butílico; "DMEA" significa N,N-dimetiletilamina; "Na₂SO₄" significa sulfato de sódio; "MgSO₄" significa sulfato de magnésio; "Na₂CO₃" significa carbonato de sódio; "K₂CO₃" significa carbonato de potássio; "NaHCO₃" significa bicarbonato de

sódio; "Na₂S₂O₃" significa tiossulfato de sódio; "NaOH" significa hidróxido de sódio; "HCl" significa ácido clorídrico ou cloreto de hidrogénio; "H₂O₂" significa peróxido de hidrogénio; "NaH" significa hidreto de sódio; "LDA" significa di-isopropilamideto de lítio; "CH₂Cl₂" significa diclorometano; "NH₄OH" significa hidróxido de amónio; "NH₄Cl" significa cloreto de amónio; "NH₃" significa amoníaco; e "Al-Ni" significa alumínio-níquel.

Também tal como se utiliza neste documento, "K_d" significa a constante de equilíbrio de dissociação para um complexo ligando-receptor; "K_i" significa a constante de equilíbrio de dissociação para um complexo fármaco-receptor, e indica a concentração de fármaco que se ligará a metade dos locais de ligação, no equilíbrio; "IC₅₀" significa a concentração de um agente da qual resulta 50 % da máxima resposta inibitória possível para esse agente; "IC₅₀" também significa a concentração de um agente da qual resulta 50 % de substituição de um ligando que se liga ao receptor; "EC₅₀" significa a concentração de um agente de que resulta 50 % da resposta máxima possível para esse agente; e "ED₅₀" significa a dose de um agente terapêutico que se administrou, à qual se observa 50 % da resposta máxima possível a esse agente.

Tal como se utiliza neste documento, o termo "alquilo (C₁-C₄)" significa uma cadeia alifática linear ou ramificada, monovalente, saturada, com 1 a 4 átomos de carbono, e inclui, mas não se limita a, metilo, etilo, n-

propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo e outros semelhantes.

Tal como se utiliza neste documento, o termo "alquilo (C_1-C_6)" significa uma cadeia alifática linear ou ramificada, monovalente, saturada, com 1 a 6 átomos de carbono, e inclui, mas não se limita a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, e outros semelhantes. Deve entender-se que o termo "alquilo (C_1-C_4)" está incluído na definição do termo "alquilo (C_1-C_6)".

Tal como se utilizam neste documento, os termos "Me", "Et", "Pr", "i-Pr", "Bu" e "t-Bu" referem-se respetivamente a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo e *terc*-butilo.

Tal como se utiliza neste documento, o termo "alcoxilo (C_1-C_4)" refere-se a um átomo de oxigénio ao qual se liga uma cadeia saturada alifática, linear ou ramificada, monovalente, contendo 1 a 4 átomos de carbono, e inclui, mas não se limita a, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, e outros semelhantes. Tal como se utiliza neste documento, o termo "alcoxilo (C_1-C_6)" refere-se a um átomo de oxigénio ao qual se liga uma cadeia saturada alifática, linear ou ramificada, monovalente, contendo 1 a 6 átomos de carbono, e inclui, mas não se limita a, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, n-pentoxilo, n-hexoxilo, e outros

semelhantes. Deve entender-se que o termo "alcoxilo (C_1-C_4)" está incluído na definição do termo "alcoxilo (C_1-C_6)". Tal como se utiliza neste documento, os termos "halo", "halogeneto" ou "hal" ou "Hal" referem um átomo de cloro, bromo, iodo ou flúor, a não ser aonde seja especificado algo em contrário neste documento.

Tal como se utiliza neste documento, o termo "halo-alquilo (C_1-C_4)" significa uma cadeia alifática linear ou ramificada, monovalente, saturada, com 1 a 4 átomos de carbono, contendo um ou mais grupos halo ligados a um ou mais dos seus átomos de carbono. Tal como se utiliza neste documento, o termo "halo-alquilo (C_1-C_6)" significa uma cadeia alifática linear ou ramificada, monovalente, saturada, com 1 a 6 átomos de carbono, contendo um ou mais grupos halo ligados a um ou mais dos seus átomos de carbono. Entende-se que o termo "halo-alquilo (C_1-C_4)" está incluído na definição do termo "halo-alquilo (C_1-C_6)". Incluem-se nos exemplo típicos de "halo-alquilo (C_1-C_4)" ou de "halo-alquilo (C_1-C_6)", CF_3 , CHF_2 , CH_2F , e outros semelhantes. Tal como se utiliza neste documento, o termo "halo-alcoxilo (C_1-C_4)" significa um átomo de oxigénio contendo como substituinte uma cadeia alifática monovalente saturada, linear ou ramificada, com 1 a 4 átomos de carbono, e contendo além disto um ou mais grupos halo ligados a um ou mais dos átomos de carbono. Tal como se utiliza neste documento, o termo "halo-alcoxilo (C_1-C_6)" significa um átomo de oxigénio contendo como substituinte uma cadeia alifática monovalente saturada,

linear ou ramificada, com 1 a 6 átomos de carbono, e contendo além disto um ou mais grupos halo ligados a um ou mais dos átomos de carbono. Entende-se que o termo "halo-alcoxilo (C_1-C_4)" está incluído na definição de "halo-alcoxilo (C_1-C_6)". Incluem-se nos exemplos típicos de "halo-alcoxilo (C_1-C_4)" ou de "halo-alcoxilo (C_1-C_6)", OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , e outros semelhantes. Tal como se utiliza neste documento, o termo "arilo" significa um grupo monovalente cíclico aromático e inclui grupos tais como fenilo, naftilo e outros semelhantes.

Tal como se utiliza neste documento, o termo "heteroarilo" refere-se a grupos monovalentes monocíclicos aromáticos com 5 ou 6 membros, contendo um a quatro heteroátomos cada um deles independentemente seleccionado de entre o conjunto constituído por oxigénio, enxofre e azoto. Entende-se que os átomos restantes do grupo são de carbono e que o grupo pode estar ligado, por exemplo, à estrutura com a Fórmula I, através de qualquer um dos átomos ao sistema cílico desde que se obtenha uma estrutura estável. Incluem-se nos exemplos de grupos heterocíclicos típicos, os grupos furanilo, tiofenilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, e triazinilo, e outros semelhantes.

Tal como se utiliza neste documento, o termo " N,N -dialquil(C_1-C_4)amino" refere-se a um átomo de azoto

substituído com duas cadeias alifáticas monovalentes, lineares ou ramificadas, saturadas, com 1 a 4 átomos de carbono. Incluem-se no termo "N,N-dialquil(C₁-C₆)amina", N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂, e outros semelhantes. O termo "NH-alquilamina(C₁-C₄)" refere-se a um átomo de azoto substituído com uma única cadeia alifática monovalente, linear ou ramificada, saturada, com 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como será entendido pelos indivíduos com conhecimentos médios na técnica, algumas das espécies heterocíclicas dos compostos com a Fórmula I podem existir sob a forma de isómeros posicionais e sob forma de tautómeros. Por exemplo, sabe-se que o tetrazole existe sob forma de estruturas tautoméricas:



De forma semelhante, os triazoles existem sob duas formas isoméricas posicionais, o 1,2,4-triazole e o 1,2,3-triazole. Cada uma destas formas podem existir como estruturas tautoméricas. A invenção presente contempla todos os isómeros posicionais, todas as formas tautoméricas individuais, bem como qualquer combinação destas.

A designação "—" refere-se a uma ligação que se dirige para fora do plano do papel em direcção ao observador.

A designação "saída" refere-se a uma ligação que se dirige para fora do plano do papel, afastando-se do observador.

Tal como se utiliza neste documento, o termo "receptor de androgénio" ou "AR" refere-se ao subtipo de receptor de androgénio, de entre a classe maior de receptores nucleares de hormonas, que se liga à hormona androgénica, testosterona, a título de ser o seu ligando conhecido. A expressão "modulador do receptor de androgénio" ou ainda "modulador de androgénio" ou "modulador de AR" tal como se utiliza neste documento, refere-se aos ligandos de receptores nucleares de hormonas que se ligam ao subtipo AR e que modulam (isto é, agonizam, agonizam parcialmente, antagonizam parcialmente, antagonizam) a actividade do receptor. A título de concretização específica, a invenção presente proporciona moduladores selectivos do receptor de androgénio (SARM), que apresentam propriedades androgénicas em determinados tecidos (por exemplo no músculo e/ou nos ossos), enquanto apresentam concomitantemente efeitos antiandrogénicos noutras tecidos tais como na próstata ou no fígado. Em alternativa, os SARM da invenção presente podem apresentar actividade agonista nos tecidos anabólicos tais como o músculo ou os ossos, e no entanto apresentar apenas actividade de agonista parcial ou actividade de antagonista em tecidos tais como a próstata ou as vesículas seminais.

Tal como pode ser entendido por um indivíduo com

conhecimentos da técnica, as patologias fisiológicas podem apresentar-se a título de estados "crónicos", ou como episódios "agudos". O termo "crónico", tal como se utiliza neste documento, significa um estado com uma progressão lenta e uma duração longa. Como tal, um estado crónico é tratado quando é diagnosticado, e o tratamento continua durante o decurso da doença. Ao contrário, o termo "agudo" significa um acontecimento exacerbado ou um ataque, com uma duração curta, seguindo-se um período de remissão. Deste modo, o tratamento das disfunções patológicas contempla tanto acontecimentos agudos como estados crónicos. Num acontecimento agudo, administra-se o composto quando os sintomas aparecem e interrompe-se quando os sintomas desaparecem. Tal como se descreveu acima, trata-se um estado crónico todo ao longo do decurso da doença.

Tal como se utiliza neste documento, o termo "paciente" refere-se a um mamífero, tal como um ratinho, um gerbil, um porquinho-da-índia, um rato, um cão ou um humano. Entende-se, no entanto, que o paciente preferido é um humano. Tal como se utilizam neste documento, os termos "tratando", "tratamento", ou "tratar" significam todos eles aliviar os sintomas, eliminar a causa dos sintomas resultantes quer numa base temporária, quer permanente, e impedir, tornar mais lento o aparecimento, ou inverter a progressão ou a severidade dos sintomas resultantes da patologia ou do estado definido. Como tal, os métodos de tratamento proporcionados por esta invenção incluem a administração terapêutica e profilática.

Tal como se utiliza neste documento, a expressão "quantidade eficaz" refere-se à quantidade ou dose do composto, para administração única ou múltipla ao paciente, que proporciona o efeito pretendido no paciente que se está a diagnosticar ou a tratar. Uma quantidade eficaz pode ser facilmente determinada pelo médico assistente, a título de indivíduo com conhecimentos técnicos, pela utilização de técnicas conhecidas e pela observação de resultados obtidos em circunstâncias análogas. Ao determinar a quantidade eficaz ou a dose do composto a administrar, o médico assistente leva em conta um conjunto de factores, incluindo, mas não se limitando a: a espécie de mamífero; o seu tamanho, a sua idade, e o seu estado geral de saúde; o grau de envolvimento ou a severidade da doença envolvida; a resposta do paciente individual; o composto específico que se administra; o modo de administração; as características de biodisponibilidade da preparação que se administra; o regime de dose seleccionado; a utilização concomitante de outros medicamentos; e outra circunstâncias relevantes.

Uma dose diária típica conterá a título de quantidade eficaz entre cerca de 0,001 mg/kg e cerca de 100 mg/kg de um composto activo da invenção presente. Preferivelmente, a dose diária conterá a título de quantidade eficaz entre cerca de 0,05 mg/kg e cerca de 50 mg/kg do composto da invenção presente.

Uma via preferida para se administrarem os

compostos empregues na invenção presente é a administração por via oral, quer se administrem por si sós, quer em combinação com outros agentes terapêuticos. A administração por via oral, no entanto, não é a única via, nem mesmo a única via preferida. Incluem-se em outras vias preferidas de administração as vias transdérmica, percutânea ou subcutânea, pulmonar, endovenosa, intramuscular, intranasal, intraperitoneal, bucal, sublingual, ou intra-rectal. Quando se administrar o modulador de AR em conjunto com outros compostos, um dos compostos pode ser administrado por uma via, tal como a via oral, e o outro pode ser administrado por via transdérmica, percutânea ou subcutânea, pulmonar, endovenosa, intramuscular, intranasal, intraperitoneal, bucal, sublingual, ou intra-rectal, consoante as circunstâncias específicas o ditarem. Pode variar-se a via de administração como se pretender, adentro dos limites impostos pelas propriedades físicas dos compostos e pela vantagem do paciente e do indivíduo que administrar os cuidados. Os compostos empregues na invenção presente podem ser administrados em composições farmacêuticas e, portanto, composições farmacêuticas incorporando compostos da invenção presente são concretizações importantes da invenção presente. Tais composições devem assumir uma forma física que seja fisicamente aceitável, mas a administração oral de composições farmacêuticas é especialmente preferida. Essas composições farmacêuticas contêm, a título de ingrediente activo, uma quantidade eficaz de composto com a Fórmula I, incluindo os sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico e os seus

hidratos, quantidade eficaz esta que se relaciona com a dose diária do composto a ser administrado. Cada unidade de dosagem pode conter a dose diária de um determinado composto, ou pode conter uma fracção da dose diária, tal como entre metade e um terço da dose. A quantidade de cada composto que estará contida em cada unidade de dosagem depende da identidade do composto específico que se seleccionou para a terapia, e de outros factores tais como a indicação para a qual ele é administrado. Podem formular-se as composições farmacêuticas da invenção presente de modo a proporcionar uma libertação rápida, prolongada, ou a termo do ingrediente activo, após a sua administração ao paciente, empregando procedimentos bem conhecidos.

A descrição que se segue proporciona procedimentos típicos para se prepararem composições farmacêuticas incorporando os compostos da invenção presente. No entanto, quanto se segue não é de modo algum destinado a limitar o âmbito das composições farmacêuticas proporcionadas pela invenção presente.

Formulam-se preferivelmente as composições sob uma forma de unidade de dosagem, contendo cada dosagem entre cerca de 1 e cerca de 500 mg de cada composto individualmente ou sob uma forma de uma unidade de dosagem, mais preferivelmente entre cerca de 5 e cerca de 300 mg (por exemplo 25 mg). A expressão "forma de unidade de dosagem" refere-se a uma unidade fisicamente discreta adequada a título de dosagem unitária para um paciente,

contendo cada unidade uma quantidade previamente determinada de material activo calculada para dar origem ao efeito terapêutico pretendido, em associação com um veículo, diluente ou excipiente farmacêutico adequado.

Os ingredientes inertes e o modo de fazer a formulação das composições farmacêuticas são convencionais. Podem utilizar-se nestes casos os métodos habituais de formulação empregues na ciência farmacêutica. Podem utilizar-se todos os tipos habituais de composições, incluindo comprimidos, comprimidos mastigáveis, cápsulas, soluções, soluções parentéricas, aspersões intranasais ou pós, trociscos, supositórios, pachos transdérmicos e suspensões. Em geral, as composições contêm entre cerca de 0,5 % e cerca de 50 % do composto no total, consoante as doses pretendidas e o tipo de composição a utilizar. A melhor definição da quantidade do composto, é no entanto a de "quantidade eficaz", isto é, a quantidade ou dose de cada composto que proporciona o efeito pretendido para o paciente que necessita de um tal tratamento. A actividade dos compostos empregues na invenção presente não depende da natureza da composição, portanto, seleccionam-se as composições apenas atentas a sua comodidade e a sua economia.

Preparam-se cápsulas misturando o composto com um diluente aceitável e enchendo cápsulas com a quantidade adequada da mistura. Incluem-se nos diluentes substâncias inertes em pó tais como os amidos, celulose em pó e em especial celulose cristalina e microcristalina, açúcares

tais como a frutose, o manitol e a sacarose, farinhas de grãos, e outros pós comestíveis semelhantes. Preparam-se os comprimidos por compressão directa, por granulação em húmido, ou por granulação em seco. As suas formulações incluem em geral diluentes, aglomerantes, lubrificantes e desintegrantes, bem como o composto. Incluem-se nos diluentes típicos, por exemplo, diversos tipos de amido, lactose, manitol, caulino, fosfato ou sulfato de cálcio, sais inorgânicos tais como cloreto de sódio e açúcar em pó. Também são úteis derivados de celulose em pó. São aglomerantes típicos para comprimidos substâncias tais como o amido, a gelatina e açúcares tais como a lactose, a frutose, a glucose e outros semelhantes. Também são convenientes as gomas naturais e sintéticas, incluindo a goma-arábica, os alginatos, a metilcelulose, a polivinilpirrolidona e outros semelhantes. Também se podem utilizar como aglomerantes o polietilenoglicol, a etilcelulose e ceras.

Os comprimidos são amiúde revestidos com açúcar, a título de sabor e de selante. Também se podem formular os compostos em comprimidos mastigáveis, pela utilização na formulação de grandes quantidades de substâncias com sabores agradáveis tais como o manitol, tal como é hoje em dia uma prática corrente. Também se utilizam hoje em dia com frequência formulações de comprimidos de dissolução instantânea, para assegurar que o paciente consome a forma de dosagem, e para evitar a dificuldade de engolir objectos sólidos de que se queixam alguns pacientes.

É amiúde necessário um lubrificante numa formulação de comprimido, para impedir que o comprimido se agarre aos punções na prensa. Selecciona-se o lubrificante de entre sólidos escorregadios tais como o talco, o estearato de magnésio e o de cálcio, o ácido esteárico e óleos vegetais hidrogenados.

Os desintegrantes dos comprimidos são substâncias que incham quando são molhadas para quebrar o comprimido e libertar o composto. Neles se incluem amidos, argilas, celuloses, alginatos e gomas. Mais especificamente, podem utilizar-se por exemplo amidos de milho e de batata, metilcelulose, agar, bentonite, celulose de madeira, esponja natural em pó, resinas de permuta catiónica, ácido algínico, goma de guar, polpa de citrinos e carboximetilcelulose, bem como laurilsulfato de sódio.

Utilizam-se amiúde formulações entéricas para proteger um ingrediente activo do conteúdo fortemente ácido do estômago. Essas formulações são criadas revestindo uma forma de dosagem sólida com um filme de um polímero que seja insolúvel em meios ácidos, e seja solúvel em meios básicos. São exemplos de filmes os de acetato ftalato de celulose, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetylcelulose e acetato succinato de hidroxipropilmetylcelulose. Quando se pretender administrar o composto sob a forma de um supositório, podem utilizar-se as bases habituais para supositórios. A base tradicional para supositórios é uma manteiga de cacau, que se pode

modificar pela adição de ceras para lhe aumentar ligeiramente o ponto de fusão. Também são largamente utilizadas bases para supositórios que são miscíveis com a água, em especial, polietilenoglicóis com diversas massas moleculares.

A popularidade dos pachos transdérmicos tem aumentado recentemente. Eles incluem tipicamente uma composição resinosa na qual os fármacos se dissolvem, ou se dissolvem parcialmente, a qual se mantém em contacto com a pele usando um filme que protege a composição. Já apareceram neste domínio, recentemente, muitas patentes. Também estão a ser utilizadas outras composições de pachos, mais complicadas, em especial as que possuem uma membrana furada com muitos poros, através dos quais se bombeiam os fármacos por acção osmótica.

Um indivíduo com conhecimentos médios da técnica entende que os procedimentos tais como se descreveram acima também se podem aplicar facilmente num método de tratar patologias susceptíveis à modulação do receptor de androgénio, e em especial a fragilidade, a osteoporose, a osteopenia, e a disfunção sexual masculina e feminina.

Quando são utilizados em conjunto com os métodos e as práticas da invenção presente, os compostos e as composições da invenção presente podem ser administrados quer por si sós, quer em conjunto com agentes terapêuticos convencionais utilizados para tratar cada patologia ou

estado, específico. Quando os compostos ou as composições da invenção presente são utilizados como parte de uma combinação, o composto ou a composição que incluem a Fórmula I podem ser administrados em separado ou integrando uma formulação que inclua o agente terapêutico com o qual se pretende fazer a combinação.

Terapia de combinação para a Osteoporose:

Podem combinar-se de forma vantajosa agentes terapêuticos convencionais para o tratamento da osteoporose com os compostos com a Fórmula I, ou com composições que incluem um composto com a Fórmula I. Incluem-se nos agentes para o tratamento da osteoporose as terapias de substituição hormonal tais como estrogénio de equino conjugado (Premarin®), estrogénio sintético conjugado (Cenestin®), estrogénio esterificado (Estratab® ou Menest®), estropiato (Ogen® ou Ortho-est®); bem como preparações transdérmicas de estradiol tais como Alora®, Climara®, Estraderm®, e Vivelle®. Também se encontram disponíveis formulações de combinação de estrogénio-progestina para o tratamento da osteoporose, incluindo Prempro® (estrogénio de equino conjugado e acetato de medroxiprogesterona), Premphase® (estrogénio de equino conjugado e norgestimato), Ortho-Prefest® (estradiol e norgestimato), Femhrt® (etinilestradiol e acetato de noretindrona), e Combipatch (estradiol transdérmico e acetato de noretindrona). Incluem-se nos outros tratamentos convencionais da osteoporose que se podem combinar com os compostos ou com as composições da

invenção presente, os bisfosfonatos tais como o alendronato (Fosamax®), o risedronato (Actonel®), e o pamidronato (Aredia®); moduladores selectivos do receptor de estrogénio (SERM) tais como o raloxifene (Evista®); calcitonina (Calcimar® ou Miacalcin®); hormona paratiróide (Forteo®); cálcio; Vitamina D; diuréticos (para diminuir a excreção de Ca²⁺); fluoreto; e androgénios (testosterona ou 5α-di-hidrotestosterona).

Deste modo, uma formulação para terapia de combinação o tratamento da osteoporose inclui:

Ingrediente (A1): um composto com a Fórmula I;

Ingrediente (A2): um ou mais co-agentes que sejam convencionais para o tratamento da osteoporose, seleccionados de entre o conjunto constituído por Premarin®, Cenestin®, Estratab®, Menest®, Ogen®, Ortho-est®, Alora®, Climara®, Estraderm®, Vivelle®, Prempre®, Premphase®, Ortho-Prefest®, Femhrt®, Combipatch®, Fosamax®, Actonel®, Aredia®); Evista®; Calcimar®, Miacalcin®, Forteo®, cálcio, Vitamina D, diuréticos, fluoreto, testosterona, e 5α-di-hidrotestosterona;

e opcionalmente

Ingrediente (A3): um veículo, diluente ou excipiente aceitável do ponto de vista farmacêutico.

Aspectos Específicos da Invenção

As listas que se seguem referem diversos grupos de substituintes específicos e de variáveis específicas para os compostos com a Fórmula I. Entender-se-á que os compostos com a Fórmula I que apresentem esses substituintes ou variáveis específicas, bem como os métodos e as utilizações empregando esses compostos, representam aspectos específicos da invenção presente. Será entendido além disto que cada um destes conjuntos de substituintes específicos e de variáveis específicas pode ser combinado com outros agrupamentos proporcionados, para criar ainda outros aspectos específicos dos compostos, métodos e utilizações da invenção presente.

Deste modo, um aspecto específico da invenção presente é aquele em que o composto com a Fórmula I seja um composto em que

(a) R¹ represente ciano, halo, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), halo-alcoxilo (C₁-C₄), C(=S)NH₂, CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, COR^{1a}, OR^{1b}, SO₂R^{1c}, NHCOR^{1d}, ou um grupo heteroarilo com 5 ou 6 membros substituído opcionalmente com 1 ou com 2

substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), halo, halo-alquilo (C_1-C_4), ou halo-alcoxilo (C_1-C_4);

(b) R^1 represente ciano, halo, alquilo (C_1-C_4), CF_3 , OCF_3 , CHF_2 , $OCHF_2$, $CH=NOCH_3$, $CH=NOCH_2CH_3$, $C(NOCH_3)CH_3$, $C(NOCH_2CH_3)CH_3$, COR^{1a} , OR^{1b} , SO_2R^{1c} , $NHCOR^{1d}$, ou um grupo heteroarilo com 5 ou 6 membros substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), halo, halo-alquilo (C_1-C_4), ou halo-alcoxilo (C_1-C_4);

(c) R^1 represente ciano, halo, alquilo (C_1-C_4), CF_3 , OCF_3 , CHF_2 , $OCHF_2$, $CH=NOCH_3$, $CH=NOCH_2CH_3$, $C(NOCH_3)CH_3$, $C(NOCH_2CH_3)CH_3$, $C=OR^{1a}$ em que R^{1a} represente hidrogénio, hidroxilo, metilo, metoxilo, etoxilo, amino, ou trifluorometilo; OR^{1b} em que R^{1b} represente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ou ciclopropilmetilo; SO_2R^{1c} em que R^{1c} represente metilo ou etilo; $NHCOR^{1d}$ em que R^{1d} represente metoxilo ou etoxilo; ou um grupo heteroarilo com 5 ou 6 membros substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente

seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), halo, halo-alquilo (C_1-C_4), ou halo-alcoxilo (C_1-C_4);

(d) R^1 represente ciano, halo, alquilo (C_1-C_4), CF_3 , OCF_3 , CHF_2 , $OCHF_2$, $CH=NOCH_3$, $CH=NOCH_2CH_3$, $C(NOCH_3)CH_3$, $C(NOCH_2CH_3)CH_3$, COR^{1a} em que R^{1a} represente hidrogénio, hidroxilo, metilo, metoxilo, etoxilo, amino, ou trifluorometilo; OR^{1b} em que R represente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ou ciclopripilmetilo; SO_2R R^{1c} em que R^{1c} represente metilo ou etilo; $NHCOR$ R^{1d} em que R^{1d} represente metoxilo ou etoxilo; ou um grupo heteroarilo com 5 a 6 membros seleccionado de entre o conjunto constituído por furanilo, tiofenilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiazidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, pirazinlilo, e triazinilo, cada um deles substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), halo, haloalquilo (C_1-C_4), ou halo-alcoxilo (C_1-C_4);

(e) R^1 represente ciano, halo, alquilo (C_1-C_4), CF_3 , OCF_3 , CHF_2 , $OCHF_2$, $CH=NOCH_3$, $CH=NOCH_2CH_3$, $C(NOCH_3)CH_3$, $O C(NOCH_2CH_3)CH_3$, COR^{1a} em que R^{1a} represente hidrogénio, hidroxilo, metilo, metoxilo, etoxilo, amino, ou trifluorometilo; OR^{1b} em que R^{1b} represente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ou ciclopropilmetilo; SO_2R^{1c} em que R^{1c} represente metilo ou r etilo; $NHCOR^{1d}$ em que R^{1d} represente metoxilo ou etoxilo; ou um grupo heteroarilo com 5 ou com 6 membros, seleccionado de entre o conjunto constituído por tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, cada um deles substituído opcionalmente com 1 ou com 2 substituintes seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por amino, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), halo, halo-alquilo (C_1-C_4), ou halo-alcoxilo (C_1-C_4);

(f) R^1 represente ciano, bromo, cloro, fluoro, metilo, CF_3 , OCF_3 , CHF_2 , $OCHF_2$, $CH=NOCH_3$, $CH=NOCH_2CH_3$, $C(NOCH_3)CH_3$, $C(NOCH_2CH_3)CH_3$, COR^{1a} em que R^{1a} represente hidrogénio, hidroxilo, metilo, metoxilo, etoxilo, amino, ou trifluorometilo; OR^{1b} em que R^{1b} represente metilo,

etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ou ciclopropilmetilo; SO_2R^{1c} em que R^{1c} represente metilo ou etilo; NHCOR^{1d} em que R^{1d} represente metoxilo ou etoxilo; ou um grupo heteroarilo com 5 ou 6 membros, seleccionado de entre o conjunto constituído por tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, cada um deles substituído opcionalmente com um primeiro substituinte seleccionado de entre o conjunto constituído por ciano, amino, alquilo ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$), ou halo, e um segundo substituinte que seja alquilo ($\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$);

(g) R^1 represente ciano, bromo, cloro, fluoro, metilo, CF_3 , OCF_3 , CHF_2 , OCHF_2 , CH=NOCH_3 , $\text{CH=NOCH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{NOCH}_3)\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{NOCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$, COR^{1a} em que R^{1a} represente hidrogénio, hidroxilo, metilo, metoxilo, etoxilo, amino, ou trifluorometilo; OR^{1b} em que R^{1b} represente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ou ciclopropilmetilo; SO_2R^{10} em que R^{1c} represente metilo ou etilo; NHCOR^{1d} em que R^{1b} represente metoxilo ou etoxilo; ou um grupo heteroarilo com 5 ou 6 membros, seleccionado de entre o conjunto constituído por tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, piridi-

nilo, piradazinilo, pirimidinilo, cada um dos quais substituído opcionalmente com um primeiro substituinte seleccionado de entre o conjunto constituído por amino, metilo, ou fluoro, e um segundo substituinte que seja metilo;

São proporcionados aspectos específicos adicionais da invenção presente pelos compostos com a Fórmula I nos quais:

(a) R represente hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxilo, etoxilo, fluoro, bromo, cloro, ou R^1 e R^2 formam em conjunto um grupo com a fórmula



(b) R^2 represente hidrogénio, metilo, fluoro, bromo, cloro, ou R^1 e R^2 formem em conjunto um grupo com a fórmula



(c) R^2 represente hidrogénio, metilo, etilo,

propilo, isopropilo, metoxilo, etoxilo, fluoro, bromo, ou cloro; ou

(d) R^2 represente hidrogénio, metilo, fluoro, bromo, ou cloro;

Mais aspectos adicionais da invenção presente são proporcionados por compostos com a Fórmula I nos quais:

(a) R^3 represente $NHCOR^{3a}$ ou $NHSO_2R^{3b}$, em que R^{3a} e R^{3b} representem cada um deles independentemente em cada sua ocorrência metilo, etilo, isopropilo, $CH(C_2H_5)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CF_3 , CHF_2 , metoxilo, etoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, ou $N(CH_3)OCH_3$;

(b) R^3 represente $NHCOR^{3a}$ em que R^{3a} represente em cada uma das suas ocorrências metilo, etilo, isopropilo, $CH(C_2H_5)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CF_3 , metoxilo, etoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, $NH(CH_3)$, ou $N(CH_3)_2$; ou R^3 represente $NHSO_2R^{3b}$, em que R^{3b} represente em cada uma das suas ocorrências ciclopropilo, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, ou $N(CH_3)OCH_3$; ou

(c) R^3 represente $NHCOR^{3a}$ em que R^{3a} represente isopropilo;

São proporcionados ainda outros aspectos específicos adicionais da invenção presente pelos compostos com a Fórmula I em que:

- (a) R⁴ represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, metilo, metoxilo, CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, NH(CH₃), NH(C₂H₅), N(CH₃)₂, NHSO₂CH₃, ou COOCH₃; ou um grupo heteroarilo com 5 ou 6 membros substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, alquilo(C₁-C₄), ou halo;
- (b) R⁴ represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, metilo, metoxilo, CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, NH(CH₃), NH(C₂H₅), N(CH₃)₂, NHSO₂CH₃, ou COOCH₃; ou um grupo heteroarilo com 5 ou 6 membros seleccionado de entre o conjunto constituído por furanilo, tiofenilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazo-

lilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, e triazinilo, substituídos opcionalmente com um ou com dois substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, alquilo (C_1-C_4), ou halo;

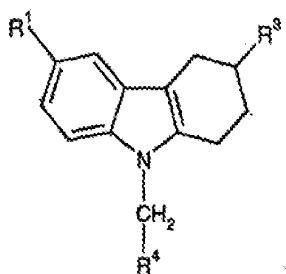
(c) R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, metilo, metoxilo, CF_3 , OCF_3 , CHF_2 , $OCHF_2$, $NH(CH_3)$, $NH(C_2H_5)$, $N(CH_3)_2$, $NHSO_2CH_3$, ou $COOCH_3$; ou um grupo heteroarilo com 5 ou com 6 membros, seleccionado de entre o conjunto constituído por tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, ou pirazinilo, cada um dos quais substituído opcionalmente com um ou com dois substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, alquilo (C_1-C_4), ou halo;

(d) R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou com 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, metilo, metoxilo, CF_3 , OCF_3 , CHF_2 , $OCHF_2$, $NH(CH_3)$, $NH(C_2H_5)$, $N(CH_3)_2$,

NHSO₂CH₃, ou COOCH₃; ou um grupo heteroarilo com 5 ou com 6 membros seleccionado de entre o conjunto constituído por tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, ou pirazinilo, todos eles substituídos opcionalmente com um ou com dois substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, metilo, fluoro, ou cloro;

(e) R⁴ represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou com 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, metilo, metoxilo, CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, NH(CH₃), NH(C₂H₅), N(CH₃)₂, NHSO₂CH₃, ou COOCH₃; ou um grupo heteroarilo com 5 ou 6 membros seleccionado de entre o conjunto constituído por tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, ou pirazinilo, todos eles substituídos opcionalmente com um substituinte independentemente seleccionado de entre o conjunto constituído por amino, metilo, fluoro, ou cloro;

São proporcionadas ainda mais concretizações específicas da invenção presente pelos compostos com as Fórmulas I(a), I(b), e I(c), adiante:



Fórmula I(a)

na qual,

R¹ represente ciano, halo, alcoxilo (C₁-C₄), halo-alcoxilo (C₁-C₄), CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, ou COH;

R³ represente NHCOR^{3a};

R^{3a} represente alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), ciclopropilo, ciclobutilo, NH-alquil(C₁-C₄)amina, ou N,N-dialquil(C₁-C₆)amina; e

R⁴ represente um grupo heteroarilo com 5 ou com 6 membros substituído opcionalmente com 1 ou com 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, alquilo (C₁-C₄), ou halo, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

São proporcionados mais aspectos específicos do composto com a Fórmula I(a) pelos compostos nos quais:

(a) R¹ represente ciano, fluoro, bromo, cloro,

metoxilo, OCF_3 , OCHF_2 , $\text{CH}=\text{NOCH}_3$, $\text{CH}=\text{NOCH}_2\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{NOCH}_3)\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{NOCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$, ou COH ;

(b) R^1 represente ciano, fluoro, bromo, cloro, metoxilo, OCF_3 , $\text{CH}=\text{NOCH}_3$, ou COH ;

(c) R^1 represente ciano, bromo, metoxilo, OCF_3 , $\text{CH}=\text{NOCH}_3$, ou COH ;

(d) R^1 represente ciano, metoxilo, OCF_3 , $\text{CH}=\text{NOCH}_3$, ou COH ;

(e) R^1 represente ciano;

(f) R^1 represente metoxilo;

(g) R^1 represente OCF_3 ;

(h) R^1 represente $\text{CH}=\text{NOCH}_3$; ou

(i) R^1 represente COH .

São proporcionados aspectos adicionais do composto com a Fórmula I(a) pelos compostos nos quais :

(a) R^3 represente NHCOR^{3a} , em que R^{3a} represente alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alcoxilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), ciclopropilo, ou $\text{N,N-dialquil(C}_1\text{-C}_6\text{)amina}$;

- (b) R^3 represente $NHCOR^{3a}$, em que R^{3a} represente isopropilo, metoxilo, ciclopropilo, ou $N(CH_3)_2$;
- (c) R^3 represente $NHCOR^{3a}$, no qual R^{3a} representa isopropilo;
- (d) R^3 represente $NHCOR^{3a}$, em que R^{3a} represente metoxilo;
- (e) R^3 represente $NHCOR^{3a}$, em que R^{3a} represente ciclopropilo;
- (f) R^3 represente $NHCOR^{3a}$, em que R^{3a} represente $N(CH_3)_2$;

São proporcionados ainda mais aspectos adicionais específicos do composto Fórmula I (apelos compostos nos quais:

- (a) $R<4>$ represente um grupo heteroarilo com 5 ou 6 membros, seleccionado de entre o conjunto constituído por furanilo, tiofenilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, pirazinlilo, e triazinilo, qualquer deles

substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, alquilo (C_1-C_4), ou halo;

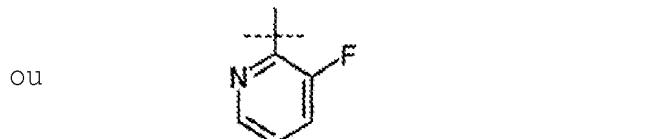
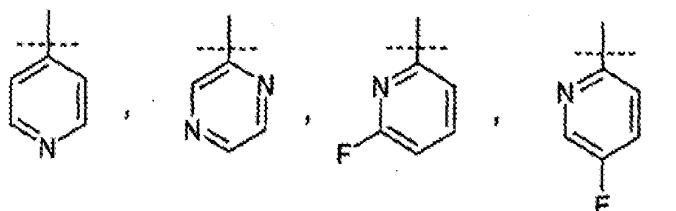
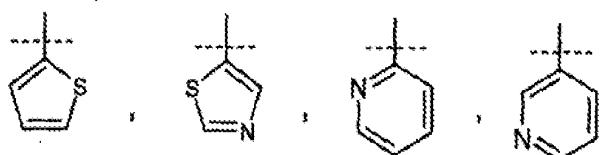
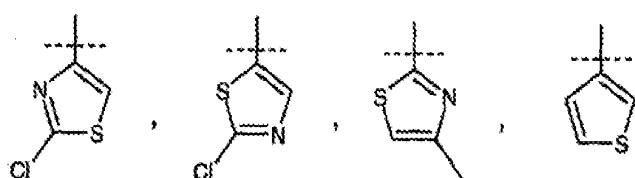
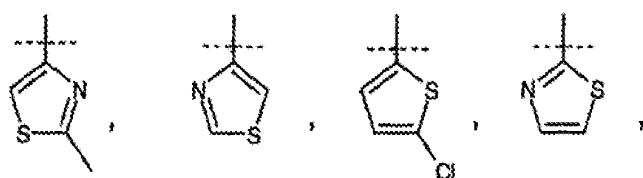
(b) R^4 represente um grupo heteroarilo com 5 a 6 membros, seleccionado de entre o conjunto constituído por tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, ou pirazinilo, qualquer um deles substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, alquilo (C_1-C_4), ou halo;

(c) R^4 represente um grupo heteroarilo com 5 a 6 membros seleccionado de entre o conjunto constituído por tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, ou pirazinilo, qualquer um deles substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, metilo, cloro, ou fluoro;

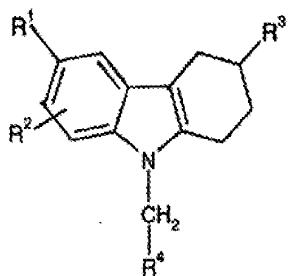
(d) R^4 represente um grupo heteroarilo com 5 a 6 membros seleccionado de entre o conjunto constituído por tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, ou pirazinilo, cada um dos quais substituído opcionalmente com um substituinte

seleccionado de entre o conjunto constituído por amino, metilo, cloro, ou fluoro;

(e) R^4 represente um dos seguintes grupos



São proporcionadas concretizações ainda mais específicas da invenção presente pelos compostos com a Fórmula I(b), adiante:



Fórmula I(b)

na qual,

R^1 represente hidrogénio, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4), halo-alcoxilo (C_1-C_4), $C(=S)NH_2$, $CH=NOCH_3$, $CH=NOH$, COR^{1a} , OR^{1b} , SO_2R^{1c} , $NHCOR^{1d}$;

R^{1a} represente hidrogénio, amino, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), ou halo-alquilo (C_1-C_4);

R^{1b} represente alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, ou ciclopropilmetilo;

R^{1c} represente alquilo (C_1-C_4);

R^{1d} represente alcoxilo (C_1-C_4);

R^2 represente hidrogénio, halo, alquilo (C_1-C_4), ou alcoxilo (C_1-C_4), ou R^1 e R^2 em conjunto representem um grupo com a fórmula



R^3 represente $NHCOR^{3a}$ ou $NHSO_2R^{3b}$;

R^{3a} e R^{3b} representam independentemente em cada uma das suas ocorrências alquilo (C_1-C_6), halo-alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, NH-alquil(C_1-C_4)amina, N,N-dialquil(C_1-C_6)amina, ou $N(CH_3)OCH_3$; e

R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente selecionados de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), halo-alquilo(C_1-C_4), halo-alcoxilo (C_1-C_4), NH-alquil(C_1-C_4)amina, N,N-dialquil(C_1-C_6)amina, $NHSO_2CH_3$, ou $COOCH_3$.

São proporcionados aspectos específicos adicionais do composto Fórmula I(b) pelos compostos nos quais:

(a) R^1 represente hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C_1-C_4), halo-alquilo(C_1-C_4), halo-alcoxilo (C_1-C_4), $CH=NOCH_3$, $CH=NOCH_2CH_3$, $C(NOCH_3)CH_3$, $C(NOCH_2CH_3)CH_3$, COR^{1a} , OR^{1b} , SO_2R^{1c} , ou $NHCOR^{1d}$;

(b) R^1 represente hidroxilo, ciano, fluoro, cloro, bromo, nitro, metilo, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, $CH=NOCH_3$, $CH=NOCH_2CH_3$, $C(NOCH_3)CH_3$, $C(NOCH_2CH_3)CH_3$, COR^{1a} , OR^{1b} , SO_2R^{10} , ou $NHCOR^{1d}$;

(c) R^1 represente hidroxilo, ciano, fluoro, cloro, bromo, nitro, metilo, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, $CH=NOCH_3$, $CH=NOCH_2CH_3$, $C(NOCH_3)CH_3$, $C(NOCH_2CH_3)CH_3$, COR^{1a} em que R^{1a} represente hidrogénio, hidroxilo, amino, metilo, metoxilo, etoxilo, ou CF_3 ; OR^{1b} em que R^{1b} represente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ou ciclopropilmetilo; SO_2R^{1c} em que R^{1c} represente metilo; ou $NHCOR^{1d}$ em que R^{1d} represente metoxilo ou etoxilo;

(d) R^1 represente ciano, fluoro, cloro, bromo, metilo, CF_3 , $OCHF_2$, OCF_3 , OCH_2F , $CH=NOCH_3$, $CH=NOCH_2CH_3$, $C(NOCH_3)CH_3$, $C(NOCH_2CH_3)CH_3$, COR^{1a} em que R^{1a} represente hidrogénio, hidroxilo, amino, metilo, metoxilo, etoxilo, ou CF_3 ; OR^{1b} em que R^{1b} represente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ou ciclopropilmetilo; SO_2R^{1c} em que R^{1c} represente metilo; ou $NHCOR^{1d}$ em que R^{1d} represente metoxilo ou etoxilo;

(e) R^1 represente ciano, fluoro, cloro, bromo, $CH=NOCH_3$, $CH=NOCH_2CH_3$, $C(NOCH_3)CH_3$, $C(NOCH_2CH_3)-CH_3$, ou OR^{1b} em que R^{1b} represente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ou ciclopropilmetilo;

(f) R^1 represente ciano;

(g) R^1 represente fluoro, bromo, ou cloro;

(h) R^1 represente $CH=NOCH_3$, $CH=NOCH_2CH_3$, $C(NOCH_3)-CH_3$, ou $C(NOCH_2CH_3)CH_3$;

(i) R^1 represente OR^{1b} em que R^{1b} represente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ou ciclopropilmetilo.

São proporcionados ainda mais aspectos particulares dos compostos com a Fórmula I(b) pelos compostos nos quais:

(a) R^2 represente hidrogénio, bromo, cloro, fluoro, metilo, ou metoxilo, ou R^1 e R^2 representem em conjunto um grupo com a fórmula



(b) R^2 represente hidrogénio, bromo, cloro, ou fluoro;

(c) R^2 represente hidrogénio, metilo ou metoxilo,

(d) R^2 represente hidrogénio ou R^1 e R^2 representem em conjunto um grupo com a fórmula



(e) R^2 represente hidrogénio.

São proporcionados ainda mais aspectos particulares dos compostos com a Fórmula I(b) pelos compostos nos quais:

(a) R^3 represente $NHCOR^{3a}$ ou $NHSO_2R^{3b}$, em que R^{3a} e R^{3b} represente independentemente em cada ocorrência metilo, etilo, isopropilo, $CH(C_2H_5)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CF_3 , CHF_2 , metoxilo, etoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, ou $N(CH_3)OCH_3$;

(b) R^3 represente $NHCOR^{3a}$ em que R^{3a} represente em cada ocorrência metilo, etilo, isopropilo, $CH(C_2H_5)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CF_3 , metoxilo, etoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, $NH(CH_3)$, ou $N(CH_3)_2$; ou R^3 represente $NHSO_2R^{3b}$, em que R^{3b} represente em cada ocorrência ciclopropilo, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, ou $N(CH_3)OCH_3$;

(c) R^3 represente $NHCOR^{3a}$ em que R^{3a} represente metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ou ciclobutilo;

(d) R^3 represente $NHCOR^{3a}$ em que R^{3a} represente isopropilo;

São proporcionados ainda mais aspectos particu-

lares dos compostos com a Fórmula I(b) pelos compostos nos quais:

(a) R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, bromo, cloro, fluoro, nitro, metilo, metoxilo, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, $NH(C_2H_5)$, $N(CH_3)_2$, $NHSO_2CH_3$, ou $COOCH_3$;

(b) R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com um primeiro substituinte seleccionado de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, bromo, cloro, fluoro, nitro, metilo, metoxilo, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, $NH(C_2H_5)$, $N(CH_3)_2$, $NHSO_2CH_3$, ou $COOCH_3$ e um segundo substituinte seleccionado de entre o conjunto constituído por bromo, cloro, fluoro, ou metilo;

(c) R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com um primeiro substituinte seleccionado de entre o conjunto constituído por ciano, bromo, cloro, fluoro, metilo, ou metoxilo, e um segundo substituinte que seja fluoro;

(d) R^4 represente um grupo fenilo substituído

opcionalmente com um substituinte selecionado de entre o conjunto constituído por ciano, bromo, cloro, fluoro, metilo, ou metoxilo,

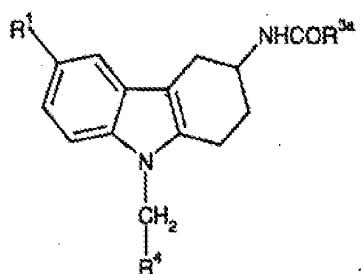
(e) R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com um grupo ciano;

(f) R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com um grupo fluoro;

(g) R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com um grupo metilo; ou

(h) R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com um grupo metoxilo.

São proporcionados mais aspectos específicos da invenção presente pelos compostos com a Fórmula I(c):



Fórmula I(c)

na qual,

R^1 represente um grupo heteroarilo com 5 a 6

membros substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, alquilo (C_1-C_4), ou halo;

R^{3a} represente alquilo (C_1-C_6), halo-alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, NH-alquil (C_1-C_4) amina, N,N-dialquil (C_1-C_6) amina, ou $N(CH_3)OCH_3$; e

R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4), halo-alcoxilo (C_1-C_4), NH-alquil (C_1-C_4) amina, N,N-dialquil (C_1-C_6) amina, $NHSO_2CH_3$, ou $COOCH_3$; ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

Outros aspectos específicos do composto com a Fórmula I(c) são proporcionados por compostos nos quais:

(a) R^1 represente um heteroarilo com 5 a 6 membros, seleccionado de entre o conjunto constituído por furanilo, tiofenilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, piazinlilo, e triazinilo, todos eles substituídos opcionalmente com 1 ou 2 substituintes

independente mente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), halo, halo-alquilo (C_1-C_4), ou halo-alcoxilo (C_1-C_4);

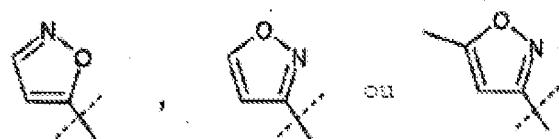
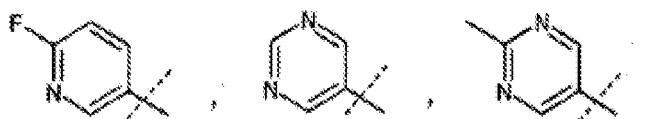
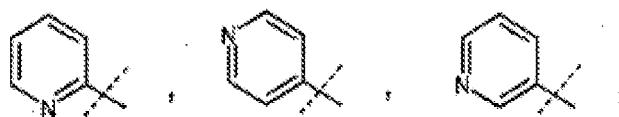
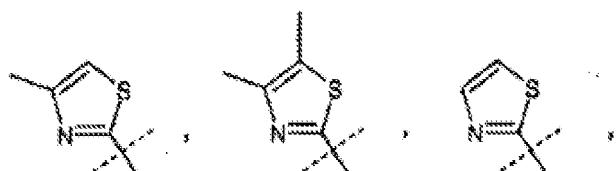
(b) R^1 represente um heteroarilo com 5 a 6 membros seleccionado de entre o conjunto constituído por tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, todos eles substituídos opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), halo, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , ou $OCHF_2$;

(c) R^1 represente um heteroarilo com 5 a 6 membros, seleccionado de entre o conjunto constituído por tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, todos eles substituídos opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, metilo, ou fluoro;

(d) R^1 represente um heteroarilo com 5 a 6 membros seleccionados de entre o conjunto constituído por tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, todos eles substituídos opcionalmente

com um primeiro substituinte seleccionado de entre o conjunto constituído por amino, metilo, ou fluoro, e um segundo substituinte que seja metilo;

(e) R¹ represente um grupo com a fórmula



São proporcionados aspectos mais específicos do composto com a Fórmula I(c) pelos compostos nos quais:

- (a) R^{3a} represente alquilo (C_1-C_6), ciclopropilo, ou ciclobutilo;
- (b) R^{3a} represente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ou ciclobutilo;
- (c) R^{3a} represente isopropilo, ciclopropilo, ou ciclobutilo; o
- (d) R^{3a} represente isopropilo.

São proporcionados aspectos mais específicos do composto com a Fórmula I(c) pelos compostos nos quais:

- (a) R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4), halo-alcoxilo (C_1-C_4), NH-alquil(C_1-C_4)amina, N,N-dialquil-(C_1-C_6)amina, $NHSO_2CH_3$, ou $COOCH_3$;

- (b) R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o

conjunto constituído por ciano, halo, alquilo (C_1-C_4), ou alcoxilo (C_1-C_4);

(c) R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por ciano, fluoro, metilo, ou metoxilo;

(d) R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com um substituinte seleccionado de entre o conjunto constituído por ciano, fluoro, metilo, ou metoxilo;

(e) R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com um grupo ciano;

(f) R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com um grupo fluoro;

(g) R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com grupo metilo; ou

(h) R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com um grupo metoxilo.

A título de um aspecto especialmente específico, a invenção presente proporciona o composto com a Fórmula I(a), na qual

R¹ represente ciano, halo, ou CH=NOCH³;

R³ represente NHCOR^{3a};

R^{3a} represente alquilo (C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), ciclopropilo, ou NH-alquil(C₁-C₄)amina; e

R⁴ represente um grupo heteroarilo com 5 a 6 membros substituído opcionalmente com um substituinte seleccionado de entre o conjunto constituído por amino, metilo, etilo, isopropilo e fluoro, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

A título de um aspecto muitíssimo específico, a invenção presente proporciona o composto com a Fórmula I(a), na qual

R¹ represente ciano ou CH=NOCH₃;

R³ represente NHCOR^{3a};

R^{3a} represente metilo, etilo, isopropilo, ou ciclopropilo; e

R⁴ represente um grupo piridina, tiazole, ou pirazina substituído opcionalmente com um substituinte seleccionado de entre o conjunto constituído por amino, metilo e fluoro, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

A título de mais um aspecto especialmente específico, a invenção presente proporciona o composto com a Fórmula I(b), na qual

R¹ represente ciano, halo, ou CH=NOCH³;

R² represente hidrogénio;

R³ represente NHCOR^{3a};

R^{3a} represente alquilo(C₁-C₆), alcoxilo (C₁-C₆), ciclopropilo, ou NH-alquil(C₁-C₄)amina; e

R⁴ represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, metilo, fluoro, e cloro, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

A título de um aspecto muitíssimo especialmente específico, a invenção presente proporciona o composto com a Fórmula I(b), na qual

R¹ represente ciano ou CH=NOCH₃;

R²> represente hidrogénio;

R<3> represente HCOR^{3a};

R^{3a} represente metilo, etilo, isopropilo, ou ciclopropilo; e

R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com um substituinte seleccionados de entre o conjunto constituído por ciano, metilo, e fluoro, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

A título de mais um aspecto especialmente específico, a invenção presente proporciona o composto com a Fórmula I(c), na qual

R^1 represente um heteroarilo com 5 a 6 membros seleccionado de entre o conjunto constituído por tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piradazinilo, e pirimidinilo, qualquer um dos quais substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, metilo, e fluoro;

R^{3a} represente alquilo (C_1-C_6), alcoxilo (C_1-C_6), ciclopropilo, ou NH-alquil(C_1-C_4)amina; e

R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, metilo, fluoro, e cloro, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

A título de um aspecto muitíssimo específico, a invenção presente proporciona o composto com a Fórmula I(c) na qual

R^1 represente um heteroarilo com 5 a 6 membros seleccionados de entre o conjunto constituído por tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piradazinilo, e pirimidinilo, qualquer um dos quais substituído opcionalmente com um substituinte seleccionado de entre o conjunto constituído por amino, metilo, e fluoro;

R^{3a} represente metilo, etilo, isopropilo, ou ciclopropilo; e

R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com um substituinte seleccionados de entre o conjunto constituído por ciano, metilo, e fluoro, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

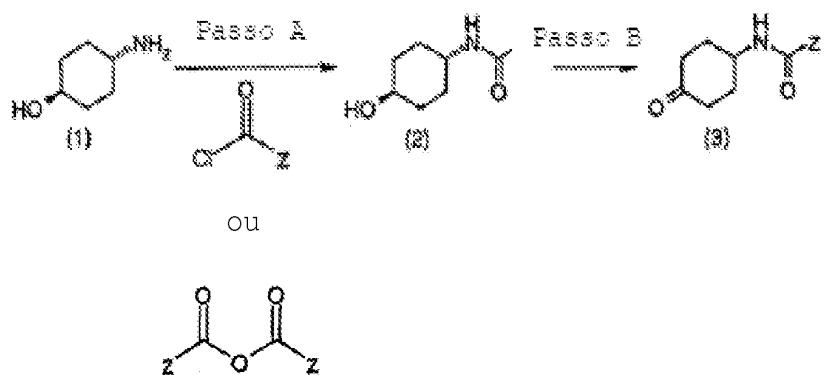
Para além disto, entender-se-á que um aspecto dos mais específicos da invenção presente é proporcionado por aqueles compostos com a Fórmula I, Fórmula I(a), Fórmula I(b), e Fórmula I(c) exemplificados neste documento. Além dito, os métodos, as utilizações, e as composições que se encontram exemplificados neste documento com compostos com a Fórmula I, Fórmula I(a), Fórmula I(b), e Fórmula I(c), são também um aspecto dos mais específicos da invenção presente.

Todos os compostos da invenção presente podem ser preparados quimicamente, por exemplo, seguindo as vias sintéticas que se descrevem nos Esquemas e/ou nas Preparações e Exemplos adiante. No entanto, não se pretende que a descrição que se segue limite de forma alguma o âmbito da invenção presente. Por exemplo, os passos sintéticos particulares para cada uma das vias descritas podem ser combinados de modos diferentes, ou utilizados em conjunto com passos de outros esquemas diferentes, para se prepararem mais compostos com a Fórmula I.

Todos os substituintes, a não ser aonde se indicar algo em contrário, são tal como se definiram acima. Os reagentes e as matérias-primas encontram-se facilmente disponíveis para indivíduos com conhecimentos médios da técnica. Por exemplo, um indivíduo com conhecimentos médios da técnica pode preparar determinados reagentes ou matérias-primas, recorrendo aos processos descritos na técnica em Khanna, I.K., et al., J. Med. Chem. (2000) **43**, 3168-3185; Erlenmeyer, H., et al. HeIv. Chim. Acta (1944), **27**, 1437-1438; McElhinney, R.S., et al., J. Med. Chem. (1998) **41**, 5265-5271; Yang, L., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., (1999) **9**, 1761-1766; Hermitage, S. A., Cardwell, K. S., Chapman, T., Cooke, J. W. B., Newton, R., Org. Process Res. Dev., (2001) **5**(1), 37-44; R. Frenette et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., (1999) **9**(16) 2391-2396; Campagne, E., Thompson, R. L., Van Werth, J. E., Journal of Medicinal & Pharmaceutical Chemistry, (1959) **1**, 577-600; Kikelj, D. e

Urleb, U., Science of Synthesis, (2002) **11**, 627-833; Tsunoda, T., et al., Tetrahedron Lett. (1996) **37**, 2459-2462. Um indivíduo com conhecimentos médios da técnica consegue preparar tetra-hidrocarbazoles utilizando a síntese indólica de Fischer tal como revista por Hughes, OPPI (1993), **25**(6), 607-32. Podem encontrar-se no WO 99/55.302 reagentes adicionais, matérias-primas, ou processos úteis. Podem fabricar-se outros reagentes necessários bem como matérias-primas por processos que são seleccionados de entre as técnicas habituais da química orgânica e heterocíclica, técnicas estas que são análogas às sínteses de compostos conhecidos estruturalmente semelhantes, e pelos processos descritos nos Exemplos adiante, incluindo quaisquer processos novos.

Esquema I



No Passo A do Esquema I, faz-se reagir um cloreto ou um anidrido de um ácido, tal como o anidrido isobutírico, com um trans-4-aminociclo-hexanol (1), substituído ou não substituído, e com trietilamina num solvente inerte

tal como o tetra-hidrofurano ou o dioxano a entre cerca de 0 e 50°C , durante entre cerca de 10 e 48 horas. Pode isolar-se o produto obtido com a estrutura de uma amida com a Fórmula (2) (na qual Z representa por exemplo um grupo alquilo pequeno, tal como isopropilo, ou cicloalquilo, O-Bn, ou alcoxilo), por diluição com água, e lavagem com éter dietílico para se removerem os produtos secundários. Pode então obter-se a amida (2) que se insolubiliza por adição de cloreto de sódio, e extracção com diclorometano. Para além disto, pode também isolar-se a amida (2) que se separa por precipitação na fase aquosa, por filtração. Outro método preferido de levar a cabo o Passo A recorre a uma base inorgânica tal como o carbonato de potássio, num solvente prótico tal como o metanol, com um cloreto de acilo, sendo preferido o cloreto de ciclopropilcarbonilo. Conduz-se a reacção a cerca de 0 a 50°C durante cerca de 10 a 48 horas. Pode isolar-se o produto concentrando a mistura reacional e voltando a suspender em metanol/diclorometano para remover os sais inorgânicos.

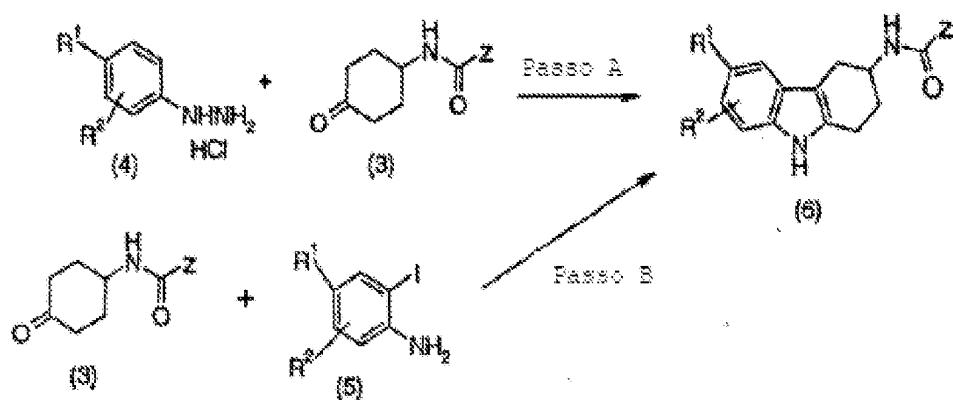
No Passo A do Esquema I, em que o produto (2) tem Z = O-benzilo, o método preferido é o de Janda, K. D. e Ashley, J. A. Synth. Comm. (1990) **20**, 1073- 1082.

No Passo B do Esquema I, oxida-se um derivado com a Fórmula (2) a uma cetona com a Fórmula (3) utilizando um agente oxidante tal como o clorocromato de piridínio num solvente inerte tal como o diclorometano e agitando a cerca

de 0 a 50°C durante cerca de 10 a 48 horas. Mistura-se uma grande quantidade de silicagel com a mistura reaccional e filtra-se através de uma altura de silicagel eluindo com um solvente apropriado tal como o diclorometano e acetato de etilo/hexano para se obter uma cetoamida cíclica com a Fórmula (3).

Em alternativa, e em especial quando Z = O-benzilo, o método preferido para se obter a cetona com a Fórmula (3) é uma oxidação de Swern. A oxidação de Swern recorre a condições bem conhecidas dos indivíduos com conhecimentos da técnica, tais como o tratamento com cloreto de oxalilo na presença de DMSO num solvente inerte tal como diclorometano a uma temperatura de entre cerca de -80 e -60°C durante cerca de 1 a 2 horas, seguindo-se um tratamento com trietilamina a entre -80°C e a temperatura ambiente durante cerca de 1 to 24 horas. Isola-se o produto recorrendo às técnicas habituais.

Esquema II



No Passo A do Esquema II, faz-se reagir um sal de fenil-hidrazina (por exemplo o seu sal clorídrico) com a Fórmula (4), com uma cetona cíclica com a Fórmula (3) numa síntese indólica de Fischer, para se obter um tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (5). A reacção entre a hidrazina e a cetona ocorrem em etanol saturado com gás clorídrico ao refluxo durante cerca de 10 a 48 horas, e isola-se o produto recorrendo às técnicas de purificação em fase aquosa habituais. Em alternativa pode levar-se a cabo a reacção sem o gás clorídrico utilizando apenas o sal clorídrico da fenil-hidrazina com a Fórmula (4) e a cetona com a Fórmula (3) em etanol a entre cerca de 50 e 85°C durante cerca de 10 a 72 horas. Num outro processo ainda, faz-se reagir um sal de fenil-hidrazina com a Fórmula (4) e uma cetona com a Fórmula (3) numa mistura heterogénea vigorosamente agitada com água e ácido clorídrico concentrado a entre cerca de 80 e 100°C durante cerca de 4 a 8 horas, essencialmente tal como descrito na Patente U.S. No. 6.359.146 B1. Pode então isolar-se o tetra-hidrocarbazole por filtração. Utilizando ainda outra variação, agitam-se cloreto de acetilo e etanol absoluto a entre 0°C e a temperatura ambiente durante cerca de 1 a 2 horas. Adiciona-se então um sal de fenil-hidrazina com a Fórmula (4) e uma cetona com a Fórmula (3) ao etanol/HCl e aquece-se ao refluxo durante cerca de 10 a 72 horas. Um especialista da técnica entenderá que se podem obter fenil-hidrazinas com a Fórmula (4) a partir das anilinas corres-

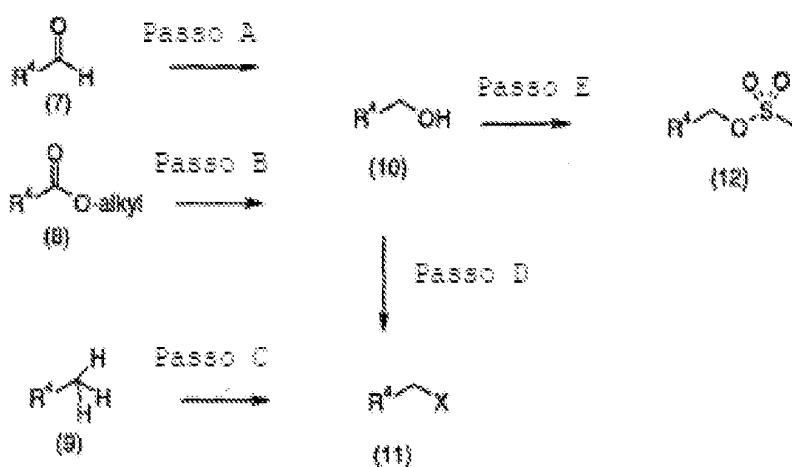
pondentes por tratamento com ácido nitroso para se formar o sal de diazónio, seguindo-se uma redução com cloreto de estanho(II).

Consegue isolar-se o derivado de tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (6) adicionando directamente água e filtrando o precipitado resultante, ou utilizando as técnicas habituais de purificação em fase aquosa e extraindo com um solvente orgânico. Obtêm-se os enantiómeros (R) e (S) dos tetra-hidrocarbazoles com a Fórmula (6) por cromatografia quiral recorrendo a métodos habituais do conhecimento dos indivíduos especializados na técnica. Utilizam-se os enantiómeros em reacções subsequentes tal como se descreve no Esquemas III a Esquema VII.

No Passo B do Esquema II, podem obter-se tetra-hidrocarbazoles com a Fórmula (6) por uma reacção de anelação catalisada por paládio, entre uma cetona cíclica com a Fórmula (3) e uma iodoanilina com a Fórmula (5) tal como descrito em geral por Chen, C, et al., J. Org. Chem. (1997), **62**, 2676-2677. A cetona e a iodoanilina reagem num solvente inerte tal como dimetilformamida na presença de um catalisador de paládio tal como acetato de paládio e de uma base aminada tal como 1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano (DABCO). Aquece-se a mistura reacional em condições anidras a uma temperatura de entre cerca de 80 e 150°C durante 6 a 48 horas. Pode isolar-se o produto por técnicas

de extração habituais e purificar-se por cromatografia sobre silicagel.

Esquema III



No Passo A do Esquema III, reduz-se um aldeído com a Fórmula (7), a um álcool com a Fórmula (10). É conhecida na técnica uma grande variedade de métodos para se reduzirem aldeídos, que se podem encontrar no texto de R. C. Larock em "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, páginas 528 - 534. O método preferido é a redução com boro-hidreto de sódio em etanol ou em metanol a entre a temperatura ambiente e 60°C durante cerca de 30 min a 24 horas.

Em alternativa, tal como se ilustra no Passo B do Esquema III, obtém-se o álcool reduzindo um éster com a Fórmula (8). Os especialistas da técnica conhecem muitos métodos para se reduzirem ésteres de ácidos carboxílicos a

álcoois, os quais se podem encontrar no texto de R.C. Larock em "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, páginas 549 - 551. O método preferido é a redução com boro-hidreto de lítio num solvente aprótico tal como o tetra-hidrofuran ou o dioxano a entre a temperatura ambiente e a temperatura do refluxo, durante cerca de 1 a 48 horas.

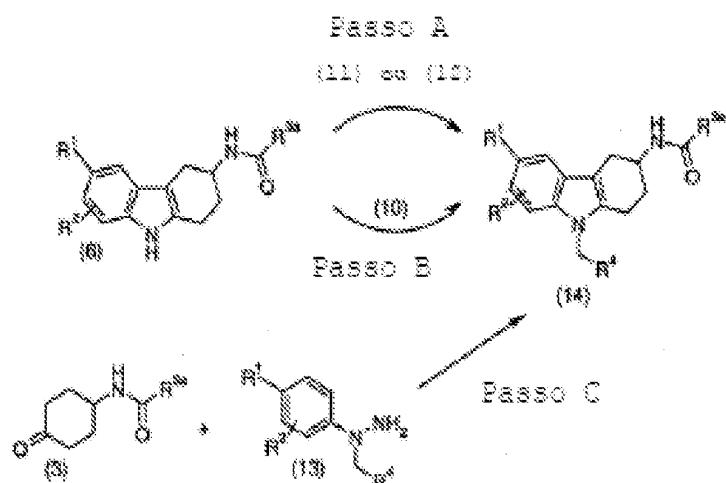
No Passo C do Esquema III, halogenase um composto com a Fórmula (9), na qual R^4 seja arilo ou heteroarilo, para se obter um halogeneto de alquilo com a Fórmula (11). Trata-se o composto com a fórmula (9) com um iniciador de reacção por radicais livres tal como o peróxido de benzoílo ou o 1,1'-azobisisobutironitrilo ou ainda o 1,1'-azobis(ciclo-hexanocarbonitrilo) em tetracloreto de carbono com *N*-clorossuccinimida ou com *N*-bromossuccinimida, sob irradiação de uma fonte de luz UV. O método preferido é um tratamento com 1,1'-azobis(ciclo-hexanocarbonitrilo) e *N*-bromossuccinimida a entre cerca da temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do tetracloreto de carbono, durante cerca de 4 a 48 horas. Pode então purificar-se o produto utilizando as técnicas habituais tais como a filtração das componentes insolúveis, seguida por uma cromatografia sobre silicagel.

No Passo D do Esquema III, transformase um álcool com a Fórmula (10) num halogeneto de alquilo com a Fórmula (11), em que X representa, por exemplo, Br ou Cl,

preferindo-se Br. os especialistas da técnica conhecem muitos métodos para levar a cabo esta transformação, tais como os que se seguem: ácido bromídrico a 47 % em ácido acético, dibromotrifenilfosforano com trietilamina, cloreto de tionilo, tribrometo de fósforo, *N*-clorossuccinimida ou *N*-bromossuccinimida com sulfureto de metilo, ou brometo de acetilo. O método preferido é um tratamento com brometo de acetilo a entre -78°C e 50°C, preferindo-se uma temperatura de entre 0°C e a temperatura ambiente, durante cerca de 1 a 48 horas. Isola-se o produto utilizando uma purificação com acetato de etilo e bicarbonato de sódio, e pode purificarse pelas técnicas habituais tais como a cromatografia sobre silicagel. Outro método preferido é o tratamento do álcool com cloreto de tionilo a cerca de 0°C durante entre 30 minutos e 4 horas para se obter um halogeneto de alquilo com a Fórmula (II), em que X representa Cl.

Em alternativa, no Passo E do Esquema III, transforma-se um álcool com a Fórmula (10) num éster de ácido metilsulfónico com a Fórmula (12). Mistura-se o álcool com uma base orgânica tal como a trietilamina ou a diisopropiletilamina e trata-se com cloreto de metanossulfonilo num solvente inerte tal como o diclorometano. Mantém-se a mistura reaccional a entre 0°C e a temperatura ambiente durante entre 15 minutos e 4 horas. Isola-se o produto por técnicas d extracção conhecidas dos indivíduos especializados na técnica.

Esquema IV



No Passo A do Esquema IV, alquila-se um tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (6) com um agente alquilante com a Fórmula (11) em que X seja brometo ou cloreto, ou com um agente com a Fórmula (12), para se obter um tetra-hidrocarbazole substituído em N, com a Fórmula (14). Gera-se o anião do tetra-hidrocarbazole num solvente inerte tal como dimetilformamida, a *N*-metilpirrolidinona, o tetra-hidrofuran, o dioxano, ou o tolueno, com uma base tal como hidreto de sódio, hidreto de potássio, ou bis(trimetilsilil)amideto de sódio ou de potássio, ou ainda com carbonato de césio. Os solventes preferidos são a dimetilformamida e o tetra-hidrofuran, e as bases preferidas são o hidreto de sódio e o bis(trimetilsilil)amideto de potássio. Passados entre cerca de 10 a 60 minutos do tratamento com base, trata-se o anião com um halogeneto de benzilo, a entre cerca de -78 e 23°C durante cerca de 4 a 48 horas. Quando se utilizar o carbonato de césio, podem adicionar-se directamente a base e o halogeneto de benzilo,

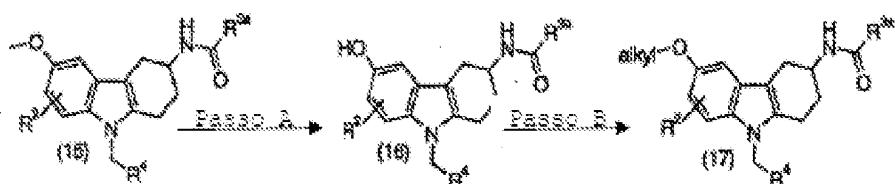
e pode aquecer-se a mistura reaccional a cerca de 50 a 100°C durante cerca de 10 a 72 horas.

No Passo B do Esquema IV, faz-se reagir um tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (6) com um álcool com a Fórmula (10), por uma reacção de Mitsunobu, para se obter um tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (14). Para levar a cabo esta transformação utilizam-se sistemas redox habituais, conhecidos dos especialistas da técnica, tais como azodicarboxilato de dietilo (DEAD)/trifenilfosfina, *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (TMAD)/tributilfosfina ou 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP)/tributilfosfina, sendo preferido o último destes sistemas redox. Isola-se o produto por evaporação do solvente e por dissolução do material em bruto em acetato de etilo/água. Elui-se a mistura com acetato de etilo através de um estojo de extracção em fase sólida e pode em seguida purificar-se utilizando as tecnologias habituais tais como a cromatografia sobre silicagel.

Em alternativa, podem utilizar-se trialquilfosforanos estabilizados, tais como (ciano-metíleno)tributilfosforano (CMBP) ou (ciano-metíleno)trimetilfosforano (CMMP) (preparados tal como se descreve em Tsunoda, T., et al., Tetrahedron Lett. (1996) **37**, 2459-2462), com álcoois com a Fórmula (6), para se preparar um tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (11) (veja-se Bobrun, A. e Casi, G., Tetrahedron Lett. (2002) **43**, 2187-2190).

No Passo C do Esquema IV, proporciona-se ainda mais uma via para se obterem os tetra-hidrocarbazoles com a Fórmula (14), em que o tetra-hidrocarbazole é construído com o grupo benzilo ligado à fenil-hidrazina, tal como na fórmula (13). Obtém-se as *N*-benzil-*N*-fenil-hidrazinas tal como se descreveu em Audrieth, L. F., Weisiger, J. R., Carter, H. E., J. Org. Chem. (1941) **6**, 417-420. Agita-se a cetona com a Fórmula (3) e a *N*-benzil-*N*-fenil-hidrazina com a Fórmula (13) em ácido acético a entre 50°C e a temperatura de refluxo durante cerca de 1 a 24 horas. Isola-se o produto por diluição com água e por extração com benzeno ou com tolueno, e depois purifica-se por recristalização.

Esquema V

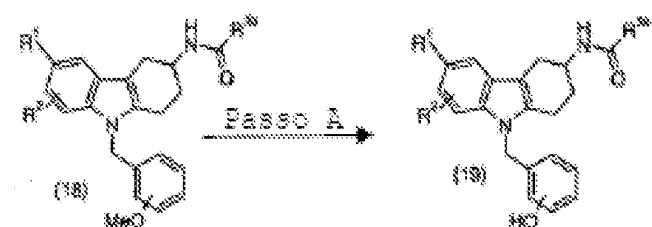


No Esquema V, desmetila-se um metoxi-tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (15) para se obter um fenol com a Fórmula (16). Consegue-se a transformação de um metoxiarilo num fenol por vários métodos conhecidos dos especialistas na técnica. Incluem-se nestes métodos: etanotiolato de sódio em DMF, HBr a 48 % em ácido acético,

cloridrato de piridina tal e qual a temperatura elevada, e tribrometo de boro. Trata-se o metoxitetra-hidrocarbazole preferivelmente com tribrometo de boro num solvente inerte tal como diclorometano a uma temperatura de entre 0 e 40°C durante cerca de 4 a 48 horas. Isola-se o produto por evaporação do solvente na presença de metanol e pode purificar-se por cromatografia sobre silicagel.

No Passo B do Esquema V, alquila-se um fenol com a Fórmula (16) para se obter um tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (17) utilizando um halogeneto de alquilo e uma base inorgânica tal como o carbonato de potássio, o carbonato de céssio ou o hidreto de sódio num solvente inerte tal como acetona, dimetilformamida ou *N*-metilpirrolidinona. Prefere-se utilizar o carbonato de céssio ou o hidreto de sódio em dimetilformamida a entre a temperatura ambiente e 50°C durante cerca de 4 a 48 horas. Isola-se o produto por técnicas de extracção e pode purificar-se por cromatografia sobre silicagel.

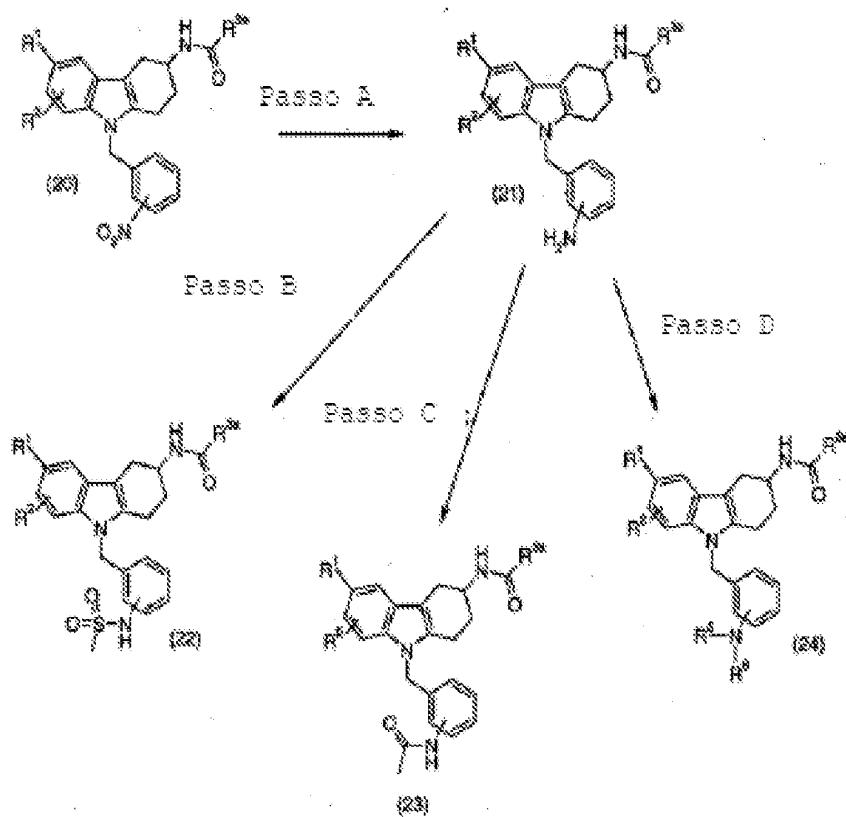
Esquema VI



No Esquema VI, transforma-se um metoxibenzil-

tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (18), num fenol com a Fórmula (19), uma reacção que se pode levar a cabo por diversos métodos bem conhecidos dos especialistas da técnica, tal como se descreve no Passo A do Esquema V. O método preferido é o tratamento com tribrometo de boro num solvente inerte tal como o diclorometano a uma temperatura de 0 a 40°C durante cerca de 4 a 48 horas. Isola-se o produto por evaporação do solvente na presença de metanol ou pelas técnicas de extracção habituais utilizando água e um solvente orgânico. Purifica-se por cromatografia sobre silicagel.

Esquema VII



No Esquema VII, transforma-se o grupo nitro em aminas em derivados de amina utilizando química bem conhecida dos especialistas. Assim, no Passo A do Esquema VII, reduz-se um nitrobenziltetra-hidrocarbazole com a Fórmula (20) a uma anilina com a Fórmula (21). Existem diversos métodos para se reduzirem grupos arilnitro que são bem conhecidos dos especialistas da técnica e que se podem encontrar no testo de R.C. Larock em "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, páginas 412 - 415. O método preferido é uma redução com dihidrato de cloreto de estanho(II) numa mistura de um solvente prático, tal como o etanol, e ácido clorídrico concentrado, a uma temperatura de 40 a 80°C durante entre cerca de 30 minutos e 24 horas. Isola-se o produto adicionando à mistura reacional hidróxido de sódio até ficar alcalina e extraíndo com um solvente orgânico. Purifica-se o produto por cromatografia sobre silicagel. Em alternativa, outro método preferido para se levar a cabo a redução é com platina sulfuretada, a 5 %, em peso, sobre carbono, num solvente tal como metanol ou etanol, num reactor de Parr sob 55 psi de hidrogénio. Leva-se a cabo a hidrogenação à temperatura ambiente durante cerca de 4 a 24 horas. Isola-se o produto por técnicas de filtração habituais conhecidas dos especialistas, e purifica-se por cromatografia sobre silicagel.

No Passo B do Esquema VII, pode transformar-se a anilina com a Fórmula (21) em outros derivados, tais como a

sulfonamida com a Fórmula (22). Faz-se reagir a anilina com um cloreto de sulfônico num solvente inerte tal como diclorometano ou dimetilformamida, com uma base orgânica tal como piridina. Leva-se a cabo a reacção a uma temperatura de entre 0 e 40°C durante cerca de 4 a 48 horas. Pode isolar-se o produto pelas técnicas de extracção habituais e purifica-se por cromatografia sobre silicagel.

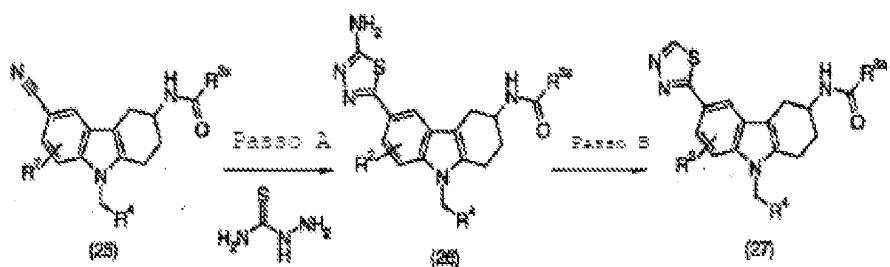
No Passo C do Esquema VII, acila-se uma anilina com a Fórmula (21) para se formar uma amida com a Fórmula (23). Faz-se reagir a anilina com um cloreto de acilo num solvente inerte tal como diclorometano ou tetra-hidrofurano na presença de uma base orgânica tal como trietilamina ou di-isopropiletilamina. Leva-se a cabo a reacção a uma temperatura de 0 a 40°C durante cerca de 4 a 48 horas. Pode isolar-se o produto pelas técnicas extractivas habituais e purifica-se por cromatografia sobre silicagel.

No Passo D do Esquema VII, transforma-se uma anilina com a Fórmula (21) numa alquilamina com a Fórmula (24) (um ou ambos R⁵ e R⁶ representa um grupo alquilo) numa aminaçāo redutora. Os especialistas da técnica conhecem bem os métodos da aminaçāo redutora, que também se podem encontrar no texto de R.C. Larock em "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, páginas 421 - 423. Um método preferido para se obter uma alquilamina com a Fórmula (24) é uma reacção com um aldeído num solvente inerte tal como tetra-hidrofurano ou dimetilformamida, na

presença de triacetoxiboro-hidreto de sódio e de ácido acético. Aquece-se a mistura reaccional a entre 40 e 100°C durante 4 a 48 com quantidades adicionais dos reagentes, caso sejam necessários. Isola-se o produto pelas técnicas extractivas habituais e purifica-se por cromatografia sobre silicagel.

Em alternativa pode levar-se a cabo a redução com cianoboro-hidreto de sódio num solvente inerte tal como acetonitrilo, dimetilformamida, ou tetra-hidrofurano. Pode utilizar-se em excesso um aldeído alquílico tal como o formaldeído, para se obter uma dimetilanilina com a Fórmula (24) (R^5 e R^6 representam ambos metilo). Leva-se a cabo a reacção a entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente durante cerca de 4 a 48 horas. Pode isolar-se o produto pelas técnicas extractivas habituais e purifica-se por cromatografia sobre silicagel.

Esquema VIII

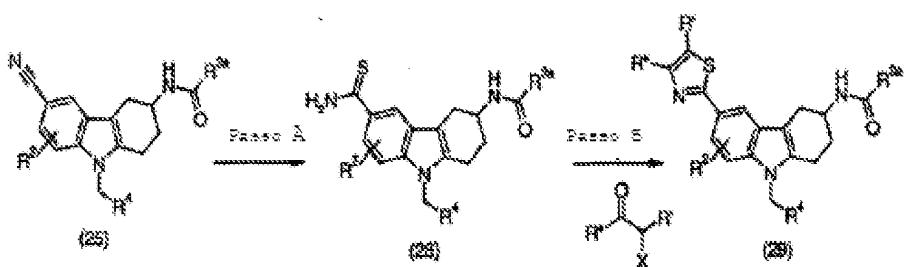


No Passo A do Esquema VIII, cicliza-se um nitri-lo-tetra-hidrocarbazole, com a Fórmula (25), com tiossemi-

carbazida, para se obter um aminotiadiazole com a Fórmula (26). Aquece-se o nitrilo e a tiossemicarbazida e entre cerca de 40 a 120°C durante cerca de 4 a 48 horas num ácido orgânico tal como o ácido trifluoroacético. Verte-se a mistura reaccional sobre solução diluída de hidróxido de amónio e filtra-se o precipitado para se obter o produto (26). Em alternativa isola-se o produto (26) pelas técnicas extractivas habituais e pode então purificar-se por cromatografia sobre silicagel.

No Passo B do Esquema IV, pode desaminar-se o aminotiadiazole utilizando nitrito de isoamilo para se obter um derivado não substituído de tiadiazole com a Fórmula (27). Trata-se o aminotiadiazole (26) com nitrito de isoamilo num solvente tal como a dimetilformamida ou a N-metilpirrolidinona a entre a temperatura ambiente e 100°C durante cerca de 0,5 a 16 horas. Isola-se o produto utilizando as técnicas extractivas habituais com água e acetato de etilo e pode em seguida purificar-se por chromatografia sobre silicagel.

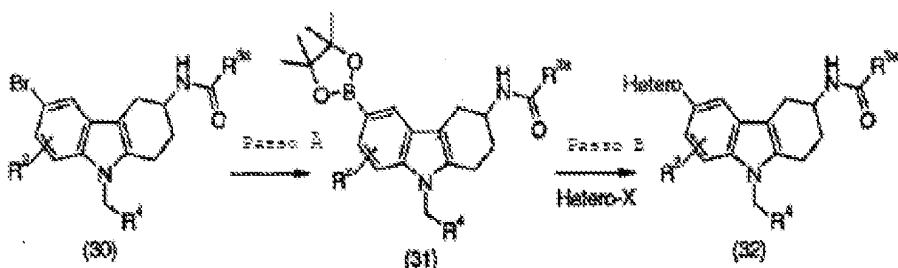
Esquema IX



No Passo A do Esquema IX, transforma-se um nitri-lo-tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (25) numa tioamida primária com a Fórmula (28). Trata-se o nitrilo com tioacetamida em ácido clorídrico 4 N em dioxano ao refluxo durante cerca de 4 a 48 horas. Neutraliza-se a mistura reaccional com bicarbonato de sódio, e isola-se o produto (28) pelas técnicas habituais, tais como a filtração.

No Passo B do Esquema V, faz-se reagir uma tioamida primária com a Fórmula (28) com uma alfahalocetona na qual X representa Cl ou Br e R' e R" representam independentemente, por exemplo, H ou alquilo, para se obter um tiazole com a Fórmula (29). Trata-se a tioamida coma alfahalocetona num solvente tal como dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, tetra-hidrofurano, dioxano, tolueno, etanol, ou isopropanol a entre cerca de 50 e 120°C durante cerca de 4 a 48 horas. Depois de arrefecer, adiciona-se água à mistura reaccional e separa-se o precipitado. Em alternativa, pode isolar-se o produto (29) pelas técnicas extractivas habituais e purificar-se por cromatografia sobre silicagel.

Esquema X

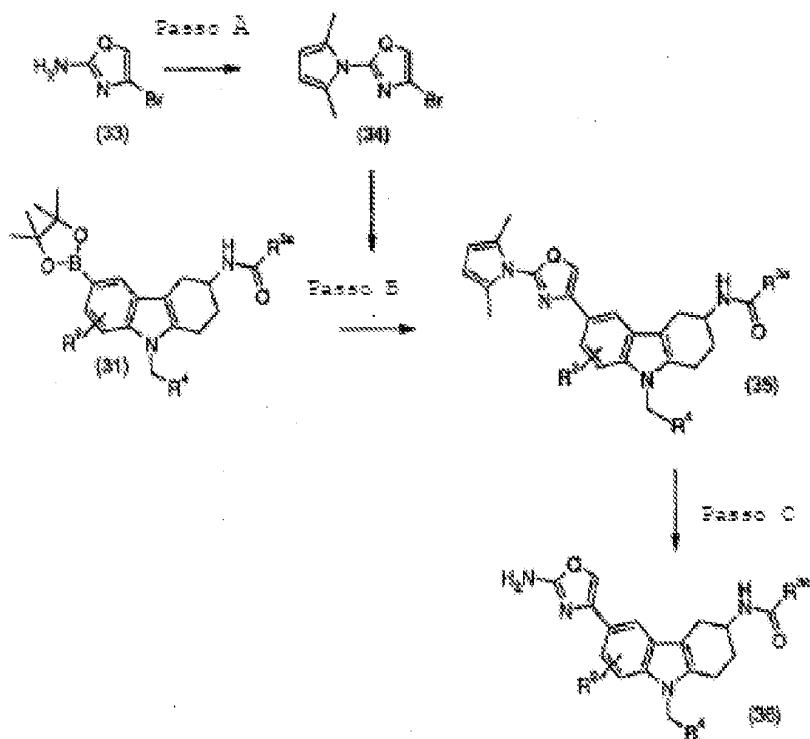


No Passo A do Esquema X, faz-se reagir um bromo-tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (30), preparado por exemplo tal como se descreveu nos Esquemas II - IV, com um éster boronato tal como o bis(pinacolato)borano, um ligando fosfina, tal como a triciclo-hexilfosfina, um catalisador de paládio tal como o tris(benzildenoacetona)dipaládio, e uma base tal como acetato de potássio. Utiliza-se um solvente inerte tal como o sulfóxido de dimetilo ou a dimetilformamida e aquece-se a mistura reacional sob árgon ou azoto a entre 50 e 120°C durante 4 a 48 horas. Verte-se a mistura reacional sobre água e isola-se recorrendo a técnicas de extracção habituais. Pode então purificar-se o produto eluindo-o sobre alumina neutra, para se obter um éster boronato com a Fórmula (31).

No Passo B do Esquema X, acopla-se o éster boronato com a Fórmula (31) com um haloheteroarilo não substituído ou substituído (Hetero-X, em que X representa um grupo halo e Hetero representa heteroarilo substituído ou não substituído) por uma reacção de Suzuki, com um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfos-

fina)paládio(0), e uma base tal como carbonato de potássio 2 M. Utiliza-se um solvente inerte tal como tetra-hidrofurano, dioxano, dimetilformamida, *N*-metilpirrolidinona, ou éter dimetílico do etilenoglicol, preferindo-se o dioxano. Aquece-se a mistura reaccional sob uma atmosfera inerte de árgon ou de azoto a entre 50 e 120°C durante 4 a 48 horas. Verte-se a mistura reaccional sobre água e isola-se o produto pelas técnicas extractivas habituais. Pode então purificar-se o produto por cromatografia sobre silicagel para se obter um tetra-hidrocarbazole substituído com um heterociclo, com a Fórmula (32).

Esquema XI



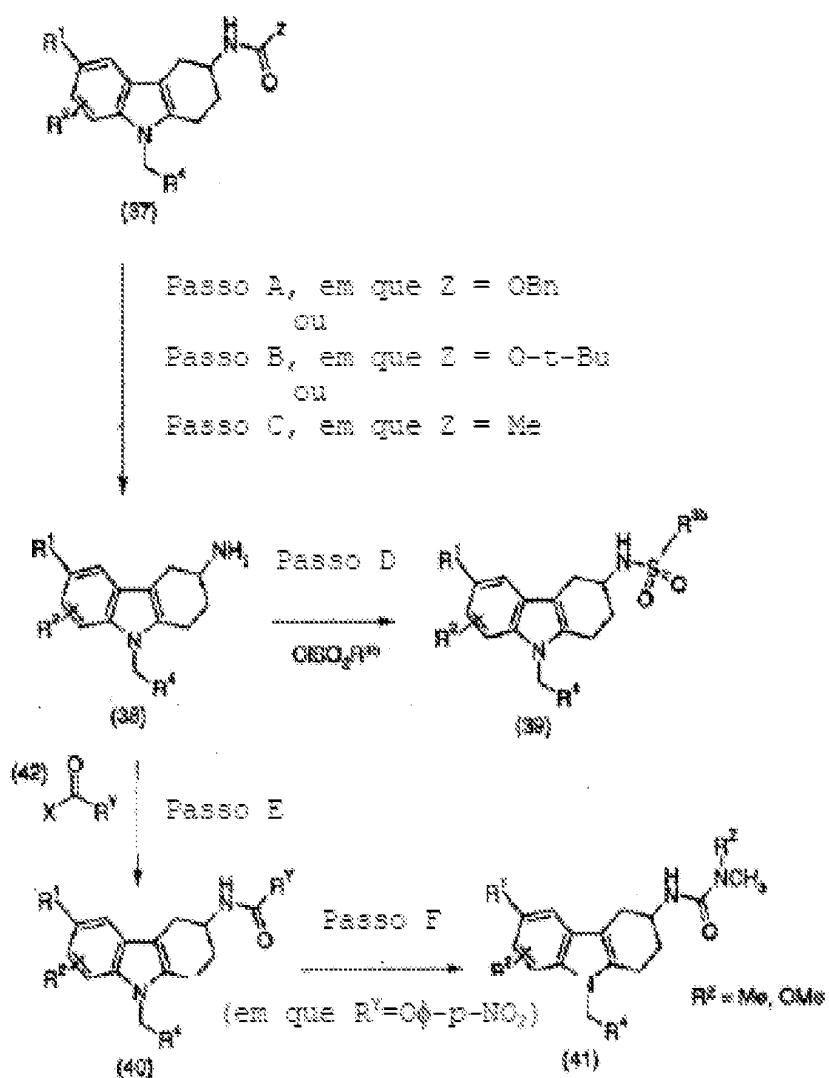
No Passo A do Esquema XI, faz-se reagir um amino-

haloheteroarilo com a Fórmula (33), na qual Q representa O, S, N, ou CH=CH, com a hexano-2,5-diona e com carbonato de sódio e ácido acético num solvente inerte tal como benzeno. Aquece-se a mistura reaccional ao refluxo sob uma armadilha de Dean-Stark durante 4 a 48 horas seguindo-se um processo semelhante ao descrito por Macor, J. E., Chenard, B. L., Post, R. J., J. Org. Chem. (1994) **59**, 7496-7498. Concentra-se a mistura reaccional e pode então purificarse o produto por cromatografia sobre silicagel para se obter o heteroarilo com grupo amino protegido com a Fórmula (34).

No Passo B do Esquema XI, acopla-se o heteroarilo com o grupo amino protegido com a Fórmula (34) com o éster boronato com a Fórmula (31) em condições essencialmente iguais às descritas para o Passo B do Esquema X, acima, para se obter um tetra-hidrocarbazole substituído com um heteroarilo com a Fórmula (35). Um catalisador de paládio preferido para esta reacção é o complexo de dicloro-[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(0) com diclorometano, utilizando-se carbonato de sódio 2 M em dioxano.

No Passo C do Esquema XI, desprotege-se o heteroarilo protegido com a Fórmula (35) utilizando um excesso de cerca de 10:1 de cloridrato de hidroxilamina, trietilamina e hidróxido de sódio 1 molar em etanol ao refluxo durante cerca de 4 a 48 horas. Isola-se o produto recorrendo às técnicas extractivas habituais para se obter o tetra-hidrocarbazole substituído com aminoheteroarilo com a Fórmula (36).

Esquema XII



No Passo A do Esquema XII, desprotege-se um tetra-hidrocarbazole substituído com a Fórmula (37), em que Z = OBn para se obter o tetra-hidrocarbazole substituído com amina com a Fórmula (38). Os especialistas da técnica conhecem bem as condições habituais de desprotecção destinadas a remover um grupo carboxibenzilo (CBZ), que se

podem encontrar no texto de T. W. Green e P. G. M. Wuts em "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1991, 335-338. As condições preferidas envolvem a utilização de uma mistura solvente de etanol e tetra-hidrofuranô à temperatura ambiente com paládio sobre carbono a 5 % ou a 10 %, sob uma pressão atmosférica normal de hidrogénio gasoso.

No Passo B do Esquema XII, desprotege-se um tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (37), cuja amida se encontra protegida sob a forma de um carbamato de terc-butilo (BOC) ($Z = O-t\text{-butilo}$), para se obter o tetra-hidrocarbazole substituído com amina com a Fórmula (38). Os especialistas da técnica conhecem bem as condições habituais de desprotecção destinadas a remover um grupo BOC, que se podem encontrar no texto de T. W. Green e P. G. M. Wuts em "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1991, 328-330. Nas condições preferidas utiliza-se ácido clorídrico 4N em dioxano a uma temperatura de entre cerca de 0°C e a temperatura ambiente durante entre cerca de 10 minutos e 24 horas. Pode isolar-se o produto sob a forma do seu sal com HCl, por filtração.

No Passo C do Esquema XH, hidrolisa-se um tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (37) em que $Z = Me$ seja um tetra-hidrocarbazole substituído com amina com a Fórmula (38), sob a forma do seu sal com ácido maleico. Trata-se a amida com hidróxido de potássio em pastilhas numa mistura

de 2-metoxietanol e água, e aquece-se a entre 90°C e a temperatura de refluxo durante cerca de 4 a 48 horas. Isola-se o produto removendo o solvente em vazio e extraíndo com água e um solvente. Purifica-se o produto por recristalização com ácido maleico para se obter um composto com a Fórmula (38), sob a forma do seu sal com ácido maleico.

No Passo D do Esquema XII, sulfonila-se uma tetra-hidrocarbazole-amina com a Fórmula (38) para se obter uma sulfonamida com a Fórmula (39), por reacção com um halogeneto de sulfônico ou com um cloreto de sulfamoílo. Combina-se a amina livre ou o sal da amina com um excesso de uma amina como base, tal como trietilamina ou di-isopropiletilamina num solvente inerte tal como tetra-hidrofuran, dicloroetano ou diclorometano. Agita-se a mistura reaccional a uma temperatura de entre 0 e 40°C durante 1 a 24 horas. Isola-se o produto pelas técnicas de extração habituais e pode purificar-se por recristalização ou recorrendo a uma cromatografia sobre silicagel.

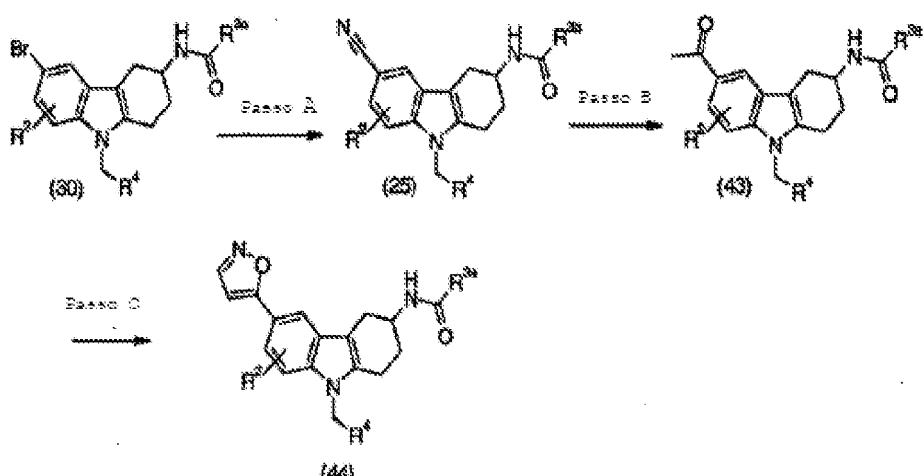
No Passo E do Esquema XII, acila-se uma tetra-hidrocarbazole-amina com a Fórmula (38) com um composto com a estrutura (42) (na qual X representa halogéneo e R^Y representa, por exemplo, R^{3a} ou Oφ-p-NO₂) para se obter uma amida com a Fórmula (40). Os especialistas da técnica sabem que existem imensos métodos para acilar aminas recorrendo a ácidos carboxílicos. Esses métodos bem conhecidos dos

especialistas da técnica podem encontrar-se no texto de R.C. Larock em "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, páginas 972 - 976. O método preferido para se obter um tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (40) é por acilação com um cloreto de acilo (X representa, por exemplo, Cl), com um cloreto de carbamoílo, ou com um cloroformato, utilizando condições bem conhecidas dos especialistas da técnica. Combina-se a amina livre ou o sal da amina com um excesso de uma amina como base, tal como trietilamina ou di-isopropiletilamina num solvente inerte tal como tetra-hidrofuran, dicloroetano, diclorometano, *N*-metilpirrolidinona, ou *N,N*-dimetilformamida, ou uma mistura destes. Agita-se a mistura reacional a uma temperatura de entre 0 e 40°C durante 1 a 72 horas. Isola-se o produto pelas técnicas extractivas habituais e pode purificar-se por recristalização ou por cromatografia sobre silicagel.

No Passo f do Esquema XII, faz-se reagir um tetra-hidrocarbazole-amina com a Fórmula (39), em que R^Y representa $O-\phi-p\text{-NO}_2$ (p-nitrofeniloxilo) com uma alquilamina ou com uma *N,O*-dialquil-hidroxilamine para se obterem tetra-hidrocarbazole-ureias com a Fórmula (41). Combina-se o p-nitrofenilcarbamato com um excesso de uma base orgânica amínica tal como trietilamina ou di-isopropiletilamina num solvente aprótico inerte tal como tetra-hidrofuran, dioxano, *N*-metilpirrolidinona, ou *N,N*-dimetilformamida. No método preferido recorre-se a tetra-hidrofuran com o sal cloridrato da metilamina da *N,O*-

dimetil-hidroxilamina a uma temperatura de entre 0 e 60°C durante cerca de 1 a 48 h. Isola-se o produto pelas técnicas extractivas habituais e pode purificar-se por recristalização ou por cromatografia sobre silicagel.

Esquema XIII

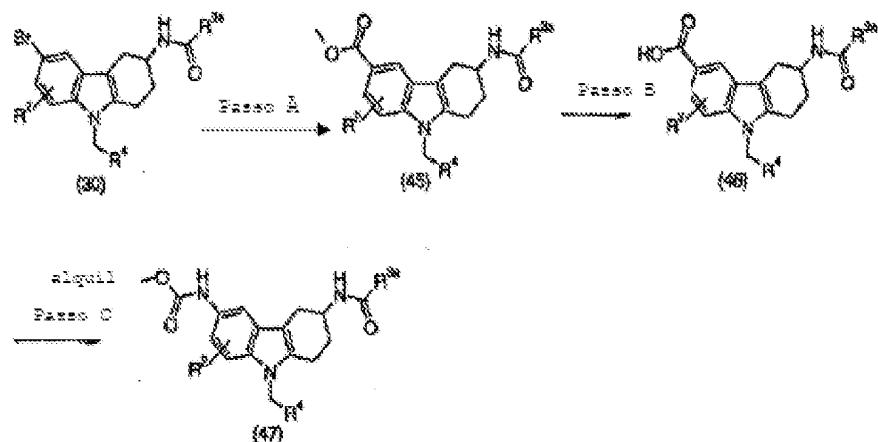


No Passo A do Esquema XII, transforma-se um bromotetra-hidrocarbazole com a Fórmula (30) num nitrilo-tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (25). Trata-se o brometo com 1 a 5 equivalentes de cianeto de cobre(I) e com 1 a 5 equivalentes de iodeto de cobre(I) a uma temperatura de entre 70 e 150°C num solvente inerte tal como 1-metil-2-pirolidinona durante cerca de 1 a 5 dias. Isola-se o produto utilizando técnicas extractivas com acetato de etilo e água com etilenodiamina para se removerem os sais de cobre. Pode então purificar-se o produto por cromatografia sobre silicagel.

No Passo B do Esquema XII, transforma-se um nitrilo-tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (25) num acetil-tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (43) por uma reacção de Grignard com halogeneto de metilmagnésio. Trata-se o nitrilo preferivelmente com brometo de metilmagnésio num solvente inerte tal como éter dietílico ou tetra-hidrofuran. No método preferido utilize-se tetra-hidrofuran a uma temperatura de entre 0 e 50°C durante cerca de 1 to 24 horas. Termina-se a reacção adicionando um álcool à mistura, tal como metanol, removem-se os sólidos e concentra-se o filtrado. Trata-se o material com uma solução 1 N de ácido clorídrico em tetra-hidrofuran ao refluxo durante cerca de 1 a 5 horas. Adiciona-se um solvente orgânico imiscível com a água, tal como acetato de etilo, e separa-se o precipitado resultante para se obter o produto.

No Passo C do Esquema XII, transforma-se um acetil-tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (43) no tetra-hidrocarbazole substituído com isoxazole com a Fórmula (44). Trata-se o acetil-tetra-hidrocarbazole com dimetil-acetal da dimetilformamida a uma temperatura de entre 80 e 100°C durante cerca entre de 12 horas e 4 dias. Depois de se concentrar, trata-se a enamina intermediária com cloridrato de hidroxilamina num solvente inerte tal como dioxano ou THF a uma temperatura entre a temperatura ambiente e 50°C durante entre cerca de 30 min a 12 horas. Adiciona-se água e separa-se o isoxazole com a Fórmula (44) por filtração.

Esquema XIV



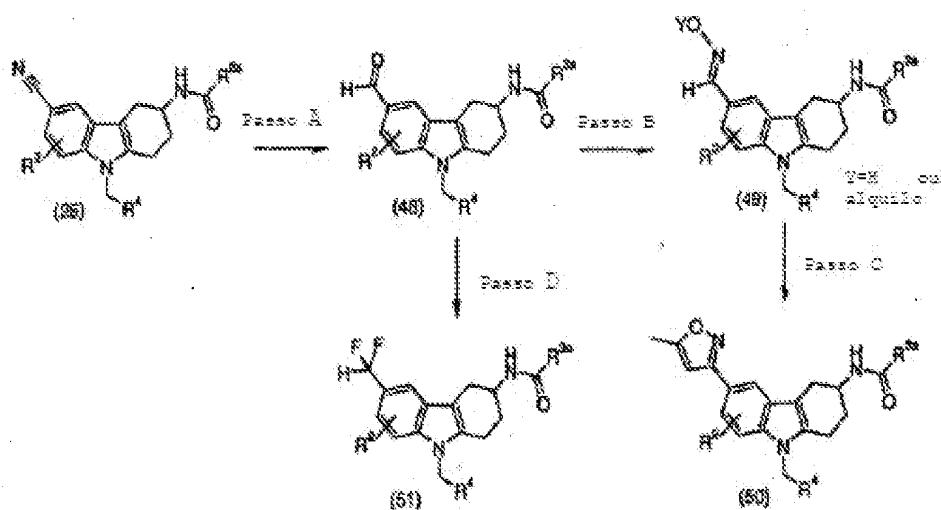
No Passo C do Esquema XIV, carbonila-se um bromo-tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (30) para se obter um tetra-hidrocarbazole substituído com éster com a Fórmula (45). Mistura-se o brometo com um sal acetato tal como acetato de sódio num solvente alcoólico tal como metanol, na presença de um catalisador de paládio sob uma atmosfera de monóxido de carbono. No método preferido recorre-se a ao complexo de [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]paládio(0) com diclorometano num reactor de Parr cujo vaso reaccional foi carregado com 55 psi de monóxido de carbono a uma temperatura de entre 50 e 100°C durante cerca de 4 a 48 horas. Pode isolar-se directamente o produto por cromatografia sobre silicagel.

No Passo B do Esquema XIV, hidrolisa-se um tetra-hidrocarbazole substituído com éster com a Fórmula (45) a um ácido com a Fórmula (46). Um especialista da técnica

entenderá que a hidrólise de ésteres é uma transformação orgânica habitual e que existem numerosos métodos para levar a cabo esta reacção, tal como várias base aquosas inorgânicas. Podem encontrar-se métodos específicos para a hidrólise de ésteres metílicos em T. W. Green e P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley & Sons, Inc., 2^a edição, 1991, páginas 231 - 234. No método preferido utiliza-se um excesso de hidróxido de lítio numa mistura de solventes integrando água, um solvente prótico, tal como metanol, e um solvente orgânico inerte miscível com a água tal como o tetra-hidrofuran. Leva-se a cabo a reacção a uma temperatura de entre 0°C e a temperatura de refluxo do solvente, durante um período de entre cerca de 1 a 48 horas. Isola-se o produto por técnicas extractivas habituais, tais como acidificação seguida por extracção com um solvente orgânico. No passo C do Esquema XIV, transforma-se o tetra-hidrocarbazole substituído com ácido com a Fórmula (46) num carbamato com a Fórmula (47) utilizando uma transposição de Curtius. As transposições de Curtius são bem conhecidas dos especialistas da técnica e existem numerosos protocolos para levar a cabo esta transformação, tal como se podem encontrar no texto de R. C. Larock em "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, páginas 431-432. O método preferido utiliza um reagente de transferência de azida, tal como a difenilfosforilazida, e uma base orgânica - uma amina - tal como a trietilamina num solvente aromático inerte, tal como benzeno ou tolueno. Leva-se a cabo a reacção a uma temperatura de entre 50°C e a temperatura de refluxo do

solvente, durante entre cerca de 4 e 24 horas para que ocorra a transposição ao isocianato. Faz-se reagir o isocianato *in situ* com um álcool, tal como metanol ou etanol, para se obterem compostos com a Fórmula (47). Isola-se produto e purifica-se utilizando técnicas extractivas habituais e cromatografia sobre silicagel.

Esquema XV



No Passo A do Esquema XV, reduz-se um tetra-hidrocarbazole-nitrilo com a Fórmula (25), a um formil-tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (48). Trata-se o nitrilo com catalisador de alumínio-níquel em ácido fórmico a 90 - 95 % a uma temperatura entre a ambiente e a de refluxo durante cerca de 2 a 48 horas. Isola-se o produto por adição de um solvente prótico tal como o metanol, seguindo-se uma filtração e uma concentração do filtrado. Purifica-se mais o resíduo pelas técnicas extractivas habituais tais como tratamento com uma solução de bicarbonato de sódio e

acetato de etilo, para se obter o aldeído com a Fórmula (48).

No Passo B do Esquema XV, transforma-se um formil-tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (48) por adição de hidroxilamina ou de uma alcoxilamina para se obter uma tetra-hidrocarbazole-oxima com a Fórmula (49). Trata-se o aldeído com o sal cloridrato de hidroxilamina ou metoxilamina em piridina a entre 0 e 100°C durante cerca de 2 a 48 horas. Isola-se o produto recorrendo a métodos habituais de isolamento e extractivas conhecidas dos especialistas da técnica.

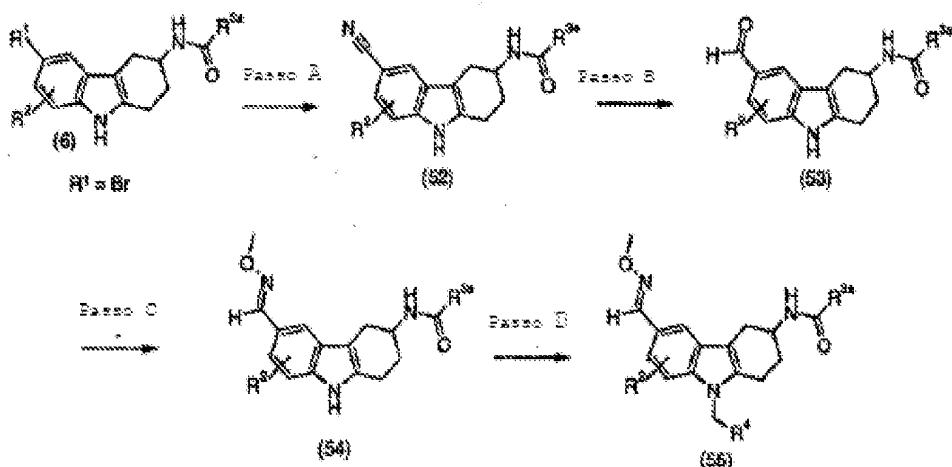
Em alternativa, leva-se a cabo no Passo na presença de uma base inorgânica tal como hidróxido de sódio ou de potássio. Trata-se o aldeído com a Fórmula (48) com hidroxilamina ou a alcoxilamina com hidróxido de sódio num solvente prótico tal como metanol ou etanol aquosos, sendo preferido o etanol aquoso, a entre a temperatura ambiente e cerca de 50°C durante um período de entre cerca de 2 e 48 horas. Isola-se o produto pelas técnicas extractivas comuns e purifica-se sobre sílicagel.

No Passo C do Esquema XV, oxida-se uma oxima com a Fórmula (49), na qual Y = H, a um óxido de nitrilo, e depois faz-se reagir *in situ* por uma cicloadição dipolar 1,3 com um alquilo dipolarófilo tal como o propino para se obter uma isoxazole-tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (50). Os especialistas da técnica entenderão que existem diversos reagentes utilizados para se levar a cabo a

transformação das oximas em óxidos de nitrilo. Incluem-se nesses reagente o cloro, a *N*-clorossuccinimida, a *N*-bromossuccinimida, o cloreto de nitrosilo ou o hipoclorito de sódio. O método preferido recorre a cloro gasoso numa solução num solvente tal como o diclorometano, com uma solução de hipoclorito de sódio ou lixívia. Leva-se a cabo a reacção preferivelmente num tubo selado a entre -30 e 50°C, sendo 23°C a temperatura preferida, durante um período de entre cerca de 1 e 48 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto pelos procedimentos habituais, tais como a extracção e a cromatografia sobre silicagel.

No Passo D do Esquema XV, transforma-se um formil-tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (48) por desoxofluoração, num difluorometil-tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (51), utilizando um reagente fluorante nucleófilo. Os especialistas da técnica entenderão que os reagentes de trifluoreto de dialquilaminoenxofre, tais como o trifluoreto de dietilaminoenxofre (DAST) ou o trifluoreto de [bis(2-metoxietil)amino]enxofre (Deoxofluor) são rotineiramente utilizados para se introduzir flúor em moléculas orgânicas. As condições preferidas envolvem a utilização de 5 a 25 equivalentes de Deoxofluor num solvente halogenado aprótico, tal como o dicloroetano, e preferivelmente em diclorometano, a uma temperatura de entre 0 e 80°C, durante entre 1 e 48 horas. Pode isolar-se e purificar-se o produto pelas metodologias habituais, tais como a neutralização com uma base inorgânica e a extracção, seguida por uma cromatografia sobre silicagel.

Esquema XVI



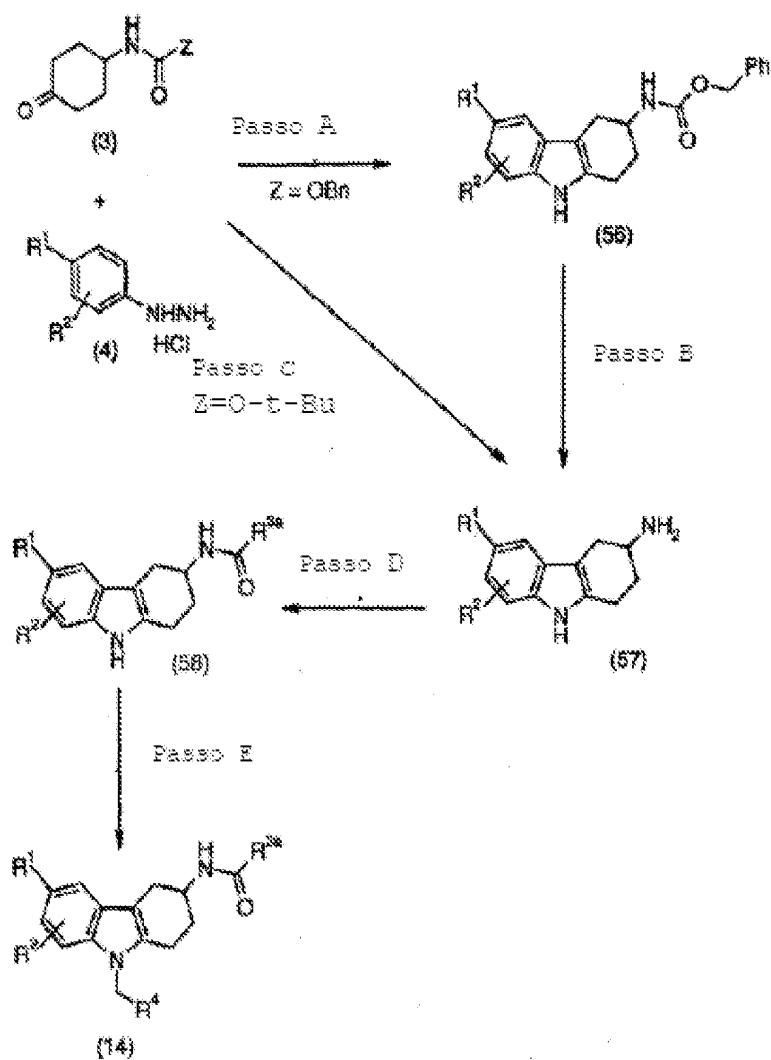
O Esquema XVI descreve sínteses nas quais ocorre uma funcionalização em R¹ antes da alquilação do azoto do indole com X-CH₂R⁴. No Passo A, transforma-se um composto com a Fórmula (6), na qual R¹ = Br, num tetra-hidrocarbazole-nitrilo com a Fórmula (52), utilizando condições essencialmente semelhantes às descritas para o Passo A do Esquema XIII.

No Passo B do Esquema XVI, reduz-se um nitrilo com a Fórmula (52) a um formil-tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (53), utilizando condições essencialmente tal como as descritas no Passo A do Esquema XV.

No Passo C do Esquema XVI, transforma-se um formil-tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (53) por adição de metoxilamina, para se obter uma tetra-hidrocarbazole-metoxima com a Fórmula (54), utilizando condições essencialmente idênticas às descritas no Passo B do Esquema XV.

No Passo D do Esquema XVI, alquila-se uma tetra-hidrocarbazole-metoxima com a Fórmula (54), para se obter um tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (55), utilizando agentes alquilantes preparados tal como se descreveu no Esquema III, e condições de alquilação essencialmente idênticas às descritas no Passo A do Esquema IV, ou em alternativa utilizando condições de Mitsunobu tal como se descreveram no Passo B do Esquema IV.

Esquema XVII



No Esquema XVII descrevem-se sínteses nas quais se leva a cabo a síntese indólica de Fisher com grupos protectores sobre a função amina, para proporcionar versatilidade à sequência sintética.

No Passo A do Esquema XVII, faz-se reagir um sal de fenil-hidrazina (por exemplo o sal cloridrato) com a Fórmula (4), com uma cetona cíclica com a Fórmula (3), em que Z = O_{Bn}, numa reacção indólica de Fischer, para se obter um tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (5). Fazem-se reagir a hidrazina e a cetona em ácido acético, e aquece-se a entre cerca de 60 e 110°C, durante entre cerca de 4 e 48 horas. Isola-se o produto após remoção do ácido acético sob pressão reduzida e trituração do material num solvente inerte, preferivelmente diclorometano. Depois de uma filtração, concentra-se o filtrado e purifica-se o material resultante por intermédio das metodologias habituais, tais como recristalização ou cromatografia sobre silicagel.

No Passo B do Esquema XVII, desprotege-se um benzilcarbamato-tetra-hidrocarbazole com a fórmula (56) para se obter um amino-tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (57) utilizando condições essencialmente idênticas às descritas para o Passo A do Esquema XII.

Em alternativa, no Passo C do Esquema XVII, obtém-se directamente um amino-tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (57) da reacção indólica de Fisher de uma fenil-

hidrazina substituída com a Fórmula (4) com uma cetona com a Fórmula (3), em que Z = O-t-butilo. Cliva-se o grupo protector terc-butoxicarbonilo (BOC) nas condições ácidas da reacção. O método preferido envolve a utilização de 1 volume de ácido clorídrico concentrado e de 2 volumes de água a uma temperatura de entre 50°C e a temperatura de refluxo do solvente, durante um período de entre cerca de 4 e 48 horas. Pode isolar-se o produto arrefecendo a mistura reacional e recolhendo o precipitado. Lava-se o sólido precipitado com uma base inorgânica aquosa tal como carbonato de potássio ou carbonato de sódio e depois destila-se isotrópica e sequencialmente com clorofórmio, etanol e depois clorofórmio.

Noutro método ainda, emprega-se o grupo protector BOC fazendo-se reagir uma cetona com a Fórmula (3), em que Z = O-t-butilo, com uma iodoanilina com a Fórmula (5,) tal como se descreveu anteriormente no Passo B do Esquema II,. Remove-se então o grupo BOC numa reacção subsequente, tal como se descreveu anteriormente no Passo B do Esquema XII.

No Passo D do Esquema XVII, acila-se um amino-tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (57) essencialmente tal como se descreveu no Passo E do Esquema XII, com um cloreto de acilo, um cloreto de carbamoílo, ou um cloroformato, utilizando condições bem conhecidas dos especialistas da técnica que permitirão uma reacção selectiva no grupo amina mais nucleófilo, em relação ao azoto do indole. Nas condições preferidas utiliza-se um solvente inerte tal como

a dimetilformamida ou o DMSO , com uma base orgânica tal como di-isopropiletilamina ou com trietilamina, e agita-se a mistura reaccional a uma temperatura de entre 0 e 50°C durante um período de entre 5 minutos e 1 hora.

No Passo E do Esquema XVII, alquila-se um tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (58) com um agente alquilante com a Fórmula (10), (11), ou (12), tal como se descreveu nos Passos A e B do Esquema IV, para se obter um tetra-hidrocarbazole com a Fórmula (14).

Determinação da Actividade Biológica

Para demonstrar que os compostos da invenção presente têm afinidade para o de androgénio, e portanto têm a capacidade de modular a actividade do receptor de androgénio, levam-se a cabo em primeiro lugar ensaios de ligação ao receptor nuclear de hormonas. Todos os ligandos, radioligandos, solventes, e reagentes empregues nos ensaios de ligação estão facilmente disponíveis junto dos fornecedores comerciais, ou podem ser facilmente sintetizados pelo técnico com conhecimentos médios.

Ensaio de ligação ao Receptor Nuclear de Hormonas Esteróides

Utilizam-se nos ensaios de ligação competitiva lisados celulares de células 293 que sobre-expressem os seguintes receptores humanos: GR (receptor glucocor-

ticóide), AR (receptor de androgénio), MR (receptor mineralocorticotrófico) ou PR (receptor de progesterona), para determinar valores de K_i para os compostos em teste. Em suma, levam-se a cabo os ensaios de ligação competitiva num tampão contendo Hepes 20 mM, pH 7,6, EDTA 0,2 mM, NaCl 75 mM, MgCl₂ 1,5 mM, 20 % de glicerol, molibdato de sódio 20 mM, DTT 0,2 mM, 20 µg/mL de aprotinina e 20 µg/mL de leupeptina, utilizando quer ³H-dexametasona 0,3 nM para inibição de ligação a GR, ³H-metiltrienolona 0,36 nM para inibição da ligação a AR, ³H-aldosterona 0,25 nM para inibição de ligação a MR, ou ³H-metiltrienolona 0,29 nM para inibição da ligação a PR, e quer 20 µg de lisado 293-GR, 22 µg de lisado 293-AR, 20 µg de lisado 293-MR quer ainda 40 µg de lisado 293-PR, por poço. Adicionam-se os compostos em competição a diversas concentrações de entre cerca de 0,01 nM e 10 µM. Determina-se a ligação não específica na presença de dexametasona 500 nM para a ligação a GR, aldosterona 500 nM para a ligação a MR, ou metiltrienolona 500 nM para a ligação a AR e a PR. Na reacção de ligação incubam-se 140 µL de um dia para o outro a 4°C, e depois adicionam-se a cada mistura reacional 70 µL de tampão frio de dextrana-carvão (contendo em 50 mL de tampão de ensaio 0,75 g de carvão e 0,25 g de dextrana). Misturam-se as placas durante 8 minutos num agitador orbital a 4°C.

Centrifugam-se então as placas a 3.000 rpm e 4°C durante 10 minutos. Transfere-se um alíquota de 120 µL da mistura para outra placa de 96 poços, e adiciona-se 175 µL

de fluido de cintilação "Hisafe 3" da Wallac Optiphase a cada poço. Selam-se as placas e agita-se vigorosamente num agitador orbital. No fim de uma incubação de 2 hrs, lêem-se as placas num contador Microbeta da Wallac. Utilizam-se os valores para se calcular um valor de IC₅₀ e a % de inibição a 10 µM. Determinam-se os valores de K_d da ³H-dexametasona para ligação a GR, da ³H-metiltrienolona para ligação a AR, da ³H-aldosterona para ligação a MR, ou da ³H-metiltrienolona para ligação a PR, por saturação da ligação. Transformam-se os valores de IC₅₀ para os compostos em teste em K_i utilizando a equação de Cheng-Prusoff e o valor de K_d determinado no ensaio de saturação da ligação.

O especialista da técnica pode conceber facilmente protocolos para a ensaios de determinação da ligação a receptores nucleares de hormonas esteróides semelhantes aos que se descreveram acima. Os compostos representativos da invenção presente têm valores de K_i no ensaio de ligação a AR < 5 µM. Para além disto, os compostos exemplificados da invenção presente apresentam K_i no ensaio de ligação a AR < 1,5 µµM. Mais especificamente, os compostos preferidos da invenção presente apresentam K_i no ensaio de ligação a AR < 1 µM. Ainda mais especificamente, os compostos mais preferidos da invenção presente apresentam K_i no ensaio de ligação a AR < 500 nM. Ainda mais especificamente, os compostos especialmente preferidos da invenção presente apresentam K_i no ensaio de ligação a AR < 100 nM. Na Tabela I (veja-se adiante) proporcionam-se valores de ligação a AR para uma amostra representativa dos compostos exemplificado

da invenção presente. Para além disto, Os compostos mais especialmente preferidos da invenção presente ligam-se selectivamente ao receptor de androgénio com uma maior afinidade, em comparação com a que apresentam para os outros receptores de hormonas esteróides (MR, GR, e PR).

Para demonstrar a capacidade dos compostos da invenção presente para modular a actividade do receptor de androgénio (isto é quer para o agonizar, agonizar parcialmente, antagonizar parcialmente, ou antagonizar), levam-se a cabo bioensaios que detectam a modulação da expressão de genes alvo em células transientemente transfectadas com uma proteína receptora nuclear e com uma construção genética com um elemento repórter de resposta à hormona. Os solventes, reagentes, e ligandos empregues no ensaio funcional encontram-se facilmente disponíveis em fontes comerciais, ou podem ser sintetizados por um indivíduo com conhecimentos médios da técnica.

Ensaio Funcional da Modulação de Receptores Nucleares de Hormonas Esteróides:

Co-transfектam-se células hEK293 de rim embrionário humano utilizando FuGENE™. Em resumo, transfecita-se o plasmídeo repórter contendo duas cópias da probasina ARE (elemento de resposta a androgénio, <5>>GGTTCTTGGAG-TACT<3'>) (SEQ ID NO:1) e o promotor TK a montante do cADN da luciferase repórter, com um plasmídeo que expresse de forma constitutiva o receptor de androgénio humano (AR),

utilizando um promotor viral CMV. Transfecta-se o plasmídeo repórter contendo duas cópias de GRE (elemento de resposta a glucocorticóides <5'>TGTACAGGATGTTCT<3>) (SEQ ID NO:2) e o promotor TK a montante do cADN da luciferase repórter, com um plasmídeo que expresse de forma constitutiva quer o receptor de glucocorticóides humano (GR), o receptor mineralocorticotrófico humano (MR), quer ainda o receptor humano da progesterona (PR), utilizando um vector viral CMV. Transfectam-se as células em frascos T de 150 cm² em meio DMEM com 5 % de Soro Fetal Bovino passado por carvão (FBS). Depois de se incubarem de um dia para o outro, tripsinizam-se as células transfectadas, plaqueiam-se em placas de 96 poços em meio DMEM contendo 5 % de 5% FBS passado por carvão, incuba-se durante 4 h e depois expõem-se a diversas concentrações de compostos em teste, de entre cerca de 0,01 nM a 10 µM. No teste de actividade antagonista adicionam-se aos meios pequenas concentrações de agonista para cada um dos receptores respectivos (dexametasona 0,25 nM para GR, metiltrienolona 0,3 nM para AR, opromegestona 0,05 nM para PR e aldosterona 0,05 nM para MR). Passadas 24 h de incubação com os compostos, lisam-se as células e determina-se a actividade da luciferase.

Ajusta-se o conjunto dos dados obtidos a uma curva logística com quatro parâmetros para se determinarem os valores de EC₅₀. Determina-se a eficácia percentual (para compostos com as respostas saturadas máximas) ou a estimulação percentual máxima (para compostos com as respostas máximas que não chegam a saturar), em relação à

estimulação máxima obtida com os seguintes agonistas de referência: metiltrienolona 100 nM para o ensaio com AR, promegestona 30 nM para o ensaio com PR, aldosterona 30 nM para o ensaio com MR e dexametasona 100 nM para o ensaio com GR. Podem determinar-se os valores de IC₅₀ de forma semelhante utilizando dados do ensaio no modo antagonista. No modo antagonista, determinam-se as inibições percentuais comparando a actividade do composto em teste na presença de uma pequena concentração de agonista (dexametasona 0,25 nM para GR, metiltrienolona 0,3 nM para AR, promegestona 0,05 nM para PR e aldosterona 0,05 nM para MR), com a resposta produzida com a mesma pequena concentração de agonista na ausência do composto em teste.

Ensaio do repórter C2C12 AR/ARE:

Leva-se a cabo o ensaio do repórter C2C12 AR/ARE a título de indicador da actividade agonista, em tecido muscular. Em suma, co-transfектam-se células de mioblasto de ratinho C2C12 utilizando o FuGENE™. Transfecta-se um plasmídeo repórter contendo um GRE/ ARE (elemento de resposta a glucocorticóides/elemento de resposta a androgénio <5'>TGTACAGGATGTTCT<3>) (SEQ ID NO:3) e um promotor TK a montante do cADN do repórter luciferase, com um plasmídeo que expressse de forma constitutiva o de androgénio humano (AR), utilizando um promotor viral CMV. Transfектam-se as células em frascos T de 150 cm² em meio DMEM com 4 % ou com 10 % de Soro Fetal Bovino (FBS). Depois de uma incubação de 5 horas, tripsinizam-se as células

transfектadas, plaqueiam-se em placas de 96 poços em meio DMEM contendo 10 % de FBS passado por carvão, incubam-se durante 2 h e depois expõem-se a diversas concentrações dos compostos em teste, de entre cerca de 0,01 nM e 10 μ M. Passadas 48 h da incubação com os compostos, lisam-se as células e mede-se a actividade da luciferase utilizando as técnicas habituais. Ajustam-se os dados a uma equação logística com 4 parâmetros para se determinarem os valores de EC₅₀. Determina-se a % de eficácia em relação à estimulação máxima obtida com metiltrienolona 10 nM. Um especialista da técnica pode facilmente conceber ensaios funcionais para receptores nucleares de hormonas, semelhantes aos que se descreveram acima. A Tabela I (veja-se adiante) proporciona valores médios de EC₅₀ e da % de eficácia no ensaio do repórter C2C12 AR/ARE para uma amostra representativa dos compostos exemplificados da invenção presente.

Modelo em Ratinhos *in vivo* da eficácia e da Selectividade:

Castraram-se ratinhos macho ICR (com 8 semanas de idade) recorrendo a procedimentos aprovados (Taconic, NY) e deixaram-se alojados durante oito semanas. Também se prepararam ratinhos da mesma idade operados 'em branco'. (Os ratinhos operados e 'em branco' são animais que foram expostos aos mesmos procedimentos cirúrgicos do que os animais que se castraram, mas cujos testículos não foram removidos) Os animais são alojados num compartimento com

temperatura controlada (24°C) com um ciclo invertido de 12 horas de luz/escuridão(escuridão das 10.00 às 22.00) e com água e ração disponíveis *ad libitum*.

Para se demonstrar a eficácia *in vivo*, administram-se diariamente os compostos da invenção presente por alimentação forçada ou por injecção subcutânea, aos ratinhos castrados com dezasseis semanas de idade (massa corporal de cerca de 48-50 g). Administraram-se os compostos em teste aos animais utilizando veículos convencionais. Por exemplo, para doseamento oral pode utilizar-se na formulação oral 1 % de carboximetilcelulose sódica (CMC) + 0,25 % de Tween 80 em água estéril, e pode utilizar-se 6 % de álcool etílico (EtOH) + 94 % ciclodextrano (CDX) para as injecções subcutâneas. Trataram-se ratinhos castrados com Enantato de Testosterona (TE) (a 10 mg/kg/d) a título de tratamento para o controlo positivo, enquanto se trataram ratinhos castrados apenas com veículo, a título de controlo negativo. Para além disto, trataram-se ratinhos 'operados em branco' apenas com veículo, a título de controlo para o método cirúrgico.

Doseiam-se os animais em teste durante um quadro temporal de duas semanas, por via oral ou subcutânea, com, por exemplo, com 0,3, 1, 3, 10 ou 30 mg/kg/dia de um composto da invenção presente. Findo o tratamento de duas semanas, a título de indicador de actividade, determina-se o peso em húmido do músculo *Levator Ani* esquerdo para o grupo em teste, e compara-se com o seu peso para o grupo

castrado e tratado com veículo apenas. A eficácia percentual é então calculada como se segue:

$$\frac{(\text{Peso em húmido para o grupo em tratamento} / \text{Peso em húmido para o grupo de controlo})}{\times 100}$$

A título de indicador da actividade selectiva para tecidos, compara-se de igual modo o peso em húmido das vesículas seminais dos animais em teste com o peso em húmido das vesículas seminais dos animais do grupo castrado, tratado com veículo. Para além disto, também se pode utilizar como indicador da actividade selectiva para tecidos uma comparação do peso em húmido das próstatas do grupo de animais tratados com fármaco com o peso em húmido das próstatas dos animais castrados, tratados apenas com veículo.

Na Tabela II (veja-se adiante) proporcionam-se os dados referentes à % de eficácia para uma amostra selecionada dos compostos exemplificados da invenção presente. Um indivíduo especializado na técnica pode facilmente conceber e levar a cabo modelos animais de eficácia e de selectividade semelhantes aos que se descreveram acima, por exemplo, Eisenberg e Gilbert, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1950, 99(1), 38-44, proporcionam um modelo alternativo em ratos que se pode empregar para ilustrar a eficácia *in vivo*.

Modelos *in vivo* de patologias associadas à perda óssea:

Para se demonstrar que os compostos da invenção presente têm a capacidade de tratar patologias relacionadas com a perda óssea, tais como a osteoporose ou a osteopenia, podem empregar-se modelos animais bem conhecidos dos especialistas da técnica. São proporcionados exemplos desses modelos em Y. L. Ma, et al., Japanese Journal of Bone and Mineral Metabolism **23** (Supl.): 62-68 (2005); Y.L. Ma, et al., Endocrinology **144**: 2008- 2015 (2003); e K. Hanada et al., Biol. Pharm. Bull. **26**(11): 1563-1569 (2003). Também como entenderá qualquer indivíduo com conhecimentos da técnica, os protocolos de modelo animal descritos nas referências listadas acima podem ser facilmente adaptados para utilização em conjunto com os compostos e os métodos da invenção presente.

As preparações e os exemplos que se seguem ilustram mais em pormenor a invenção, e representam sínteses típicas dos compostos com a Fórmula I, incluindo quaisquer novos compostos, tal como se descrevem com generalidade acima. Os reagentes e as matérias-primas estão facilmente disponíveis para, ou podem ser facilmente sintetizados por, um indivíduo com conhecimentos médios da técnica. Quando não se descreve explicitamente a síntese de um composto, faz-se uma referência a um Exemplo anterior ou a um Esquema representativo em que se descrevem procedimentos para a síntese do composto. Deve entender-se

que as Preparações e Exemplos estão incluídas a título de informação e não de limitação, e que um indivíduo com conhecimentos médios da técnica pode fazer diversas modificações delas.

Obtiveram-se os espectros de ressonância magnética de protão (RMN de ^1H) num espetrómetro Bruker Avance 300 MHz ou num Varian 400 MHz. Designam-se os valores dos desvios químicos em valores de partes por milhão (ppm), δ , em relação ao TMS utilizado como padrão interno (s lg, singuleto largo; s, singuleto; d, doubleto; t, tripleto; q, quarteto). Determinaram-se os pontos de fusão num equipamento de determinação de pontos de fusão MelTemp II, modelo 1001, ou num Mettler Toledo FP62, e são não corrigidos. Todos os produtos são misturas racémicas de estereoisómeros R e S a não ser aonde se indicar algo em contrário. A análise por HPLC é levada a cabo utilizando os seguintes métodos: coluna Agilent Zorbax SB-C18, 5 μm (4,6 x 250 mm). Método A: o sistema de eluição é constituído por uma eluição isocrática com acetonitrilo:tampão fosfato 0,03 M (a 80:20) durante 10 minutos. O caudal é de 1,5 mL/min. A detecção no UV é levada a cabo a 220 nm. Método B: o sistema de eluição é constituído por uma eluição isocrática com acetonitrilo:tampão fosfato 0,03 M (a 60:40) durante 10 minutos. O caudal é de 1,5 mL/min. A detecção no UV é levada cabo a 220 nm. Quando não se indicar nada em contrário, as análises por HPLC são levadas a cabo utilizando o Método A.

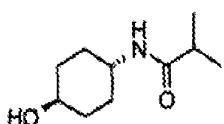
Levam-se a cabo a análise por espectroscopia da massa num dos seguintes espectrómetro: 1) ThermoFinnigan aQa utilizando ionização por electroaspersão (ESI); 2) Applied Biosystems API1 50EX, utilizando ionização química à pressão ambiente (APCI); 3) Micromass ZMD equipado com um sistema auto-amostrador Waters e utilizando ionização por electroaspersão (ES); 4) a análise por LCMS-APCI é feita num equipamento Hewlett Packard LC/MSD utilizando uma coluna Agilent Eclipse Zorbax SDB-C8, de 5,0 µm (4,6 x 150 mm). O caudal é de 0,5 mL/min. A detecção no UV é levada a cabo a 254 nm. Um dos seguinte métodos é utilizado. Método C: Uma eluição isocrática com 70:30 de metanol/tampão de acetato de amónio 10 mM (pH 5,5) durante 10 min. Método D: Uma eluição isocrática com 80:20 de metanol/tampão de acetato de amónio 10 mM (pH 5,5) durante 10 min. Método E: Uma eluição gradiente iniciada com 80:20 de metanol/tampão de acetato de amónio 1 mM (pH 6,0), durante 1 min, ajustando-se a composição do solvente de uma forma gradiente linear até 100 % de metanol ao longo de 2 min, e depois mantendo-se 100 % de metanol durante 7 min.; ou 5) Um LCMSD da série Agilent 1100 com electroaspersão à pressão ambiente (APES) utilizando-se o seguinte método: coluna Waters Exterra C18, de 3,5 µm (2,1 x 50 mm). O sistema de eluição é constituído pelo solvente A = 0,2 % de formato de amónio em água, B = formato de amónio em solução em 50 % de metanol/acetonitrilo. O sistema de eluição é uma eluição gradiente que se inicia com 5 % de B durante 1 min, ajustar a composição do solvente num gradiente linear até 100 % B ao longo de 6 min, e depois manter 100 % de B

durante 1 min. O caudal é de 1,0 mL/min. Leva-se a cabo a detecção no UV a 214 nm.

Preparações e Exemplos

Preparação 1

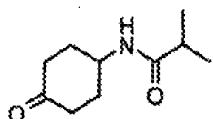
N-(4-Hidroxiciclo-hexil)isobutiramida



Adiciona-se anidrido isobutírico (317,3 g, 2,01 mol), gota a gota, ao longo de três horas, a trans-4-aminociclo-hexanol (210,0 g, 1,82 mol) e trietilamina (279 mL, 2,01 mol) em tetra-hidrofuran (4.500 mL) num balão de doze litros munido de agitação mecânica. Agita-se a 23 – 30°C sob azoto durante 18 h. Dilui-se com água (4.500 mL) e lava-se com éter dietílico (2 x 2.000 mL) para remover os produtos secundários. Adiciona-se cloreto de sódio (700 g) e lava-se com CH₂Cl₂ (5.000 mL) para se extrair o produto. Remove-se a fase orgânica e filtra-se a fase aquosa para se obterem os sólidos precipitados. Adiciona-se o filtrado a água e extraí-se com mais CH₂Cl₂ (2 x 2.500 mL). Seca-se a fase orgânica (Na₂SO₄), filtra-se, concentra-se em vazio e combina-se com o precipitado que se separara para se obterem 219,5 g de um sólido branco (65 %). MS (ES): m/z 186 (M+1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 5,23 (s lg, 1H, NH), 3,75 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,27 (hepteto, 1H), 2,00 (m, 5H), 1,40 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,07 (d, 6H).

Preparação 2

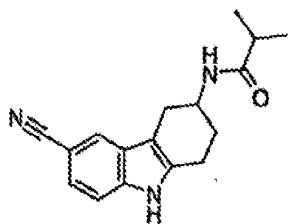
N-(4-Oxociclo-hexil)isobutiramida



Adiciona-se clorocromato de piridínio (561,6 g, 2,61 mol) a *N*-(4-hidroxiciclo-hexil)isobutiramida (321,8 g, 1,74 mol) em CH₂Cl₂ (8000 mL) e agita-se mecanicamente durante 24 h sob azoto. Adiciona-se silicagel (2.000 g), agita-se, e filtra-se através de uma altura de sílica (6.000 g). Elui-se com CH₂Cl₂ e em seguida com 75 - 100 % de EtOAc/hexanos para se obterem 210 g de um sólido castanho claro (66 %). MS (ES): m/z 184 (M+1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 5,54 (s lg, NH), 4,27 (hepteto, 1H), 2,20-2,60 (m, 7H), 1,78 (m, 2H), 1,15 (d, 6H).

Preparação 3

N-(6-Ciano-2,3,4,9-tetra-hidro- 1H-carbazol-3-il)isobutiramida

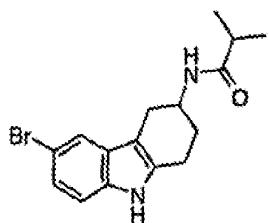


Método 1. Mistura-se cloridrato de *p*-cianofenilhidrazina (38,00 g, 224 mmol) e *N*-(4-oxo-ciclo-hexil)isobutiramida (41,06 g, 224 mmol) com etanol absoluto (500 mL) e aquece-se a 70 – 85°C sob azoto durante 48 – 64 h. Concentra-se em vazio e retoma-se em CH₂Cl₂/i-PrOH e água. Seca-se a fase orgânica (Na₂SO₄), filtra-se, e evapora-se para se obterem 55,7 g (88 %) de um sólido amarelo. MS (ES): m/z 282 (M+1). Em alternativa, pode preparar-se o composto em título tal como se descreve adiante.

Método 2. Misturam-se 4-cianocloridrato de fenilhidrazina (51,95 g, 306,3 mmol) e *N*-(4-oxo-ciclo-hexil)-isobutiramida (56,13 g, 306,3 mmol) em água (100 mL) e ácido clorídrico concentrado (140 mL). Agita-se vigorosamente a suspensão espessa a 90°C durante 5,5 h. Deixa-se arrefecer até à temperatura ambiente e depois arrefece-se até 5°C com agitação continuada durante mais 30 min. Filtra-se a seca-se a 45°C durante 18 h em vazio moderado. Suspende-se o pó sólido resultante em água/THF (200 mL/100 mL) e torna-se o meio alcalino adicionando NaOH (10 mL). Agita-se durante 2 h e filtra-se, lavando-se liberalmente com água. Seca-se sob vazio moderado a 45°C durante 3 dias para se obterem 71,97 g (83 %) de um pó castanho claro. MS (ES): m/z 282 (M+1), 280 (M-1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 11,39 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,42 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,37 (dd, 1H, J=8,4, 1,3 Hz), 4,06 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H, J=15,4, 5,3 Hz), 2,83 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,04 (d, 3H, J=2,2 Hz), 1,02 (d, 3H, J=1,8 Hz).

Preparação 4

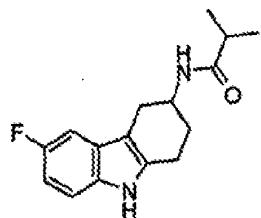
(*N*-(9-Benzil-6-bromo-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida



Mistura-se cloridrato de p-bromofenil-hidrazina (10,0 g, 44,7 mmol) e *N*-(4-oxo-ciclo-hexil)isobutiramida (8,20 g, 44,7 mmol) em solução saturada de HCl em etanol (180 mL) e aquece-se ao refluxo sob azoto durante 18 h. Concentra-se em vazio para remover cerca de 1/2 do EtOH, depois dilui-se com água (300 mL). Recolhe-se o sólido resultante, suspende-se em EtOAc e volta a separar-se para se obterem 11,5 g (77 %) de um sólido bege. MS (ES): 335 (M+1), 337 (M+H+2). RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 10,93 (s, 1H, NH), 7,80 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,07 (d, 1H, J=8,4 Hz), 4,00 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H, J=15,2, 5,1 Hz), 2,77 (m, 2H), 2,46 – 2,32 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 0,99 (d, 6H, J=6,6 Hz).

Preparação 4a

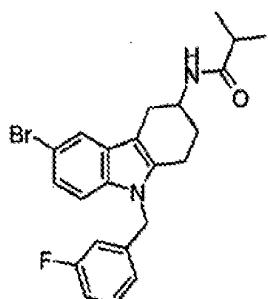
N-(6-Fluoro-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida



Mistura-se cloridrato de *p*-fluorofenil-hidrazina (5,00 g, 30,7 mmol) e *N*-(4-oxo-ciclo-hexil)isobutiramaida (5,64 g, 30,7 mmol) em HCl etanólico (125 mL) e aquece-se ao refluxo sob azoto durante 18 h. Concentra a mistura em vazio para remover a maior parte do EtOH, dilui-se com água e extrai-se com EtOAc. Lavam-se os extractos de EtOAc com água e com salmoura, seca-se sobre Na₂SO₄, e evapora-se para se obterem 7,1 g (56 %) de um sólido bege. MS (ES): m/z 275 (M+1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 10,79 (s, 1H, NH), 7,81 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 8,6, 4,6 Hz), 7,07 (d, 1H, J = 10,1 Hz), 6,79 (dt, 1H, J = 8,9, 1,8 Hz), 4,00 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H, J = 15,0, 5,3 Hz), 2,76 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 0,99 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

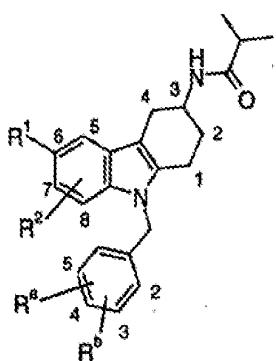
Exemplo 1

N-(9-Benzil-6-bromo-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramaida



Adiciona-se *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida (0,25 g, 0,75 mmol) a uma suspensão de hidreto de sódio (0,036 g, 0,90 mmol de uma dispersão a 60 % em óleo mineral) em DMF (3 mL) e agita-se durante 15 min. Adiciona-se brometo de 3-fluorobenzilo (0,10 mL, 0,90 mmol) e agita-se durante 18 - 72 h. Dilui-se com água e recolhe-se o precipitado por filtração. Purifica-se por cromatografia sobre silicagel eluindo com um gradiente de 20 - 100 % de EtOAc/hexanos para se obterem 0,23 g de um sólido branco (71 %). MS (ES): m/z 443 (M+1), 445 (M+H+2); HPLC: R_t = 3,71 min (97,1 %); p.f. = 177 - 179 °C.

Utilizando o derivado de tetra-hidrocarbazole apropriado, prepararam-se essencialmente tal como descrito nas Preparações 3, 4, ou 4a acima, os Exemplos 2 - 60, constantes da Tabela adiante, por alquilação do tetra-hidrocarbazole com o halogeneto de benzilo adequado, essencialmente tal como se descreveu no Exemplo 1.



Ex°	R ¹	R ²	R ^a	R ^b	MS (ES) m/z	HPLC (R _e , %)	PF °C
2	H	H	H	H	347 (M+1)	2,87 min, (100%)	191–193
3	H	H	3–F	H	365 (M+1)	2,82 min, (100%)	170–172
4	6–F	H	2–F	H	383 (M+1)	2,86 min, (99,6%)	156–158
5	6–F	H	2–Cl	H	399 (M+1)	3,69 min, (100%)	155–157
6	6–F	H	2–OMe	H	395 (M+1)	3,15 min, (95,6%)	196–198
7	6–F	H	2–CN	H	390 (M+1)	2,48 min, (100%)	164–167
8	6–F	H	3–F	H	383 (M+1)	2,81 min, (100%)	181–184
9	6–F	H	3–Cl	H	399 (M+1)	3,32 min, (99,4%)	177–179
10	6–F	H	3–OMe	H	395 (M+1)	2,77 min, (98,3%)	191–193
11	6–F	H	3–CN	H	390 (M+1)	2,39 min, (97,3%)	184–186
12	6–F	H	4–F	H	383 (M+1)	2,81 min, (100%)	166–168
13	6–F	H	4–Cl	H	399 (M+1)	3,38 min, (99,9%)	188–190
14	6–F	H	4–CN	H	390 (M+1)	2,37 min, (85,6%)	181–184
15	6–F	H	4–OMe	H	395 (M+1)	2,76 min, (98,4%)	179–181
16	6–Cl	H	H	H	381 (M+1)	3,53 min, (99,7%)	174–176
17	6–Cl	H	2–F	H	399 (M+1)	3,62 min, (99,0%)	190–193
18	6–Cl	H	2–Cl	H	415 (M+1)	4,73 min, (100%)	197–199

(continuação)

Ex°	R ¹	R ²	R ^a	R ^b	MS (ES)m/z	HPLC (R _e , %)	PF °C
19	6-Cl	H	2-OMe	H	411 (M+1)	3,94 min, (99,5%)	141-149
20	6-Cl	H	2-CN	H	405 (M+1)	2,96 min, (100%)	238-240
21	6-Cl	H	3-F	H	399 (M+1)	2,86 min, (99,3%)	187-189
22	6-Cl	H	3-Cl	H	415 (M+1)	4,17 min, (100%)	187-189
23	6-Cl	H	3-OMe	H	411 (M+1)	2,82 min, (99,5%)	178-181
24	6-Cl	H	3-CN	H	406 (M+1)	2,79 min, (97,3%)	225-228 d
25	6-Cl	H	4-F	H	399 (M+1)	3,42 min, (100%)	175-178
26	6-Cl	H	4-Cl	H	415 (M+1)	4,25 min, (98,6%)	176-168
27	6-Cl	H	4-OMe	H	411 (M+1)	3,33 min, (100%)	182-184
28	6-Cl	H	4-CN	H	406 (M+1)	2,77 min, (100%)	158-162, compacta a 141
29	6-Cl	H	3-F	5-F	417 (M+1)	3,64 min, (100%)	207-210
30	6-Br	H	H	H	425 (M+H), 427 (M+H+2)	3,82 min, (100%)	173-177
31	6-Br	H	2-F	H	443 (M+H), 445 (M+H+2)	3,82 min, (100%)	194-197
32	6-Br	H	2-Cl	H	459 (M+H), 461 (M+H+2)	3,82 min, (100%)	196-198
33	6-Br	H	2-CN	H	450 (M+H), 452 (M+H+2)	3,82 min, (100%)	240-241,5
34	6-Br	H	2-OMe	H	455 (M+H), 457 (M+H+2)	3,82 min, (100%)	108-111

(continuação)

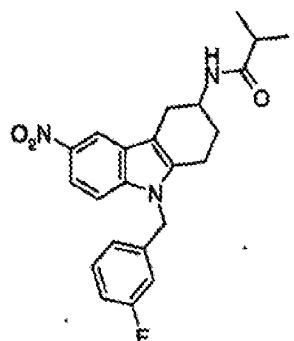
Ex°	R ¹	R ²	R ^a	R ^b	MS (ES)m/z	HPLC (R _e , %)	PF °C
35	6-Br	H	3-F	H	443 (M+H), 445 (M+H+2)	3,82 min, (100%)	177-179
36	6-Br	H	3-Cl	H	459 (M+H), 461 (M+H+2)	3,82 min, (100%)	186-188
37	6-Br	H	3-OMe	H	455 (M+H), 457 (M+H+2)	3,82 min, (100%)	176-180
38	6-Br	H	3-CN	H	450 (M+H), 452 (M+H+2)	3,82 min, (100%)	228-230
39	6-Br	H	4-F	H	443 (M+H), 445 (M+H+2)	3,82 min, (100%)	165-170
40	6-Br	H	4-Cl	H	459 (M+H), 461 (M+H+2)	3,82 min, (100%)	142-149
41	6-Br	H	4-OMe	H	455 (M+H), 457 (M+H+2)	3,82 min, (100%)	120-125
42	6-CH ₃	H	H	H	361 (M+1)	3,82 min, (100%)	197-199
43	6-CH ₃	H	2-F	H	379 (M+1)	3,82 min, (100%)	174-176
44	6-CH ₃	H	2-Cl	H	455 (M+H), 457 (M+H+2)	3,82 min, (100%)	192-194
45	6-CH ₃	H	2-OMe	H	390 (M+1)	3,82 min, (100%)	178-180
46	6-CH ₃	H	2-CH	H	386 (M+1)	2,96 min, (100%)	218-220
47	6-CH ₃	H	3-F	H	379 (M+1)	2,87 min, (100%)	215-217
48	6-CH ₃	H	3-Cl	H	395 (M+1)	3,82 min, (98,5%)	190-192
49	6-CH ₃	H	3-OMe	H	390 (M+1)	3,35 min, (99,3%)	197-199
50	6-CH ₃	H	3-CN	H	386 (M+1)	2,82 min, (99,3%)	209-211

(continuação)

Exº	R ¹	R ²	R ^a	R ^b	MS (ES) m/z	HPLC (R _t , %)	PF °C
51	6-CN	H	3-F	H	390 (M+1)	2,41 min, (100%)	195-199
52	6-CO ₂ Et	H	3-F	H	437 (M+1)	2,83 min, (100%)	226-228
53	6-SO ₂ Me	H	3-F	H	443 (M+1)	1,95 min, (100%)	205-207
54	6-OCF ₃	H	3-F	H	449 (M+1)	2,94 min, (100%)	160-162
55	6-CF ₃	H	3-F	H	433 (M+1)	3,49 min, (100%)	131-138
56	H	7-Cl	3-F	H	399 (M+1), 401 (M+1+2)	3,46 min, (99,6%)	233-235
57	H	8-Cl	3-F	H	399 (M+1), 401 (M+1+2)	3,56 min, (99,6%)	205-207
58	H	8-F	3-F	H	383 (M+1)	3,56 min, (99,6%)	185-188
59		7-Cl	3-F	H	429 (M+1)	2,76 min, (98%)	212-215
60	H	8-Me	3-F	H	379 (M+1)	3,40 min, (80%)	188-191

Exemplo 61

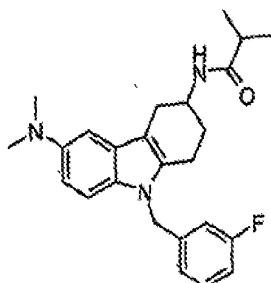
N-[9-(3-Fluorobenzil)-6-nitro-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida



Aquece-se cloridrato de *p*-nitrofenil-hidrazina (5,00 g, 26,4 mmol) e *N*-(4-oxo-ciclo-hexil)isobutiramida (5,31 g, 29,0 mmol) em EtOH absoluto (105 mL) a 70°C durante 2 h. Recolhe-se a hidrazona amarela obtida como produto por filtração, e lava-se com EtOH para se obterem 7,2 g (86 %). Transfere-se a hidrazona para uma solução de benzeno e trata-se com ácido *p*-toluenossulfónico (2 equiv.) ao refluxo, durante 18 h para se obter o tetra-hidrocarbazole. Alquila-se com brometo de 3-fluorobenzilo utilizando carbonato de césio (1,2 eq.) a título de base, a 23°C durante 18 h. Verte-se a mistura reaccional sobre água e separa-se o precipitado por filtração. Purifica-se o material por cromatografia sobre silicagel, eluindo com um gradiente de 20 - 80 % de EtOAc/hexanos para se obter o composto em título. MS (ES): m/z 410 (M+1); HPLC: R_t = 2,60 min, (100 %).

Exemplo 62

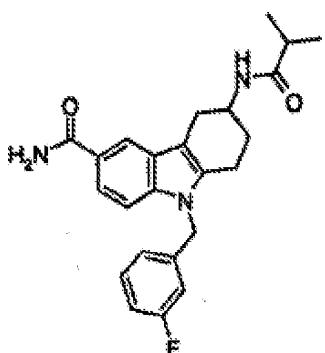
N-[6-Dimetilamino-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Num tubo selado, aquece-se *N*-[6-bromo-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida (Exemplo 35) (200 mg, 0,45 mmol), dimetilamina (2,0 M em tetra-hidrofuran, 0,45 mL, 0,90 mmol), acetato de paládio (5 mg, 0,002 mmol), terc-butóxido de sódio (133 mg, 1,38 mmol), e como ligando 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*t*-butilfosfino)ferroceno (60 mg, 0,008 mmol), em tolueno (5 mL) a 70°C, de um dia para o outro. Arrefece-se até à temperatura ambiente, dilui-se com acetato de etilo/carbonato de potássio a 10 %, e filtra-se a suspensão vermelha. Lava-se a fase orgânica com solução aquosa de carbonato de potássio a 10 % (2 x), seca-se sobre sulfato de sódio anidro, filtra-se, e concentra-se. Purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre silicagel eluindo com 40 a 100 % de acetato de etilo/hexanos para se obter o composto em título (135 mg, 74 %). MS (ES): m/z 408 (M+1); RMN de ¹H (CD₃OD): δ 7,25 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,77 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,18 (m, 6H).

Exemplo 63

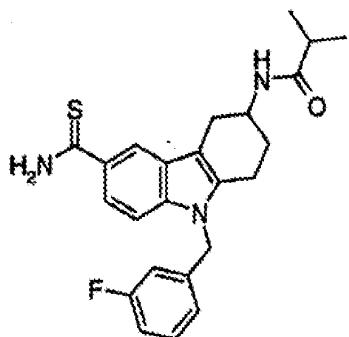
Amida do ácido 9-(3-fluorobenzil)-6-isobutirilamino-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazole-3-carboxílico



Adiciona-se K_2CO_3 (0,26 g, 1,93 mmol) e H_2O_2 a 30 % (2,0 mL) em porções, a *N*-(6-ciano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida (Exemplo 51) (1,50 g, 3,85 mmol) em DMSO, enquanto se arrefece num banho de gelo. Agita-se durante 18 h e adiciona-se mais H_2O_2 aquecendo a 50°C caso seja necessário para facilitar uma reacção completa . Dilui-se com água e recolhe-se o precipitado por filtração (1,45 g, 92 %). Recristaliza-se a partir de EtOAc para se obter um sólido branco. MS (ES): m/z 408 (M+1); p.f. = 192–194°C.

Exemplo 64

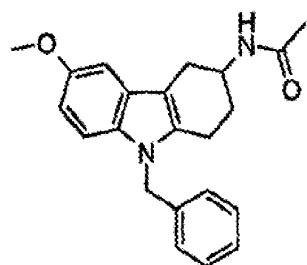
N-(9-(3-Fluorobenzil)-6-tiocarbamoyl-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida



Aquece-se *N*-(6-ciano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida (Exemplo 51) (1,00 g, 2,57 mmol) com tioacetamida (0,386 g, 5,14 mmol) à temperatura de refluxo em solução 4 N de H Cl em dioxano (30 mL) durante 4 h. Deixa-se arrefecer, verte-se sobre água e neutraliza-se com NaHCO₃. Separam-se 0,98 g (90 %) de um precipitado. Purifica-se uma parte do material por cromatografia sobre silicagel (gradiente de 25-80 % de EtOAc/hexanos) para se obter um sólido amarelo. MS (ES): m/z 424 (M+1); HPLC: R_t = 1,90 min, (95 %).

Exemplo 65

N-(9-Benzil-6-metoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-acetamida

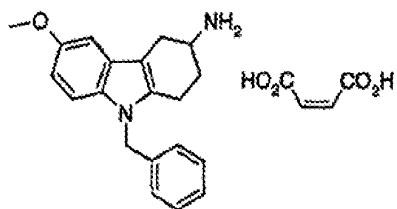


Adiciona-se *N*-benzil-*N*-(4-metoxi-fenill)-hidrazina (9,1 g, 0,04 mol) (preparada tal como em Shaw, E., J. Am. Chem. Soc. (1955), **77**, 4319-4324) a *N*-(4-oxo-ciclohexil)-acetamida (6,2 g, 0,04 mol) (preparada tal como em Dionne, G., Hymbe, L. G., Asselin, A., McQuillan, J. e Treasureywala, A. M., J. Med. Chem., (1986), **29**, 1452-1457)

em ácido acético (60 mL), e aquece-se ao refluxo durante 2 h. Verte-se sobre água, extraí-se com benzeno quente e remove-se o solvente em vazio. Recristaliza-se o sólido resultante a partir de benzeno/ciclo-hexano para se obterem 10,4 g de um sólido cristalino, p.f. = 184-185°C. Recristaliza-se a partir dos mesmos solventes para se obter uma amostra analiticamente pura. Anal. Calcd para C₂₂H₂₄N₂O₂: C, 75,83; H, 6,94; N, 8,04, Determinado: C, 75,71; H, 7,01; N, 7,89.

Preparação 5

Sal da 9-benzil-6-metoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-ilamina com ácido maleico

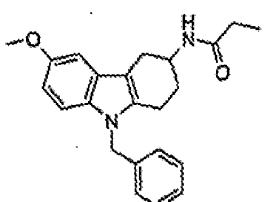


Adiciona-se N-(9-benzil-6-metoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-acetamida (6,5 g 0,020 mol) e hidróxido de potássio em pastilhas (35 g, 0,62 mol) a 2-metoxietanol (130 mL) e água (35 mL). Aquece-se ao refluxo durante 18 h. Remove-se o solvente em vazio e dilui-se o resíduo resultante com água e extraí-se com benzeno quente. Combinam-se as fases orgânicas e lava-se com água até as águas de lavagem serem neutras, depois seca-se ($MgSO_4$), e concentra-se em vazio para se obterem 6,25 g de um óleo

viscoso. Dissolve-se o resíduo em metanol quente (25 mL) e adiciona-se-lhe uma solução de ácido maleico (2,5 g, 0,0215 mol) em metanol absoluto (7 mL). Arrefece-se e filtra-se para se obterem 6,2 g de agulhas finas cristalinas, p.f. = 167-168,5°C. Obtém-se uma segunda colheita de 0,35 g a partir das águas-mães para se obter um rendimento total de 80,5 %. p.f. = 163-165°C. Obtém-se uma amostra analítica por recristalização a partir de metanol absoluto. Anal. Calcd. para $C_{24}H_{26}N_2O_5$: C, 68,23; H, 6,20; N, 6,63, Determinado: C, 68,07; H, 6,04; N, 6,92.

Exemplo 66

N-(9-Benzil-6-metoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-propionamida



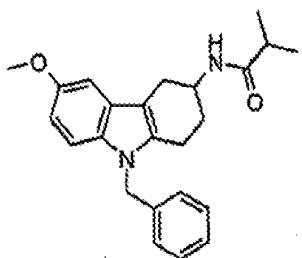
Suspende-se sal de ácido maleico de 9-benzil-6-metoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-ilamina (100 mg, 0,237 mmol) em diclorometano (2 mL), sob azoto, e adiciona-se trietilamina (0,099 mL, 0,711 mmol) e em seguida cloreto de propionilo (0,021 mL, 0,237 mmol). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 16 h. Concentra-se em vazio e purifica-se o resíduo directamente por cromatografia sobre silicagel, eluindo com 25 % de acetato

de etilo/hexanos e em seguida com 60 % de acetato de etilo/hexanos para se obterem 61 mg (71 %) de um sólido. MS (ES): m/z 363 (M+1), 361 (M-1); RMN de ^1H (DMSO-d₆): δ 7,90 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,33-7,20 (m, 4H), 7,02 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 8,8, 2,2 Hz), 5,29 (s, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,95 (dd, 1H, J = 15,0, 5,3 Hz), 2,80 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,11 (q, 2H, J = 7,6 Hz), 1,99 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,02 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

Preparam-se os Exemplos 67 e 68, adiante, essencialmente tal como se descreveu para o Exemplo 66, utilizando respectivamente cloreto de isobutirilo e cloreto de ciclopropanocarbonilo com o sal de ácido maleico da 9-benzil-6-metoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il.

Exemplo 67

N-(9-Benzil-6-metoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida

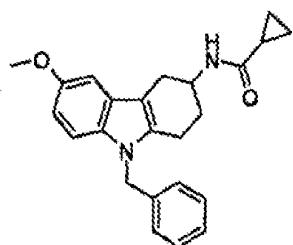


MS (ES): m/z 377 (M+1); RMN de ^1H (DMSO-d₆): δ 7,84 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,32-7,19 (m, 4H), 7,02 (d, 2H, J

= 7,0 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 8,8, 2,2 Hz), 5,29 (s, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,95 (dd, 1H, J = 15,2, 5,1 Hz), 2,83-2,63 (m, 2H), 2,52-2,36 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,02 (m, 6H).

Exemplo 68

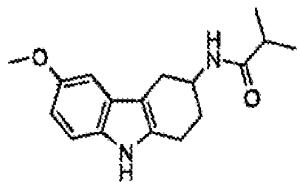
(9-Benzoil-6-metoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-amida do ácido ciclopropanocarboxílico



MS (ES): m/z 375 (M+1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 8,21 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,32-7,20 (m, 4H), 7,03 (d, 2H, J = 7,5 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 6,67 (dd, 1H, J = 8,8, 2,2 Hz), 5,29 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,96 (dd, 1H, J = 15,2, 5,1 Hz), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,74-2,63 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 0,66 (m, 4H).

Preparação 6

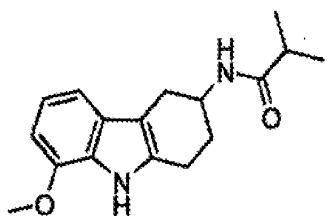
N-(6-Metoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida



Adiciona-se cloreto de acetilo (8,5 mL, 120 mmol) a etanol absoluto (30 mL) e agita-se durante 1 h. Adiciona-se cloridrato de 4-metoxi-fenil-hidrazina (1,74 g, 10 mmol) e *N*-(4-oxo-ciclo-hexil)-isobutiramida (Preparação 2) (1,83 g, 120 mmol) e aquece-se ao refluxo sob agitação durante 56 h. Arrefece-se até à temperatura ambiente, dilui-se com acetato de etilo (100 mL) e lava-se com solução de bicarbonato de sódio (2 x 50 mL), com salmoura, seca-se ($MgSO_4$), filtra-se e concentra-se em vazio. Dissolve-se o resíduo em diclorometano e passa-se através de uma altura de sílica, eluindo com 20 % de acetato de etilo/diclorometano para se obterem 2,32 g de um sólido. Tritura-se o sólido em éter dietílico com uma pequena quantidade de diclorometano, filtra-se e seca-se no vazio do laboratório para se obterem 2,14 g (75 %) de um sólido branco sujo. MS (ES): m/z 287 (M+1), 285 (M-1); RMN de 1H ($DMSO-d_6$): δ 10,52 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,13 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 6,85 (s, 1H), 6,64 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 4,02 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 2,90 (dd, 1H, $J = 15,0, 5,3$ Hz), 2,78 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,03 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz).

Preparação 7

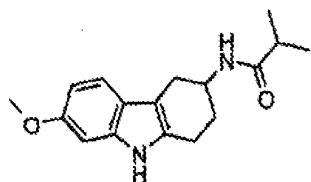
N-(8-metoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida



Adiciona-se cloreto de acetilo (34,1 mL, 480 mmol), em porções, a etanol absoluto (120 mL) arrefecido num banho de gelo, e agita-se durante 2 h. Adiciona-se cloridrato de 4-metoxi-fenil-hidrazina (1,74 g, 10 mmol) e *N*-(4-oxo-ciclo-hexil)-isobutiramida (Preparação 2) (1,83 g, 120 mmol), e aquece-se ao refluxo sob agitação durante 18 h. Seguem-se processos essencialmente idênticos aos descritos na Preparação 6, acima, para se obterem 6,0 g de uma goma verde após o isolamento. Passa-se através de uma altura de sílica eluindo com 25 % de acetato de etilo/diclorometano para se obter 1,29 g de uma espuma castanha. Em seguida purifica-se o resíduo por cromatografia "flash", eluindo com diclorometano, diclorometano com 25 % de acetato de etilo e em seguida um gradiente até diclorometano com 40 % de acetato de etilo, para se obter um sólido castanho claro. Tritura-se em éter dietílico com um pouco de hexano para se obterem 421 mg (4 %) de um sólido branco sujo. MS (ES): m/z 287 (M+1), 285 (M-1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 10,77 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,86 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,61 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 4,02 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,89 (dd, 1H, J = 15,0, 5,3 Hz), 2,76 (m, 2H), 2,50-2,34 (m, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,03 (d, 6H, J = 7,0 Hz).

Preparação 8

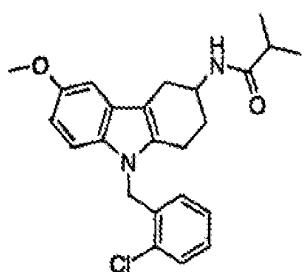
N-(7-metoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-
isobutiramida



Seguem-se os procedimentos essencialmente idênticos aos descritos na Preparação 6, acima, partindo de cloreto de acetilo (26 mL, 360 mmol) e de etanol absoluto (90 mL), com cloridrato de 3-metoxi-fenil-hidrazina (5,24 g, 30 mmol) e *N*-(4-oxo-ciclo-hexil)-isobutiramida (5,50 g, 30 mmol). Completada a reacção, dilui-se a mistura reaccional com acetato de etilo (200 mL) e lava-se com NaOH 0,5 N e com solução de bicarbonato de sódio. Filtram-se os sólidos na fase orgânica, tritura-se em diclorometano e filtra-se, para se obterem 2,67 g (31 %) de um sólido cinzento. MS (ES): m/z 287 (M+1), 285 (M-1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 10,52 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,78 (s, 1H), 6,60 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,00 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,87 (dd, 1H, J = 14,8, 5,1 Hz), 2,76 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,03 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Exemplo 69

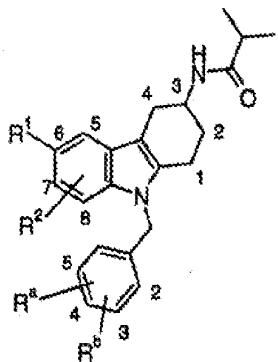
N-[9-(2-Cloro-benzil)-6-metoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Dissolve-se *N*-(6-metoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparação 6) (100 mg, 0,35 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (4 mL), sob azoto. Adiciona-se gota a gota bis(trimetilsilil)amideto de potássio (0,77 mL, 0,385 mmol, 0,5 N em tolueno) e agita-se 25 min. Adiciona-se lentamente brometo de 2-clorobenzilo (0,050 mL, 0,385 mmol) e agita-se à temperatura ambiente durante 18 h. Termina-se a reacção adicionando solução aquosa saturada de cloreto de amónio (0,5 mL) e dilui-se com um volume de diclorometano e água (1 mL). Passa-se através de uma coluna Varian Chem Elut para remover a parte aquosa e concentra-se em vazio. Em alternativa, pode isolar-se usando acetato de etilo/água e seca-se sobre MgSO₄. Purifica-se o resíduo resultante por cromatografia "flash", eluindo com diclorometano e depois um gradiente de até 10 % de acetato de etilo/diclorometano para se obterem 99 mg (69 %) de um sólido branco. MS (ES): m/z 411, 413 (M+1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,86 (d, 1H, J = 7,5 Hz),

7,52 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,28 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,17 (m, 2H), 6,97 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 6,68 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 6,24 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 5,36 (s, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,98 (dd, 1H, $J = 15,2, 5,1$ Hz), 2,75-2,61 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 2,52 (m, 1H).

Utilizando o derivado apropriado de tetra-hidrocarbazole das Preparações 3, 6, 7, ou 8 acima ou preparados essencialmente tal como descrito nas Preparações 4 ou 4a acima, preparam-se os Exemplos 70-89, na Tabela adiante, alquilando o tetra-hidrocarbazole com o halogeneto de benzilo, essencialmente tal como se descreveu no Exemplo 69.



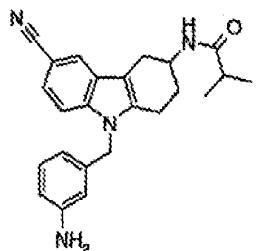
Ex°.	R¹	R²	R³	R⁴	MS (ES) m/z	HPLC (R _t , %)
70	6-OMe	H	3-Cl	H	411 (M+1)	2,85 min (100%)
71	6-OMe	H	4-Cl	H	411, 413 (M+1)	2,91 min (100%)
72	6-OMe	H	2-OMe	H	407 (M+1)	2,77 min (99,3%)
73	6-OMe	H	3-OMe	H	407 (M+1)	2,58 min (100%)
74	6-OMe	H	4-OMe	H	407 (M+1)	2,59 min (98,3%)
75	6-OMe	H	H	H	377 (M+1)	2,69 min (96,3%)
76	H	8-OMe	H	H	377 (M+1)	3,21 min (97,2%)
77	H	7-OMe	H	H	377 (M+1)	2,72 min (100%)
78	6-OMe	H	2-F	H	395 (M+1)	2,77 min (98,6%)

(continuação)

Ex°.	R ¹	R ²	R ^a	R ^b	MS (ES) m/z	HPLC (R _t , %)
79	6-OMe	H	3-F	H	395 (M+1)	2,65 min (99,5%)
80	6-OMe	H	4-F	H	395 (M+1)	2,63 min (100%)
81	6-Cl	H	3-Br	H	459, 460 (M+1), 517, 519 (M+AcO) ⁻	4,34 min (100%)
82	6-Cl	H	3-Me	H	395, 397 (M+1)	4,33 min (100%)
83	6-Cl	H	3-CF ₃	H	449, 451 (M+1), 447, 449 (M-1)	4,00 min (100%)
84	6-Cl	H	3-CO ₂ Me	H	439, 442 (M+1), 437 (M-1)	3,18 min (100%)
85	6-CN	H	H	H	372 (M+1; APCI- pos)	LCMS (método C) 4,86 min (98%)
86	6-CN	H	3-Br	H	450, 452 (M+1; APCI-pos)	LCMS (método C) 7,03 min (96%)
87	6-CN	H	4-OMe	H	402 (M+1; APCI- pos)	LCMS (método D) 2,27 min (92%)
88	6-CN	H	3-NO ₂	H	417 (M+1; APCI- pos)	LCMS (método E) 2,0 min (95%)
89	6-CN	H	3-F	5-F	408 (M+1; APCI- pos)	LCMS (método C) 5,3 min (98%)

Exemplo 90

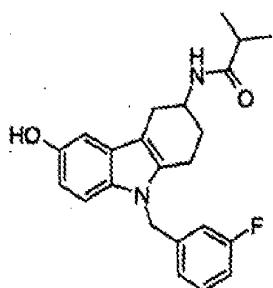
N-[9-(3-Amino-benzil)-6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-
carbazol-3-il]-isobutiramida



Adiciona-se platina sulfuretada (a 5 %, em peso, sobre carbono) (120 mg) a uma solução de *N*-[6-ciano-9-(3-nitro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida (Exemplo 88) (470 mg, 1,1 mmol) e metanol (50 mL). Purga-se e enche-se o reactor com azoto (3 x), e em seguida com hidrogénio (3 x, a 55 psi). Sela-se o reactor a cerca de 55 psi, e agita-se a mistura à temperatura ambiente de um dia para o outro. Filtra-se a mistura reaccional através de uma altura de Celite®, e lava-se o bolo de filtração com metanol. Concentra-se sob pressão reduzida e purifica-se o resíduo em bruto por cromatografia "flash" (2,5 % de metanol/cloreto de metileno) para se obter o composto em título. LCMS (Método D): m/z 387,1 (M+1, APCI); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,97 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,03-4,06 (m, 1H), 3,01 (dd, 1H), 2,72-2,86 (m, 2H), 2,55 (dd, 1H), 2,38-2,46 (m, 1H), 1,98-2,02 (m, 2H), 1,79-1,87 (m, 1H), 1,04 (d, 3H), 1,02 (d, 3H).

Exemplo 91

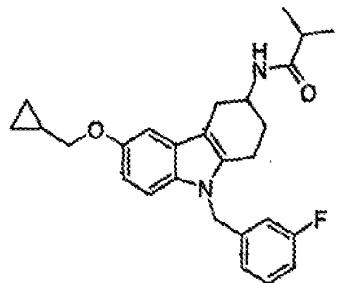
N-[9-(3-Fluoro-benzil)-6-hidroxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Adiciona-se uma solução de tribrometo de boro em diclorometano (1,0 M, 33 mL, 33 mmol) a *N*-[9-(3-fluoro-benzil)-6-metoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida (Exemplo 79) (2,60 g, 6,59 mmol), e agita-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Termina-se a reacção adicionando lentamente metanol e concentra-se em alto vácuo. Purifica-se o resíduo por cromatografia sobre silicagel (15 % de metanol em acetato de etilo) para se obter o composto em título sob a forma de um sólido amarelo (1,34 g, 53 %). MS (ES): m/z 381(M+1); RMN de ¹H (CD₃OD): 87,28 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,78-6,85 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,05 (dd, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,47-2,67 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,17 (d, 6H).

Exemplo 92

N-[6-Ciclopropilmethoxy-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida

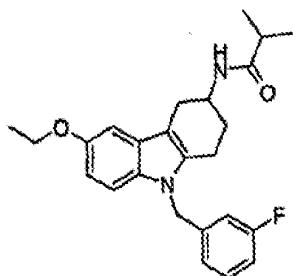


Agita-se *N*-[9-(3-fluoro-benzil)-6-hidroxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida (167 mg,

0,44 mmol), brometo de ciclopropilmetilo (59 mg, 0,44 mmol), e carbonato de césio (172 mg, 0,53 mmol) em dimetilformamida (1,5 mL) à temperatura ambiente, sob azoto, de um dia para o outro. Dilui-se a mistura reacional com acetato de etilo, lava-se com água (2 x), seca-se sobre sulfato de sódio, filtra-se, e concentra-se. Purifica-se o resíduo por cromatografia sobre silicagel eluindo com entre 10 e 100 % de acetato de etilo/hexanos para se obter o composto em título (101 mg, 53 %). MS (ES): m/z 435 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,28 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,60 (s largo, 1H, NH), 5,22 (s, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,87 (d, 2H), 3,15 (dd, 1H), 2,60-2,81 (m, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,34 (m, 1H), 1,18 (m, 6H), 0,65 (d, 2H), 0,39 (d, 2H).

Exemplo 93

N-[6-Etoxi-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



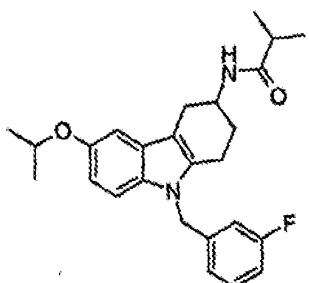
Adiciona-se *N*-[9-(3-fluoro-benzil)-6-hidroxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida (175 mg, 0,46 mmol), iodeto de etilo (72 mg 0,46 mmol), e

hidreto de sódio (suspensão a 60 % em óleo mineral, 37 mg, 0,92 mmol), a dimetilformamida (1 mL), e agita-se à temperatura ambiente de um dia para o outro. Dilui-se a mistura reaccional com acetato de etilo, lava-se com água (2 x), seca-se sobre sulfato de sódio, e concentra-se. Recristaliza-se a partir de acetato de etilo/hexanos para se obter o composto em título (107 mg, 57 %): MS (ES): m/z (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,28 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,58 (s largo, 1H, NH), 5,22 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,15 (dd, 1H), 2,60-2,81 (m, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,45 (t, 1H), 1,18 (m, 6H).

Prepararam-se os Exemplos 94 e 95, adiante, seguindo essencialmente os procedimentos descritos no Exemplo 93, utilizando o halogeneto de alquilo apropriado e *N*-[9-(3-fluoro-benzil)-6-hidroxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida.

Exemplo 94

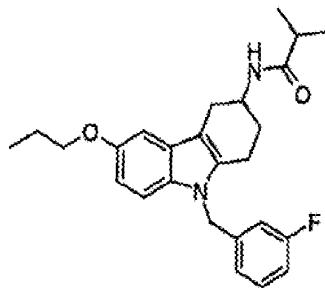
N-[9-(3-Fluoro-benzil)-6-isopropoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



MS (ES): m/z 423 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,23 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 5,58 (s largo, 1H, NH), 5,22 (s, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,15 (dd, 1H), 2,60-2,81 (m, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,39 (d, 6H), 1,18 (m, 6H).

Exemplo 95

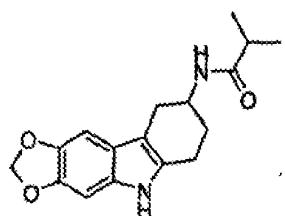
N-[9-(3-Fluoro-benzil)-6-propoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



MS (ES): m/z 423 (M+1); RMN de ^1H (CD_3OD): δ 7,99 (s, 1H, NH), 7,26 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,96 (t, 2H), 3,08 (dd, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,79-1,97 (m, 3H), 1,18 (m, 6H), 1,09 (t, 3H).

Preparação 9

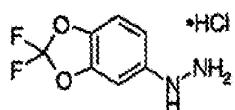
N-(6,7,8,9-Tetra-hidro-5*H*-1,3-dioxa-9-aza-ciclopenta[b]fluoren-6-il)-isobutiramida



Adiciona-se *N*-(4-oxo-ciclo-hexil)-isobutiramaida (974 mg, 5,32 mmol) e uma suspensão de sal cloridrato de benzo[1,3]dioxol-5-il-hidrazina (Clemo, G. R.; Weiss, J., J. Chem. Soc. (1945), 702), (1,00 g, 5,32 mmol) a água (7 mL) e ácido clorídrico concentrado (3 mL). Aquece-se a mistura reaccional a 90°C durante 12 h e arrefece-se até à temperatura ambiente. Recolhe-se o sólido resultante por filtração sobre vazio, lava-se com água e coloca-se em alto vácuo durante 12 h para se obter o composto em título (1,20 g, 75 %) sob a forma de um sólido castanho-escuro, p.f. = 198-200°C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,77 (s lg, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,78 (s, 1), 5,91 (s, 2H), 5,57 (s lg, 1H), 4,40 (s lg, 1H), 3,00 (dd, J= 15,4, 5,1 Hz, 1H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,50 (dd, J= 15,4, 6,5 Hz, 1H), 2,30 (hepteto, J= 6,9 Hz, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,14 (d, J= 6,9 Hz, 6H).

Preparação 10

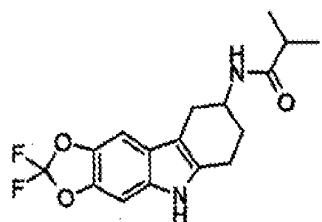
Sal cloridrato de (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-hidrazina



Adiciona-se lentamente uma solução de nitrito de sódio (1,40 g, 20,3 mmol) em água (11 mL) a um balão contendo 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilamina (3,41 g, 19,7 mmol), água (14 mL), e ácido clorídrico concentrado (5 mL), a -5°C. Arrefece-se a mistura reaccional até -10°C e depois adiciona-se cloreto de estanho(II) (11,20 g, 49,6 mmol) em ácido clorídrico concentrado (9 mL). Agita-se a mistura reaccional durante uma hora e recolhe-se o sólido resultante por filtração. Dissolve-se o sólido em cloreto de metileno (20 mL) e trata-se com acetona (5 mL). Lava-se a solução orgânica resultante com água (50 mL), seca-se sobre sulfato de magnésio, filtra-se, e evapora-se sob pressão reduzida. Agita-se o óleo resultante com ácido clorídrico 2 N (100 mL) durante 12 h. Recolhe-se u sólido por filtração, lava-se com água e seca-se numa estufa de vácuo a 40°C de um dia para o outro para se obter o composto em subtítulo (1,14 g, 26 %) sob a forma de um pó encarnado. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,32 (s lg, 3H), 8,45 (s lg, 1H), 7,34 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 6,79 (dd, J= 8,7, 2,3 Hz, 1H).

Preparação 11

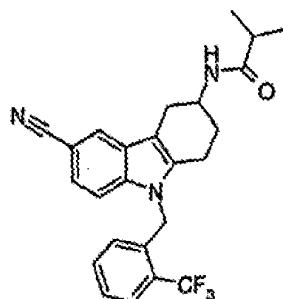
N-(2,2-Difluoro-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-1,3-dioxa-9-aza-ciclopenta[b]fluoren-6-il)-isobutiramida



Adiciona-se *N*-(4-oxo-ciclo-hexil)-isobutiramaida (933 mg, 5,09 mmol) a uma suspensão de sal cloridrato de (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-hidrazina (1,14 g, 5,09 mmol) em água (7 mL) e ácido clorídrico concentrado (3 mL). Aquece-se a mistura reaccional a 90°C durante 12 h com agitação, e arrefece-se até à temperatura ambiente. Recolhe-se o sólido resultante por filtração sobre vazio, lava-se com água e seca-se numa estufa de vácuo durante 5 h para se obter o composto em subtítulo (732 mg, 43 %) sob a forma de um sólido acastanhado. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (s 1g, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,54 (d 1g, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,40 (s 1g, 1H), 3,03 (dd, $J = 15,3, 5,1$ Hz, 1H), 2,88-2,71 (m, 2H), 2,51 (dd, $J = 15,3, 7,0$ Hz, 1H), 2,33 (quinteto, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,12-1,91 (m, 2H), 1,16 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Exemplo 96

N-[6-Ciano-9-(2-trifluorometil-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-
1H-carbazol-3-il]-isobutiramaida

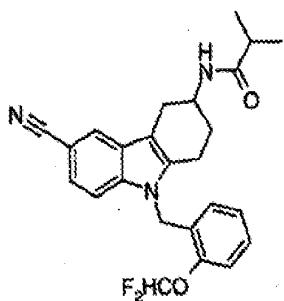


Suspende-se hidreto de sódio (a 60 % em óleo, 48 mg, 1,20 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (2,5 mL) e arrefece-se até 0°C. Adiciona-se-lhe lentamente uma solução de *N*-(6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (281 mg, 1,00 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (2,5 mL) por intermédio de uma seringa, e agita-se 10 min antes de se aquecer até à temperatura ambiente durante 30 min. Adiciona-se brometo de 2-(trifluorometil)benzilo (263 mg, 1,10 mmol) e agita-se durante aproximadamente 16 h. Adiciona-se acetato de etilo (75 mL), lava-se com água (50 mL) e com salmoura (2 x 50 mL). Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtra-se, e evapora-se sob pressão reduzida. Tritura-se o resíduo com hexanos:cloreto de metileno a 2:1 para se obter o composto em título (333 mg, 76 %). MS (ES): m/z 440 (M+1); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,83 (s, 1H), 7,73 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 3H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,53-5,51 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,47-4,30 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,67-2,59 (m, 3H), 2,33 (hepteto, J = 6,8 Hz, 1H), 2,16-2,11 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H); p.f. = 222-225°C.

Preparem-se os Exemplos 97 a 100 adiante partindo de tetra-hidrocarbazoles tal como os preparados nas Preparações 3, 9, e 11, e do halogeneto de benzilo adequado, seguindo essencialmente os processos descritos no Exemplo 96, acima.

Exemplo 97

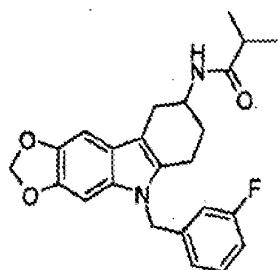
N-[6-Ciano-9-(2-difluorometoxi-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-
1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



MS (ES): m/z 438 (M+1); RMN de ^1H (300 MHz,
 CDCl_3): δ 7,81 (s, 1H), 7,37-7,15 (m, 4H), 7,03 (t, $J = 7,5$
Hz, 1H), 6,62 (t, $J = 73,4$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 8,1$ Hz,
1H), 5,52 (d lg, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,38 (t lg,
 $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,16 (dd, $J = 15,4, 5,1$ Hz, 1H), 2,74-2,59
(m, 3H), 2,33 (hepteto, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,17-1,97 (m, 2H),
1,15 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); p.f. = 217-219°C.

Exemplo 98

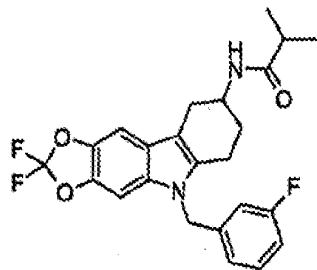
N-[9-(3-Fluoro-benzil)-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-1,3-dioxa-9-
aza-ciclopenta[b]fluoren-6-il]-isobutiramida



MS (ES): m/z 409 (M+1); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,28-7,20 (m, 1H), 6,95-6,86 (m, 2H), 6,75 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,65-6,60 (m, 2H), 5,90 (s, 2H), 5,51 (d lg, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,40 (s lg, 1H), 3,05 (dd, $J = 15,4, 5,0$ Hz, 1H), 2,95-2,53 (m, 3H), 2,32 (hepteto, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,17-1,98 (m, 2H), 1,15 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); p.f. = 250-255°C.

Exemplo 99

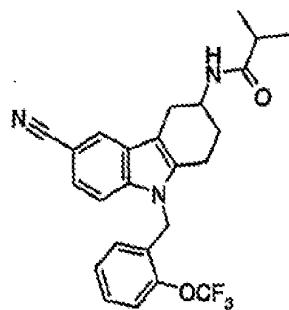
N-[2,2-Difluoro-9-(3-fluoro-benzil)-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-1,3-dioxa-9-aza-ciclopenta[b]fluoren-6-il]-isobutiramida



MS (ES): m/z 445 (M+1); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,29-7,22 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,94 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,73 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,50 (d lg, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,40 (s lg, 1H), 3,09 (dd, $J = 15,3, 5,0$ Hz, 1H), 2,75-2,54 (m, 3H), 2,32 (hepteto, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,12-1,97 (m, 2H), 1,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); p.f. = 197-199°C.

Exemplo 100

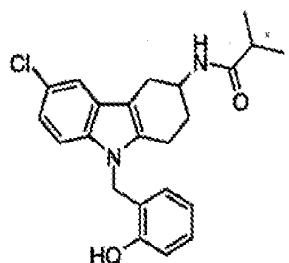
N-[6-Ciano-9-(2-trifluorometoxi-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



MS (ES): m/z 456 (M+1); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,58-5,51 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,46^{1,33} (m, 1H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,78-2,57 (m, 3H), 2,33 (hepteto, J = 6,9 Hz, 1H), 2,19-2,07 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 3H); p.f. = 224-225°C.

Exemplo 101

N-[6-Cloro-9-(2-hidroxi-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida

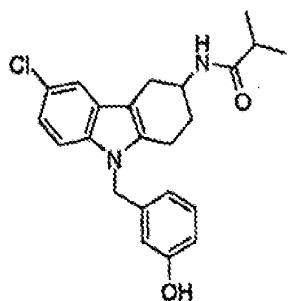


Dissolve-se *N*-[6-cloro-9-(2-metoxi-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida (Exemplo 19) (100 mg, 0,24 mmol) em diclorometano anidro (3 mL) sob azoto, e arrefece-se num banho de salmoura/gelo até 0°C. Adiciona-se-lhe lentamente tribrometo de boro (1 M em diclorometano, 1,22 mL, 1,22 mmol). Passados 30 min remove-se o banho de gelo e deixa-se aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 4 h. Dilui-se com acetato de etilo (12 mL) e lava-se com água. Extrai-se a fase aquosa com acetato de etilo (3 x). Misturam-se todas as fases orgânicas, lava-se com água, com salmoura, seca-se ($MgSO_4$), e concentra-se em vazio para se obter um resíduo. Elui-se o resíduo através de um altura de silicagel com 25% acetato de etilo/diclorometano para se obterem 93 mg (96 %) de um sólido acastanhado. MS (ES): m/z 397, 399 ($M+1$), 395, 397 ($M-1$); RMN de 1H ($DMSO-d_6$): δ 59,83 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,04 (m, 2H), 6,86 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,63 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,32 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,23 (s, 2H), 4,02 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H, J = 15,2, 5,1 Hz), 2,84-2,66 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,02 (m, 7H).

Preparam-se os Exemplos 102 e 103 a partir do metoxibenzilo apropriado seu precursor dos Exemplos 23 e 27, seguindo-se essencialmente os processos seguintes que se descreveram no Exemplo 101.

Exemplo 102

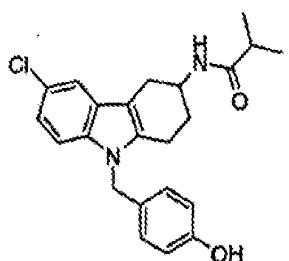
N-[6-Cloro-9-(3-hidroxi-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



MS (ES): m/z 397, 399 (M+1), 395, 397 (M-1); RMN de ^1H (DMSO-d₆): δ 9,36 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 1, S Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,12-7,03 (m, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,50 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,35 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,01 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H, J = 15,0, 4,8 Hz), 2,85-2,64 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,02 (m, 6H).

Exemplo 103

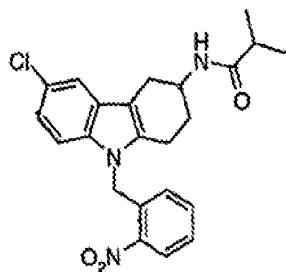
N-[6-Cloro-9-(4-hidroxi-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



MS (ES): m/z 397, 399 (M+1), 395, 397 (M-1); RMN de ^1H (DMSO-d₆): δ 9,36 (s, 1H), 7,84 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,04 (dd, 1H, J = 8,6, 2,0 Hz), 6,90 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,68 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 5,21 (s, 2H), 4,01 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H, J = 15,0, 4,8 Hz), 2,77 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,02 (d, 6H, J = 6,6 Hz).

Exemplo 104

N-(6-Cloro-9-(2-nitro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida

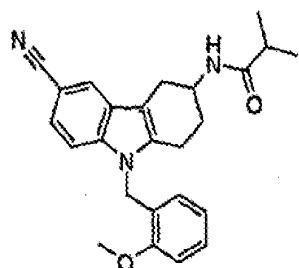


Suspende-se hidreto de sódio (a 60 %, 120 mg, 3 mmol) em DMF anidra (2,5 mL) sob azoto, e arrefece-se com um banho de gelo. Adiciona-se-lhe lentamente uma solução de *N*-(6-cloro-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (preparada essencialmente tal como se descreveu na Preparação 4) (727 mg, 2,5 mmol) em DMF (8 mL). Passados 10 min remove-se o banho de gelo e deixa-se a mistura reaccional aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 1 h. Adiciona-se DMF (25 mL) e arrefece-se num banho de gelo seco/acetona. Adiciona-se-lhe gota a gota uma solução de

brometo de 2-nitrobenzilo (648 mg, 3 mmol) em DMF (2,5 mL). Agita-se durante 18 h, deixando-se aquecer até à temperatura ambiente. Verte-se sobre água e extraí-se com acetato de etilo/éter dietílico (100 mL/50 mL). Separa-se e lava-se a fase aquosa com acetato de etilo (50 mL). Combinam-se as fases orgânicas e lava-se com ácido clorídrico (2 x 100 mL), com salmoura (2 x 100 mL), seca-se (MgSO_4), e concentra-se em vazio para se obter um sólido amarelo. Purifica-se por cromatografia "flash" eluindo com diclorometano e em seguida com um gradiente de até 10 % de acetato de etilo/diclorometano para se obterem 833 mg (79 %) de um sólido amarelo. MS (ES): m/z 426, 428 (M+1), 424, 426 (M-1); RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ 8,21 (dd, 1H, $J = 7,9, 1,3$ Hz), 7,86 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,60-7,51 (m, 3H), 7,40 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,03 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,0$ Hz), 6,18 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 5,75 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 2,99 (dd, 1H, $J = 15,2, 5,1$ Hz), 2,74-2,53 (m, 3H), 2,40 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,01 (m, 6H).

Exemplo 105

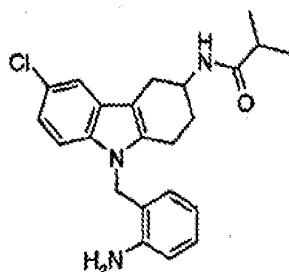
N-[6-Ciano-9-(2-metoxi-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Segue-se um processo essencialmente idêntico ao descrito no Exemplo 104, acima, partindo de *N*-(6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (3,38 g, 12 mmol) e tratando-se com hidreto de sódio (580 mg, 14,4 mmol). Arrefece-se o sal que se formou num banho de gelo seco/acetonitrilo e adiciona-se-lhe cloreto de 2-metoxibenzilo (1,84 mL, 13,2 mmol) em DMF (2 mL) a entre -35 e -30°C. Remove-se o banho e deixa-se a mistura reaccional aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 3 h com agitação. Adiciona-se água (250 mL) gota a gota, arrefecendo num banho de gelo e agitando, ao longo de 30 min. Filtra-se o precipitado resultante e seca-se sob o vazio do laboratório 45°C durante 18 h. Tritura-se e sonica-se o material em éter dietílico durante 1,5 h, filtra-se e seca-se para se obterem 3,98 g (83 %) de um sólido branco sujo. MS (ES): m/z 402 (M+1), 400 (M-1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,98 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,40 (dd, 1H, J = 8,3, 1,3 Hz), 7,26 (t, 1H, J = 7,9 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,80 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,34 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,02 (dd, 1H, J = 15,4, 5,3 Hz), 2,84-2,65 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,57 (dd, 1H, J = 15,3, 8,6 Hz), 1,98 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,02 (m, 6H).

Exemplo 106

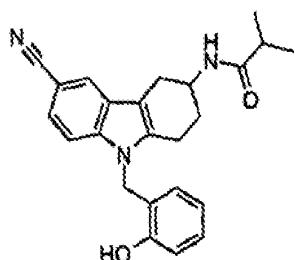
N-[9-(2-Amino-benzil)-6-cloro-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Dissolve-se dihidrato de cloreto de estanho(II) (2,15 g, 9,5 mmol) em etanol absoluto (10 mL), e adiciona-se a solução a uma solução de *N*-[6-cloro-9-(2-nitrobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida (Exemplo 104) (810 mg, 1,9 mmol) em ácido clorídrico concentrado (10 mL). Aquece-se a mistura reaccional a 60°C durante 1,5 h. Deixa-se arrefecer e adiciona-se-lhe NaOH 5 N (27 mL) até se atingir um pH = 11-12. Extraem-se os sólidos suspensos com acetato de etilo (4 x). Misturam-se as fases orgânicas e lava-se com água, com salmoura, seca-se ($MgSO_4$), e concentra-se em vazio para se obter um sólido. Passa-se através de uma altura de silicagel eluindo com 25 % de acetato de etilo/diclorometano para se obterem 640 mg (85 %). MS (ES): m/z 396, 398 (M+1), 394 (M-1); RMN de 1H (DMSO-d₆): δ 7,86 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,49 (d, 1H, J = 1,8 Hz), 7,24 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,04 (dd, 1H, J = 8,6, 2,0 Hz), 6,93 (dt, 1H, J = 7,5, 1,3 Hz), 6,71 (dd, 1H, J = 8,1, 1,1 Hz), 6,37 (dt, 1H, J = 7,5, 1,3 Hz), 5,89 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 5,14 (m, 4H), 4,03 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H, J = 15,2, 5,1 Hz), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,03 (d, 3H, J = 4,0 Hz), 1,02 (d, 3H, J = 4,4 Hz).

Exemplo 107

N-[6-Ciano-9-(2-hidroxi-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida

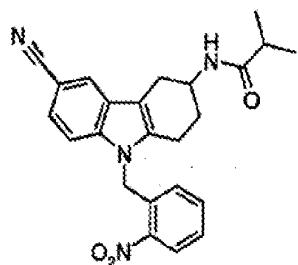


Seguem-se os processos essencialmente tal como se descreveu no Exemplo 101, acima, partindo de *N*-[6-ciano-9-(2-metoxi-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida (Exemplo 105) (3,90 g, 9,71 mmol) para se obterem, após isolamento, 4,4 g de um sólido. Dissolve-se parcialmente em diclorometano/THF/acetona numa pequena quantidade de metanol. Filtra-se e dissolvem-se os sólidos em THF/metanol. Aplicam-se ambas as soluções sobre uma grande quantidade de silicagel e elui-se com diclorometano, com 25 % de acetato de etilo/diclorometano e com 50 % de acetato de etilo/diclorometano num volume total de 3-4 L. Concentra-se em vazio para se obter um sólido castanho. Tritura-se o sólido em diclorometano e filtra-se para se obterem 3,15 g (84 %) de um sólido branco. MS (ES): m/z 388 (M+1), 386 (M-1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 9,87 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,40 (m, 1H), 7,08 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,86 (d, 1H, J

= 7,9 Hz), 6,65 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,30 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,01 (dd, 1H, J = 15,4, 4,8 Hz), 2,88-2,68 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,02 (m, 6H).

Exemplo 108

N-[6-Ciano-9-(2-nitro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida

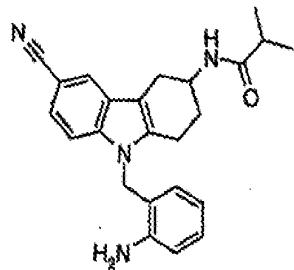


Prepara-se o composto em título essencialmente seguindo os processos descritos no Exemplo 104, partindo de *N*-(6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparação 3) (5,63 g, 20 mmol), hidreto de sódio (0,96 g, 24 mmol) e brometo de 2-nitrobenzilo (5,18 g, 24 mmol). Depois do isolamento, concentra-se a solução em vazio e quando o volume é uma suspensão, filtra-se e seca-se sob o vazio do laboratório para se obterem 6,33 g (76 %) de um sólido amarelo que se utiliza sem qualquer purificação adicional. MS (ES): m/z 417 (M+1), 415 (M-1); RMN de ^1H (DMSO-d₆): δ 8,22 (dd, 1H, J = 7,3, 2,0 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,62-7,52 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H, J = 8,4, 1,3 Hz), 6,20 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 5,83 (s,

2H), 4,07 (m, 1H), 3,05 (dd, 1H, $J = 15,4, 4,8$ Hz), 2,77-2,57 (m, 3H), 2,41 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,02 (m, 6H).

Exemplo 109

N-[9-(2-Amino-benzil)-6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



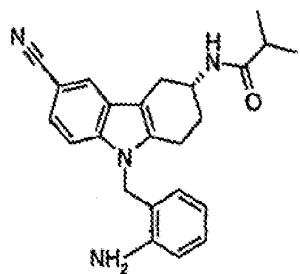
Dissolve-se dihidrato de cloreto de estanho(II) (16,70 g, 74,0 mmol) em etanol absoluto (35 mL) e adiciona-se esta solução a *N*-[6-ciano-9-(2-nitro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida (6,18 g, 14,8 mmol). Adiciona-se ácido clorídrico concentrado (35 mL) e aquece-se a 60°C durante 2 h. Deixa-se arrefecer e adiciona-se NaOH 5 N (80 mL). Extraem-se os sólidos em suspensão com acetato de etilo (150 mL). Adiciona-se mais NaOH 5 N (5 mL) e extraí-se com acetato de etilo (200 mL). Misturam-se as fases orgânicas e lava-se com água (2 x 200 mL), com salmoura (150 mL), seca-se ($MgSO_4$), filtra-se e concentra-se em vazio para se obterem 3,45 g. Tritura-se o material em diclorometano, filtra-se, e seca-se sob o vazio do laboratório para se obterem 1.71 g (30 %) de um sólido.

branco. MS (ES): m/z 387 (M+1); RMN de ^1H (DMSO-d₆): δ 8,00 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,42 (m, 2H), 6,94 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 6,72 (dd, 1H, J = 7,9, 0,9 Hz), 6,37 (dt, 1H, J = 7,4, 0,9 Hz), 5,90 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 5,19 (m, 4H), 4,05 (m, 1H), 3,03 (dd, 1H, J = 15,2, 5,1 Hz), 2,71 (m, 2H), 2,59 (dd, 1H, J = 15,9, 8,4 Hz), 2,41 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,03 (d, 3H, J = 4,4 Hz), 1,01 (d, 3H, J = 4,4 Hz); HPLC: R_t = 1,95 min, (93 %).

Obtém-se mais produto basificando a fase aquosa com NaOH 5 N e extraindo com dois grandes volumes de acetato de etilo. Misturam-se as fases orgânicas, lava-se com salmoura, seca-se (MgSO₄), filtra-se, e concentra-se em vazio para se obterem 1,36 g de um sólido branco sujo cuja pureza por HPLC era de 92,6 %. Mistura-se com as águas-mães da trituração acima e absorve-se sobre silicagel com THF/diclorometano, aplicando-se sobre uma altura de silicagel. Elui-se com um grande volume de diclorometano/acetato de etilo a 1:1, diclorometano/acetato de etilo a 2:3, diclorometano/acetato de etilo a 1:2 e depois só acetato de etilo, para se obterem 1,96 g (34 %) de um produto que era um sólido castanho claro. O RMN de ^1H (DMSO-d₆) era consistente como que se listou acima. HPLC: R_t = 1,99 min, (96 %).

Exemplo 110

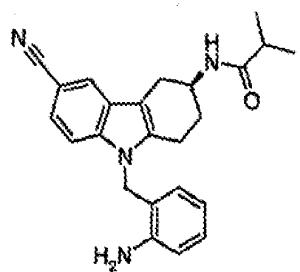
R-N-[9-(2-Amino-benzil)-6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



Separase a *S*-[9-(2-amino-benzil)-6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida racémica (1,50 g) por cromatografia quiral. Usa-se uma coluna Chiralpak AD com 4,6 X 150 mm e elui-se com heptano/álcool isopropílico (a 60/40) a um caudal de 0,6 mL/min com detecção no UV regulada para 300 nm. Obtém-se 640 mg do composto em título sob a forma do Isómero 1 com um ee = 98,4 %.

Exemplo 111

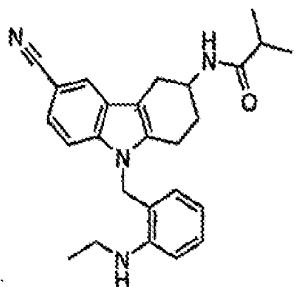
S-*N*-[9-(2-Amino-benzil)-6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Utilizam-se as mesmas condições utilizadas no Exemplo 110 para se obterem 623 mg do composto em título, sob a forma do Isómero 2 da cromatografia quiral, com um ee = 94,9 %.

Exemplo 112

N-[6-Ciano-9-(2-etilamino-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida

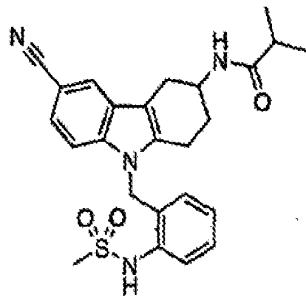


Dissolve-se *N*-[9-(2-amino-benzil)-6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida (Exemplo 109) (193 mg, 0,5 mmol) em DMF anidra (2 mL), sob azoto. Adiciona-se-lhe acetaldeído (0,34 mL, 0,6 mmol), triacetoxiboro-hidreto de sódio (191 mg, 0,9 mmol) e ácido acético (0,072 mL, 1,25 mmol) e aquece-se a 40°C durante 6 h. Monitoriza-se por CCF (hexano/acetato de etilo a 1:3) e observa-se se ainda está presente matéria-prima. Adiciona-se mais acetaldeído (0,010 mL, 0,18 mmol), triacetoxiboro-hidreto de sódio (60 mg, 0,3 mmol) e ácido acético (0,030 mL, 0,5 mmol) e aquece-se a 40°C durante 18 h. Observa-se de novo a CCF que denuncia que a reacção ainda não se completou mas se está a formar um novo produto secundário. Deixa-se arrefecer a mistura reaccional, dilui-se com água (20 mL), e extraí-se com acetato de etilo (3 x 20 mL). Misturam-se as fases orgânicas e lava-se com salmoura (40 mL), seca-se ($MgSO_4$), filtra-se, e concentra-se em vazio

para se obterem 416 mg de um sólido castanho. Absorve-se o sólido sobre silicagel usando THF com uma pequena quantidade de metanol e purifica-se por cromatografia "flash". Elui-se com diclorometano, depois com 10 % de acetato de etilo/diclorometano com um gradiente até 50 % de acetato de etilo/diclorometano, para se obterem 103 mg (50 %) de um sólido branco. MS (ES): m/z 415 (M+1), 413 (M-1); RMN de ^1H (DMSO-d₆): δ 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,41 (d, 2H, J = 0,9 Hz), 7,07 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 6,42 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 5,85 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 5,25 (s, 2H), 5,06 (t, 1H, J = 5,3 Hz), 4,04 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 3,04 (dd, 1H, J = 15,4, 5,3 Hz), 2,74-2,55 (m, 3H), 2,41 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,28 (t, 3H, J = 7,0 Hz), 1,02 (m, 6H).

Exemplo 113

N-[6-Ciano-9-(2-metanossulfonilamino-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida

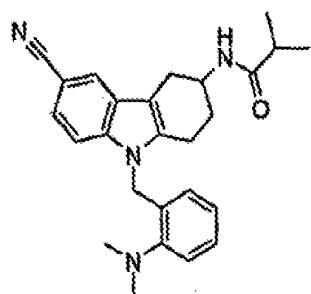


Suspende-se *N*-[9-(2-amino-benzil)-6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida (Exemplo 109) (116 mg, 0,3 mmol) em diclorometano anidro (3 mL), sob

azoto. Adiciona-se cloreto de metanossulfônico (0,028 mL, 0,36 mmol) e piridina (0,032 mL, 0,39 mmol), e em seguida DMF anidra (2 mL) para se dissolver. Agita-se durante 5,5 h à temperatura ambiente. Adiciona-se mais cloreto de metanossulfônico (0,010 mL, 0,13 mmol) e mais piridina (0,010 mL, 0,12 mmol) e agita-se durante 18 h à temperatura ambiente. Dilui-se com diclorometano e lava-se com ácido clorídrico. Lava-se a porção aquosa com diclorometano. Misturam-se as fases orgânicas e lava-se com salmoura, seca-se ($MgSO_4$), filtra-se, e concentra-se em vazio para se obterem 74 mg de um óleo amarelo. Absorve-se o óleo em silicagel, com THF e uma pequena porção de metanol e purifica-se por cromatografia "flash". Elui-se com um gradiente em andares de 10 % de acetato de etilo/diclorometano, a 25 % de acetato de etilo/diclorometano, e 50 % de acetato de etilo/diclorometano, para se obterem 19 mg (14 %) de um sólido amarelo claro. MS (ES): m/z 465 (M+1), 463 (M-1); RMN de 1H (DMSO-d₆): δ 9,43 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,43-7,36 (m, 3H), 7,31 (dt, 1H, $J = 7,6, 1,0$ Hz), 7,12 (dt, 1H, $J = 7,5, 0,9$ Hz), 6,21 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 5,54 (s, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,04 (dd, 1H, $J = 15,4, 5,3$ Hz), 2,70 (m, 2H), 2,59 (dd, 1H, $J = 15,4, 8,4$ Hz), 2,41 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,02 (m, 6H).

Exemplo 114

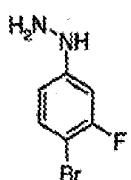
N-[6-Ciano-9-furan-(2-dimetilamino-benzil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



Adiciona-se cianoboro-hidreto de sódio (0,030 g, 0,48 mmol), a *N*-[9-(2-aminobenzil)-6-ciano-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramaida (Exemplo 109) (0,116 g, 0,3 mmol) e formaldeído a 37 % (0,112 mL, 1,5 mmol) em acetonitrilo (5 mL). Agita-se à temperatura ambiente durante 16 h após a adição do ácido acético, uma gota passada 1 h, duas gotas passadas 1,5 h. Termina-se a reacção adicionando cuidadosamente hidróxido de sódio (5 mL). Dilui-se a mistura reaccional com água e extraí-se com acetato de etilo. Lava-se o extracto em acetato de etilo com água, seca-se com sulfato de magnésio, filtra-se e evapora-se sob pressão reduzida. Purifica-se o resíduo resultante por cromatografia sobre silicagel, eluindo com acetato de etilo/hexanos para se obter o produto (36 mg, rendimento de 29 %). LCMS (Método D): m/z 415 (M+1, APCI). Coerente com C₂₆H₃₀N₄O, MM 414,56. RMN de ¹H (DMSO-d₆): 6,98 (s, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,42 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,30 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 5,42 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,02 (dd, 1H, J = 15,2, 5,1 Hz), 2,73-2,56 (m, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,02 (dd, 6H, J = 6,8, 3,7 Hz).

Preparação 12

(4-Bromo-3-fluoro-fenil)-hidrazina



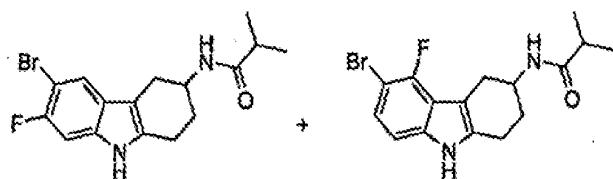
Converte-se a 4-bromo-3-fluoroanilina no composto em título com um rendimento de 71 % seguindo o processo de Street, L. J., et al., J. Med. Chem. (1993) **36**, 1529-1538. RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,32 (m, 1H), 6,71 (dd, 1H, J = 10,8, 2,4 Hz), 6,51 (dd, 1H, J = 8,8, 2,6 Hz), 6,51 (dd, 1H, J = 8,8, 2,6 Hz), 6,51 (dd, 1H, J = 8,5, 2,5 Hz), 5,33 (s 1g, 1H), 3,62 (s 1g, 2H); HPLC: R_t = 1,89 min, (96 %).

Preparam-se as seguintes fenil-hidrazinas (Preparações 13 a 15) utilizando anilinas comercialmente disponíveis seguindo essencialmente os processos de Street, et al., J. Med. Chem. (1993) **36**, 1529-1538.

Anilina comercialmente disponível	(Nº da Preparação) Nome do Produto	Rendimento	HPLC (R _t , %)
4-amino-5-clorobenzonitrilo	(13) 2-cloro-4-cianofenil-hidrazina	25 %	1,85 (98 %)
2-fluoro-4-bromoanilina	(14) 2-fluoro-4-bromofenil-hidrazina	22 %	2,02 (94 %)
4-amino-2-clorobenzonitrilo	(15) 3-cloro-4-cianofenil-hidrazina- (1/3 Et ₃ N-HCl)	49 %	1,80 (93 %)

Preparação 16

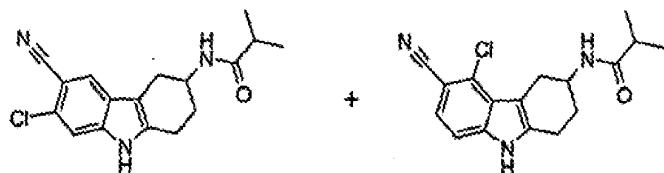
N-(6-Bromo-7-fluoro-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida e *N*-(6-bromo-5-fluoro-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida



Preparam-se os compostos em título seguindo essencialmente o processo tal como descrito na Preparação 4 (Método 2) a partir de (4-bromo-3-fluoro-fenil)-hidrazina (Preparação 12) e de *N*-(4-oxo-ciclo-hexil)-isobutiramida, para se obter um sólido acastanhado contendo uma mistura de isómeros a 65:35, com um rendimento global de 20 %. MS (ES): m/z 353, 355 (M+H), 351, 353 (M-H); HPLC (Método A): R_t = 2,22 min, (95 %).

Preparação 17

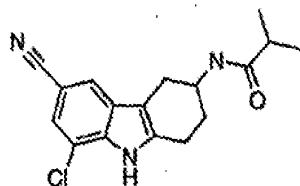
N-(7-Cloro-6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida e *N*-(5-cloro-6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida



Preparam-se os compostos em título seguindo essencialmente o processo descrito na Preparação 4 (Método 2), a partir de 3-cloro-4-cianofenil-hidrazina-(1/3 Et₃N-HCl) (Preparação 15) e de N-(4-oxo-ciclo-hexil)-isobutiramida, para se obter um sólido castanho contendo uma mistura a 50:50 de isómeros, com um rendimento global de 52 %. MS (ES): m/z 316 (M+H), 314 (M-H); HPLC (Método A): R_t = 1,83 min, (82 %).

Preparação 18

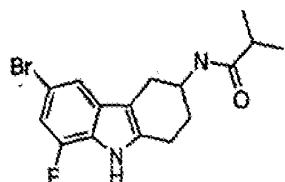
N-(8-Cloro-6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito na Preparação 4 (Método 2), a partir de 2-cloro-4-cianofenil-hidrazina (Preparação 13) e de N-(4-oxo-ciclo-hexil)-isobutiramida, para se obter o composto em título sob a forma de um pó cor-de-rosa, com um rendimento de 50 %. MS (ES): m/z 316 (M+H), 314 (M-H); HPLC (Método A): R_t = 1,96, (90 %).

Preparação 19

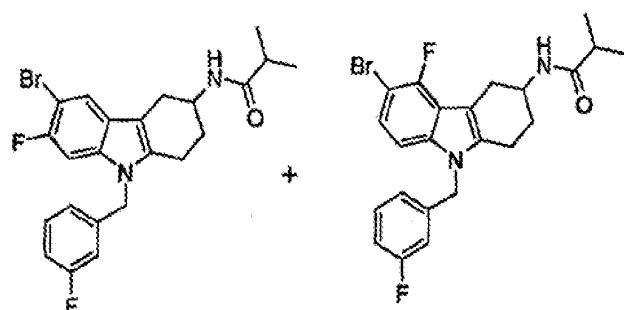
N-(6-Bromo-8-fluoro-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito na Preparação 4 (Método 2), a partir de 2-fluoro-4-bromofenil-hidrazina (Preparação 14) e de *N*-(4-oxo-ciclo-hexil)-isobutiramida, para se obter o composto em título sob a forma de um sólido acastanhado, com um rendimento de 32 %. MS (ES): m/z 353, 355 (M+H), 351, 353 (M-H); HPLC (Método A): R_t = 2,34, (89 %).

Preparação 20

N-[6-Bromo-7-fluoro-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida e *N*-[6-bromo-5-fluoro-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida

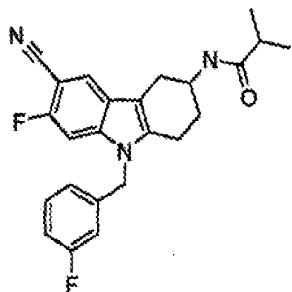


Preparam-se os compostos em título seguindo essencialmente os processos descritos no Exemplo 96, a

partir de *N*-(6-bromo-7-fluoro-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida e de *N*-(6-bromo-5-fluoro-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (mistura a 65:35) e de brometo de 3-fluorobenzilo, para se obter um sólido branco contendo uma mistura de isómeros, com um rendimento global de 78 %. MS (ES): m/z 461, 463 (M+1), 459, 461 (M-1); HPLC: R_t = 3,67 min, (59 %); R_t = 3,92 min, (38 %).

Exemplo 115

N-[6-Ciano-7-fluoro-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida

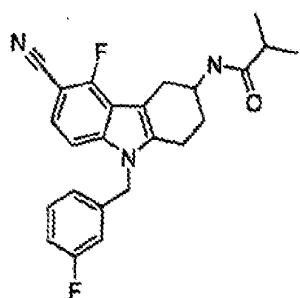


Dissolve-se uma mistura a 65:35 de *N*-(6-bromo-7-fluoro-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida e *N*-(6-bromo-5-fluoro-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (500 mg, 1,08 mmol; Preparação 20) em *N*-metilpirrolidinona (10 mL). Borbulha-se azoto através da resultante solução durante 30 min, depois adiciona-se-lhe cianeto de cobre(I) (291 mg, 3,25 mmol) iodeto de cobre(I) (619 mg, 3,25 mmol). Aquece-se a 130°C durante três dias, depois arrefece-se até

à temperatura ambiente. Dilui-se a mistura reaccional com EtOAc (200 mL) e água (100 mL). Adiciona-se-lhe etilenodiamina até todos os sólidos se dissolverem (cerca de 20 mL). Separam-se as fases, depois lava-se a fase orgânica com água (3 x 75 mL). Seca-se a fase orgânica (MgSO_4), filtra-se, e concentra-se a fase orgânica para se obterem 474 mg de produto em bruto. Separa-se o composto em título desta mistura por cromatografia sobre silicagel (0-10 % de EtOAc/ CHCl_3), obtendo-se o composto em título sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 20 %. MS (ES): m/z 408 (M+1), 406 (M-1); HPLC: $R_t = 2,51$ min, (96 %).

Exemplo 116

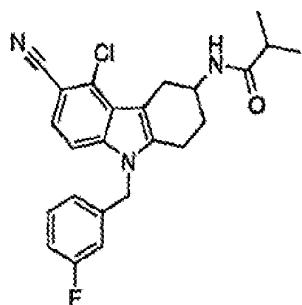
N-[6-Ciano-5-fluoro-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



A partir da mistura obtida no Exemplo 115, separa-se o composto em título por cromatografia sobre silicagel (0-10 % de EtOAc/ CHCl_3), obtendo-se o composto em título com um rendimento de 7 %. MS (ES): m/z 408 (M+1), 406 (M-1); HPLC: $R_t = 2,60$ min, (97 %).

Exemplo 117

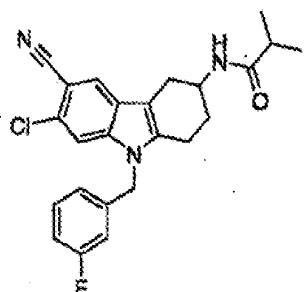
N-[5-Cloro-6-ciano-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-
1*H*-carbazol-3-il]- isobutiramida



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito no Exemplo 96, a partir de *N*-(7-cloro-6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida e de *N*-(5-cloro-6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (mistura a 50:50 - Preparação 17) e de bromato de 3-fluorobenzilo, para se obter uma mistura de regioisómeros. Separa-se o composto em título a partir desta mistura de regioisómeros utilizando cromatografia sobre silicagel (0-20 % de EtOAc/CHCl₃), para se obter o composto em título com um rendimento de 5 %. MS (ES): m/z 424 (M+1), 422 (M-1); HPLC (Método B): R_t = 6,87 min, (97 %).

Exemplo 118

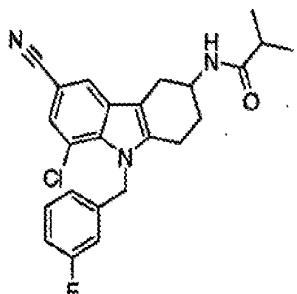
N-[7-Cloro-6-ciano-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-
1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Separase o composto em título da mistura de regioisómeros obtida no Exemplo 117 por cromatografia sobre silicagel (0-20 % de EtOAc/CHCl₃), para se obter o composto em título com um rendimento de 3 %. MS (ES): m/z 424 (M+H), 422 (M-H); HPLC (Método B): R_t = 7,16 min, (100 %).

Exemplo 119

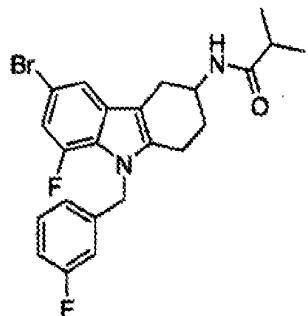
N-[8-Cloro-6-ciano-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito no Exemplo 96 a partir de *N*-(8-cloro-6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparação 18) e de brometo de 3-fluorobenzoílo, para se obter o composto em título sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 10 %. MS (ES): 424 (M+1), 422 (M-1); HPLC (Método A): R_t = 3.18 (92 %).

Exemplo 120

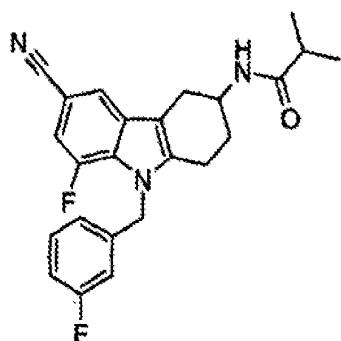
N-[6-Bromo-8-fluoro-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito no Exemplo 96 a partir de *N*-(6-bromo-8-fluoro-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparação 19) e de brometo de 3-fluorobenzilo, para se obter o composto em título sob a forma de um sólido branco com um rendimento de 36 %. MS (ES): m/z 461, 463 (M+1), 459, 461 (M-1); HPLC (Método A): R_t = 4,60 (92 %).

Exemplo 121

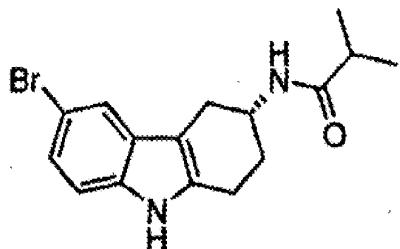
N-[6-Ciano-8-fluoro-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Seguindo processos essencialmente tal como os descritos no Exemplo 115 a partir de *N*-(6-bromo-8-fluoro-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida, prepara-se o composto em título sob a forma de um sólido branco, com um rendimento de 29 %. MS (ES) 408 (M+1), 406 (M-1); HPLC (Método A): R_t = 2,75 (97 %).

Preparação 21

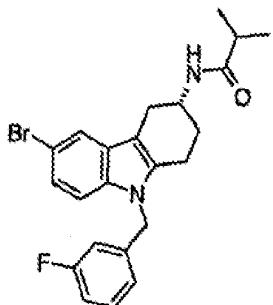
(*R*)-*N*-(6-Bromo-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida



Resolve-se a *N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida por cromatografia quiral utilizando uma coluna Chiraldpak AD-H de 0,46 x 15 cm eluindo com 100 % MeOH. Caudal = 0,6 mL/min. Purifica-se utilizando *Steady State Recycle* (SSR) com dimetiletilamina para se melhorar a resolução e se obter um e.e. > 98 %. O primeiro a eluir é o Isómero 1 (isómero S) enquanto o segundo isómero origina o isómero R que é o composto em título. MS (ES): m/z 335 (M+1), 337 (M+1+2).

Exemplo 122

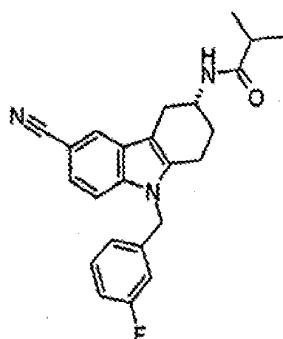
(R)-N-(9-Benzil-6-bromo-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida



Alquila-se (R)-N-(6-Bromo-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida com 1-bromometil-3-fluorobenzeno utilizando processos essencialmente tal como se descreveram no Exemplo 1 para se obter o composto em título.
 MS (ES): m/z 443 (M+1), 445 (M+1+2); p.f. = 204-207°C.
 (Alquila-se o isómero S de um modo semelhante para se obter a (S)-N-(9-Benzil-6-bromo-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida.)

Exemplo 123

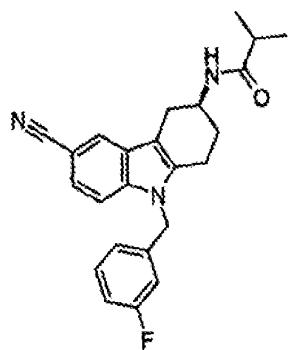
(R)-N-(6-Ciano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida



Resolve-se a *N*-(6-Ciano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida (Exemplo 51), nos seus enantiómeros por cromatografia quiral utilizando uma coluna Chiralpak AD-H de 0,46 X 15 cm, eluindo com EtOH/MeOH/heptanos: 15/10/75. Caudal = 0,6 mL/min. O primeiro a eluir é o Isómero 1 (*R*), sob a forma do composto em título, com um e.e. > 99,5 %. MS (ES): m/z 390 (M+1); p.f. = 223-225°C.

Exemplo 124

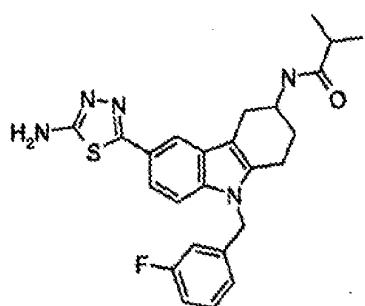
(*S*)-*N*-Ciano-9-(3-fluorobenzil)2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida



Obtém-se o composto em título por cromatografia quiral tal como se descreveu no exemplo 123. O segundo isómero a eluir é o isómero (*S*). MS (ES): m/z 390 (M+1); p.f. = 223-225°C.

Exemplo 125

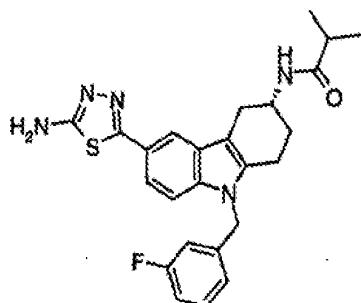
N-[6-(5-Amino[1,3,4]tiadiazol-2-il)-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida



Aquece-se uma mistura de *N*-[6-ciano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida (Exemplo 51) (0,500 g, 1,28 mmol) e tiossemicarbazida (0,129 g, 1,41 mmol) em ácido trifluoroacético (5 mL) a 70°C, sob azoto, durante 18 h. Verte-se a mistura sobre uma solução diluída de NH₄OH e recolhem-se 0,510 g do precipitado resultante por filtração. Destila-se azeotropicamente o precipitado com EtOH absoluto e purifica-se por cromatografia sobre silicagel eluindo com NH₄OH a 0,05 % em EtOAc para se obterem 0,10 g de um sólido branco. MS (ES): m/z 464 (M+1); HPLC: R_t = 1,89 min, (100%); p.f. = 251–254°C.

Exemplo 126

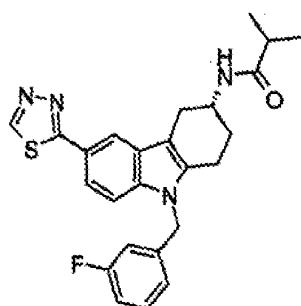
(*R*)-*N*-[6-(5-Amino[1,3,4]tiadiazol-2-il)-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida



Prepara-se o composto em título de um modo essencialmente idêntico ao descrito no Exemplo 125, partindo de (*R*)-iV-(6-ciano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida (Exemplo 123), para se obter um sólido branco. MS (ES): m/z 464 (M+1); HPLC: R_t = 1,88 min (95,6 %).

Exemplo 127

(*R*)-*N*-[9-(3-Fluorobenzil)-6-[1,3,4]tiadiazole-2-il]-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida

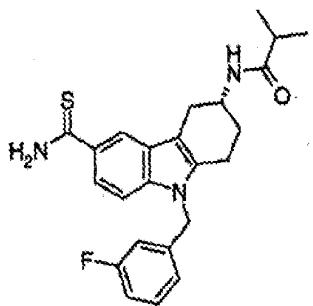


Adiciona-se (*R*)-*N*-[6-(5-Amino[1,3,4]tiadiazole-2-il)-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida (Exemplo 126) (0,104 g, 0,224 mmol) a uma solução de nitrito de isoamilo (0,039 g, 0,337 mmol) em DMF

a 60°C e aquece-se durante 1 h. Termina-se a reacção vertendo a mistura sobre água e extrai-se com EtOAc para se obterem 80 mg de um sólido amarelo. Purifica-se sobre sili-cagel eluindo com um gradiente de 25 - 90 % de EtOAc/he-xanos para se obterem 20 mg (20 %). MS (ES) m/z 449 (M+1); RMN de ^1H (DMSO-d₆): δ 9,56 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,12 (dd, 2H), 6,84-6,94 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,70-2,84 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,41 (hepteto, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,04 (dd, 6H).

Preparação 22

(R)-N-(9-(3-Fluorobenzil)-6-tiocarbamoíl-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida

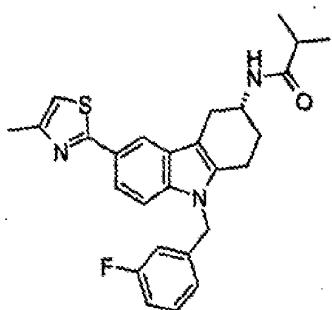


Aquece-se (R)-N-(6-ciano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida (Exemplo 127) (4,00 g, 10,3 mmol) com tioacetamida (1,54 g, 20,5 mmol) ao refluxo em HCl 4 N em dioxano (100 mL), durante 16 h. Arrefece-se a mistura reaccional, verte-se sobre água, e neutraliza-se com NaHCO₃. Extrai-se com EtOAc e evapora-se

a 4,2 g de uma espuma vermelha. Purifica-se utilizando uma cromatografia sobre silicagel, eluindo com um gradiente de 25–100% EtOAc/hexanos para se obterem 2,6 g (60 %) de um sólido amarelo. MS (ES): m/z 424 (M+1); HPLC: R_t = 1,90 min (95 %).

Exemplo 128

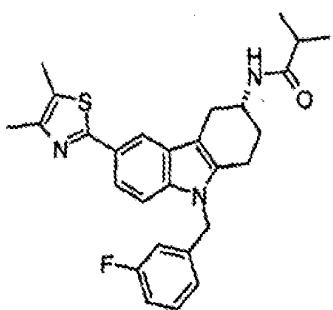
(R)-N-[9-(3-Fluorobenzil)-6-(4-metiltiazol-2-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida



Mistura-se cloroacetona (0,197 g, 2,13 mmol) com (R)-N-(9-(3-fluorobenzil)-6-tiocarbamoil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida (Preparação 22) (0,300 g, 0,708 mmol), e aquece-se a 80°C em DMF sob azoto durante 2,5 h. Depois de arrefecer, dilui-se a mistura com água e recolhe-se o precipitado por filtração. Suspende-se o precipitado em EtOAc quente, para se obterem 0,278 g de um sólido amarelo. MS (ES): m/z 462 (M+1); HPLC: R_t = 3,33 min (100 %).

Exemplo 129

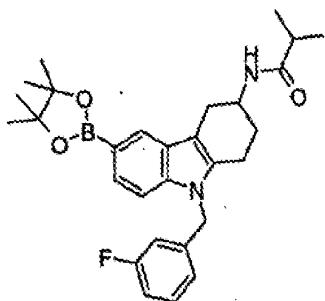
(R)-N-[9-(3-Fluorobenzil)-6-(3,4-dimetiltiazol-2-il)-
2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida



Mistura-se 3-bromo-2-butanona (0,224 g, 1,48 mmol) e (R)-N-(9-(3-fluorobenzil)-6-tiocarbamoíl-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida (Preparação 22) (0,209 g, 0,493 mmol), e aquece-se em DMF a 80°C sob azoto durante 2 h. Depois de arrefecer, dilui-se a mistura com água e recolhe-se o precipitado por filtração. Recristaliza-se a partir de EtOH absoluto para se obterem cristais amarelos: MS (ES): m/z 476 (M+1); HPLC: R_t = 3,87 min (100%).

Preparação 23

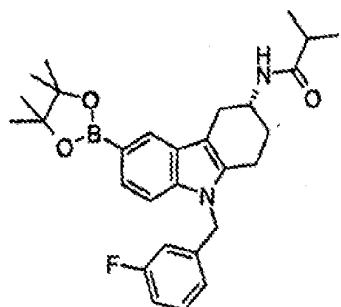
N-[9-(3-Fluorobenzil)-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]isobutiramida



Misturam-se *N*-[6-bromo-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida (Exemplo 1) (3,00 g, 6,77 mmol), bis(pinacolato)borano (1,89 g, 7,44 mmol), triciclofosfina (0,270 g, 0,961 mmol), acetato de potássio (1,99 g, 20,3 mmol), tris(benzildenoacetona)di-paládio (0,366 g, 0,399 mmol) em DMSO (15 mL), purga-se com árgon em num tubo selado e aquece-se a 95°C durante 24 h. Depois de arrefecer, verte-se a mistura sobre água e extrai-se com EtOAc. Lava-se o conjunto dos extractos em EtOAc com água e com salmoura, seca-se (Na_2SO_4), filtra-se, e evapora-se. Submete-se a uma cromatografia sobre alumina neutra eluindo com 20 - 40 % de EtOAc/hexanos para se obterem 2,2 g (66 %) de uma espuma amarela. MS (ES): m/z 491 (M+1).

Preparação 24

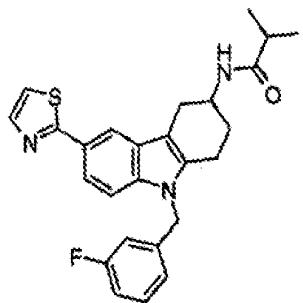
(*R*)-*N*-[9-(3-Fluorobenzil)-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida



Prepara-se essencialmente tal como se descreveu na Preparação 23, a partir de (*R*)-*N*-(9-benzil-6-bromo-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida (Exemplo 122). MS (ES): 491 (M+1); p.f. = 93-96°C.

Exemplo 130

N-[9-(3-Fluorobenzil)-6-tiazol-2-il-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida

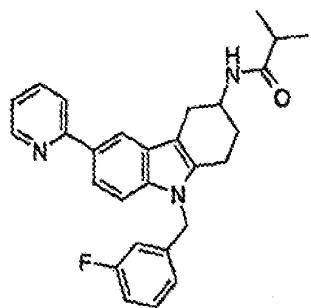


Mistura-se *N*-[9-(3-fluorobenzil)-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida (Preparação 23), 2-bromotiazole (0,0602 g, 0,367 mmol, tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,0353 g, 0,031 mmol), e K₂CO₃ (2 mL de uma solução 2 M)

em 1,4-dioxano (4 mL), purga-se com argônio, e aquece-se a 95°C durante 18 h. Depois de fria, verte-se a mistura sobre água e extraí-se com EtOAc. Lavam-se os extractos em EtOAc com salmoura, seca-se (Na_2SO_4), filtra-se, e evapora-se para se obter um sólido castanho. Submete-se o material a uma cromatografia sobre silicagel com um gradiente de 20 - 80 % EtOAc/hexanos para se obterem 0,050 g (37 %) de um sólido branco sujo. MS (ES): m/z 448; p.f. = 221-225°C.

Exemplo 131

N-[9-(3-Fluorobenzil)-6-piridin-2-il-2,3,4,9-tetra-hidro-
1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida



Prepara-se o composto em título essencialmente tal como se descreveu para o Exemplo 130, partindo de *N*-[9-(3-fluorobenzil)-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida (Preparação 23) (0,200 g, 408 mmol), 2-cloropiridina (0.0556 g, 0.489 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,0471 g, 0,041 mmol), e K_2CO_3 (2 mL de uma solução 2 M) em 1,4-dioxano (4 mL), para se obter, depois de um

isolamento e de uma cromatografia, 0,039 g (22 %) de um sólido bege. MS (ES): m/z 442; p.f. = 228–230°C.

Prepararam-se os Exemplos 132 a 138, que integram a tabela adiante, essencialmente tal como se descreveu no Exemplo 136, partindo do heteroarilo adequado e de *N*-[9-(3-fluorobenzil)-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida (Preparação 23) (para os exemplos 132, 134 e 138) ou (*R*)-*N*-[9-(3-fluorobenzil)-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida (Preparação 24) (para o exemplo 133).

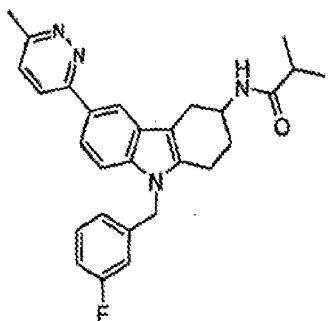
Exº	Estrutura	MS (ES)	HPLC (R_t, %)
132		442 (M+1)	2,47 min (98,1%)
133		442 (M+1)	2,56 min (90,3%)
134		442 (M+1)	2,32 min (96,2%)
135		460 (M+1), 458 (M-1)	8,92 min (95%) (Método B)

(continuação)

Exº	Estrutura	MS (ES)	HPLC (R_t, %)
136		457 (M+1)	5,07 min (100%)
137		443 (M+1)	5,52 min (99%)
138		4432 (M+1)	3,32 min (94%)

Exemplo 139

N-[9-(3-Fluoro-benzil)-6-(6-metil-piridazin-3-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida

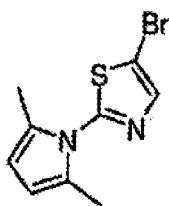


Dissolve-se *N*-[9-(3-fluorobenzil)-6-(4,4,5,5-tetrametyl[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-yl]isobutiramida (Preparação 23) (150 mg, 0,31 mmol) e 3-cloro-6-metilpiridazina (39 mg, 0,31 mmol) em

dioxano (2,5 mL) e Na_2CO_3 2 M (388 μL). Borbulha-se azoto através da solução durante 5 min, adiciona-se diclorobis-(trifenilfosfina)paládio(II) (11 mg, 0,016 mmol) e sela-se o reactor. Aquece-se a 140°C num reactor de micro-ondas durante 30 min, depois dilui-se com água (20 mL). Extrai-se para EtOAc (3 x 25 mL), seca-se a fase orgânica (MgSO_4), filtra-se, e concentra-se em vazio para se obter o produto em bruto (179 mg) sob a forma de um sólido castanho. Purifica-se o produto em bruto sobre silicagel (12 g), eluindo com 25-70 % de (4 % de (NH_3 2 M/MeOH)/ CH_2Cl_2)/hexanos para se obterem 35 mg (25 %) do composto em título sob a forma de um sólido branco. MS (ES): m/z 457 (M+1), 455 (M-1); HPLC (Método B) Rt = 3,37 min (100 %).

Preparação 25

5-Bromo-2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)tiazole

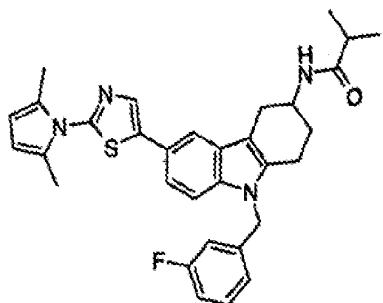


Neutraliza-se o bromidrato de 2-amino-5-bromotiazole (2,90 g, 16,2 mmol de amina livre) por tratamento com Na_2CO_3 e depois adiciona-se a uma mistura de hexano-2,5-diona (2,04 g, 17,8 mmol) e ácido acético (1,1 mL) em benzeno. Aquece-se a mistura durante 18 h num balão equipado com uma armadilha de Dean-Stark. Filtra-se e

concentra-se em vazio para se obter um óleo escuro. Submete-se o óleo a uma cromatografia sobre sílicagel eluindo com 20 - 80 % de EtOAc/hexanos para se obterem 2.95 g (71 %) de um óleo amarelo. MS (ES): 259 (M+1), 261 (M+H+2).

Preparação 26

*N-[9-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)tiazol-5-il]-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida*

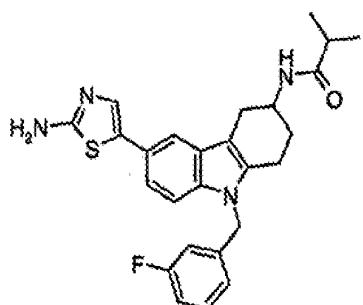


Mistura-se *N*-[9-(3-fluorobenzil)-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida (Preparação 20) (0,458 g, 0,934 mmol), 5-bromo-2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)tiazole (Preparação 22) (0,312 g, 1,21 mmol), complexo de dicloro[1,2-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paládio(II) com diclorometano (0,137 g, 0,168 mmol), Na₂CO₃ 2 M (10 mL), e dioxano (12 mL) e purga-se com árgon durante cinco minutos. Aquece-se a mistura ao refluxo durante 18 h. Verte-se sobre água, extraí-se com EtOAc, e submete-se a uma cromatografia sobre sílicagel para se obter o composto em título sob a forma de

um sólido acastanhado. MS (ES): m/z 541 (M+1); HPLC R_t = 5,87 min, (97 %).

Exemplo 140

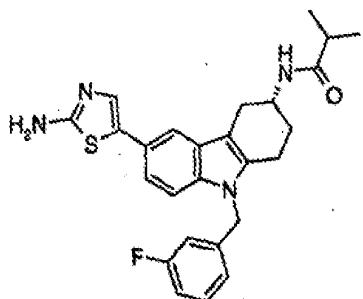
*N-[9-[2-(Aminotiazol-5-il)-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il] isobutiramida*



Trata-se *N-[9-[2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)tiazol-5-il]-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida* (Preparação 26) (0,200 g, 0,370 mmol) com cloridrato de hidroxilamina (0,257 g, 3,70 mmol), trietilamina (0,15 mL, 1,1 mmol), e NaOH 1 M (1,1 mL) em EtOH absoluto (2 mL) e aquece-se ao refluxo até a reacção se completar consoante CCF (70 % de EtOAc/hexanos). Extrai-se e evapora-se para se obter o composto em título. MS (ES): m/z 463 (M+1).

Exemplo 141

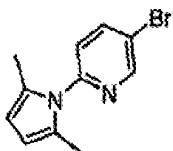
*(R)-N-[9-[2-(Aminotiazol-5-il)-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida*



Prepara-se o produto quiral essencialmente tal como se descreveu no Exemplo 140, partindo de (*R*)-*N*-[9-(3-fluorobenzil)-6-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida (Preparação 24). MS (ES): m/z 363 (M+1); HPLC: R_t = 1,90 min (97%).

Preparação 27

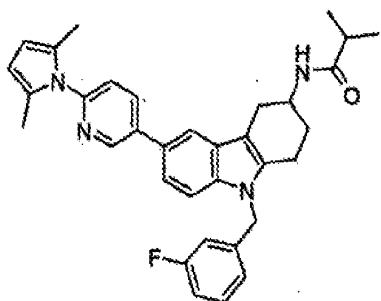
5-Bromo-2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)piridina



Prepara-se utilizando um processo essencialmente tal como se descreveu para o 5-bromo-2-(2,5-dimetilpirrol-1-il)tiazole (Preparação 25), partindo de 2-amino-5-bromopiridina. MS (ES): m/z 252 (M+1).

Preparação 28

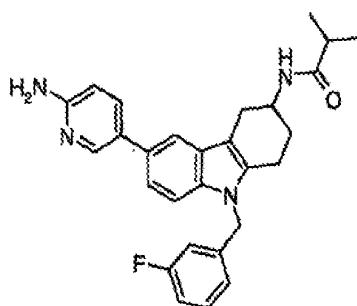
N-[6-[6-(2,5-Dimetilpirrol-1-il)-piridin-3-il]-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida



Prepara-se o composto em título utilizando um processo essencialmente tal como o que se descreveu na Preparação 26, para se obter um sólido branco sujo. MS (ES): m/z 535 (M+1); HPLC: R_t = 4,32 min, (100 %).

Exemplo 142

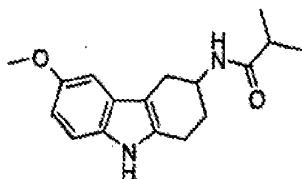
N-[6-(6-(Amino-piridin-3-il)-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida



Prepara-se o composto em título a partir de *N*-[6-[6-(2,5-dimetilpirrol-1-il)-piridin-3-il]-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida (Preparação 28) essencialmente tal como se descreveu no Exemplo 140, acima. MS (ES): m/z 457 (M+1); HPLC: R_t = 1,79 min, (95 %).

Preparação 29

N-(6-metoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-
isobutiramida

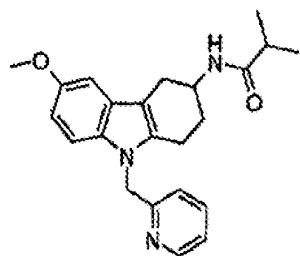


Adiciona-se cloreto de acetilo (8,5 mL, 120 mmol) a etanol absoluto (30 mL) e agita-se durante 1 h. Adiciona-se cloridrato de 4-metoxifenil-hidrazina (1,74 g, 10 mmol) e *N*-(4-oxo-ciclo-hexil)-isobutiramida (Preparação 2) (1,83 g, 120 mmol) e aquece-se ao refluxo com agitação durante 56 h. Arrefece-se até à temperatura ambiente, dilui-se com acetato de etilo (100 mL) e lava-se com solução de bicarbonato de sódio (2 x 50 mL), e com salmoura. Seca-se a fase orgânica ($MgSO_4$), filtra-se, e concentra-se em vazio. Dissolve-se em diclorometano e passa-se através de um altura de silicagel, eluindo com 20 % de acetato de etilo/diclorometano. Obtém-se 2,32 g de um sólido. Tritura-se o sólido em éter dietílico com uma pequena porção de diclorometano, filtra-se e seca-se sob o vazio do laboratório para se obterem 2,14 g (75 %) de um sólido branco sujo. MS (ES): m/z 287 ($M+1$)⁺, 285 ($M-1$)⁻; RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 10,52 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,13 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 6,85 (s, 1H), 6,64 (dd, 1H, $J=8,8, 2,2$ Hz), 4,02 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 2,90 (dd, 1H, $J=15,0, 5,3$

Hz), 2,78 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,03 (d, 6H, $J=6,6$ Hz).

Exemplo 143

N-(6-metoxi-9-piridin-2-ilmetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida

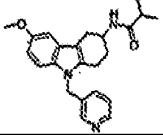
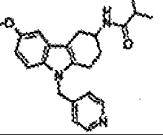
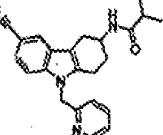


Dissolve-se *N*-(6-metoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (200 mg, 0,70 mmol) em tetra-hidrofuran anidro (6 mL), sob azoto. Adiciona-se gota a gota bis(trimetilsilil)amideto de potássio (3,2 mL, 1,6 mmol, 0,5 M em tolueno) e agita-se durante 30 min. Adiciona-se-lhe lentamente cloridrato 2-(clorometil)piridina (131 mg, 0,80 mmol) em THF/DMF (0,4 mL/1,3 mL) e agita-se à temperatura ambiente durante 18 h.

Termina-se a reacção adicionando à mistura uma solução saturada de cloreto de amónio (0,5 mL) e retoma-se em acetato de etilo e água. Separam-se as duas fases e lava-se a fase aquosa com acetato de etilo (2 x). Seca-se o conjunto das fases orgânicas ($MgSO_4$), filtra-se, e concentra-se em vazio para se obter um resíduo. Purifica-se o

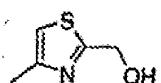
material por cromatografia sobre silicagel, eluindo com 50 % de acetato de etilo/diclorometano com um gradiente de até 80 % de acetato de etilo/diclorometano para se obterem 199 mg (75 %) de um sólido amarelo claro. MS (ES): m/z 378 (M+1); RMN de ^1H (DMSO-d₆): δ 8,50 (dd, 1H, J=4,8, 0,9 Hz), 7,82 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,65 (dt, 1H, J=7,6, 1,6 Hz), 7,22 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, J=2,2 Hz), 6,77 (d, 1H, J=7,9 Hz), 6,63 (dd, 1H, J=8,6, 2,4 Hz), 5,32 (s, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,91 (dd, 1H, J=15,0, 5,3 Hz), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 0,99 (m, 6H).

Preparam-se os Exemplos 144 a 146, na tabela adiante, essencialmente tal como se descreveu no Exemplo 143, acima, utilizando os seguintes reagentes heterometílicos, respectivamente. cloridrato de 3-(clorometil)piridina, cloridrato de 4-(clorometil)piridina, e cloridrato de 2-(clorometil)piridina.

Exº.	Estrutura	MS (ES): m/z	HPLC (Método A) (R _t , %)
144		378 (M+1)	1,91 min, (99,1%)
145		378 (M+1)	1,90 min, (98,4%)
146		373 (M+1), 371 (M-1)	Método B) t=2,78 min, (100%)

Preparação 30

(4-Metil-tiazol-2-il)-metanol



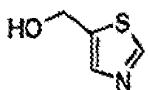
Método A: Dissolve-se 4-metil-tiazole-2-carbaldeído (preparado com um rendimento de 92 % essencialmente de acordo com o processo descrito em Khanna, I.K., et al., J. Med. Chem. (2000) **43**, 3168-3185) (15,0 g, 118 mmol) em EtOH (250 mL) e adiciona-se boro-hidreto de sódio (2,23 g, 59,0 mmol). Agita-se à temperatura ambiente durante 1 h, e depois adiciona-se cuidadosamente solução aquosa de NH₄Cl (50 mL) à mistura reaccional. Concentra-se em vazio a 45°C para remover EtOH. Dilui-se com água (50 mL) e extrai-se com EtOAc (3 x 100 mL). Seca-se o conjunto das fases orgânicas (MgSO₄), filtra-se, e concentra-se em vazio a 45°C para se obterem 14,39 g (94 %) do composto em título sob a forma de um óleo amarelo. MS (ES): 130 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,88 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,46 (s, 3H).

Método B: Em alternativ, dissolve-se éster etílico do ácido 4-metil-tiazole-2-carboxílico (preparado com um rendimento de 27 % seguindo essencialmente o processo descrito em Erlenmeyer, H., et al., Helv. Chim. Acta (1944), **27**, 1437-1438) (1,52 g, 8,88 mmol) em THF (60 mL) e adiciona-se boro-hidreto de lítio (solução 2,0 M em THF, 9 mL, 17,8 mmol). Aquece-se à temperatura de refluxo durante

18 h. Deixa-se arrefecer até à temperatura ambiente e dilui-se a mistura reaccional com água (20 mL). Extrai-se com acetato de etilo (3 x 50 mL). Seca-se o conjunto das fases orgânicas ($MgSO_4$), filtra-se, e concentra-se em vazio a 45°C. Purifica-se o produto em bruto sobre silicagel (40 g) com 40 – 80 % de EtOAc/hexanos para se obterem 690 mg (60%) do composto em título sob a forma de um óleo incolor.

Preparação 31

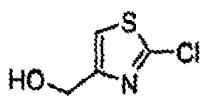
Tiazol-5-il-metanol



Prepara-se o composto em título de acordo com processos da literatura (McElhinney, R.S., et al., J. Med. Chem. (1998) **41**, 5265-5271).

Preparação 32

(2-Cloro-tiazol-4-il)-metanol

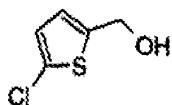


Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito na Preparação 27 (Método B), partindo de éster etílico do ácido 2-cloro-tiazole-4-

carboxílico (preparado seguindo essencialmente o processo descrito por Erlenmeyer, H., et al., *Helv. Chim. Acta* (1944) **27**, 1432-1436). MS (ES): m/z 150 (M+1); RMN de ${}^1\text{H}$ (CDCl_3): δ 7,16 (t, 1H, $J=1,0$ Hz), 4,75 (d, 2H, $J=0,9$ Hz), 2,48 (s, 1H).

Preparação 33

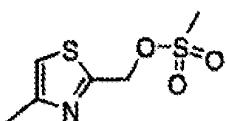
(5-Cloro-tiofen-2-il)-metanol



Adiciona-se gota a gota uma solução de éster etílico do ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico (5,0 g, 28 mmol) em Et_2O (100 mL) a uma mistura de hidreto de alumínio e lítio (1,1 g, 28 mmol) em Et_2O . Agita-se à temperatura ambiente durante 18 h, depois termina-se a reacção adicionando água à mistura reaccional e NaOH aquoso a 20 %. Extrai-se com $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$, seca-se (Na_2SO_4), filtra-se, e concentra-se a fase orgânica para se obter o produto em bruto. Purifica-se por destilação em vazio para se obterem 3,4 g de um óleo, ponto de ebulição 160°C/20 mm Hg. MS [FD] 148; Anal. Calcd. para $\text{C}_5\text{H}_5\text{ClOS}$: C, 40,41; H, 3,39, Determinado: C, 39,59; H 3,59.

Preparação 34

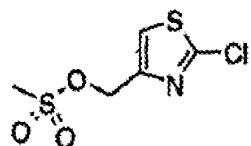
Éster 4-metil-tiazol-2-ilmetílico do ácido metanossulfónico



Misturam-se 4-metil-tiazol-2-il)-metanol (Preparação 30) (1,00 g, 7,74 mmol) e trietilamina (1,25 g, 1,73 mL, 12,4 mmol) em diclorometano (30 mL), com agitação, e arrefece-se até 0°C sob azoto. Adiciona-se cloreto de metanossulfônico (931 mg, 633 μL, 8,13 mmol) à mistura reaccional e agita-se a 0°C durante 30 min. Aquece-se à temperatura ambiente ao longo de 30 min, depois dilui-se com água (40 mL) e com diclorometano (40 mL). Separam-se as fases, seca-se a fase orgânica (MgSO_4), filtra-se, e concentra-se em vazio a 40°C para se obterem 1,15 g (72 %) do composto em título sob a forma de um óleo castanho. MS (ES): m/z 208 (M+1); RMN de ¹H (CDCl_3): δ 7,03 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,50 (d, 3H, J=0,9 Hz).

Preparação 35

Éster 2-cloro-tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico

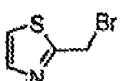


Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito na Preparação 31, partindo de

(2-cloro-tiazol-4-il)-metanol (Preparação 29), para se obter o composto em título sob a forma de um óleo incolor. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,39 (s, 1H), 5,27 (d, 2H, $J=0,9$ Hz), 3,10 (s, 3H).

Preparação 36

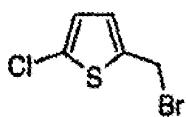
2-Bromometil-tiazole



Prepara-se o composto em título de acordo com processos da literatura (Yang, L., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999) **9**, 1761-1766).

Preparação 37

2-Bromometil-5-cloro-tiofeno

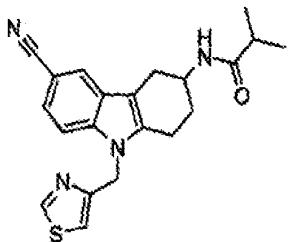


Arrefece-se (5-cloro-tiofen-2-il)-metanol (Preparação 30) (330 mg, 2,22 mmol) até 0°C e adiciona-se-lhe brometo de acetilo (709 mg, 430 μL , 5,76 mmol). Deixa-se aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 18 h, dilui-se com EtOAc (10 mL), e adiciona-se cuidadosamente uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (3 mL). Quando cessa a

evolução de dióxido de carbono, carrega-se a mistura num cartuxo de extracção em fase sólida Varian Chem Elut CE1005 (catálogo de peças da Varian, número 12198006). Elui-se com EtOAc, recolhe-se, e concentra-se até cerca de 50 mL para se obter o produto em bruto. Purifica-se sobre silicagel (12 g) utilizando 0-15 % de EtOAc/hexanos para se obterem 250 mg (53 %) do composto em título sob a forma de um óleo amarelo. MS (EI): 210, 212; RMN de ^{1}H (CDCl_3): δ 6,92 (d, 1H, $J=3,5$ Hz), 6,78 (d, 1H, $J=4,0$ Hz), 4,66 (s, 2H).

Exemplo 147

N-(6-Ciano-9-tiazol-4-ilmetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida

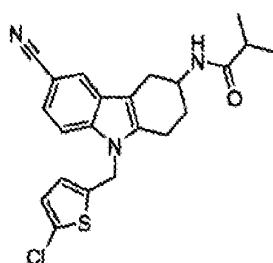


Coloca-se cloridrato de 4-clorometil-tiazole (199 mg, 1,17 mmol) em Et_2O (20 mL) e solução aquosa saturada de NaHCO_3 (20 mL). Separam-se as fases e seca-se a fase etérea sobre MgSO_4 . Adiciona-se DMF (3 mL) à fase etérea e concentra-se em vazio para remover o éter. Adiciona-se esta solução a uma suspensão de *N*-(6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparação 3) (300 mg, 1,07 mmol) e hidreto de sódio (suspensão a 60 % em óleo

mineral, 47 mg, 1,17 mmol) em DMF (3 mL), a qual se havia agitado durante 30 min à temperatura ambiente. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 h, depois adiciona-se solução aquosa de NaHCO₃ (30 mL) e EtOAc (50 mL). Separam-se as fases e lava-se a fase orgânica com solução aquosa de NaHCO₃ (2 x 30 mL). Seca-se a fase orgânica (MgSO₄). Filtra-se e concentra-se em vazio para se obterem 487 mg de um sólido amarelo em bruto. Recristaliza-se o material a partir de tolueno à fervura (10 mL) para se obterem 296 mg (73 %) do composto em título sob a forma de um sólido amarelo. MS (ES): m/z 379 (M+1), 377 (M-1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 9,01 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,90 (d, 1H, J=1,3 Hz), 7,84 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,69 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,56 (d, 1H, J=1,8 Hz), 7,40 (dd, 1H, J=8,6, 1,5 Hz), 5,47 (s, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,03-2,81 (m, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 0,99 (d, 6H, J=7,0 Hz); HPLC (Método A): R_t = 1,93 min, (97 %).

Exemplo 148

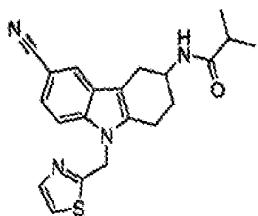
N-[9-(5-Cloro-tiofen-2-ilmetil)-6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito no Exemplo 147, partindo de 2-bromometil-5-cloro-tiofeno (Preparação 37). Purifica-se por cromatografia sobre silicagel (50-90 % de EtOAc/hexanos) para se obter o produto com um rendimento de 24 %, sob a forma de um sólido amarelo. MS (ES): m/z 412 (M+1), 410 (M-1); HPLC (Método A): R_t = 2,86 min, (92 %).

Exemplo 149

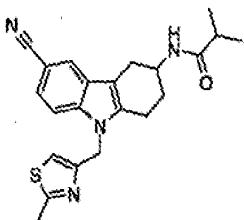
N-(6-Ciano-9-tiazol-2-ilmetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito na Exemplo 147, partindo de 2-bromometil-tiazole (Preparação 36). Purifica-se por cromatografia sobre silicagel (80 - 100 % de EtOAc/Hexanos) para se obter o produto com um rendimento de 55 %, sob a forma de um sólido branco. MS (ES): m/z 379 (M+1), 377 (M-1); HPLC (Método A): R_t = 1,88 min, (100 %).

Exemplo 150

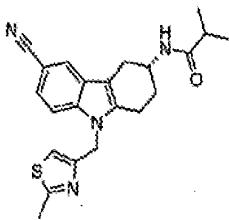
N-[6-Ciano-9-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito no Exemplo 147, partindo de cloridrato de 4-clorometil-2-metiltiazole. Purifica-se o material em bruto por recristalização a partir de tolueno ebullente para se obter o produto com um rendimento de 75 %. MS (ES): m/z 393 (M+1), 391 (M-1); HPLC (Método A): 2,14 min, (100 %).

Exemplo 151

(*R*)-*N*-[6-ciano-9-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida

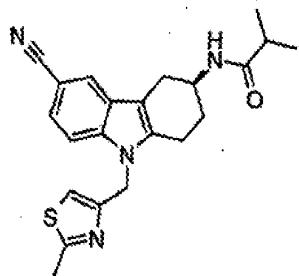


Prepara-se o composto em título por cromatografia quiral preparativa a partir de *N*-[6-ciano-9-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida racémica (Exemplo 150) com um ee de 97,7 %, nas seguintes condições: coluna Chiraldpak AD (8 x 30 cm),

heptano:EtOH:MeOH a 75:15:10 (350 mL/min), detecção a 240 nm. O composto em título elui primeiro, e o outro enantiómero (Exemplo 152) elui em segundo lugar. MS (ES): m/z 393 (M+1), 391 (M-1); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,95 (d, 1H, J=1,1 Hz), 7,88 (d, 1H, J=7,7 Hz), 7,72 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,44 (dd, 1H, J=8,6, 1,5 Hz), 5,40 (s, 2H), 4,04 (m, 1H), 2,95 (m, 3H), 3,05– 2,85 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,03 (d, 6H, J=6,8 Hz).

Exemplo 152

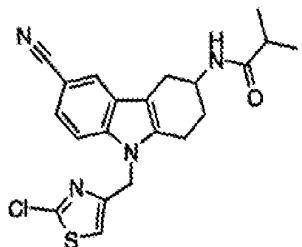
(S)-N-[6-ciano-9-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



Prepara-se o composto em título por cromatografia quiral preparativa a partir de N-[6-ciano-9-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida racémica (Exemplo 154), com um ee de 93,6 %, nas seguintes condições: coluna Chiraldpak AD (8 x 30 cm), heptano:EtOH:MeOH a 75:15:10 (350 mL/min), detecção a 240 nm. O composto em título é o segundo a eluir, dos dois enantiômeros. MS (ES): m/z 393 (M+1), 391 (M-1).

Exemplo 153

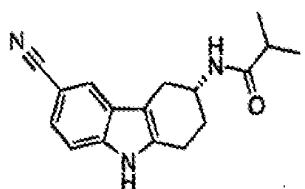
N-[9-(2-Cloro-tiazol-4-ilmetil)-6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito no Exemplo 143, partindo do éster 2-cloro-tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfónico (Preparação 35) (190 mg, 1,0 mmol) e de *N*-(6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*- carbazol-3-il)isobutiramida (Preparação 4), para se obter o produto sob a forma de um sólido branco (21%). MS (ES): m/z 413 (M+1), 411 (M-1); HPLC (Método B): R_t = 4,66 min, (96 %).

Preparação 38

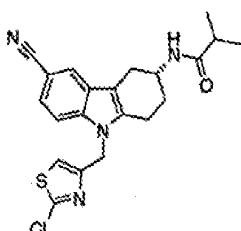
(*R*)-*N*-(6-Ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida



Dissolve-se *(R)*-*N*-(6-bromo-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparação 21) (1,00 g, 2,98 mmol) em 1-metil-2-pirolidinona (30 mL). Borbulha-se azoto através da solução resultante durante 15 min. Adiciona-se cianeto de cobre(I) (801 mg, 8,95 mmol) e iodeto de cobre(I) (1,70 g, 8,95 mmol). Aquece-se a 130°C durante três dias, depois arrefece-se à temperatura ambiente. Dilui-se a mistura reaccional com água (100 mL), EtOAc (250 mL), e a quantidade suficiente de etilenodiamina para se dissolverem os sólidos de cobre (cerca de 70 mL). Separam-se as fases, depois lava-se a fase orgânica com água (2 x 50 mL). Seca-se a fase orgânica sobre MgSO₄. Filtra-se, concentra-se, e purifica-se sobre silicagel (80 g) utilizando 50 - 80 % de EtOAc/hexanos para se obterem 530 mg (63 %) do composto em título sob a forma de um sólido branco. MS (ES): 282 (M+ 1), 280 (M-1); RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,44 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H, J=8,4, 1,3 Hz), 7,37 (d, 1H, J=8,5 Hz), 5,64 (d, 1H, J=7,5 Hz), 4,42 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H, J=15,2, 5,1 Hz), 2,98-2,80 (m, 2H), 2,59 (dd, 1H, J=15,4, 7,5 Hz), 2,38 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,21 (d, 6H, J=7,0 Hz); HPLC quiral: coluna Chiralcel OD-H 0,46 x 15 cm, 15:85 de EtOH/Heptano, 1,0 mL/min, detecção a 225 nm; R_t = 7,37 min; ee > 99 %.

Exemplo 154

(R)-*N*-[9-(2-Cloro-tiazol-4-ilmetil)-6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito no Exemplo 147, partindo de (*R*)-*N*-(6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparação 38) e de éster 2-cloro-tiazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfónico (Preparação 35), para se obter o produto com um rendimento de 49 %, sob a forma de um sólido amarelo claro. MS (ES): m/z 413 (M+1), 411 (M-1); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,82 (d, 1H, $J=0,9$ Hz), 7,43 (dd, 1H, $J=8,6, 1,5$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 6,59 (s, 1H), 5,59 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 5,32 (s, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H, $J=15,4, 4,8$ Hz), 2,89 (t, 2H, $J=5,9$ Hz), 2,64 (dd, 1H, $J=15,6, 7,3$ Hz), 2,38 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,20 (d, 6H, $J=7,0$ Hz).

Preparação 39

(2-Cloro-tiazol-5-il)-metanol

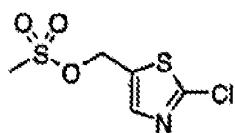


Trata-se uma solução em EtOH (10 mL) do 2-cloro-5-tiazolecarboxaldeído (350 mg, 2,4 mmol) com boro-hidreto

de sódio (60 mg, 1,6 mmol). Ao fim de 1 h, adiciona-se à mistura com cuidado uma solução saturada de cloreto de amónio, para terminar a reacção, e remove-se o EtOH sob pressão reduzida. Retoma-se a mistura reaccional em EtOAc/água. Seca-se a fase orgânica (Na_2SO_4), filtra-se, e concentra-se para se obterem 296 mg (82 %) do composto em título sob a forma de um óleo incolor. MS (ES): m/z 150 (M+1); HPLC (Método B): $R_t = 1,86$ min (98 %).

Preparação 40

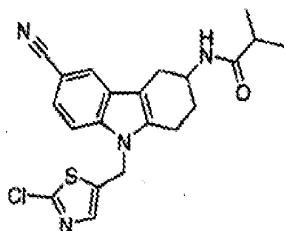
Éster 2-cloro-tiazol-5-ilmetílico do ácido metanossulfónico



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito na Preparação 34, partindo de (2-cloro-tiazol-5-il)-metanol (200 mg, 1,3 mmol) para se obterem 277 mg (93 %) do composto em título. Utiliza-se sem qualquer purificação adicional. RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,62 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,05 (s, 3H).

Exemplo 155

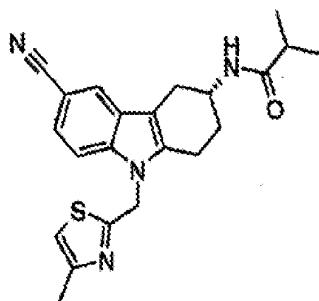
N-[9-(2-Cloro-tiazol-5-ilmetil)-6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito no Exemplo 143, partindo do éster 2-cloro-tiazol-5-ilmetílico do ácido metanossulfónico (Preparação 40) (1,3 mmol) e de *N*-(6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida (Preparação 4) (281 mg, 1,0 mmol), para se obter o produto sob a forma de um sólido branco (10 %). MS (ES): m/z 413 (M+1), 411 (M-1); HPLC (Método B): R_t = 3,99 min, (95 %).

Exemplo 156

(*R*)-*N*-[6-Ciano-9-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida

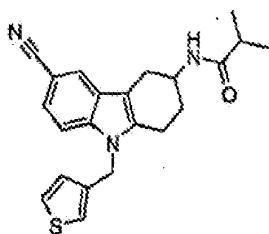


Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito na Exemplo 147, partindo de (*R*)-*N*-(6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-iso-butiramida (Preparação 38) e de éster 4-metil-tiazol-2-

ilmetílico do ácido metanossulfónico (Preparação 34), para se obter o produto com um rendimento de 54 %, sob a forma de um sólido branco. MS (ES): m/z 393 (M+1), 391 (M-1); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,83 (d, 1H, $J=0,9$ Hz), 7,45 (dd, 1H, $J=8,6, 1,5$ Hz), 7,41 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J=0,9$ Hz), 5,56 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 5,53 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H, $J=15,2, 5,1$ Hz), 2,98– 2,82 (m, 2H), 2,64 (dd, 1H, $J=15,9, 7,0$ Hz), 2,47 (d, 3H, $J=0,9$ Hz), 2,36 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,19 (dd, 6H, $J=7,0, 1,8$ Hz).

Exemplo 157

N-(6-Ciano-9-tiofen-3-ilmetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida

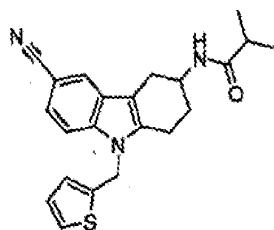


Adicionam-se sequencialmente a uma suspensão de *N*-(6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparação 3) (100 mg, 0,36 mmol) em THF (2 mL) a 0°C: trimetilfosfina (1,0 M em tolueno, 530 μL , 0.53 mmol), 3-tiofenometanol (61 mg, 50 μL , 0,53 mmol), e 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (ADDP, 134 mg, 0,53 mmol). Aquece-se até à temperatura ambiente e agita-se num tubo selado durante 18 h. Evapora-se o solvente reaccional e dissolve-

se o resíduo em EtOAc (5 mL). Adiciona-se água (2 mL) e coloca-se sobre um cartucho Varian Chem Elut CE1005 de extração em fase sólida (número do catálogo Varian: 12198006). Elui-se com EtOAc, recolhe-se, e concentra-se (a cerca de 50 mL). Purifica-se o produto em bruto sobre silicagel (12 g) eluindo com 30-90 % de EtOAc/hexanos para se obter o composto em título com um rendimento de 11 %, sob a forma de um óleo incolor. MS (ES): m/z 378 (M+1), 376 (M-1); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,81 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H, $J=8,4, 1,2$ Hz), 7,33 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,30 (m, 1H), 6,86-6,81 (m, 2H), 5,60 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 5,29 (s, 2H), 4,41 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H, $J=15,2, 5,1$ Hz), 2,90-2,72 (m, 2H), 2,63 (dd, 1H, $J=15,4, 7,5$ Hz), 2,36 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,18 (dd, 7H, $J=6,8, 3,7$ Hz), 1,18 (dd, 6H, $J=6,8, 3,7$ Hz).

Exemplo 158

N-(6-Ciano-9-tiofen-2-ilmetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida

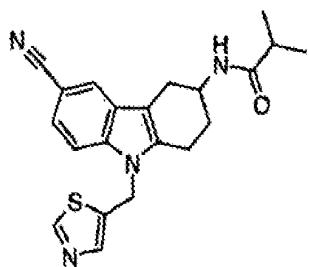


Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito no Exemplo 157, partindo de 2-tiofenometanol para se obter o produto com um rendimento

de 15 %, sob a forma de um sólido branco. MS (ES): m/z 378 (M+1), 376 (M-1); HPLC (Método A): R_t = 2,34 min, (99 %).

Exemplo 159

N-(6-Ciano-9-tiazol-5-ilmetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida

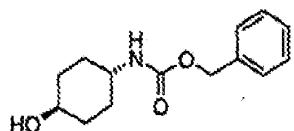


Adiciona-se hidreto de potássio (a 30 %, em peso, em óleo mineral, 129 mg, 0,97 mmol) a uma suspensão de cloreto de cianometil-trimetil-fosfónio (preparado essencialmente de acordo com o processo descrito em Tsunoda, T.; et al., Tetrahedron Lett. (1996) **37**, 2459-2462) (166 mg, 1,10 mmol), a 0°C sob azoto. Deixa-se aquecer a mistura reaccional até à temperatura ambiente e agita-se durante 3 h. Adiciona-se-lhe uma solução de tiazol-5-ilmetanol (100 mg, 0,87 mmol) em THF (2 mL), e depois adiciona-se *N*-(6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparação 5) (122 mg, 0,44 mmol), e aquece-se a 70°C durante 18 h. Arrefece-se até à temperatura ambiente e dilui-se com água (40 mL). Extrai-se com EtOAc (3 X 50 mL) e seca-se a fase orgânica ($MgSO_4$). Filtra-se e concentra-se para se obter o produto em bruto, (340 mg) sob a forma de

um óleo amarelo. Purifica-se sobre silicagel (24 g) utilizando-se 5 % de (NH₃ 2 M/MeOH) em CH₂Cl₂, e volta a purificar-se sobre silicagel (40 g) eluindo com EtOAc:hexanos:(NH₃ 2 M em MeOH) a 80:18:2 para se obterem 70 mg (42 %) do composto em título sob a forma de um sólido cor-de-laranja. MS (ES): m/z 379 (M+1), 377 (M-1); RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,78 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, J=1,3 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H, J=8,6, 1,5 Hz), 7,38 (d, 1H, J=8,4 Hz), 5,53 (d, 1H, J=7,9 Hz), 5,50 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H, J=15,4, 5,3 Hz), 2,97-2,80 (m, 2H), 2,62 (dd, 1H, J=15,4, 7,5 Hz), 2,37 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,20 (dd, 6H, J=7,0, 1,8 Hz).

Preparação 41

Éster benzílico do ácido *trans*-(4-hidroxi-ciclo-hexil)-carbâmico

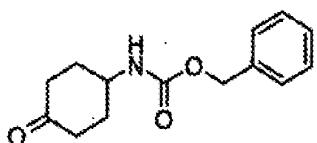


Segue-se essencialmente um processo descrito na literatura (Janda, K. D.; Ashley, J. A. *Synth. Comm.* 1990, **26**, 1073-1082) com exceção de que a fase orgânica é repetidamente concentrada sob pressão reduzida e o precipitado resultante filtrado. A mistura reaccional não é concentrada à secura, mas apenas até que se forme uma quantidade significativa de precipitado. Utilizando este

protocolo modificado, obtém-se um rendimento de 80 % a uma escala de 35,00 g.

Preparação 42

Éster benzílico do ácido (4-oxo-ciclo-hexil)-carbâmico

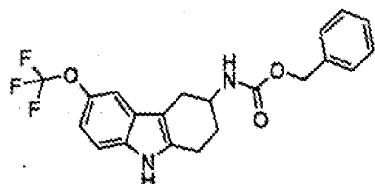


Dissolve-se cloreto de oxalilo (18,4 mL, 211 mmol) em CH_2Cl_2 (1.000 mL), arrefece-se a menos do que -70°C , e adiciona-se DMSO (18,0 mL, 253 mmol) por intermédio de uma bomba de seringa, ao longo de 30 min. Agita-se durante 45 min, e depois adiciona-se em porções uma suspensão of de éster benzílico do ácido *trans*-(4-hidroxi-ciclo-hexil)-carbâmico (35,00 g, 140 mmol) em CH_2Cl_2 (1.000 mL), mantendo-se a temperatura inferior a -70°C . Adiciona-se a suspensão removendo uma rolha do balão reaccional e vertendo lá para dentro tanta suspensão quanto possível enquanto se mantém a temperatura inferior a -70°C , resultando uma solução ligeiramente turva quando se completa a adição. Agita-se a mistura reaccional durante 90 min, depois adiciona-se-lhe lentamente trietilamina (97,8 mL, 702 mmol) através de uma seringa. Agita-se mais uma hora, e deixa-se a mistura reaccional aquecer lentamente até à temperatura ambiente de um dia para o outro. Lava-se sequencialmente com água (1.500 mL), com salmoura (2 x

1.500 mL), e com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (2 x 1.500 mL). Separa-se a fase orgânica e seca-se (MgSO₄), filtra-se, e concentra-se sob pressão reduzida. Tritura-se o resíduo em bruto duas vezes com hexano/EtOAc a 4:1 (500 mL, e depois 250 mL). (Em alternativa, tritura-se com EtOAc a 15 % em hexano. Neste caso apenas é necessária uma trituração.) Filtra-se e recolhem-se os sólidos que se secam a 35°C numa estufa de vácuo para se obterem 26,44 g do produto. Misturam-se os filtrados das triturações e concentra-se sob pressão reduzida, triturando-se em seguida o resíduo com hexano/EtOAc a 9:1 (100 mL) para se obter uma segunda colheita de 5,70 g, proporcionando um rendimento global de 32,14 g (93 %). ESI MS: m/z 248 [C₁₄H₁₇NO₃+H]⁺; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,63–1,78 (m, 2H), 2,22–2,27 (m, 2H), 2,32–2,49 (m, 4H), 3,95–4,04 (m, 1H), 4,75 (s lg, 1H), 5,11 (s, 2H), 7,29–7,42 (m, 5H).

Preparação 43

Éster benzílico do ácido (6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-carbâmico

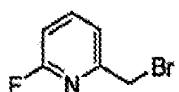


Mistura-se cloridrato de 4-(trifluorometil)fenil-hidrazina (31,9 g, 140 mmol) e éster benzílico do ácido (4-oxo-ciclo-hexil)-carbâmico (Preparação 42) (34,6 g, 140

mmol) e adiciona-se ácido acético (700 mL). Aquece-se a mistura reaccional a 90°C de um dia para o outro, arrefece-se à temperatura ambiente, e concentra-se sob pressão reduzida. Purifica-se o resíduo por cromatografia "flash" (silicagel, clorofórmio:acetona a 9:1), e trituração (hexanos:diclorometano a 9:1) para se obterem 50,9 g (90 %) do composto em título sob a forma de um sólido acastanhado, p.f. 123-126°C. MS (ES): m/z 403 (M-1); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,86 (s, 1H), 7,28-7,36 (m, 5H), 7,26 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 1,3, 8,7$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,90-4,92 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,08 (dd, $J = 4,9, 15,4$ Hz, 1H), 2,76-2,89 (m, 2H), 2,59 (dd, $J = 6,8, 15,3$ Hz, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H), 1,93-2,04 (m, 1H).

Preparação 44

2-Bromometil-6-fluoro-piridina

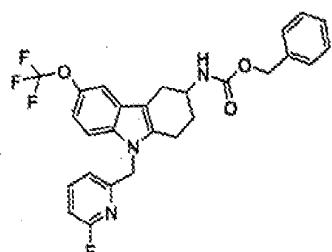


Mistura-se 2-metil-6-fluoro-piridina (19,6 g, 176 mmol), 1,1'-azobis-(ciclo-hexano-carbonitrilo) (0,431 g, 1,77 mmol), e N-bromo-succinimida recristalizada de fresco (32,96 g, 185 mmol) em tetracloreto de carbono (200 mL) e agita-se num balão de 1.000 mL enquanto se irradia com luz UV durante 18 h. Deixa-se arrefecer, depois filtra-se para remover a succinimida e lava-se com uma solução diluída de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Seca-se sobre Na_2SO_4 , filtra-se e evapora-se para

se obter um óleo âmbar. Purifica-se por cromatografia sobre silicagel, eluindo com 0-30 % de EtOAc/hexanos para se obterem 12,3 g (37 %) de um óleo límpido. MS 100 % (m/e) 190 (EI); RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 8,03-7,95 (m, 1H), 8,03-7,95 (m, 1H), 7,48 (dd, 1H, $J=7,5, 2,6$ Hz), 7,11 (dd, 1H, $J=7,9, 2,6$ Hz), 4,63 (s, 2H).

Preparação 45

Éster benzílico do ácido [9-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-carbâmico

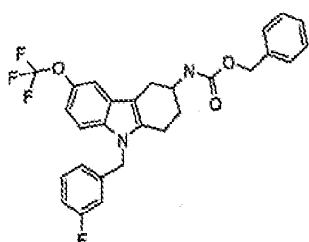


Adiciona-se Cs_2CO_3 (6,44 g, 19,8 mmol) a uma solução de éster benzílico do ácido 6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-carbâmico (Preparação 43) (4,00 g, 9,88 mmol) e 2-bromometil-6-fluoropiridina (Preparação 44) (3,11 g, 13,8 mmol), em DMF (40 mL). Aquece-se a mistura resultante a 50°C durante 18 h e depois dilui-se com EtOAc (120 mL). Lava-se a fase orgânica com água (3 x 40 mL), seca-se (MgSO_4), filtra-se, e concentra-se para se obter o produto em bruto (5,40 g) sob a forma de um óleo castanho. Purifica-se o produto em bruto sobre

silicagel (120 g) eluindo com 25-45 % de EtOAc/hexanos para se obterem 2,85 g (56 %) do composto em título sob a forma de um óleo acastanhado. MS (ES): m/z 514 (M+1); HPLC (Método A): $R_t = 4,54$ min (95 %).

Preparação 46

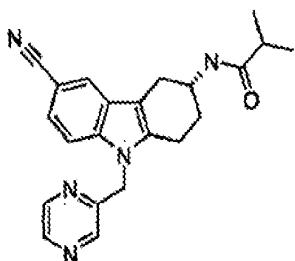
Éster benzílico do ácido [9-(3-fluorobenzil)-6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-carbâmico



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito na Preparação 45, partindo de brometo de 3-fluorobenzilo, para se obterem 6,15 g (95 %) sob a forma de um óleo amarelo claro. Purifica-se sobre silicagel (10-60 % de EtOAc/hexanos) para se obter o composto em título com um rendimento de 95 %. MS (ES): m/z 513 (M+1), 513 (M-1); HPLC (Método A): $R_t = 6,23$ min (97 %).

Exemplo 160

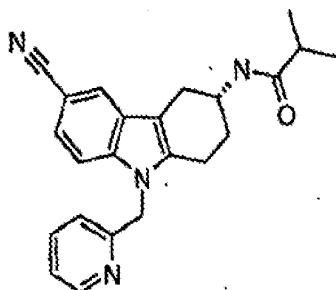
(*R*)-*N*-(6-Ciano-9-pirazin-2-ilmetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito na Preparação 45, partindo de *(R)*-*N*-(6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparação 38) e de 2-clorometilpirazina (preparada de acordo com um processo da literatura, essencialmente tal como descrito em Newkome, G. R.; et al. *Synthesis* 1984, **8**, 676-679). Purifica-se sobre silicagel (EtOAc) para se obter o composto em título sob a forma de um sólido amarelo claro. MS (ES): m/z 374 (M+1), 372 (M-1); HPLC (Método B): R_t = 2,34 min (98%).

Exemplo 161

(R)-*N*-(6-ciano-9-piridin-2-ilmetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida

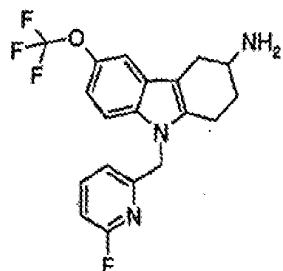


Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito na Preparação 45, partindo de *(R)*-*N*-(6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparação 35) e de 2-clorometilpiridina-HCl,

para se obter o composto em título sob a forma de um sólido branco. MS (ES): m/z 373 (M+1); HPLC (Método B): R_t = 2,79 min (100 %).

Preparação 47

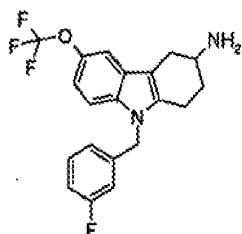
9-(6-Fluoropiridin-2-ilmetil)-6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-ilamina



Dissolve-se éster benzílico do ácido [9-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-carbâmico (Preparação 45) (2,73 g, 5,32 mmol) em EtOH (100 mL) e THF (50 mL). Adiciona-se Pd/C a 10 % (200 mg) e agita-se à temperatura ambiente sob uma atmosfera de hidrogénio durante 18 h. Filtra-se a mistura reaccional através de uma altura de Celite®, lava-se o bolo com THF (50 mL), e concentra-se o filtrado em vazio para se obterem 2,37 g (90 %) do composto em título sob a forma de um óleo castanho-escuro. MS (ES): m/z 380 (M+1); HPLC (Método A): R_t = 1,76 min (89 %).

Preparação 48

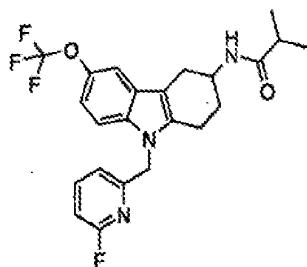
9-(3-Fluorobenzil)-6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-ilamina



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente processos tais como os descritos na Preparação 47, partindo de éster benzílico do ácido 9-(3-fluorobenzil)-6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il] carbâmico (Preparação 46) para se obterem 4,08 g (92 %) do composto em título sob a forma de um óleo castanho. MS (ES): m/z 379 (M+1) fraco, 362 (M+1-NH₃) ; HPLC (Método A): R_t = 1,83 min (89 %).

Exemplo 162

N-[9-(6-Fluoro-piridin-2-ilmetil)-6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Dissolve-se 9-(6-fluoropiridin-2-ilmetil)-6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-ilamina (Preparação 47) (580 mg, 1,53 mmol) e trietilamina (201 mg, 277 μL, 1,99 mmol) em CH₂Cl₂ (20 mL). Adiciona-se-lhe lentamente cloreto de isobutirilo (212 mg, 208 μL, 199

mmol) e agita-se à temperatura ambiente durante 18 h. Dilui-se a mistura reaccional com solução diluída de HCl (10 mL), e depois coloca-se a mistura reaccional num cartuxo de extracção em fase sólida Varian ChemElut CE1020 (número de peça do catálogo Varian 12198008). Elui-se com 125 mL de diclorometano, recolhe-se, e concentra-se para se obter o produto em bruto (794 mg). Purifica-se o produto em bruto sobre silicagel (40 g) eluindo com 35–65 % de EtOAc/hexano para se obterem 358 mg (52 %) do composto em título sob a forma de uma espuma amarela. MS (ES): m/z (M+1), 448 (M-1); HPLC: (Método B): R_t 8,21 min (100 %).

Preparam-se os Exemplos 163 a 165, na Tabela adiante, essencialmente tal como se descreveu no Exemplo 162, acima, utilizando respectivamente os seguintes reagentes cloroacílicos: cloreto de ciclopropanocarbonilo, cloroformato de metilo, e cloreto de dimetilcarbamilo.

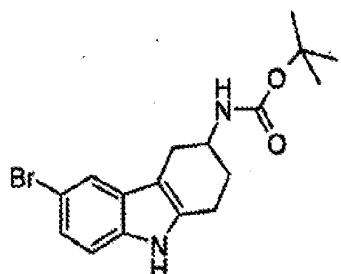
Ex°.	Estrutura	MS (ES): e/z	HPLC (R _t , %)
163		448 (M+1), 446 (M-1)	2,76 min (97 %) (Método A)
164		438 (M+1), 482 (M' HCO2-)	3,00 min (98 %) (Método B)
165		451 (M+1), 449 (M-1)	5,74 min (99 %) (Método B)

Preparam-se os Exemplos 166 a 169, adiante, essencialmente tal como se descreveu no Exemplo 162, acima, partindo de 9-(3-fluorobenzil)-6-trifluorometoxi-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-ilamina (Preparação 45) e respectivamente dos seguintes reagentes cloroacílicos: cloreto de isobutirilo, cloreto de ciclopropanocarbonilo, cloroformato de metilo, e cloreto de dimetilcarbamilo.

Exº.	Estrutura	MS (ES): e/z	HPLC (R_t , %)
166		449 (M+1)	3,79 min (99%)
167		447 (M+1)	3,49 min (100%)
168		437 (M+1)	5,79 min (100%)
169		450 (M+1)	3,24 min (99%)

Preparação 49

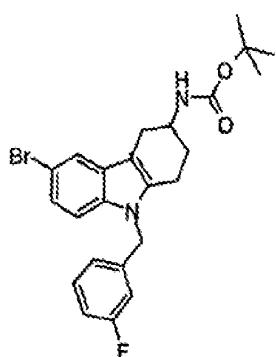
Éster terc-butílico do ácido 6-bromo-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-carbâmico



Segue-se essencialmente o processo descrito na Preparação 3 (Método 1). Mistura-se cloridrato de p-bromofenil-hidrazina (1,99 g, 8,9 mmol) com éster *terc*-butílico do ácido (4-oxo-ciclo-hexil)-carbâmico (1,9 g, 8,9 mmol) em etanol (50 mL), para se obterem 780 mg (25 %) do composto em título após recristalização a partir de tolueno. MS (ES): 363, 365 (M-1); HPLC: $R_t=3,39$ min, (94 %).

Preparação 50

Éster *terc*-butílico do ácido [6-bromo-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-carbâmico

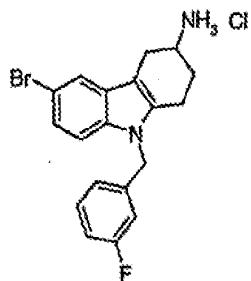


Prepara-se o composto em título seguindo essen-

cialmente processos tais como os descritos no Exemplo 96, partindo de éster *terc*-butílico do ácido 6-bromo-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-carbâmico (6.0 g, 16.4 mmol), brometo de m-fluorobenzilo (2.2 mL, 18 mmol) e de hidreto de sódio (720 mg, a 60 %, 18 mmol). Purifica-se por cromatografia em coluna eluindo com hexano/EtOAc para se obterem 5,95 g (77 %). MS (ES): m/z 473, 475 (M+1); HPLC: R_t = 7,24 min, (97 %).

Preparação 51

Sal cloridrato de 6-bromo-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-ilamina

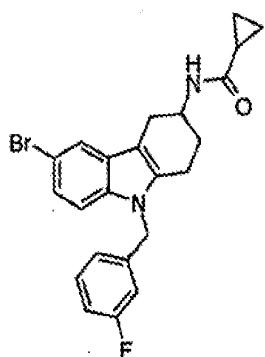


Para remover o grupo protector BOC, dissolve-se o éster *terc*-butílico do ácido [6-bromo-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-carbâmico (6,0 mg, 12,7 mmol) em solução 4 N de HCl em dioxano (100 mL). Agita-se durante 10 min e depois adiciona-se mais dioxano (50 mL) para ajudar a agitação do sólido branco espesso formado. Separa-se o sólido e lava-se com éter dietílico para se obterem 5,2 g (99 %) de 6-bromo-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-ilamina, sob a

forma do seu sal com HCl. MS (ES): m/z 356, 358 (M+1); HPLC: R_t = 1,84 min, (96 %).

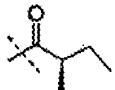
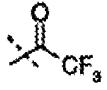
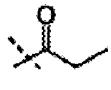
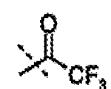
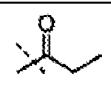
Exemplo 170

[6-Bromo-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico



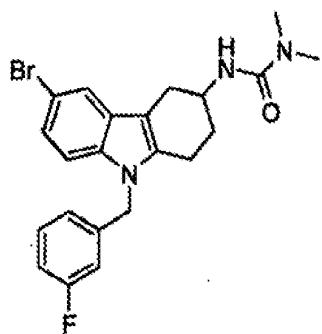
Mistura-se cloridrato de 6-bromo-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-ilamina (195 mg, 0,48 mmol), trietilamina (210 μL, 1,5mmol), cloreto de ciclopropanocarbonilo (55 μL, 0,6 mmol), em diclorometano (10 mL) e agita-se à temperatura ambiente durante 18 h. Agita-se a mistura reaccional com HCl diluído/água/EtOAc. Seca-se (MgSO₄) a fase orgânica e concentra-se para se obterem 120 mg de produto em bruto. Recristaliza-se (EtOH) para se obterem 50 mg (24 %) do composto em título. MS (ES): m/z 441, 443 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,63 (s, 1H), 7,27 (m 2H), 7,08 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 5,58 (d lg, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,44 (m lg, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,64 (dd, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,09 (m, 4H); HPLC: R_t = 3,55 min, (95 %).

Preparam-se os Exemplos 171 a 175, na tabela adiante, seguindo um processo essencialmente tal como o descrito para o Exemplo 170.

Ex°.	R	MS (ES) m/z	HPLC (R _t , %)
171		455, 457 (M+1)	4,19 min, (93 %)
172		471, 473 (M+1)	5,04 min, (93 %)
173		455, 457 (M+1)	4,39 min, (94 %)
174		467, 469 (M+1)	4,44 min, (100 %)
175		429, 431 (M+1)	3,46 min, (92 %)

Exemplo 176

3-[6-Bromo-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-1,1-dimetil-urea

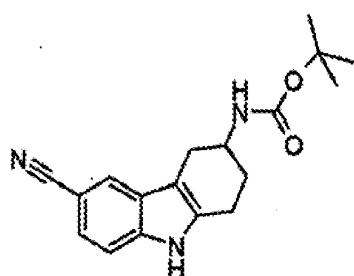


Mistura-se 6-bromo-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-ilamina-HCl (Preparação 51) (200 mg, 0,49 mmol), cloreto de N,N-dimetilcarbamóilo (54 µL, 63

mg, 0,59 mmol), trietilamina (205 μ L, 149 mg, 1,47 mmol), CH_2Cl_2 (6 mL), e *N*-metilpirrolidinona (2 mL). Agita-se à temperatura ambiente durante 18 h, depois adiciona-se mais cloreto de *N,N*-dimetilcarbamoílo (54 μ L, 63 mg, 0,59 mmol). Agita-se à temperatura ambiente durante 60 h, e depois evaporam-se os solventes. Dilui-se o resíduo com EtOAc (80 mL) e lava-se a solução orgânica com HCl (1 N em água, 40 mL) e com solução aquosa de NaHCO₃. Seca-se (MgSO_4), filtra-se, e concentra-se a fase orgânica para se obterem 308 mg de produto em bruto sob a forma de um óleo castanho. Purifica-se sobre silicagel (12 g), eluindo com 80-100 % de EtOAc/hexanos para se obterem 164 mg (75 %) do composto em título sob a forma de uma espuma branca. MS (ES): 444, 446 (M+1); HPLC: R_t = 3,27 min, (92 %).

Preparação 52

Éster *terc*-butílico do ácido 6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-
1*H*-carbazol-3-il)-carbâmico

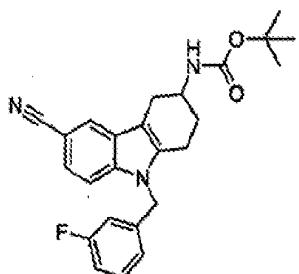


Tal como se descreve em C. Chen *et al.*, J. Org. Chem. (1997) **62**, 2676-2677, mistura-se 3-iodo-4-aminobenzonitrilo (T. H. Jonckers, *et al.*, J. Med. Chem. **45**(16) 3497-3508 (2002)) (1,3 g, 5,3 mmol) e éster *terc*-butílico

do ácido (4-oxo-ciclo-hexil)-carbâmico (3,4 g, 16 mmol), com 1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano (DABCO) (1,8 g, 16 mmol), sulfato de magnésio (960 mg, 8 mmol) e DMF (30 mL). Borbulha-se azoto através da mistura agitada durante 10 min, e adiciona-se acetato de paládio(II) (58 mg, 0,26 mmol) colocando-se num banho de óleo previamente aquecido a 105°C. Passadas 18 h, arrefece-se e dilui-se com EtOAc. Filtra-se a mistura reaccional para uma ampola de decantação, e agita-se com água/EtOAc. Seca-se a fase orgânica ($MgSO_4$) e concentra-se para se obter um óleo castanho-escuro. Tritura-se com hexano (o material insolúvel é a cetona de que se partiu). Concentra-se a solução em hexano e purifica-se por cromatografia sobre silicagel (120 g), eluindo com cloreto de metíleno (0-40 min), e depois com 10 % de EtOAc/cloreto de metíleno (40-70 min) para se obterem 550 mg (33 %) de uma espuma branco sujo. MS (ES): m/z 312 (M+1), 310 (M-1); HPLC: $R_t = 2,30$ min, (97 %).

Preparação 53

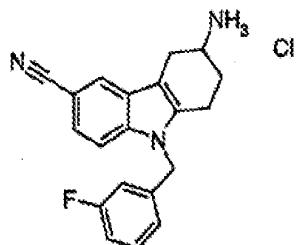
Éster terc-butílico do ácido [6-ciano-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]-carbâmico



Segue-se essencialmente o processo descrito no Exemplo 96, partindo de éster *terc*-butílico do ácido 6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-carbâmico (2,0 g, 6,4 mmol), brometo de *m*-fluorobenzilo (0,982 mL, 8 mmol) e NaH a 60 % (435 mg, 10,9 mmol) em DMF (70 mL) para se obterem 1,41 g (53%) do composto em título após uma purificação por cromatografia "flash" utilizando EtOAc/heptano. MS (ES): m/z 420 (fraco) (M+1), 418 (fraco) (M-1); HPLC: R_t = 3,86 min, (100 %).

Preparação 54

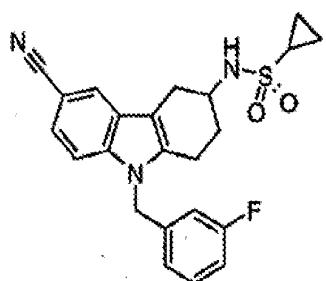
Cloridrato de 6-amino-9-(3-fluoro-benzil)-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazole-3-carbonitrilo



Prepara-se o composto em título essencialmente pelo processo descrito na Preparação 48, partindo de éster *terc*-butílico do ácido [6-ciano-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-carbâmico (1,38 g, 3,28 mmol) e uma solução 4 N de HCl em dioxano (10 mL) para se obterem 1,02 g (87 %). MS (ES): m/z 320 (fraco) (M+1); HPLC: R_t = 1,64 min, (92 %).

Exemplo 177

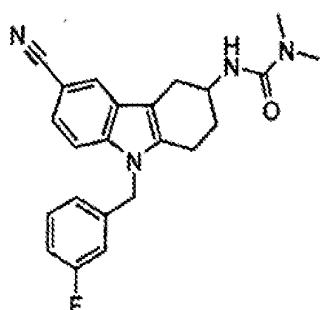
[6-Ciano-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-amida do ácido ciclopropanossulfónico



Mistura-se sal cloridrato do 6-amino-9-(3-fluoro-benzil)-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazole-3-carbonitrilo (Preparação 54) (125 mg, 0,35 mmol) com trietilamina (0,195 mL, 1,4 mmol) em diclorometano (3 mL), sob azoto. Adiciona-se cloreto de ciclopropilsulfônico (51 mg, 0,36 mmol) em diclorometano (1 mL). Agita-se durante 18 h à temperatura ambiente. Purifica-se a solução reacional directamente por cromatografia "flash", eluindo com 20 % de acetato de etilo/hexano e depois com um gradiente de até 50 % de acetato de etilo/hexano para se obterem 80 mg. Tritura-se em éter dietílico para se obterem 61 mg (41 %) de um sólido acastanhado. MS (ES): m/z 424 (M+1), 422 (M-1); RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,98 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,41 (dd, 1H, J = 8,4, 1,3 Hz), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,07 (dt, 1H, J = 8,7, 2,5 Hz); 6,88 (d, 1H, J = 9,7 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 5,42 (d, 2H, J = 5,3 Hz), 3,68 (m, 1H), 3,10 (dd, 1H, J = 15,4, 5,3 Hz), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,79-2,61 (m, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 0,98-0,91 (m, 4H).

Exemplo 178

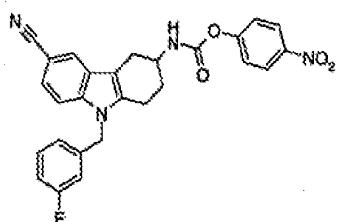
3-[6-Ciano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-1,1-dimetilureia



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito na Exemplo 162, partindo de cloridrato de 6-amino-9-(3-fluoro-benzil)-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazole-3-carbonitrilo (Preparação 54) e de cloreto de dimetilcarbamilo. Purifica-se por cromatografia sobre silicagel (30-70 % de (4 % de $(\text{NH}_3 \text{ 2 M}/\text{MeOH})/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) em hexanos) para se obter o composto em título com um rendimento de 69 % sob a forma de um sólido branco. MS (ES): m/z 391 (M+1), 389 (M-1); HPLC (Método B): $R_t = 4,11$ min (99 %).

Preparação 55

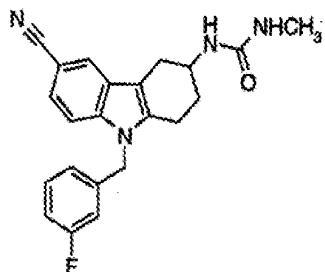
Éster 4-nitrofenílico do ácido [6-ciano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-carbâmico



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito no Exemplo 162, partindo de cloridrato de 6-amino-9-(3-fluoro-benzil)-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazole-3-carbonitrilo (Preparação 51) e de cloroformato de 4-nitrofenilo. Purifica-se por cromatografia sobre silicagel (50 % de (4 % (NH₃ 2 M/MeOH) / CH₂Cl₂) em hexanos) para se obter o composto em título com um rendimento de 33 % sob a forma de um sólido branco. MS (ES): m/z 346 (M - p-nitrofenolato); HPLC (Método B): R_t = 2,23 min (86 %).

Exemplo 179

1-[6-Ciano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-3-metil-ureia

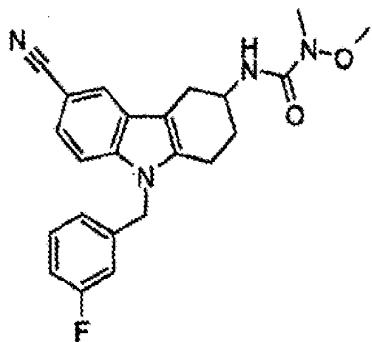


Mistura-se éster 4-nitofenílico do ácido [6-

ciano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-carbâmico (Preparação 55) (306 mg, 0,63 mmol), cloridrato de metilamina (426 mg, 6,30 mmol), trietilamina (1,40 g, 1,93 mL, 13,9 mmol), e THF (30 mL). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 18 h, depois dilui-se com água (100 mL). Extrai-se com EtOAc (3 x 65 mL), seca-se o conjunto das fases orgânicas (MgSO_4), filtra-se, e concentra-se para se obter o produto em bruto (310 mg) sob a forma de um óleo amarelo. Purifica-se o produto em bruto sobre 40 g de silicagel (50-100 % de (4 % de (NH_3 2 M/MeOH) em CH_2Cl_2)/hexanos) para se obterem 58 mg (24 %) do composto em título sob a forma de um sólido amarelo. MS (ES): m/z 377 (M+1); HPLC (Método B): $R_t = 3,22$ min (98 %).

Exemplo 180

3-[6-Ciano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-1metoxi-1 metil-ureia

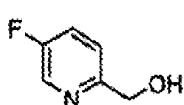


Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito no Exemplo 179, partindo de

cloridrato de N,O-dimetil-hidroxilamina. Purifica-se sobre silicagel (10-30 % de (2 % de (NH₃ 2 M/MeOH)/CH₂Cl₂)/hexanos) para se obterem 11 mg (13 %) do composto em título sob a forma de um óleo incolor. MS (ES): m/z 407 (M+1), 405 (M-1); HPLC (Método B): R_t = 5,42 min (88 %).

Preparação 56

(5-Fluoro-piridin-2-il)-metanol

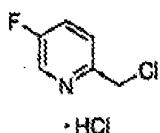


Adiciona-se butil-lítio (10,9 mL, 27,22 mmol, solução 2,5 M em hexanos) a uma solução a -78°C de 2-bromo-5-fluoro-piridina (3,99 g, 22,68 mmol) em tolueno (200 mL). Agita-se a mistura reacional a -78°C durante 90 min e depois adiciona-se-lhe *N,N*-dimetilformamida (2,3 mL, 29,71 mmol) através de uma seringa. Agita-se a mistura reacional durante mais 2 h a -78°C e depois adiciona-se-lhe boro-hidreto de sódio (1,72 g, 45,36 mmol) e deixa-se a mistura reacional aquecer até à temperatura ambiente ao longo de um período de 12 h. Termina-se a reacção adicionando à mistura uma solução saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) e dilui-se com acetato de etilo (100 mL). Separa-se a fase orgânica e seca-se (sulfato de magnésio), filtra-se e concentra-se em vazio para se obter um óleo amarelo. Purifica-se o óleo por cromatografia em coluna (silicagel;

10 % a 50 % de acetato de etilo em hexanos) para se obterem 1,30 g (45 %) sob a forma de um óleo límpido e incolor. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,41 (s, 1H), 7,46–7,37 (m, 1H), 7,32–7,27 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,64 (s lg, 1H).

Preparação 57

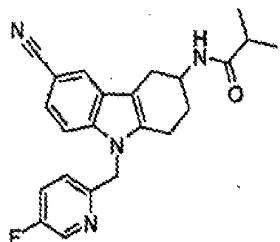
Sal cloridrato de 2-clorometil-5-fluoro-piridina



Adiciona-se lentamente cloreto de tionilo (320 μL , 4,30 mmol) a uma solução de (5-fluoro-piridin-2-il)-metanol (420 mg, 3,31 mmol) em cloreto de metileno (15 mL), a 0°C. Agita-se a mistura reaccional a 0°C durante 3 h e termina-se adicionando álcool isopropílico à mistura. Dilui-se a mistura reaccional com cloreto de metileno (50 mL) e depois com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (20 mL). Separa-se a fase orgânica, seca-se (sulfato de magnésio), filtra-se e concentra-se em vazio para se obter um óleo. Trata-se este óleo com ácido clorídrico (10 mL, solução 3 M em dioxano) à temperatura ambiente durante 30 min. Recolhe-se o sólido resultante por filtração e lava-se com a quantidade mínima de éter dietílico frio, para se obterem 200 mg (33 %) sob a forma de um sólido amarelo. MS (APCI): m/z 146, $[\text{C}_6\text{H}_5\text{ClFN} + \text{H}]^+$; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (s, 1H), 7,56–7,37 (m, 2H), 4,67 (s, 2H).

Exemplo 181

N-[6-Ciano-9-(5-fluoro-piridin-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida

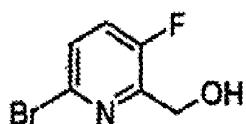


Suspende-se hidreto de sódio (a 60 % em óleo, 80 mg, 1,99 mmol) em DMF (2 mL) e arrefece-se a 0°C. Adiciona-se-lhe lentamente uma solução de *N*-(6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (253 mg, 0,90 mmol) em DMF (2 mL) por intermédio de uma seringa, e deixa-se a agitar durante 30 min antes de se aquecer até à temperatura ambiente durante 60 min. Adiciona-se-lhe sal cloridrato de 2-clorometil-5-fluoro-piridina (180 mg, 0,99 mmol) e agita-se a mistura reaccional durante cerca de 12 h. Para terminar, adiciona-se à mistura reaccional solução aquosa saturada de cloreto de amónio (5 mL). Adiciona-se acetato de etilo (50 mL) e lava-se a solução com água (50 mL), e com salmoura (2 x 50 mL). Separa-se a fase orgânica e seca-se sobre sulfato de magnésio, filtra-se, e evapora-se sob pressão reduzida. Tritura-se o resíduo resultante com éter dietílico (10 mL) durante 5 min e depois filtra-se para se obterem 187 mg (53 %) do composto em título sob a forma de

um sólido amarelo claro, p.f. 235–238°C (dec.); MS (ESI): m/z [391 C₂₃H₂₃FN₄O + H]⁺; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,43s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,38–7,25 (m, 3H), 6,67 (dd, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,40 (s lg, 1H), 3,14 (dd, J = 15,4, 5,0 Hz, 1H), 2,79 (s lg, 2H), 2,60 (dd, J = 15,4, 7,6 Hz, 1H), 2,34 (penteto, J = 6,8 Hz, 1H), 2,15 (s lg, 1H), 2,02–1,95 (m, 1H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Preparação 58

(6-Bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-metanol

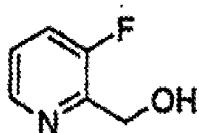


Adiciona-se lentamente *terc*-butil-lítio (2,5 M em hexanos, 9,40 mL, 23,3 mmol) a uma solução a -78°C de 2-bromo-5-fluoro-piridina (3,42 g, 19,4 mmol) em éter dietílico (200 mL). Agita-se a mistura reaccional a -78°C durante 1 h, depois adiciona-se dimetilformamida (2,00 mL, 25,5 mmol) e continua a agitar-se durante mais uma hora. Aquece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e remove-se o solvente em vazio. Dissolve-se o material em bruto em metanol (50 mL) e arrefece-se a 0°C. Adiciona-se boro-hidreto de sódio (1,47 g, 38,9 mmol) e deixa-se a mistura reaccional aquecer lentamente até à temperatura ambiente ao longo de 12 h. Termina-se a reacção adicionando

à mistura uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (20 mL) e depois adiciona-se acetato de etilo (100 mL). Separam-se as fases e seca-se a fase orgânica resultante com sulfato de magnésio, filtra-se, e concentra-se em vazio para se obter um sólido amarelo. Purifica-se o sólido em bruto por cromatografia em coluna (silicagel; 10 % a 50 % de acetato de etilo em hexanos) para se obterem 1,66 g (42 %) do composto em título sob a forma de um sólido amarelo. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,50–7,40 m, 1H), 7,35–7,25 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,30 (s, 1H).

Preparação 59

(3-Fluoro-piridin-2-il)-metanol

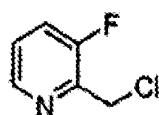


Dissolve-se (6-bromo-3-fluoro-piridin-2-il)-metanol (850 mg, 4,13 mmol) em metanol (40 mL) e depois purga-se a solução com azoto. Adiciona-se paládio sobre carbono (200 mg, a 5 % em húmido) e agita-se a mistura sob uma atmosfera de azoto (2 balões) durante 20 h. Filtra-se a mistura através de Celite® e lava-se o bolo de filtração com metanol. Concentra-se o filtrado sob pressão reduzida e dissolve-se o resíduo resultante em clorofórmio (150 mL). Lava-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (75 mL), seca-se sobre sulfato de magnésio,

filtra-se, e concentra-se para se obterem 433 mg (82 %) do composto em título que se utiliza sem purificação adicional. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,40 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,97 (s lg, 1H); MS (APCI): m/z 110 [$\text{C}_6\text{H}_6\text{FNO}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$.

Preparação 60

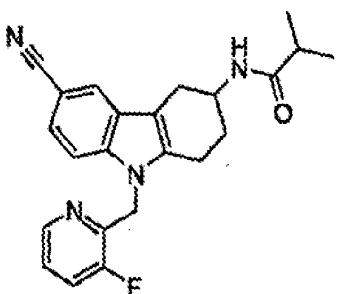
2-Clorometil-3-fluoro-piridina



Dissolve-se (3-fluoro-piridin-2-il)-metanol (215 mg, 1,69 mmol) em diclorometano (10 mL) e arrefece-se a 0°C. Adiciona-se-lhe cloreto de tionilo (160 μL , 2,20 mmol) e agita-se a mistura reacional durante uma hora. Adiciona-se diclorometano (50 mL) e agita-se a mistura reacional com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (2 x 40 mL) e com salmoura (2 x 40 mL). Separa-se e seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, filtra-se, e concentra-se sob pressão reduzida para se obterem 198 mg (80 %) do produto, que se utiliza tal e qual sem purificação adicional. MS: m/z 146, 148 [$\text{C}_6\text{H}_5\text{ClFN+1}]^+$; RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 8,41-8,44 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 4,75 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H); RMN de ^{19}F (282 MHz, CDCl_3): δ -123,8.

Exemplo 182

N-[6-Ciano-9-(3-fluoro-piridin-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida

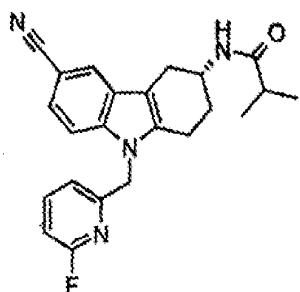


Suspende-se hidreto de sódio (suspenção a 60 % em óleo mineral, 114 mg, 1,64 mmol) em dimetilformamida (7 mL) e arrefece-se a 0°C. Adiciona-se-lhe uma solução de *N*-(6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparação 3) (385 mg, 1,37 mmol) em dimetilformamida (3,5 mL). Diversos minutos depois, aquece-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, e agita-se durante 30 min, e em seguida adiciona-se-lhe 2-clorometil-3-fluoro-piridina (Preparação 60). Agita-se a mistura reaccional de um dia para o outro e depois dilui-se com acetato de etilo (100 mL). Lava-se a mistura reaccional sequencialmente com salmoura (3 x 75 mL), com água (75 mL), e com salmoura (75 mL). Separa-se a fase orgânica, seca-se sobre sulfato de magnésio, filtra-se, e concentra-se sob pressão reduzida. Purifica-se utilizando cromatografia "flash" [silicagel, gradiente de 0:100 a 20:80 de (diclorometano:metanol:hidróxido de amónio concentrado a 90:10:1) em diclorometano] para se obterem 184 mg (38 %) do composto em título sob a

forma de um sólido branco sujo, p.f. = 213-216°C; MS: m/z 391 [C₂₃H₂₃FN₄O+1]⁺; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,29-8,31 (m, 1H), 7,92 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71-7,78 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 5,56 (s, 2H), 3,99-4,04 (m, 1H), 2,73-3,00 (m, 3H), 2,49-2,55 (m, 1H), 2,37 (hepteto, J = 6,8 Hz, 1H), 1,96-2,00 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Exemplo 183

(R)-N-[6-Ciano-9-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida

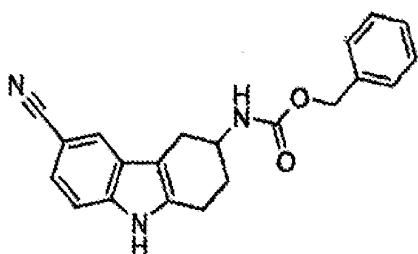


Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito na Exemplo 147, partindo de N-(6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparação 35) (0,7 mmol, 200 mg), dimetilformamida anidra (10 mL), hidreto de sódio (suspensão a 60 % em óleo mineral, 1,2 eq., 0,85 mmol, 34 mg), e 2-bromometil-6-fluoro-piridina (Preparação 41) (0,85 mmol, 162 mg) sob a forma de uma solução em 1 mL de DMF anidra. Agita-se a mistura resultante durante 30 min à temperatura ambiente e

depois termina-se a reacção adicionando lentamente água à mistura (40 mL) para precipitar sólidos brancos. Separa-se o produto por filtração e lava-se o bolo com hexanos. Dissolve-se o bolo de filtração em acetato de etilo e diclorometano; seca-se a solução resultante com sulfato de magnésio e evapora-se à secura. Cristaliza-se o produto a partir de diclorometano/hexanos e seca-se em vazio a 40°C para se obterem 242 mg (87 %) de sólidos brancos. LCMS 100 % (m/z) 391 (M+1, APES-pos); RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 7,94 (d, 1H, $J=1,3$ Hz), 7,90 (dd, 1H, $J=15,9, 8,4$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,58 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,40 (dd, 1H, $J=8,4, 1,8$ Hz), 7,05 (dd, 1H, $J=8,1, 2,4$ Hz), 6,92 (dd, 1H, $J=7,3, 2,4$ Hz), 5,44 (s, 2H), 4,06-3,95 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H, $J=15,2, 5,1$ Hz), 2,97 (dd, 1H, $J=15,2, 5,1$ Hz), 2,88-2,68 (m, 2H), 2,52 (dd, 1H, $J=14,9, 8,1$ Hz), 2,42-2,31 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,86-1,74 (m, 1H), 0,99 (d, 3H, $J=3,1$ Hz), 0,98 (d, 3H, $J=2,6$ Hz).

Preparação 61

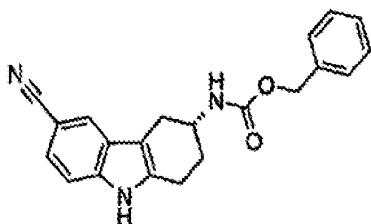
Éster benzílico do ácido (6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-carbâmico



Mistura-se 4-cianocloridrato de fenil-hidrazina (27,4 g, 162 mmol) e éster benzílico do ácido (4-oxo-ciclohexil)-carbâmico (Preparação 42) (40,0 g, 162 mmol) em ácido acético (800 mL). Aquece-se a mistura reaccional a 90°C de um dia para o outro, depois arrefece-se à temperatura ambiente e concentra-se sob pressão reduzida. Tritura-se o resíduo em diclorometano e descarta-se o bolo de filtração. Concentra-se o filtrado sob pressão reduzida. Purifica-se o resíduo resultante por cromatografia "flash" (silicagel, clorofórmio:acetona a 9:1). Recristaliza-se o material resultante de benzeno para se obterem 38,8 g (69 %) do composto em título, p.f. = 141-143°C; espectro de massa (m/e): 344 [C₂₁H₁₉N₃O₂-1]⁻; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8,15 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,29-7,38 (m, 7H), 5,12 (s, 2H), 4,89-4,92 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,09 (dd, J= 7,0, 15,5 Hz, 1H), 2,78-2,91 (m, 2H), 2,59 (dd, J= 7,0, 15,5 Hz, 1H), 2,07-2,17 (m, 1H), 1,93-2,05 (m, 1H).

Preparação 62

Éster benzílico do ácido (*R*)-(6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-carbâmico

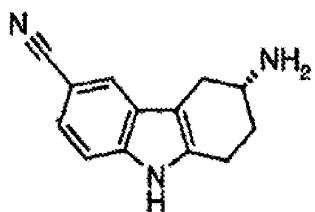


Dissolve-se o éster benzílico do ácido (6-ciano-

2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-carbâmico racémico (Preparação 61) (43,28 g) utilizando uma HPLC preparativa nas seguintes condições: coluna Chiralcel OD (8 x 35 cm), fase móvel MeOH/0,2 % de dimetiletilamina (DMEA) a 350 mL/min de caudal com detecção no UV a 240 nM. Utilizam-se injecções de 20 mL (666 mg em diluente de CHCl₃/MeOH a 1:3 com um período de corrida de 18,2 min e uma injecção de reciclagem instalada (2 passagens pela coluna para remover por completo ambos os isómeros). O primeiro isómero a eluir é o isómero *S* (21,34 g) com um ee de 98,2 %. O segundo isómero a eluir é o isómero *R* (20,45 g) com um ee de 95,0 %, para se obter o composto em título.

Preparação 63

(*R*)-6-Amino-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazole-3-carbonitrilo

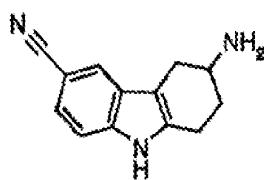


Mistura-se éster benzílico do ácido (*R*)-(6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-carbâmico (Preparação 62) (7,1 mmol, 2,44 g) com etanol anidro (100 mL). Adiciona-se à solução agitada paládio/carbono a 5 % (600 mg). Purga-se e admite-se hidrogénio ao vaso reaccional (3 x) e agita-se a mistura reaccional sob uma pressão atmosférica de hidrogénio durante cerca de 18 h. Filtra-se a mistura

reaccional através de Celite® e lava-se o bolo com metanol. Evapora-se o filtrado à secura e isola-se uma primeira colheita por cristalização a partir de acetato de etilo/metanol/hexanos para se obterem 720 mg of de produto puro. Evaporam-se as águas-mães de cristalização à secura e purifica-se e isola-se mais produto por uma cromatografia "flash" (25 % de metanol/diclorometano, isocrática) para se obter um rendimento total de 1,17 g (78 %). LCMS 100 % (*m/e*) 212 (M+1, APES-pos), 210 (M-1, APES-neg); RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 11,29 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, $J=0,9$ Hz), 7,36 (dd, 1H, $J=8,4, 0,9$ Hz), 7,30 (dd, 1H, $J=8,4, 1,8$ Hz), 3,11-3,02 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H, $J=15,4, 4,8$ Hz), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,28 (dd, 1H, $J=15,4, 8,4$ Hz), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,78 (s, 2H), 1,66-1,54 (m, 1H).

Preparação 64

6-Amino-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazole-3-carbonitrilo

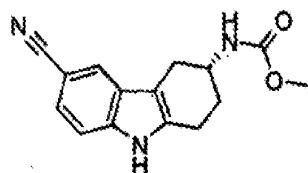


Mistura-se éster *terc*-butílico do ácido (4-oxociclo-hexil)-carbâmico (40,9 g, 192 mmol) e cloridrato de 4-cianofenil-hidrazina (25,0 g, 147 mmol) com ácido clorídrico concentrado (100 mL) e água (200 mL) e aquece-se ao refluxo durante 18 h. Deixa-se arrefecer e recolhe-se o precipitado. Lava-se com solução de Na_2CO_3 e destila-se

azeotropicamente com CHCl₃, com EtOH absoluto, e mais uma vez com CHCl₃ para se obterem 25,5 g de um sólido branco (82 %). MS (ES): m/z 212 (M+1).

Preparação 65

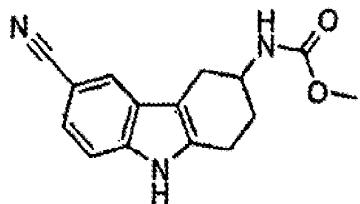
Éster metílico do ácido (*R*)-(6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-carbâmico



Mistura-se 6-amino-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazole-3-carbonitrilo (2,4 mmol, 0,5 g) e trietilamina (4,7 mmol, 0,66 mL) em DMSO (10 mL) sob agitação. Adiciona-se cloroformato de metilo (3,6 mmol, 275 µL) e agita-se a mistura resultante à temperatura ambiente durante 5-10 min. Termina-se adicionando água (35 mL) à mistura reaccional, que se dilui com acetato de etilo (200 mL). Separam-se as fases e lava-se a fase orgânica com salmoura (100 mL). Lava-se de volta a fase de salmoura com acetato de etilo (2 x 100 mL) e seca-se o conjunto das fases orgânicas sobre sulfato de magnésio. Filtra-se e concentra-se em vazio para se obter produto em bruto que se utiliza sem qualquer purificação adicional. Uma LCMS da mistura reaccional antes de se isolar permitiu obter massas 270,0 (APCI-pos) e 268,0 (APCI-neg) para o produto pretendido.

Preparação 66

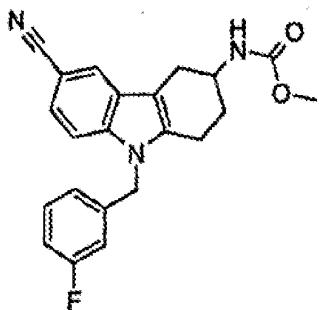
Éster metílico do ácido (6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-carbâmico



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente um processo tal como o descrito na Preparação 65, partindo de 6-amino-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazole-3-carbonitrilo (Preparação 64) (500 mg, 2,37 mmol), trietilamina (660 µL, 4,73 mmol) e cloroformato de metilo (275 µL, 3,55 mmol) para se obterem 460 mg (75 %) de um sólido branco. RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 11,35 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,31-7,39 (m, 3H), 3,72-3,82 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,93 (dd, $J = 4,8, 14,8$ Hz, 1H), 2,80-2,82 (m, 2H), 2,45-2,52 (m, 1H), 1,97-2,02 (m, 1H), 1,72-1,79 (m, 1H).

Exemplo 184

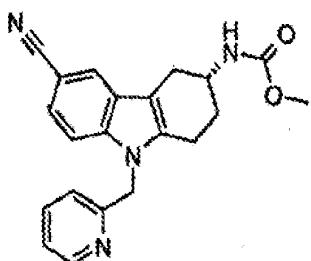
Éster metílico do ácido [6-ciano-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-carbâmico



Mistura-se éster metílico do ácido (6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-carbâmico (460 mg, 1,7 mmol) com dimetilformamida anidra (15 mL), sob azoto. Arrefece-se a mistura a 0°C e adiciona-se-lhe bis(trimethylsilyl)amideto de potássio (solução 0,5 M em tolueno, 3,4 mL, 1,7 mmol). Agita-se a mistura resultante durante 30 minutos, depois adiciona-se-lhe brometo de 3-fluorobenzilo (210 µL, 1,7 mmol) e agita-se a mistura reaccional durante 4 h deixando-a aquecer lentamente até à temperatura ambiente. Termina-se a reacção adicionando água (50 mL) à mistura, e extrai-se o produto com acetato de etilo (2 x 50 mL). Seca-se o conjunto dos extractos sobre sulfato de magnésio e concentra-se em vazio. Purifica-se o produto por cromatografia "flash" (25 % de acetato de etilo/hexanos, isocrática) para se obter 475 mg (74 %) de um sólido branco. LCMS (Método E): 100 % (m/z) 378 (M+1, APCI-pos); RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz), δ 11,33 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, J=7,9 Hz), 7,39-7,27 (m, 7H), 5,03 (q, 2H, J=8,8 Hz), 3,87-3,75 (m, 1H), 3,87-3,75 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H, J=15,2, 5,1 Hz), 2,85-2,77 (m, 2H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,85-1,71 (m, 1H).

Exemplo 185

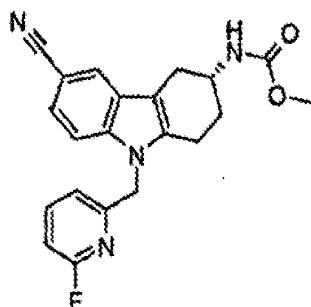
Éster metílico do ácido (6(*R*)-ciano-9-piridin-2-ilmetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-carbâmico



Mistura-se éster metílico do ácido (6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-carbâmico (1,4 mmol, 370 mg), dimetilformamida anidra (15 mL), carbonato de céssio (4,1 mmol, 1,34 g), e cloridrato de 2-clorometilpiridina (1,8 mmol, 295 mg). Agita-se a suspensão resultante sob azoto a 50°C durante 24 h. Termina-se a reacção adicionando lentamente água à mistura reaccional (cerca de 50 mL) para permitir a dissolução das bases e a precipitação do produto. Recolhe-se o produto por filtração e lava-se o bolo com hexanos. Seca-se o produto a 40°C em vazio de um dia para o outro para se obterem 385 mg (78 %). LCMS 93 % (m/e) 361 (M+1, APES-pos); RMN de ¹H (DMSO, 400 MHz): δ 8,48 (ddd, 1H, J=4,8, 1,8, 0,9 Hz), 7,92 (d, 1H, J=1,3 Hz), 7,70 (td, 1H, J=10,9, 3,9 Hz), 7,56 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,33 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,25 (ddd, 1H, J=7,5, 4,8, 0,9 Hz), 7,00 (d, 1H, J=7,9 Hz), 5,45 (q, 2H, J=12,4 Hz), 3,82-3,69 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,98 (dd, 1H, J=15,6, 5,1 Hz), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,80-2,68 (m, 1H), 2,53 (dd, 1H, J=15,4, 9,7 Hz), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 1H).

Exemplo 186

Éster metílico do ácido (*R*)-[6-ciano-9-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-carbâmico

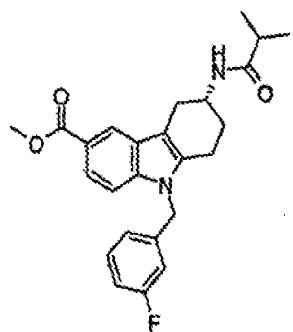


Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito no Exemplo 147, partindo de éster metílico do ácido (6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-carbâmico (700 mg, 2,6 mmol), dimetilformamida anidra (30 mL), hidreto de sódio (suspensão a 60 % em óleo mineral, 12,5 mg, 3,1 mmol), e 2-bromometil-6-fluoro-piridina (Preparação 41) (594 mg, 3,1 mmol) sob a forma de uma solução em 1 mL de DMF anidra. Agita-se a mistura resultante durante 30 min à temperatura ambiente, e depois termina-se a reacção adicionando lentamente água (100 mL) à mistura. Extrai-se o produto em bruto com acetato de etilo (2 x 100 mL) e lava-se o conjunto dos extractos orgânicos com salmoura. Seca-se sobre sulfato de magnésio, filtra-se e concentra-se em vazio. Purifica-se o produto por cromatografia "flash" (5 % de MTBE/diclorometano durante 15 min, depois gradiente em andares até 10 % de MTBE). Misturam-se as fracções de produto e concentra-se até começarem a cristalizar sólidos. Adiciona-se hexanos a título de anti-solvente, recolhe-se o produto por filtração, e lava-se o bolo com hexanos para se obter uma primeira colheita. Evapora-se à secura as águas-mães e

purifica-se mais produto tal como acima para se obter um rendimento total de 502 mg (51 %) de um sólido branco. LCMS 100 % (m/e) 379 (M+1, APES-pos); RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 7,94-7,87 (m, 2H), 7,57 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,39 (dd, 1H, $J=8,4, 1,3$ Hz), 7,33 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,05 (dd, 1H, $J=8,1, 2,4$ Hz), 6,91 (dd, 1H, $J=7,5, 2,2$ Hz), 5,43 (q, 2H, $J=12,9$ Hz), 3,82-3,70 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,99 (dd, 1H, $J=15,2, 5,1$ Hz), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,79-2,67 (m, 1H), 2,53 (dd, 1H, $J=15,2, 9,0$ Hz), 2,53 (dd, 1H, $J=15,2, 9,0$ Hz), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 1H).

Exemplo 187

Éster metílico do ácido (*R*)-9-(3-fluorobenzil)-6-isobutirilamino-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazole-3-carboxílico

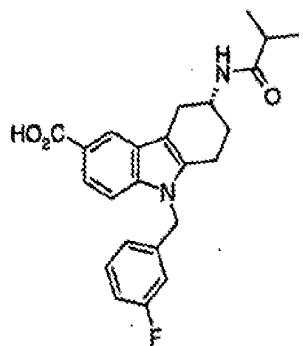


Mistura-se (*R*)-*N*-(9-benzil-6-bromo-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida (Exemplo 122) (4,00 g, 9,02 mmol), acetato de sódio (2,96 g, 36 mmol), e complexo de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paládio(II) com diclorometano (0,368 g, 0,45 mmol) em metanol (36 mL)

num reactor de Parr. Carrega-se com monóxido de carbono (55 psi) e aquece-se a 95°C durante 20 h. Concentra-se e submete-se a uma cromatografia sobre silicagel eluindo com 5-20 % de EtOAc/CHCl₃ para se obterem 3,3 g (87 %) de um sólido branco com a consistência de algodão que se suspende em éter dietílico para se separar por filtração. MS (ES): m/z 423 (M+1); HPLC: R_t = 1,93 min (100 %).

Exemplo 188

Ácido (*R*)-*N*-(9-benzil-6-isobutirilamino-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazole-3-carboxílico

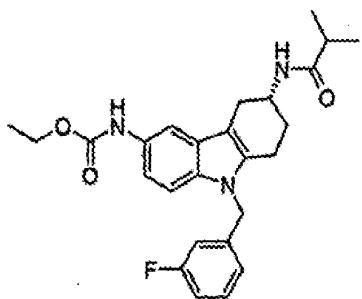


Adiciona-se éster metílico do ácido (*R*)-9-(3-fluorobenzil)-6-isobutirilamino-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazole-3-carboxílico (2,54 g, 6,01 mmol) a uma solução de excesso de LiOH em metanol/água/THF (a 33:33:33) e agita-se durante 24 h a 70°C. Concentra-se em vazio, retoma-se em água e EtOAc/Et₂O. Acidifica-se a fase aquosa com solução aquosa de HCl e extrai-se com EtOAc. Lava-se com salmoura, filtra-se os sólidos da fase de EtOAc

suspendem-se em EtOAc quente. Separam-se por filtração e seca-se para se obterem 2,35 g (96 %) de um sólido branco. MS (ES): m/z 409 (M+1), HPLC: R_t = 1,93 (100 %).

Exemplo 189

Éster metílico do ácido (*R*)-[9-(3-fluoro-benzil)-6-isobutirilamino-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazol-3-il]-carbâmico

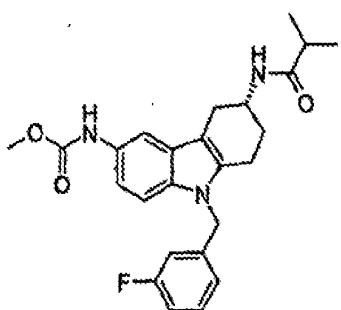


Mistura-se ácido (*R*)-*N*-(9-(3-fluorobenzil)-6-isobutirilamino-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazole-S-carboxílico (Exemplo 188) (0,281 g, 0,67 mmol) com difenilfosforilazida (1,3 mL, 0,67 mmol), e trietilamina (0,73 mL, 0,67 mmol) em benzeno (3 mL), e aquece-se ao refluxo durante 18 h. Adiciona-se etanol absoluto e aquece-se durante mais 4 h. Concentra-se em vazio, e retoma-se o resíduo resultante em EtOAc e água. Separa-se e seca-se a fase de EtOAc sobre sulfato de sódio. Filtra-se e concentra-se em vazio. Dissolve-se de novo o resíduo resultante numa quantidade mínima de EtOAc e passa-se através de uma altura de silicagel para se obterem 0,248 g (83 %) do composto em

título, p.f.: 169-171°C; MS (ES): m/z 452 (M+1), HPLC: R_t = 2,2 min (89 %).

Exemplo 190

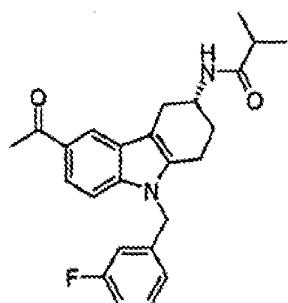
Éster metílico do ácido (*R*)-[9-(3-fluoro-benzil)-6-isobutirilamino-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazol-3-il]-carbâmico



Prepara-se o composto em título a partir de ácido (*R*)-*N*-(9-(3-fluorobenzil)-6-isobutirilamino-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazole-3-carboxílico (Exemplo 188) (1,00 g, 2,4 mmol) seguindo essencialmente processos tais como os descritos no Exemplo 189. Purifica-se por cromatografia sobre silicagel, eluindo com um gradiente de 20-80 % de EtOAc/hexanos para se obterem 0,35 g (34 %) do produto, p.f.: 111-115°C; MS (ES): m/z 438 (M+1).

Exemplo 191

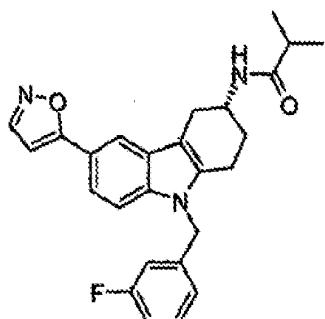
(*R*)-*N*-[6-Acetyl-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Trata-se a (*R*)-*N*-[6-ciano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]isobutiramida (Exemplo 123) (2,07 g, 5,32 mmol) com brometo de metilmagnésio (9 mL) em tetra-hidrofuranô ao refluxo durante 18 h. Termina-se adicionando MeOH à mistura, filtra-se para remover os sólidos, e concentra-se em vazio. Trata-se o resíduo com HCl 1 N/THF e aquece-se ao refluxo durante 2 h. Adiciona-se acetato de etilo, filtra-se para remover o precipitado insolúvel, e concentra-se o filtrado em vazio para se obterem 2,7 g (74 %) de um sólido amarelo. MS (ES): m/z 407 (M+1); HPLC: R_t = 2,3 min (97 %).

Exemplo 192

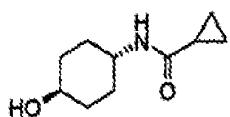
(*R*)-*N*-[9-(3-Fluoro-benzil)-6-isoxazol-5-il-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Mistura-se (*R*)-*N*-[6-acetil-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida (Exemplo 191) (0,055 g, 0,14 mmol) com dimetilacetal da dimetilformamida (0,81 g, 6,8 mmol) e aquece-se a 100°C durante 82 h. Concentra-se em vazio e trata-se o resíduo resultante com cloridrato de hidroxilamina (0,012 g, 0,18 mmol) em dioxano a 23°C durante 1 h antes de se aquecer a 40°C durante breves instantes. Dilui-se com água e recolhe-se 0,029 g de um sólido por filtração. Recristaliza-se a partir de EtOAc/hexanos para se obter um sólido amarelado, p.f.: 238-241°C; MS (ES): m/z 432 (M+1); HPLC: R_t = 2,59 (85 %).

Preparação 67

(4-Hidroxiciclo-hexil)amida do ácido ciclopropanocarboxílico

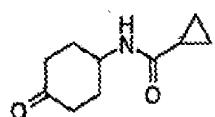


Adiciona-se gota a gota cloreto de ciclopropilcarbonilo (200 g, 1,74 mol) a *trans*-4-aminociclopropilhexanol (272 g, 2,60 mol) e carbonato de potássio (360 g, 2,60 mol) em metanol (6,9 litros) num balão de 12 litros munido de agitador mecânico. Agita-se à temperatura ambiente sob azoto durante 18 h. Concentra-se em vazio, volta a suspender-se o resíduo em MeOH (1 litro) e cloreto

de metileno (3 litros) e filtra-se. Concentra-se o filtrado em vazio, volta a suspender-se em suspende em *iso*-propanol, filtra-se e evapora-se mais uma vez para se obterem 311 g (66 %) de um sólido branco sujo, p.f.: 220–222°C; MS (ES): m/z 184 (M+1).

Preparação 68

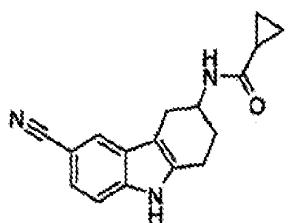
(4-Oxociclo-hexil)amida do ácido ciclopropanocarboxílico



Prepara-se o composto em título a partir da (4-hidroxiciclo-hexil)amida do ácido ciclopropanocarboxílico (379 g, 2,07 mmol) essencialmente seguindo o processo tal como descrito na Preparação 2, para se obterem 141 g (38 %) se cristais brancos, p.f.: 155–157°C; MS (ES): m/z 182 (M+1).

Preparação 69

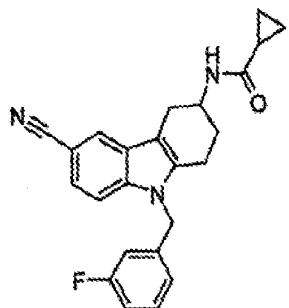
(6-Ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-amida do ácido ciclopropanocarboxílico



Prepara-se o composto em título a partir da (4-oxociclo-hexil)amida do ácido ciclopropanocarboxílico (51,3 g, 283 mmol) e de cloridrato de 4-cianofenil-hidrazina (48,0 g, 283 mmol) seguindo essencialmente o processo descrito na Preparação 3, para se obterem 57,0 g (72 %) de um sólido amarelo claro, p.f.: 231-233°C; MS (ES): m/z 280 (M+1).

Exemplo 193

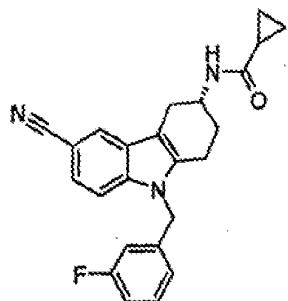
[6-Ciano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]amida do ácido ciclopropanocarboxílico



Prepara-se o composto em título a partir da (6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il)amida do ácido ciclopropanocarboxílico (3,00 g, 10,7 mmol) e de brometo de 3-fluorobenzilo (2,2 g, 11,8 mmol) seguindo essencialmente um processo tal como o descrito no Exemplo 1, para se obterem 1,4 g (34 %) de um sólido bege, p.f.: 207-209°C; MS (ES): m/z 388 (M+1); HPLC: R_t = 2,28 min (100 %).

Exemplo 194

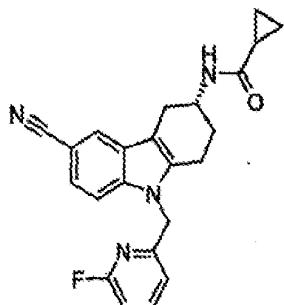
(R)-[6-Ciano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amida do ácido ciclopropanocarboxílico



Resolve-se a [6-ciano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]amida do ácido ciclopropano-carboxílico nos seus enantiómeros por cromatografia quiral tal como descrita no exemplo 123, utilizando *i*PrOH/MeOH/heptanos a título de eluente. Elui primeiro o Isómero 1 (*R*), que é o composto em título, com um e.e. > 99,8 % p.f.: 208-210°C; MS (ES): m/z 389 (M+1).

Exemplo 195

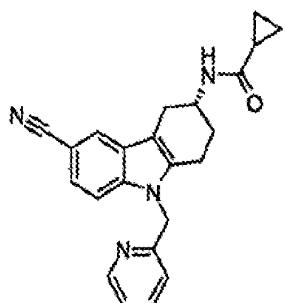
[6-Ciano-9-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico



Prepara-se o composto em título a partir da (6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)amida do ácido ciclopropanocarboxílico (Preparação 69) (10,0 g, 35,8 mmol) e de 2-bromometil-6-fluoro-piridina (Preparação 44) (7,49 g, 39,4 mmol) seguindo essencialmente o processo descrito na Preparação 45, para se obterem 4,30 g (31 %) de um sólido cor de salmão. Resolvem-se os enantiómeros utilizando cromatografia quiral, essencialmente tal como descrito para o exemplo 194, mas recorrendo a 0,2 % de DMEA em EtOH a título de eluente. O Isómero (*R*) é o primeiro a eluir. Suspende-se o sólido em EtOAc e filtra-se para se obter o composto em título, p.f. = 243–245°C; MS (ES): m/z 389 (M+1).

Exemplo 196

[6-Ciano-9-(piridin-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico

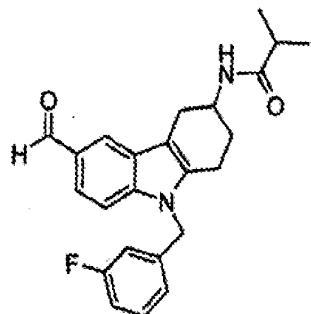


Prepara-se o composto em título a partir (6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)amida do ácido

ciclopropanocarboxílico (Preparação 69) (19,0 g, 68,0 mmol), bromidrato de 2-bromometil-6-piridina (22,4 g, 88,4 mmol), e carbonato de césio (57,5 g, 177 mmol) seguindo essencialmente o processo descrito na Preparação 45. Resolve-se uma parte do produto racémico seguindo-se essencialmente um processo tal como o descrito no Exemplo 195, mas utilizando 100 % de EtOH a título de eluente, para se obter o isómero R sob a forma de 8,56 g de um sólido amarelado, e.e = 100 %; p.f.: 239–241°C; MS (ES): m/z 371 (M+1).

Exemplo 197

N-[9-(3-Fluoro-benzil)-6-formyl-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida

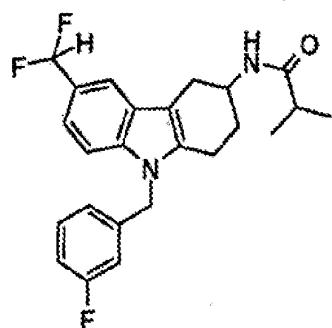


Mistura-se *N*-(6-ciano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida (Preparação 3) (8,1 g, 20,8 mmol), catalisador de Al-Ni (15,0 g, 231 mmol) em ácido fórmico a 90 % (125 mL). Aquece-se ao refluxo durante 3 h, depois dilui-se com MeOH e filtra-se a quente. Concentra-se e retoma-se o resíduo em solução aquosa de NaHCO₃/EtOAc. Seca-se a fase orgânica (MgSO₄) e concentra-

se para se obterem 5,9 g de um óleo amarelo. Purifica-se utilizando cromatografia sobre silicagel, eluindo com 30-75 % de EtOAc em hexano para se obterem 3,3 g (40 %) sob a forma de um sólido branco. MS (ES): m/z 393 (M+1), 391 (M-1); HPLC (Método B): R_t = 4,41 (100 %).

Exemplo 198

N-[6-Difluorometil-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida

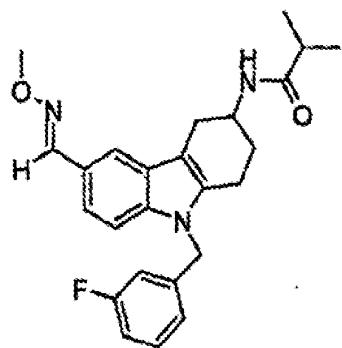


Segue-se um processo idêntico ao descrito por Lal, G. S., et al. (J. Org. Chem. (1999) **64**, 7048) misturando-se *N*-[9-(3-fluoro-benzil)-6-formil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida (1,29 mmol, 506 mg) com trifluoreto de bis(2-metoxietil)amina enxofre (21,9 mmol, 485 mg) em diclorometano (8 mL). Aquece-se ao refluxo a mistura reaccional agitada, sob azoto, durante 7 h. Termina-se a reacção adicionando à mistura uma solução aquosa de bicarbonato de sódio e dilui-se a mistura com acetato de etilo. Separam-se as fases e lava-se a fase orgânica com água, com ácido clorídrico diluído, e com água

(3 x). Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio e evapora-se à secura. Purifica-se o produto por cromatografia "flash" (5 % de acetato de etilo/diclorometano durante 25 min., um gradiente em andares até 10 % de acetato de etilo) para se obterem 175 mg (33 %). LCMS 100 % (m/e) 415 (M+1, APES-pos); RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz): δ 7,64 (s, 1H), 7,31-7,20 (m, 4H), 6,93 (td, 1H, $J=11,9, 4,2$ Hz), 6,76-6,72 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 5,50 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 5,26 (s, 2H), 4,46-4,36 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H, $J=15,4, 5,3$ Hz), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,70-2,61 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,15-1,97 (m, 2H), 0,00 (s, 2H), 1,62 (s, 2H), 1,14 (d, 3H, $J=5,3$ Hz), 1,13 (d, 3H, $J=4,8$ Hz).

Exemplo 199

*N-[9-(3-Fluoro-benzil)-6-(metoxi-imino-metil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida*

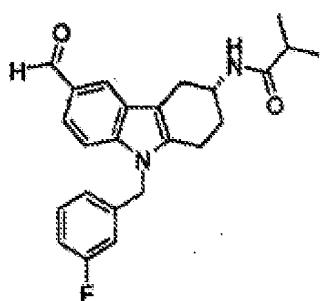


Adiciona-se *N*-(9-(3-fluoro-benzil)-6-formil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (Exemplo 197) (em bruto, 506 mg, 1,29 mmol) a uma suspensão do sal cloridrato de metoxilamina (140 mg, 1,48 mmol) e piridina (10 mL). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 12 h. Remove-se a piridina em vazio e

dissolve-se o resíduo resultante em acetato de etilo (100 mL). Lava-se com solução aquosa saturada de sulfato de cobre (2 x 50 mL) e com água (2 x 50 mL). Separa-se a fase orgânica e seca-se sobre sulfato de magnésio, filtra-se, e concentra-se em vazio para se obter um sólido amarelo gorduroso. Purifica-se o sólido por cromatografia em coluna (silicagel; 10 % a 50 % de acetato de etilo em hexanos) para se obterem 183 mg (34 %) do composto em título sob a forma de um sólido branco, p.f.: 180-182°C; ESI MS m/z 422 [C₂₅H₂₈FN₃O₂+H]⁺; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26-7,17 (m, 2H), 6,93 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 5,49 (d lg, J= 7,0 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,40 (s lg, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,15 (dd, J = 15,8, 4,7 Hz, 1H), 2,71-2,61 (m, 3H), 2,28 (hepteto, J = 6,8 Hz, 1H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,14 (d, J= 6,7 Hz, 3H), 1,12 (d, J= 6,7 Hz, 3H).

Exemplo 200

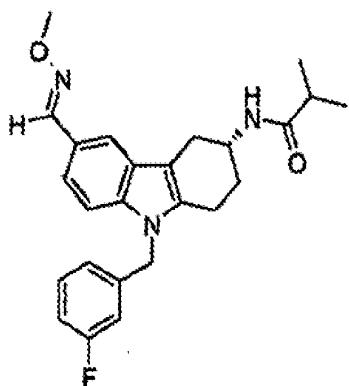
(R)-N-[9-(3-Fluorobenzil)-6-formil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Adiciona-se catalisador de Al-Ni [12635-27-7] (3,0 g) a uma solução de (*R*)-*N*-(6-ciano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)isobutiramida (Exemplo 123) (2,50 g, 6,42 mmol) em ácido fórmico (a 96 %, 40 mL) e água (5 mL). Aquece-se a mistura reaccional a 90°C durante 18 h, depois adiciona-se 2 g de catalisador de Al-Ni fresco. Aquece-se ao refluxo durante 18 h, arrefece-se a 60°C, dilui-se com MeOH (30 mL), e volta a aquecer-se. Quando o refluxo se iniciar, filtra-se a mistura reaccional a quente através de papel de filtro. Concentra-se o filtrado em vazio. Dilui-se o resíduo com água (30 mL) e com solução aquosa saturada de NaHCO₃ (30 mL), depois extraí-se com EtOAc (3 x 150 mL). Seca-se a fase orgânica (MgSO₄), filtra-se, e concentra-se para se obterem 2,25 g (89 %) do composto em título sob a forma de um sólido castanho. MS (ES): m/z 393 (M+1); HPLC (Método B): R_t = 4,57 min (91 %).

Exemplo 201

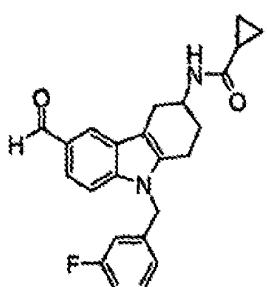
(*R*)-*N*-[9-(3-Fluorobenzil)-6-(metoxi-imino-metil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Adiciona-se cloridrato de metoxilamina (613 mg, 7,34 mmol) a uma solução de (*R*)-*N*-[9-(3-fluorobenzil)-6-formil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida (Exemplo 200) (2,40 g, 6,11 mmol) em piridina (40 mL). Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 18 h. Concentra-se a mistura reaccional em vazio e dilui-se com EtOAc (175 mL). Lava-se a fase orgânica com água (3 x 75 mL), seca-se (MgSO_4), filtra-se, e concentra-se para se obter o produto em bruto (2,22 g) sob a forma de uma espuma castanha. Purifica-se o produto em bruto sobre 40 g de silicagel (15-80 % de EtOAc/hexanos) para se obterem 261 mg (10 %) do composto em título sob a forma de um sólido amarelo em flocos. Voltam a purificar-se as fracções impuras sobre 40 g de silicagel (50-80 % de (1 % de $(\text{NH}_3 \quad 2 \quad \text{M}/\text{MeOH})/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)/hexanos) e misturam-se os materiais purificados para se obterem 673 mg (26 %) do composto em título sob a forma de um sólido amarelo em flocos. MS (ES): m/z 422 (M+1), 420 (M-1); HPLC (Método B): $R_t = 7,98 \text{ min}$ (99 %).

Preparação 70

[9-(3-Fluorobenzil)-6-formil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico

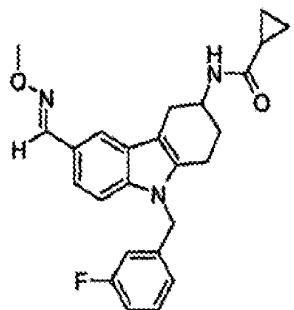


Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente um processo tal como o descrito no Exemplo 200, partindo de [6-ciano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]amida do ácido ciclopropanocarboxílico (Exemplo 193) (0,500 g, 1,29 mmol) e de catalisador de alumínio-níquel (1,3 g) em ácido fórmico a 90 % (10 mL), para se obterem 0,32 g (64 %) de um sólido castanho claro.

MS (ES): m/z 391 (M+1); RMN de ^1H (DMSO-d₆): δ 9,90 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,81-6,92 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,57 - 2,82 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 0,65 (m, 4H).

Exemplo 202

[9-(3-Fluorobenzil)-6-(metoxi-imino-metil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico

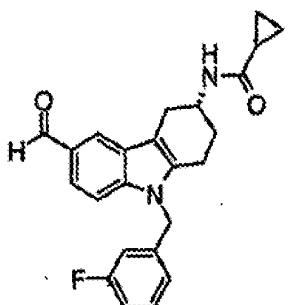


Mistura-se [9-(3-fluoro-benzil)-6-formil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropano-

carboxílico (Preparação 70) (0,32 g, 0,82 mmol), metoxilamina (0,21 g, 2,4 mmol), e hidróxido de sódio (0,049 g, 1,3 mmol) em EtOH (15 mL). Adiciona-se água suficiente para dissolver o hidróxido de sódio e agita-se durante 18 h. Dilui-se com água e extraí-se com EtOAc. Seca-se o conjunto dos extractos em EtOAc sobre Na₂SO₄ e filtra-se duas vezes através de uma altura de silicagel para se obterem 0,21 g (61 %) de um sólido branco sujo. MS (ES): m/z 420 (M+1).

Preparação 71

(R)-[9-(3-Fluorobenzil)-6-formil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico

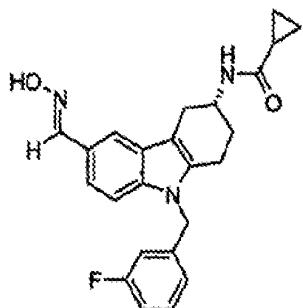


Mistura-se (R)-[6-ciano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]amida do ácido ciclopropanocarboxílico (Exemplo 194) (3,70 g, 9,55 mmol) e catalisador de níquel-alumínio (10,0 g) em ácido fórmico a 90 % e aquece-se a 90–100°C durante 18 h. Dilui-se com metanol, filtra-se para remover o catalisador, e concentra-se o filtrado em vazio. Neutraliza-se o filtrado por adição de NaHCO₃ sólido, depois de se retomar em acetato de

etilo/água. Seca-se a porção em acetato de etilo sobre Na_2SO_4 , filtra-se, e evapora-se para se obterem 3,53 g (95 %) do composto em título sob a forma de uma espuma. MS (ES): m/z 391 (M+1); RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ 9,90 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,81-6,92 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,57 - 2,82 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 0,65 (m, 4H).

Exemplo 203

(R)-[9-(3-Fluoro-benzil)-6-(hidroxi-imino-metil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico

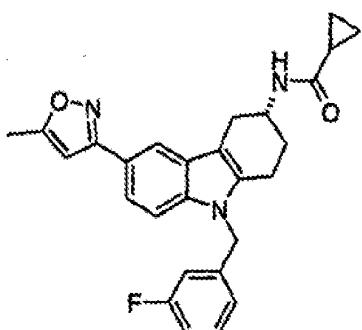


Mistura-se (R)-[9-(3-fluorobenzil)-6-formil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico (Preparação 71) (1,50 g, 3,82 mmol), cloridrato de hidroxilamina (0,801 g, 11,5 mmol), e hidróxido de sódio (0,23 g, 5,76 mmol) e agita-se sob azoto durante 1,5 h. Dilui-se com água e extrai-se com EtOAc. Passa-se o resíduo escuro através de uma altura de silicagel eluindo

com 50 % de EtOAc/hexanos para se obterem 1,27 g (82 %) do composto em título. MS (ES): m/z 406 (M+1).

Exemplo 204

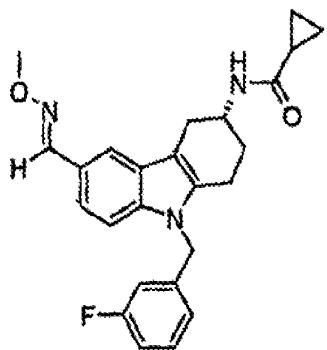
(R)-[9-(3-Fluoro-benzil)-6-(5-metil-isoxazol-3-il)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico



Borbulhou-se gás propino através de uma solução de (R)-[9-(3-fluoro-benzil)-6-(hidroxi-imino-metil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico (Exemplo 203) (0,065 g, 0,16 mmol) em cloreto de metileno e solução de NaOCl mantidos num tubo selado. Rolha-se o tubo e agita-se a 23°C durante 16 h. Retoma-se a mistura reacional em cloreto de metileno e água. Separa-se e seca-se a fase orgânica sobre Na₂SO₄ para se obterem 0,045 g de um sólido acastanhado. Purifica-se por cromatografia sobre silicagel, eluindo com um gradiente de 20-80 % de EtOAc para se obterem 0,030 g (42 %) de um sólido branco sujo, p.f.: 190-192°C; MS (ES): m/z 444 (M+1).

Exemplo 205

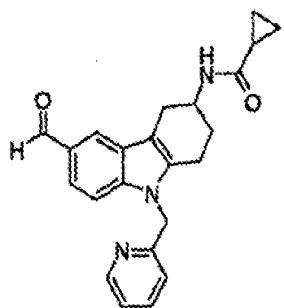
(R)-[9-(3-Fluoro-benzil)-6-(1-metoxi-imino-metil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico



Prepara-se o composto em título a partir de (R)-[9-(3-fluorobenzil)-6-formil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico (Preparação 71) (3,10 g, 7,94 mmol), cloridrato de metoxilamina (1,99 g, 23,8 mmol), e hidróxido de sódio (0,48 g, 11,9 mmol) seguindo essencialmente um processo tal como o descrito no Exemplo 204. Purifica-se utilizando cromatografia sobre silicagel, eluindo com 10 % de EtOAc/CH₂Cl₂ para se obter 1,94 g (58 %) do produto, p.f.: 200-203°C; MS (ES) m/z 420 (M+1).

Exemplo 206

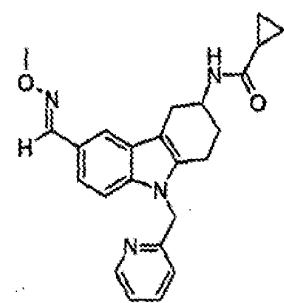
[9-(3-Fluorobenzil)-6-formil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico



Prepara-se o composto em título a partir de [6-ciano-9-(piridin-2-ilmetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico (Exemplo 196) (1,00 g, 2,70 mmol) e catalisador de Al-Ni (3,0 g) seguindo essencialmente um processo tal como o descrito no Exemplo 200 para se obterem 0,78 g (77 %) de um sólido acastanhado. MS (ES): m/z 374 (M+1).

Exemplo 207

[6-(1-metoxi-imino-metil)-9-piridin-2-ilmetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico

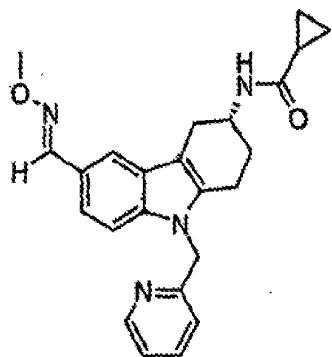


Prepara-se o composto em título a partir da [9-(3-fluorobenzil)-6-formil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico (Exemplo 206)

(0,62 g, 1,66 mmol), cloridrato de metoxilamina (0,416 g, 4,98 mmol), e hidróxido de sódio (0,100 g, 2,5 mmol) seguindo essencialmente um processo tal como o descrito no Exemplo 204, para se obterem 0,54 g (81 %) de um sólido acastanhado, p.f.: 88-92°C; MS (ES): m/z 403 (M+1).

Exemplo 208

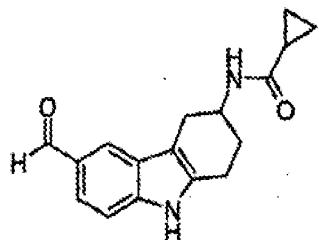
(R)-[6-(1-Metoxi-imino-metil)-9-piridin-2-ilmetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico



Resolve-se a [6-(1-metoxi-imino-etyl)-9-piridin-2-ilmetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico utilizando cromatografia quiral sobre uma coluna Chiralcel OD-H à semelhança de quanto se descreveu para o Exemplo 194, mas utilizando como eluente 0,2 % de DMEA/MeOH. O Isómero (R) é o primeiro a eluir. Concentra-se o eluído e suspende-se o resíduo em EtOAc. Recolhe-se por filtração para se obter o composto em título, p.f.: 215-217°C; MS (ES): m/z 403 (M+1).

Preparação 72

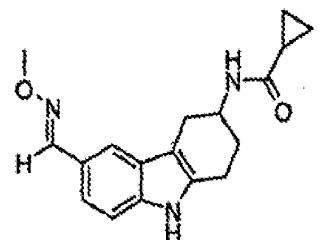
(6-Formil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-amida do ácido ciclopropanocarboxílico



Prepara-se o composto em título a partir de (6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-amida do ácido ciclopropanocarboxílico (10,2 g, 36,5 mmol) e de catalisador de Al-Ni (20,0 g) seguindo essencialmente um processo tal como o descrito no Exemplo 205, para se obterem 6,80 g (66 %) de um sólido amarelo-alaranjado. MS (ES): m/z 283 (M+1).

Preparação 73

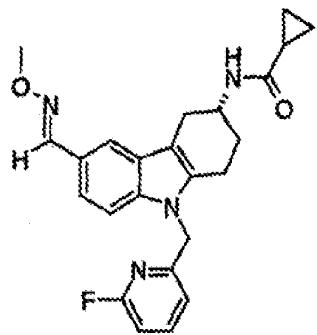
[6-(Metoxi-imino-metil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico



Prepara-se o composto em título a partir de (6-formil-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-amida do ácido ciclopropanocarboxílico (Preparação 72) (6,50 g, 57,3 mmol) cloridrato de metoxilamina (4,81 g, 57,6 mmol) e hidróxido de sódio (1,84 g, 46,0 mmol), seguindo essencialmente um processo idêntico ao descrito no Exemplo 202, para se obterem 6,00 g (84 %) do produto. MS (ES): m/z 312 (M+1).

Exemplo 209

(*R*)-[6-(1-Metoxi-imino-metil)-9-piridin-2-ilmetil-6-fluoro-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico

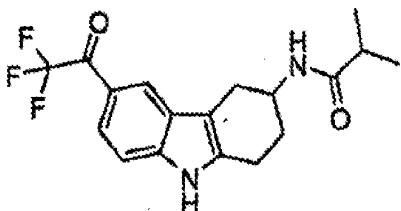


Prepara-se o composto em título a partir de [6-(metoxi-imino-metil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico (Preparação 73) (6,00 g, 19,3 mmol) e de 2-bromometil-6-fluoro-piridina (Preparação 44) (4,03 g, 21,2 mmol) seguindo essencialmente um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1, para se obterem 9,2 g de uma espuma castanha-alaranjada. Purifica-se o material por cromatografia sobre silicagel, eluindo

com 20-80 % de EtOAc/hexanos para se obterem 2,65 g de um sólido amarelo. Resolvem-se os enantiómeros por cromatografia quiral sobre uma coluna Chiralcel OD-H à semelhança do que se descreveu para o exemplo 194, mas utilizando como eluente 0,2 % de DMEA/MeOH. O Isómero (*R*) é o primeiro a eluir. Concentra-se o eluído e suspende-se o resíduo em EtOAc. Recolhe-se por filtração para se obter o composto em título, p.f.: 223-225°C; MS (ES): m/z 421 (M+1).

Preparação 74

N-[6-(2,2,2-Trifluoro-acetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida

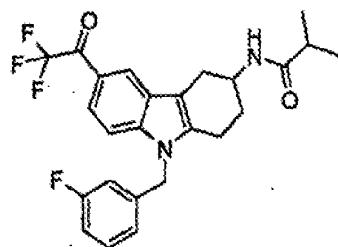


Mistura-se 4-trifluoroacetilfenil-hidrazina (preparada essencialmente tal como descrito por Tschirret-Guth, R. A., et al., J. Am. Chem. Soc. (1999) **121**, 4731) (2,6 g, 12,7 mmol) e *N*-(4-oxociclo-hexil)isobutiramida (2,2 g, 12 mmol) em EtOH (100 mL) contendo HCl concentrado (20 mL). Aquece-se a mistura reaccional ao refluxo durante 18 h, arrefece-se à temperatura ambiente e remove-se o EtOH em vazio. Extrai-se o produto com EtOAc, seca-se (MgSO_4), filtra-se e concentra-se para se obterem 2,0 g de um semi-sólido amarelo. Purifica-se por cromatografia sobre silicagel

(ISCO (120 g) utilizando 50 % a 100 % de EtOAc em hexano ao longo de 60 min). Obtém-se 590 mg (14 %) de *N*-(6-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida sob a forma de um sólido amarelo. MS (ES) m/z 353 (M+1), 351 (M-1); HPLC (Método B): R_t = 3,69 min (98 %).

Exemplo 210

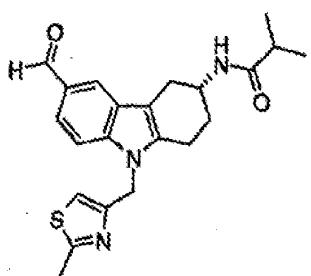
N-[9-(3-Fluoro-benzil)-6-(2,2,2-trifluoro-acetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida



Mistura-se *N*-(6-(2,2,2-trifluoro-acetyl)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-isobutiramida (Preparação 74) (428 mg, 0,93 mmol), brometo de m-fluorobenzilo (216 mg, 1,11 mmol), Cs₂CO₃ (650 mg, 2 mmol) e DMF (10 mL). Aquece-se a mistura reaccional a 50°C durante 18 h, arrefece-se e retoma-se em água/salmoura/EtOAc. Separa-se e seca-se a fase orgânica (MgSO₄), filtra-se e concentra-se para se obterem 590 mg do produto em bruto. Purifica-se por cromatografia sobre silicagel, utilizando 10 % a 60 % de EtOAc/hexano para se obterem 68 mg (16 %) do composto em título sob a forma de um sólido amarelo claro. MS (ES) m/z 461 (M+1); HPLC: R_t = 3,43 min (95 %).

Exemplo 211

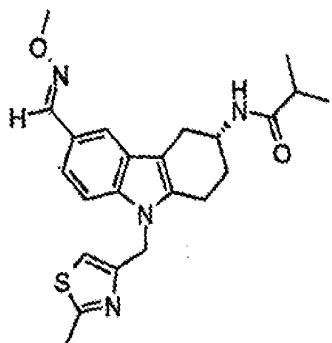
(R)-N-[6-Formil-9-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



Segue-se essencialmente um processo tal como o descrito no Exemplo 200, partindo de (R)-N-[6-ciano-9-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida (Exemplo 151) (134 mg, 0,34 mmol). Purifica-se o produto em bruto sobre 12 g de silicagel {30-70 % de [4 % de (NH_3 2 M/MeOH)/ CH_2Cl_2]/hexanos} para se obterem 58 mg (43 %) do composto em título sob a forma de um sólido branco. MS (ES): m/z 396 (M+1), 394 (M-1); RMN de ^1H (CDCl_3): δ 10,01 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, $J=1,3$ Hz), 7,72 (dd, 1H, $J=8,4, 1,8$ Hz), 7,35 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 6,47 (s, 1H), 5,57 (d, 1H, $J=7,9$ Hz), 5,37 (d, 2H, $J=2,6$ Hz), 4,43 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H, $J=15,9, 5,3$ Hz), 2,86 (t, 2H, $J=6,4$ Hz), 2,73 (s, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,16 (d, 6H, $J=7,0$ Hz).

Exemplo 212

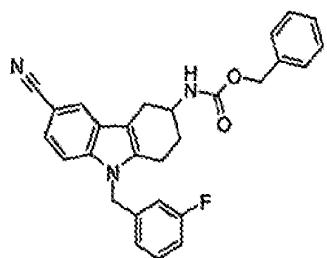
(R)-N-[6-(Metoxi-imino-metil)-9-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]-isobutiramida



Dissolve-se (*R*)-*N*-[6-formil-9-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-isobutiramida (Exemplo 211) (53 mg, 0,13 mmol) e metoxilamina-HCl (22 mg, 0,27 mmol) em piridina (1 mL). Agita-se a mistura reaccional durante 18 h a 25°C. Dilui-se a mistura reaccional com água (2 mL), com HCl (1 mL), e com EtOAc (10 mL). Coloca-se esta mistura num cartucho Varian ChemElut CE1005 de extracção em fase sólida (peça Varian com o número 12198006), depois elui-se, recolhe-se, e concentra-se a 50 mL de EtOAc para se obter o produto em bruto (59 mg) sob a forma de um sólido branco. Purifica-se sobre 8 g de silicagel (50-60 % de EtOAc/hexanos) para se obterem 34 mg (62 %) do composto em título sob a forma de um sólido branco. MS (ES): m/z 425 (M+1), 469 (M+HCO₃⁻); RMN de ¹H (CDCl₃): δ 8,16 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J=1,3 Hz), 7,44 (dd, 1H, J=8,6, 1,5 Hz), 7,24 (d, 1H, J=8,5 Hz), 6,36 (s, 1H), 5,55 (d, 1H, J=7,9 Hz), 5,29 (td, 2H, J=24,7, 9,0 Hz), 4,41 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,13 (dd, 1H, J=15,4, 4,8 Hz), 2,80 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,62 (dd, 1H, J=15,6, 6,8 Hz), 2,30 (m, 1H), 2,14-1,97 (m, 2H), 1,14 (d, 6H, J=6,6 Hz).

Preparação 75

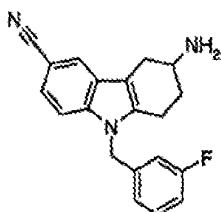
Éster benzílico do ácido [6-ciano-9-(3-fluoro-benzil)-
2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-carbâmico



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito no Exemplo 184, partindo do éster benzílico do ácido (6-ciano-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il)-carbâmico (Preparação 61) e de brometo de 3-fluorobenzilo, para se obterem 1,34 g (51 %) do produto.
LCMS 100 % (m/e) 454 (M+1, APCI-pos).

Preparação 76

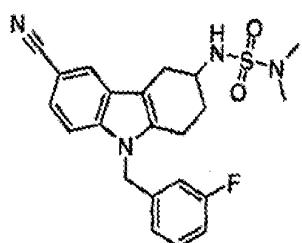
6-Amino-9-(3-fluoro-benzil)-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazole-3-carbonitrilo



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito na Preparação 63, partindo de éster benzílico do ácido [6-ciano-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-carbâmico, para se obter o produto em bruto. Purifica-se o produto por cromatografia "flash" (10 a 25 % de metanol/diclorometano), para se obter um óleo espesso contendo ~25 % de uma impureza que co-elui. Cristaliza-se o produto a partir de diclorometano/hexanos para se obter uma pequena quantidade (40 mg, 35 %), para análise. LCMS 75 % (*m/z*) 320 (M+1, APCI-pos).

Exemplo 213

N-[6-Ciano-9-(3-fluoro-benzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1*H*-carbazol-3-il]-N',N'-dimetilmelanossulfamida

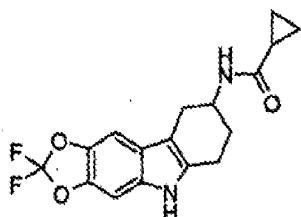


Mistura-se 6-amino-9-(3-fluoro-benzil)-6,7,8,9-tetra-hidro-5*H*-carbazole-3-carbonitrilo (Preparação 76) (900 mg, 2,8 mmol) com trietilamina (600 µL, 4,2 mmol), em cloreto de metileno (15 mL). Adiciona-se cloreto de dimetilsulfamoílo (391 µL, 3,64 mmol) e agita-se de um dia para o outro à temperatura ambiente. Agita-se a mistura reaccional com água/cloreto de metileno e seca-se a fase

orgânica (Na_2SO_4). Concentra-se para se obterem 1,44 g de um óleo acastanhado. Purifica-se por cromatografia sobre silicagel, utilizando 10 % a 60% de EtOAc em hexano para se obterem 630 mg (53 %) do composto em título sob a forma de um sólido branco. MS (ES): m/z 427 ($M+1$), 425 ($M-1$); HPLC (Método B): $R_t = 6,14$ min (100 %).

Preparação 77

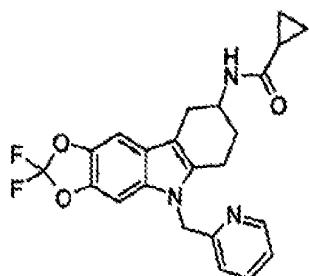
(2,2-Difluoro-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-1,3-dioxa-9-aza-ciclopenta[*b*]fluoren-6-il)-amida do ácido ciclopropanocarboxílico



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito na Preparação 3, partindo de sal cloridrato da (2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-hidrazina (Preparação 10) e de (4-oxociclo-hexil)amida do ácido ciclopropanocarboxílico (Preparação 68), para se obterem 7,12 g (80 %) do produto.

Exemplo 214

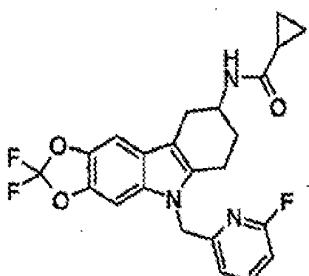
(2,2-Difluoro-9-piridin-2-ilmetil-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-1,3-dioxa-9-aza-ciclopenta[[pound]]fluoren-6-il)-amida do ácido ciclopropanocarboxílico



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito no Exemplo 1, partindo da (2,2-difluoro-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-1,3-dioxa-9-aza-ciclopenta[b]fluoren-6-il)-amida do ácido ciclopropanocarboxílico e de bromidrato de 2-bromometilpiridina. Purifica-se o material em bruto por cromatografia sobre silicagel eluindo com 0-100 % de EtOAc/diclorometano. Faz-se uma segunda cromatografia eluindo com 5-40 % de EtOAc/diclorometano para se obterem 0,42 g (4,7 %) de um sólido branco. MS (ES): m/z 426 (M+1).

Exemplo 215

[2,2-Difluoro-9-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-1,3-dioxa-9-aza-ciclopenta[b]fluoren-6-il]-amida
do ácido ciclopropanocarboxílico



Prepara-se o composto em título seguindo essencialmente o processo descrito no Exemplo 1, partindo de (2,2-difluoro-6,7,8,9-tetra-hidro-5H-1,3-dioxa-9-aza-ciclopenta[b]fluoren-6-il)-amida do ácido ciclopropanocarboxílico e de 2-bromometil-6-fluoro-piridina (Preparação 44). Purifica-se o material em bruto por cromatografia sobre silicagel eluindo com 5-50 % de EtOAc/diclorometano para se obterem 0,29 g (46 %) de um sólido branco. MS (ES): m/z 444 (M+1).

Dados Biológicos

Tabela I

Exº	Ligaçāo a AR Ki (nM)	n	C2C12 EC ₅₀ (nM)	C2C12 % de Eficácia	n
1	2,6	1	2,3	74,1	2
2	17,7	2	313,1	59,4	4
3	10,1	2	194,2	66,4	4
4	36,1	2	nd	36,1	2
5	24,6	1	nd	80,3	2
6	156,2	1	1771,5	49,7	3
7	99,6	1	nd	35,8	2
8	2,5	1	57,8	108,4	2
9	7,2	1	113,1	62,3	2
10	31,9	1	192,7	40,4	2
11	61,5	1	2176,7	36,3	2

(continuação)

Exº	Ligaçāo a AR K _i (nM)	n	C2C12	C2C12 % de Eficácia	n
			EC ₅₀ (nM)		
12	25,0	1	186,3	50,0	2
13	33,5	1	1033,7	55,5	2
14	81,4	1	926,7	36,4	2
15	274,6	1	nd	15,3	2
16	1,9	4	5,5	86,0	6
17	8,6	1	147,9	62,1	2
18	10,5	1	152,2	82,1	2
19	37,8	1	245,3	63,2	3
20	9,6	1	559,9	43,2	2
21	2,0	1	20,1	81,0	2
22	3,5	1	75,7	74,7	2
23	4,3	1	157,4	54,4	2
24	8,2	2	304,9	48,9	2
25	6,0	1	120,8	62,7	2
26	16,6	1	301,4	33,0	2
27	45,8	1	nd	23,2	2
28	12,8	2	301,0	64,3	2
29	2,4	1	2,7	64,0	2
30	2,1	2	3,1	87,0	2
31	5,3	2	58,7	70,8	2
32	10,3	2	53,3	94,3	2
33	13,0	2	433,1	87,3	2
34	24,9	2	184,6	103,2	2
35	2,6	1	2,3	74,1	2
36	7,6	2	20,7	99,4	2

(continuação)

Exº	Ligaçāo a AR K _i (nM)	n	C2C12 EC ₅₀ (nM)	% de Eficácia	n
37	9,1	2	109,0	95,5	2
38	9,7	2	108,0	79,5	2
39	5,3	2	28,9	76,1	2
40	30,9	2	187,7	68,0	2
41	43,2	2	1822,8	46,6	2
42	63,6	1	30,4	73,0	3
43	104,4	1	461,1	69,6	2
44	94,2	1	304,7	71,1	3
45	121,2	1	940,8	63,6	2
46	136,7	1	nd	40,5	2
47	12,1	3	24,1	86,3	4
48	9,4	1	115,5	69,5	2
49	82,2	1	nd	71,6	2
50	149,7	1	940,0	45,8	2*
51	1,5	2	0,6	87,5	6
52	6,1	1	5,6	73,2	2
53	21,6	2	24,3	106,6	2
54	5,3	2	6,2	81,1	4
55	11,2	2	2,5	82,9	2
56	3,8	1	54,0	66,6	2
57	25,1	1	323,4	36,5	2
58	7,2	1	258,3	62,1	2
59	59,0	1	241,9	39,5	2
60	35,9	1	299,1	74,2	2
61	2,3	1	3,6	83,2	4

(continuação)

Ex°	Ligaçāo a AR K _i (nM)	n	C2C12	C2C12	n
			EC ₅₀ (nM)	% de Eficácia	
62	110,2	1	368,8	56,1	4
63	39,3	2	66,9	112,8	2
64	14,5	1	9,3	89,3	4
65	58,4	1	40,5	87,3	1
66	6,9	1	19,2	79,8	2
67	6,2	1	18,6	96,9	1
68	46,2	1	40,8	98,0	2
69	34,1	11	213,0	63,3	3
70	10,0	1	39,8	63,9	3
71	82,5	1	401,8	40,7	3
72	152,9	1	685,5	66,4	4
73	52,1	1	226,7	54,7	3
74	858,8	1	764,1	22,6	3
75	6,2	1	18,6	96,9	1
76	477,7	1	1709,8	58,1	2*
77	102,7	1	1195,8	74,9	2
78	187,2	1	237,7	71,5	3
79	28,2	1	16,4	85,7	2
80	98,0	1	108,2	59,9	2
81	11,3	2	94,0	81,9	2
82	6,1	1	37,1	87,3	2
83	29,5	1	85,1	93,1	2
84	19,7	1	nd	32,9	2
85	4,6	1	3,8	79,8	4
86	2,6	1	36,3	93,9	4

(continuação)

Exº	Ligaçāo a AR K _i (nM)	n	C2C12	C2C12	n
			EC ₅₀ (nM)	% de Eficácia	
87	17,7	1	nd	10,6	3
88	4,4	1	24,3	96,1	4
89	3,3	1	1,9	78,5	2
90	30,5	1	123,0	67,6	2
91	11,8	1	97,1	86,9	2
92	4,1	1	3,0	73,4	2
93	6,8	1	5,0	82,4	2
94	38,3	1	41,0	100,6	2
95	12,4	2	18,3	79,6	4
96	14,7	2	122,6	88,0	4
97	4,6	1	32,8	102,4	4
98	7,0	1	40,8	104,5	3
99	6,2	1	9,4	69,0	4
100	8,0	1	125,8	87,6	4
101	5,2	1	4,1	65,3	2
102	16,8	1	300,1	39,6	2
103	51,4	1	293,5	32,8	2
104	22,5	2	555,4	71,6	2
105	7,7	1	30,7	97,5	2
106	8,2	1	2,3	82,1	2
107	3,1	1	0,5	86,2	2
108	57,3	1	717,6	58,4	2
109	15,9	1	2,3	76,9	2
110	4,8	1	1,8	110,5	4
111	127,2	1	55,2	110,7	4

(continuação)

Exº	Ligaçāo a AR K _i (nM)	n	C2C12	C2C12	n
			EC ₅₀ (nM)	% de Eficácia	
112	12,7	1	27,2	100,8	4
113	21,4	1	35,8	97,7	4
114	20,8	1	98,7	118,0	5
115	3,2	1	4,3	74,7	2
116	3,4	1	2,7	78,3	2
117	4,5	1	12,0	76,7	2
118	5,9	1	31,7	124,3	4
119	7,3	1	34,2	99,1	2
120	7,0	1	51,4	100,6	2
121	2,9	1	6,2	109,7	2
122	1,9	2	43,1	96,8	8
123	1,0	2	1,8	87,0	8
124	195,5	1	1106,1	49,9	2
125	55,1	1	68,5	75,8	6
126	19,0	1	31,3	87,0	4
127	10,4	1	21,0	72,2	3
128	43,0	1	235,9	72,5	3
129	196,3	1	73,6	65,5	7
130	13,6	1	5,0	85,6	2
131	118,2	1	65,2	91,4	2
132	7,4	1	5,4	83,9	2
133	4,6	1	7,5	66,4	5
134	380,4	1	364,5	37,6	2
135	20,4	1	62,3	66,0	2
136	13,8	1	0,7	90,4	2
137	16,2	1	17,5	79,4	4

(continuação)

Exº	Ligaçāo a AR K _i (nM)	n	C2C12	C2C12	n
			EC ₅₀ (nM)	% de Eficácia	
138	47,3	1	31,1	86,8	6
139	34,9	1	19,4	96,9	4
140	29,0	1	44,0	74,6	2
141	10,0	1	41,0	101,9	2
142	31,8	1	23,7	61,8	4
143	361,7	1	351,0	80,3	2
144	737,1	1	274,6	41,4	2
145	1395,6	1	2051,9	46,6	2
146	12,7	1	15,5	86,8	2
147	29,2	1	79,7	101,6	2
148	7,3	1	23,8	86,7	6
149	18,0	1	17,6	91,4	4
150	19,6	1	98,8	91,3	2
151	12,4	1	30,4	85,6	2
152	208,3	1	409,2	61,1	2
153	7,8	1	19,2	93,3	4
154	2,2	1	4,4	118,8	3
155	13,5	1	109,1	54,8	3
156	10,8	1	30,5	79,8	5
157	5,2	1	3,0	72,3	2
158	3,1	1	4,5	124,2	2
159	34,4	1	35,8	80,9	2
160	19,8	1	6,3	89,5	2
161	6,8	1	3,1	95,7	2
162	8,6	1	9,2	81,7	2
163	12,7	1	37,3	75,2	2

(continuação)

Exº	Ligaçāo a AR Ki (nM)	n	C2C12 EC ₅₀ (nM)	C2C12 % de Eficácia	n
164	42,3	1	1234,1	41,8	2
165	14,2	1	15,3	74,6	2
166	5,3	2	6,2	81,1	4
167	7,8	1	13,7	82,4	2
168	37,0	1	279,8	56,7	2
169	8,3	1	6,5	76,8	2
170	5,9	1	22,4	67,2	2
171	8,2	1	410,7	63,5	2
172	29,7	1	nd	13,8	2
173	9,3	1	112,0	72,3	
174	7,1	1	88,0	65,2	
175	3,2	1	11,2	80,2	2
176	7,8	1	46,0	61,5	2
177	3,8	1	102,3	75,2	2
178	5,9	1	11,5	81,8	3
179	14,6	1	24,1	113,8	2
180	4,6	1	2,2	97,0	4
181	34,6	1	87,8	93,5	6
182	28,4	1	150,5	88,7	6
183	4,3	2	0,7	95,3	4
184	2,8	1	27,3	78,9	6
185	23,3	1	76,0	77,5	4
186	7,1	2	17,4	102,9	6
187	2,3	1	2,4	77,8	2
188	952,1	2	793,8	82,4	8
189	8,3	1	1,7	52,9	2

(continuação)

Ex°	Ligaçāo a AR K _i (nM)	n	C2C12	C2C12	n
			EC ₅₀ (nM)	% de Eficácia	
190	6,7	1	2,2	86,0	2
191	3,3	1	1,2	91,2	2
192	2,6	1	7,7	66,5	2
193	4,3	1	7,9	92,7	6
194	1,3	1	2,0	95,5	4
195	4,3	1	2,7	96,5	2
196	16,1	1	15,3	95,2	4
197	3,2	1	26,8	146,9	2
198	4,2	1	11,0	102,1	4
199	6,6	1	1,8	83,6	4
200	2,8	1	8,1	112,1	4
201	2,9	1	5,0	79,9	4
202	4,7	1	1,5	90,5	6
203	12,3	1	5,0	73,1	2
204	6,8	1	20,2	90,8	2
205	3,0	1	0,5	88,4	6
206	99,2	2	206,4	96,1	4
207	41,6	2	11,6	93,3	4
208	21,1	1	3,8	96,3	4
209	7,8	1	1,1	95,7	4
210	15,5	1	17,6	71,2	2
211	43,7	1	86,7	88,4	4
212	16,7	1	7,8	90,4	2
213	3,2	2	40,2	95,4	7

"Ex°" = Exemplo Número
 "nd" = não determinado
 "n" = número de ensaios utilizado para calcular os valores médios
 *AR EC₅₀ n=1

Dados *in vivo* sobre exemplos seleccionados:

Tabela II

Exemplo	Dose (mg/kg/d), via	% de Eficácia em relação ao controlo (ANOVA, p<0,05)
126	3, p.o.	241 %
133	3, p.o.	306 %
150	3, p.o.	106 %
151	3, p.o.	165 %
154	30, p.o.	180 %
156	3	211 %
161	10, p.o. 10, s.c.	53 % 160 %
183	10, p.o. 10, s.c.	170 % 246 %
184	10, p.o. 10, s.c.	67 % 47 %
186	3, p.o. 10, s.c.	74 % 140 %
194	3, p.o.	98 %
201	3, p.o.	58 %
205	3, p.o.	97 %
209	10, s.c.	34 %
213	10, p.o.	95 %

As vesículas seminais e/ou a próstata não mostraram qualquer alteração ponderal estatisticamente significativa em comparação com as do grupo de ratinhos castrados tratados apenas com veículo, para os Exemplos listados na Tabela II.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

<110> Eli Lilly and Company

<120> Derivados de Tetra-hidrocarbazole Úteis a Título de Moduladores de Receptor de Androgénio

<130> X-16663

<160> 3

<170> Patente na versão 3.3

<210> 1

<211> 15

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> Construção Sintética

<400> 1

ggttcttgga gtact 15

<210> 2

<211> 15

<212> AND

<213> Artificial

<220>

<223> Construção Sintética

<400> 2

tgtacaggat gttct 15

<210> 3

<211> 15

<212> AND

<213> Artificial

<220>

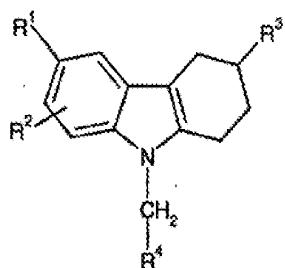
<223> Construção Sintética

<400> 3

tgtacaggat gttct 15

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto com a fórmula:



Fórmula I

na qual,

R^1 represente hidrogénio, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4), halo-alcoxilo (C_1-C_4), SCH_3 , $C(=S)NH_2$, $CH=NOCH_3$, $CH=NOCH_2CH_3$, $C(NOCH_3)CH_3$, $C(NOCH_2CH_3)CH_3$, $CH=NOH$, COR^{1a} , OR^{1b} , SO_2R^{1c} , $NHCOR^{1d}$, ou um grupo heteroarilo com 5 a 6 membros substituído opcionalmente com 1 ou com 2 substituintes seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, ciano, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), halo, halo-alquilo (C_1-C_4), ou halo-alcoxilo (C_1-C_4);

R^{1a} represente hidrogénio, amino, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), ou halo-alquilo (C_1-C_4);

R^{1b} represente alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, ou ciclopropilmetilo;

R^{1c} represente amino ou alquilo (C_1-C_4);

R^{1d} represente alcoxilo (C_1-C_4);

R^2 represente hidrogénio, halo, alquilo (C_1-C_4), ou alcoxilo (C_1-C_4), ou R^1 e R^2 formem em conjunto um grupo com a fórmula



R^3 represente $NHCOR^{3a}$ ou $NHSO_2R^{3b}$;

R^{3a} e R^{3b} representem, cada um deles independentemente, em cada ocorrência, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, NH-alquilamina (C_1-C_4), N,N-dialquil (C_1-C_6) amina, ou $N(CH_3)OCH_3$; e

R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4), halo-alcoxilo (C_1-C_4), NH-alquilamina (C_1-C_4), N,N-dialquil (C_1-C_6) amina, $NHSO_2CH_3$, ou $COOCH_3$; ou um grupo heteroarilo com 5 ou 6 membros substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados independentemente de entre o conjunto constituído por amino, alquilo (C_1-C_4), halo, ou hidroxilo, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

2. O composto ou sal de acordo com a Reivindicação 1, em que R¹ represente ciano, halo, alquilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, COR^{1a}, OR^{1b}, SO₂R^{1c}, NHCOR^{1d}, ou um grupo heteroarilo com 5 ou 6 membros substituído opcionalmente com 1 ou com 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, ciano, alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄), halo, halo-alquilo (C₁-C₄), ou halo-alcoxilo (C₁-C₄).

3. O composto ou sal de acordo com a Reivindicação 2, em que R¹ represente ciano, halo, alquilo (C₁-C₄), CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, C=OR^{1a} em que R^{1a} represente hidrogénio, hidroxilo, metilo, metoxilo, etoxilo, amino, ou trifluorometilo; OR^{1b} em que R^{1b} represente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ou ciclopropilmetilo; SO₂R^{1c} em que R^{1c} represente metilo ou etilo; NHCOR^{1d} em que R^{1d} represente metoxilo ou etoxilo; ou um grupo heteroarilo com 5 ou 6 membros substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionado de entre o conjunto constituído por furanilo, tiofenilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, pirazinlilo, e triazinilo, cada um deles substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, ciano,

alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), halo, halo-alquilo (C_1-C_4), ou halo-alcoxilo (C_1-C_4).

4. O composto ou sal de acordo com a Reivindicação 3, em que R^1 represente ciano, bromo, cloro, fluoro, metilo, CF_3 , OCF_3 , CHF_2 , $OCHF_2$, $CH=NOCH_3$, $CH=NOCH_2CH_3$, $C(NOCH_3)CH_3$, $C(NOCH_2CH_3)CH_3$, COR^{1a} , em que R^{1a} represente hidrogénio, hidroxilo, metilo, metoxilo, etoxilo, amino, ou trifluorometilo; OR^{1b} em que R^{1b} represente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ou ciclopropilmetilo; SO_2R^{1c} em que R^{1c} represente metilo ou etilo; $NHCOR^{1d}$ em que R^{1d} represente metoxilo ou etoxilo; ou um grupo heteroarilo com 5 ou 6 membros, seleccionado de entre o conjunto constituído por tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, pirodinilo, piradazinilo, pirimidinilo, todos eles substituídos opcionalmente com um primeiro substituinte seleccionado de entre o conjunto constituído por ciano, amino, alquilo (C_1-C_4), ou halo, e um segundo substituinte que seja alquilo (C_1-C_4).

5. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-4, em que R^2 represente hidrogénio, metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxilo, etoxilo, fluoro, bromo, cloro, ou R^1 e R^2 formem em conjunto um grupo com a fórmula:



6. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-5, em que R^3 represente $NHCOR^{3a}$ em que R^{3a} represente em cada ocorrência metilo, etilo, isopropilo, $CH(C_2H_5)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CF_3 , metoxilo, etoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, $NH(CH_3)$, ou $N(CH_3)_2$; ou R^3 represente $NHSO_2R^{3b}$, em que R^{3b} represente em cada ocorrência ciclopropilo, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, ou $N(CH_3)OCH_3$.

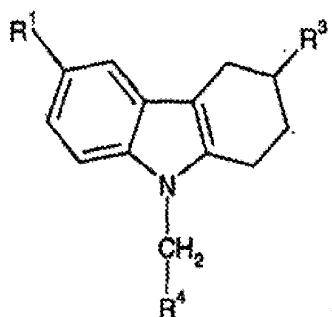
7. O composto ou sal de acordo com a Reivindicação 6, em que R^3 represente $NHCOR^{3a}$, em que R^{3a} represente isopropilo.

8. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-7, em que R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, metilo, metoxilo, CF_3 , OCF_3 , CHF_2 , $OCHF_2$, $NH(CH_3)$, $NH(C_2H_5)$, $N(CH_3)_2$, $NHSO_2CH_3$, ou $COOCH_3$; ou um grupo heteroarilo com 5 ou 6 membros substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionado de entre o conjunto constituído por furanilo, tiofenilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, pirazinlilo, e triazinilo, cada um deles substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, alquilo (C_1-C_4) ou halo.

9. O composto ou sal de acordo com a Reivindicação 8, em que R⁴ represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, metilo, metoxilo, CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, NH(CH₃), NH(C₂H₅), N(CH₃)₂, NSO₂CH₃, ou COOCH₃; ou um grupo heteroarilo com 5 a 6 membros seleccionados de entre o conjunto constituído por tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, ou pirazinilo, cada um deles substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, alquilo (C₁-C₄) ou halo.

10. O composto ou sal de acordo com a Reivindicação 9, em que R⁴ represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, metilo, metoxilo, CF₃, OCF₃, CHF₂, OCHF₂, NH(CH₃), NH(C₂H₅), N(CH₃)₂, NSO₂CH₃, ou COOCH₃; ou um grupo heteroarilo com 5 a 6 membros seleccionados de entre o conjunto constituído por tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, ou pirazinilo, cada um deles substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, metilo, fluoro, ou cloro.

11. Um composto de acordo com a Reivindicação 1, com a fórmula



Fórmula I(a)

na qual,

R^1 represente ciano, halo, alcoxilo (C_1-C_4), haloalcoxilo (C_1-C_4), $CH=NOCH_3$, $CH=NOCH_2CH_3$, $C(NOCH_3)CH_3$, $C(NOCH_2CH_3)CH_3$, ou COH;

R^3 represente $NHCOR^{3a}$;

R^{3a} represente alquilo (C_1-C_6), alcoxilo (C_1-C_6), ciclopropilo, ciclobutilo, NH-alquil(C_1-C_4)amina, ou N,N -dialquil(C_1-C_6)amina; e

R^4 represente um grupo heteroarílico com 5 ou com 6 membros substituído opcionalmente com 1 ou com 2 substituintes independentemente selecionados de entre o conjunto constituído por amino, alquilo (C_1-C_4), ou halo, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

12. Um composto ou sal de acordo com a Reivindicação 11, em que R^1 represente ciano, fluoro, bromo, cloro, metoxilo, OCF_3 , $OCHF_2$, $CH=NOCH_3$, $CH=NOCH_2CH_3$, $C(NOCH_3)CH_3$, $C(NOCH_2CH_3)CH_3$, ou COH.

13. O composto de acordo com a Reivindicação 12, no qual R¹ represente ciano, fluoro, bromo, cloro, metoxilo, OCF₃, CH=NOCH₃, ou COH.

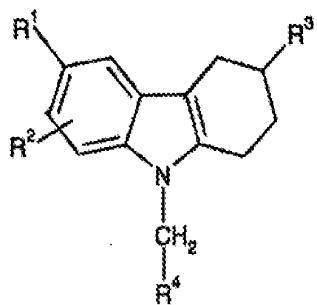
14. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das Reivindicações 11-13, no qual R³ represente NHCOR^{3a}, em que R^{3a} represente isopropilo, metoxilo, ciclopropilo, N(CH₃)₂.

15. O composto ou sal de acordo com a Reivindicação 14, em que R represente NHCOR^{3a} e em que R^{3a} represente isopropilo.

16. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das Reivindicações 11-15, em que R⁴ represente um grupo heteroarilo com 5 a 6 membros seleccionado de entre o conjunto constituído por tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, ou pirazinilo, qualquer um deles substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, alquilo (C₁-C₄), ou halo.

17. O composto ou sal de acordo com a Reivindicação 16, em que R⁴ represente um grupo heteroarilo com 5 a 6 membros seleccionado de entre o conjunto constituído por tiofenilo, tiazolilo, piridinilo, ou pirazinilo, qualquer um deles substituído opcionalmente com um substituinte seleccionado de entre o conjunto constituído por amino, metilo, cloro, ou fluoro.

18. Um composto de acordo com a Reivindicação 1,
com a fórmula



Fórmula I(b)

na qual,

R^1 represente hidrogénio, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4), halo-alcoxilo (C_1-C_4), $C(=S)NH_2$, $CH=NOCH_3$, $CH=NOH$, COR^{1a} , OR^{1b} , SO_2R^{1c} , $NHCOR^{1d}$;

R^{1a} represente hidrogénio, amino, hidroxilo, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), ou halo-alquilo (C_1-C_4);

R^{1b} represente alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo, ou ciclopropilmetilo;

R^{1c} represente alquilo (C_1-C_4);

R^{1d} represente alcoxilo (C_1-C_4);

R^2 represente hidrogénio, halo, alquilo (C_1-C_4),

ou alcoxilo (C_1-C_4), ou R^1 e R^2 em conjunto representem um grupo com a fórmula



R^3 represente $NHCOR^{3a}$ ou $NHSO_2R^{3b}$;

R^{3a} e R^{3b} representam independentemente em cada uma das suas ocorrências alquilo (C_1-C_6), halo-alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, NH-alquil(C_1-C_4)amina, N,N -dialquil(C_1-C_6)amina, ou $N(CH_3)OCH_3$; e

R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4), halo-alcoxilo (C_1-C_4), NH-alquil(C_1-C_4)amina, N,N -dialquil(C_1-C_6)amina, $NHSO_2CH_3$, ou $COOCH_3$.

19. O composto ou sal de acordo com a Reivindicação 18, em que R^1 represente hidroxilo, ciano, fluoro, cloro, bromo, nitro, metilo, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, $CH=NOCH_3$, $CH=NOCH_2CH_3$, $C(NOCH_3)CH_3$, $C(NOCH_2CH_3)CH_3$, COR^{1a} , OR^{1b} , SO_2R^{1c} , ou $NHCOR^{1d}$.

20. O composto ou sal de acordo com a Reivindi-

cação 19, em que R¹ represente ciano, fluoro, cloro, bromo, metilo, CF₃, CHF₂, OCF₃, OCHF₂, CH=NOCH₃, CH=NOCH₂CH₃, C(NOCH₃)CH₃, C(NOCH₂CH₃)CH₃, COR^{1a}, em que R^{1a} represente hidrogénio, hidroxilo, amino, metilo, metoxilo, etoxilo, ou CF₃; OR^{1b}, em que R^{1b} represente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ou ciclopropilmetilo; SO₂R^{1c} em que R^{1c} represente metilo; ou NHCOR^{1d} em que R^{1d} represente metoxilo ou etoxilo.

21. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das Reivindicações 18-20, em que R² represente hidrogénio, bromo, cloro, fluoro, metilo, ou metoxilo, ou R¹ e R² representem em conjunto um grupo com a fórmula



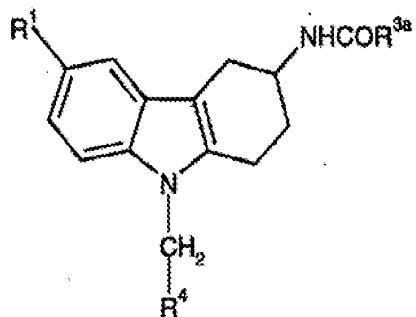
22. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 18-21, em que R³ represente NHCOR^{3a}, em que R^{3a} represente em cada uma das suas ocorrências metilo, etilo, isopropilo, CH(C₂H₅)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CF₃, metoxilo, etoxilo, ciclopropilo, ciclobutilo, NH(CH₃), ou N(CH₃)₂; ou R³ represente NHSO₂R^{3b}, em que R^{3b} represente em cada uma das suas ocorrências ciclopropilo, NH(CH₃), N(CH₃)₂, ou N(CH₃)OCH₃.

23. O composto ou sal de acordo com a Reivindicação 22, em que R³ represente NHCOR^{3a}, em que R^{3a} represente isopropilo.

24. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das Reivindicações 18-23, em que R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com um primeiro substituinte seleccionado de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, bromo, cloro, fluoro, nitro, metilo, metoxilo, CF_3 , CHF_2 , OCF_3 , $OCHF_2$, $NH(C_2H_5)$, $N(CH_3)_2$, $NHSO_2CH_3$, ou $COOCH_3$ e um segundo substituinte seleccionado de entre o conjunto constituído por bromo, cloro, fluoro, ou metilo.

25. O composto ou sal de acordo com a Reivindicação 24, em que R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com um substituinte seleccionado de entre o conjunto constituído por ciano, bromo, cloro, fluoro, metilo, ou metoxilo.

26. Um composto de acordo com a Reivindicação 1, com a fórmula



Fórmula I(c)

na qual,

R^1 represente um grupo heteroarilo com 5 a 6

membros substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, alquilo (C_1-C_4), ou halo;

R^{3a} represente alquilo (C_1-C_6), halo-alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, NH-alquil (C_1-C_4) amina, N,N-dialquil (C_1-C_6) amina, ou $N(CH_3)OCH_3$; e

R^4 represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C_1-C_4), alcoxilo (C_1-C_4), halo-alquilo (C_1-C_4), halo-alcoxilo (C_1-C_4), NH-alquil (C_1-C_4) amina, N,N-dialquil (C_1-C_6) amina, $NHSO_2CH_3$, ou $COOCH_3$; ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

27. Um composto ou sal de acordo com a Reivindicação 26, em que R^1 represente um heteroarilo com 5 a 6 membros seleccionados de entre o conjunto constituído por tiazolilo, tiadiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piradazinilo, pirimidinilo, cada um dos quais substituído opcionalmente com um primeiro substituinte seleccionado de entre o conjunto constituído por amino, metilo, ou fluoro, e um segundo substituinte que seja metilo.

28. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das Reivindicações 26-27, em que R^{3a} represente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ou ciclobutilo.

29. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das Reivindicações 26-27, em que R⁴ represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por amino, hidroxilo, ciano, halo, nitro, alquilo (C₁-C₄), alcoxilo (C₁-C₄), halo-alquilo (C₁-C₄), halo-alcoxilo (C₁-C₄), NH-alquil (C₁-C₄) amina, N,N-dialquil-(C₁-C₆) amina, NHSO₂CH₃, ou COOCH₃.

30. O composto ou sal de acordo com a Reivindicação 30, em que R⁴ represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com 1 ou 2 substituintes independentemente seleccionados de entre o conjunto constituído por ciano, halo, alquilo (C₁-C₄) ou alcoxilo (C₁-C₄).

31. O composto ou sal de acordo com a Reivindicação 30, em que R⁴ represente um grupo fenilo substituído opcionalmente com um substituinte seleccionado de entre o conjunto constituído por ciano, fluoro, metilo, ou metoxilo.

32. Um composto de acordo com a Reivindicação 1, seleccionado de entre o conjunto constituído por (S)-IN-(6-ciaano-9-(3-fluorobenzil)-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il)isobutiramida, (R)-[6-(1-metoxi-imino-metil)-9-piridin-2-ilmetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-3-il]-amida do ácido ciclopropanocarboxílico, ou [6-(1-metoxi-imino-metil)-9-piridin-2-ilmetil-2,3,4,9-tetra-hidro-1H-carbazol-

3-il]-amida do ácido (*R*)-ciclopropanocarboxílico, ou um seu sal aceitável do ponto de vista farmacêutico.

33. Uma composição farmacêutica que inclua a título de ingrediente activo um composto ou sal de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-32, em combinação com um veículo, diluente ou excipiente aceitável do ponto de vista farmacêutico.

34. Um composto ou sal de acordo com a Reivindicação 1, para utilização em terapia.

35. Um composto ou sal de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-32, para utilização no tratamento de diminuição da massa ou força muscular, da fragilidade, do hipogonadismo, da osteoporose, da osteopenia, da diminuição da massa ou da densidade óssea (tal como ocorre independentemente em resultado da terapia de privação de androgénio), de fracturas ósseas, da sarcopenia, do Declínio Funcional Relacionado com o Envelhecimento (ARFD), da libido diminuída, da disfunção sexual masculina ou feminina, da disfunção erétil, da depressão, do cancro da próstata, da diminuição da capacidade cognitiva, ou da letargia.